

221 Anaesthesiologie und Intensivmedizin Anaesthesiology and Intensive Care Medicine

vormals „Anaesthesiologie und Wiederbelebung“
begründet von R. Frey, F. Kern und O. Mayrhofer

Herausgeber:

H. Bergmann, Linz (Schriftleiter)

J. B. Brückner, Berlin · M. Gemperle, Genève

W. F. Henschel, Bremen · O. Mayrhofer, Wien

K. Meßmer, München · K. Peter, München

N. Roewer

Herz und Kreislauf bei maligner Hyperthermie

Mit einem Geleitwort von J. Schulte am Esch

Mit 79 Abbildungen und 35 Tabellen



Springer-Verlag

Berlin Heidelberg New York

London Paris Tokyo

Hong Kong Barcelona

Budapest

Priv.-Doz. Dr. med. N. Roewer
Abteilung für Anästhesiologie
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf,
Martinistraße 52,
W-2000 Hamburg 20, BRD

ISBN-13:978-3-540-54928-4

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme
Roewer, N.: Herz und Kreislauf bei maligner Hyperthermie / N. Roewer. –
Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo; Hong Kong; Barcelona;
Budapest: Springer, 1992
(Anaesthesiologie und Intensivmedizin; 221)
ISBN-13:978-3-540-54928-4 e-ISBN-13:978-3-642-77163-7
DOI: 10.1007/978-3-642-77163-7

NE: GT

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1992

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

19/3130-543210 – Gedruckt auf säurefreiem Papier

Geleitwort

Zwei Jahrzehnte nach der Erstbeschreibung der malignen Hyperthermie (MH) 1960 als speziellem Krankheitsbild mit einem eigenen pathogenetischen Prinzip waren notwendig, um die Diagnostik der fulminanten MH-Krise und deren Soforttherapie mit Dantrolen Bestandteil des Grundwissens eines jeden Anästhesisten werden zu lassen. Während der letzten 10 Jahre setzten sich die verschiedensten Untersucherguppen mit den epidemiologischen Zusammenhängen, mit molekulargenetischen Untersuchungen und mit den Möglichkeiten zur Identifizierung der MH-Veranlagung sowie der pathogenetischen Klärung abortiver MH-Formen auseinander.

Entgegen der Auffassung der letzten 30 Jahre, daß die MH überwiegend auf einer Abnormität der quergestreiften Skelettmuskulatur beruht, muß nach neuen Befunden – und nicht zuletzt bezüglich des Herz-/Kreislaufsystems – aus den Ergebnissen der hier vorgelegten Untersuchungen meines langjährigen Mitarbeiters und Oberarztes Herrn *Priv. Doz. Dr. N. Roewer* eine zusätzliche Beteiligung anderer Organe und Zellsysteme als sehr wahrscheinlich angenommen werden.

Die hier vorgelegten experimentellen Untersuchungen am MH-suszeptiblen Schwein und deren überraschende Ergebnisse lassen aufschlußreiche Aussagen über Kontraktilität, elektrophysiologische Abläufe und adrenerge Ansprechbarkeit des Myokards sowie über Wirkungen von Succinylcholin, Halothan und Koffein am Myokard zu und geben histologische, histochemische und praeexistente pathomorphologische Veränderungen in der MH-Krise wieder.

Diese Nachweise einer primären Beteiligung des Herzens in der MH-Krise, aber auch Ergebnisse anderer Untersuchungen aus unserer Arbeitsgruppe das zentrale Nervensystem sowie Blutzellen bei der MH betreffend, legen einen systemisch-genetischen Defekt in sämtlichen Körperzellen nahe. Bei dem heutigen Kenntnisstand kann nach unserer Ansicht festgestellt werden, daß die Disposition zur MH als Systemerkrankung aufzufassen ist.

