

## Bedingte Narkosefähigkeit bei Patienten mit erblichen Muskelerkrankungen\* \*\*

Helmut Althoff

Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Köln (BRD)

Eingegangen am 1. Dezember 1972

### Problems in Anaesthesia of Patients with Hereditary Aspects of Myopathy

*Summary.* Anaesthetists are not rarely surprised by complications during anaesthesia, of which they cannot prevent death. The following results of the postmortem examination and also chemical or toxicological researches do not give any adequate aetiological and pathogenetic explanation.

In 3 cases of postmortem examination it is demonstrated, that complications can already occur in the beginning of anaesthesia, if the patient is suffering from a myopathy: for example an extreme elevation of body temperature, generalized spasmodic states of the cross-striated muscular system and also irreversible cardiac arrest and cessation of breathing.

This syndrome is called malignant hyperthermia respectively hyperpyrexia and hyper-rigidity. In most cases it occurs right after the usual dosage of halothane and succinylcholine. The proved heredity of this special form of reacting to narcotics and relaxants points to the same or resembling gene-dependent defects of molecules, as they are supposed for the aetiology of myopathies.

Also if there has not been known a manifest myopathy, the skeletal muscle should be examined by routine in those cases of fatal anaesthesia, which are characterized by hyperthermia or hyper-rigidity.

The PAS-reaction and especially Goldner's method of staining simplify the diagnostic, they can also be recommended for bioptical examinations in clinical cases of uncertain myopathy. Patients with myopathy particularly young people or infants must be regarded as only in some respects "narcotisable". It is supposed, that these patients show a changed pharmacokinetic upon narcotics and relaxants.

*Zusammenfassung.* Patienten mit einer Myopathie, besonders Jugendliche und