VI Geleitwort

Ich wünsche der vorliegenden Monographie die ihr gebührende Verbreitung bei allen an der MH Interessierten, dem praktisch tätigen Kliniker wie dem wissenschaftlich engagierten Forscher betroffener Fachgebiete. Möge sie zum tieferen Verständnis dieser wohl facettenreichsten Erkrankung, die durch anästhesiologische Tätigkeit ausgelöst werden kann und deren Aufklärung für Anästhesisten eine besondere Herausforderung bleibt, beitragen.

Hamburg, im März 1992

J. Schulte am Esch

Vorwort

Nachdem 1966 in England die Auslösung des Hyperthermiesyndroms durch Anästhetika erstmalig bei Schweinen beobachtet worden war, wurde Mitte der 80er Jahre das für die Erforschung der malignen Hyperthermie (MH) so wichtige tierexperimentelle MH-Modell auch in Hamburg aufgebaut, um schwerpunktmäßig die Herz-Kreislauffunktion bei MH zu untersuchen und die Frage nach einer Primäraffektion von Herz und zentralem Nervensystem bei MH schlüssig beantworten zu können. Neben den In-vivo-Untersuchungen an MH-suszeptiblen Schweinen wurden in enger Zusammenarbeit mit verschiedenen Instituten unserer Klinik sowie mit der Universität Göttingen auch In-vitro-Experimente durchgeführt, da die komplexe Fragestellung verschiedene methodische Ansätze erforderlich machte. In diesem Zusammenhang danke ich Herrn *Prof. Dr. E. Rumberger* und Herrn *Prof. Dr. U. Peiper* (Abteilung für Vegetative Physiologie des Physiologischen Instituts, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg), Herrn *Prof. Dr. H. Scholz* und Herrn *Prof. Dr. W. Schmitz* (Pharmakologisches Institut, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg) sowie Herrn *Prof. Dr. K. Püschel* (Institut für Rechtsmedizin, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg) für die effektive und vertrauensvolle Kooperation. Herrn *Priv. Doz. Dr. A. Bardosi* (Abteilung für Neuropathologie des Pathologischen Instituts, Universität Göttingen) bin ich zu großem Dank verpflichtet. Seine umfangreiche Unterstützung bei der Aufarbeitung der Gewebeproben und seine intensive Mitwirkung bei der Auswertung bzw. Beurteilung der mikromorphologischen Befunde waren für die Realisierung der histologischen und enzym-histochemischen Untersuchungen von besonderem Wert. Nicht zuletzt geht mein Dank an meine Kollegen Herrn *Dr. J. Scholz* und Herrn *A. Dziadzka*, die Doktorandinnen und Doktoranden Frau *U. Rum*, Herrn *M. Gittermann* und Herrn *E. Kraas* sowie an die medizinisch-technischen Assistentinnen Frau *K. Anders*, Frau *M. Pedersen* und Frau *B. Wieloch-Schwengler*, die durch ihr Mitwirken zum Gelingen der Experimente beigetragen haben.

Hamburg, im Februar 1992

N. Roewer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition der malignen Hyperthermie	1
1.2	Disposition, Triggerung und Pathogenese	3
1.3	Klinische Symptomatik und Therapie	4
1.4	Identifikation von Anlageträgern	6
1.5	Epidemiologische Aspekte	8
1.6	Experimentelle MH-Forschung	8
1.7	Anästhesieunabhängige MH-Formen	11
1.8	Spezielle Problemstellung	12
1.9	Zielsetzung der Untersuchungen	14
2	In-vivo-Untersuchungen	16
2.1	Material und Methode	16
2.1.1	Versuchstiere	17
2.1.2	Narkose, Beatmung und Volumenbilanzierung	18
2.1.3	Präparationen und Katheterisierungen	19
2.1.4	Messung der hämodynamischen Parameter	24
2.1.5	Messung der Laborparameter	26
2.1.6	Ablauf der Untersuchungen	27
2.1.7	Auswertung, Berechnung und Statistik	27
2.1.8	Kritik der Methoden	33
2.2	Ergebnisse	36
2.2.1	Ergebnisse an nichtthorakotomierten Schweinen (<i>Versuchsreihe 1</i>)	36
2.2.2	Ergebnisse an thorakotomierten Schweinen (<i>Versuchsreihe 2</i>)	51
3	In-vitro-Untersuchungen	85
3.1	Material und Methode	85
3.1.1	Versuchstiere und Organentnahme	85
3.1.2	Messung der Kontraktionskraft des Herzens	85
3.1.3	Messung elektrophysiologischer Parameter des Herzens	87

X Inhaltsverzeichnis

3.1.4	Statistische Auswertung	88
3.2	Ergebnisse	89
3.2.1	Wirkung von <i>Halothan</i> auf die Kontraktionskraft des Herzens	89
3.2.2	Wirkung von <i>Koffein</i> auf die Kontraktionskraft des Herzens	91
3.2.3	Wirkung von <i>Succinylcholin</i> auf die Kontraktionskraft des Herzens	95
3.2.4	Wirkung von <i>Phenylephrin</i> auf die Kontraktionskraft des Herzens	98
3.2.5	Wirkung von <i>Phenylephrin</i> in <i>Anwesenheit</i> von <i>Succinylcholin</i> auf die Kontraktionskraft des Herzens ..	98
3.2.6	Wirkung von <i>Isoprenalin</i> auf die Kontraktionskraft des Herzens	98
3.2.7	Wirkung von <i>Isoprenalin</i> in <i>Anwesenheit</i> von <i>Succinylcholin</i> auf die Kontraktionskraft des Herzens ..	102
3.2.8	Transmembranäre Aktionspotentiale des Herzens in An- und Abwesenheit von <i>Halothan</i>	103
3.2.9	Wirkung von <i>Koffein</i> auf transmembranäre Aktionspotentiale des Herzens in <i>Anwesenheit</i> von <i>Halothan</i>	107
4	Histologische und histochemische Untersuchungen	109
4.1	Material und Methode	109
4.1.1	Versuchstiere, Gruppeneinteilung und Versuchsablauf ..	109
4.1.2	Entnahme des Muskelgewebes	110
4.1.3	Vorbereitung des Gewebes zur histologischen und enzymhistochemischen Untersuchung	110
4.1.4	Vorbereitung des Gewebes zur elektronenmikroskopischen Untersuchung	111
4.1.5	Histologische Färbungen der Skelettmuskulatur	111
4.1.6	Enzymhistochemie der Skelettmuskulatur	112
4.1.7	Histologische Färbungen und enzymchemische Reaktionen der Herzmuskulatur	115
4.2	Ergebnisse	116
4.2.1	Skelettmuskulatur	116
4.2.2	Herzmuskulatur	130
5	Diskussion	139
5.1	In-vivo-Untersuchungen	139
5.1.1	Wirkungen von <i>Halothan</i> an nMHS-Schweinen	139
5.1.2	Wirkungen von <i>Halothan</i> an MHS-Schweinen (Hyperthermiekrise)	146
5.2	In-vitro-Untersuchungen	168

5.2.1	Adrenerge Ansprechbarkeit des Myokards	168
5.2.2	Wirkung von Succinylcholin auf Inotropie und adrenerge Ansprechbarkeit des Myokards	171
5.2.3	Mechanische und elektrophysiologische Wirkungen von Halothan und Koffein am Myokard	173
5.3	Histologische und histochemische Untersuchungen	176
5.3.1	Präexistente pathomorphologische Veränderungen	176
5.3.2	Pathomorphologische Veränderungen in der frühen und späten MH-Krise	178
5.4	Klinische Bedeutung der tierexperimentellen Befunde ..	183
5.4.1	Bereich der Anästhesie und Chirurgie	183
5.4.2	Bereich anderer Fachrichtungen	189
6	Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	193
7	Angewandte Geräte und Pharmaka	198
	Literatur	201
	Tabellarischer Anhang	225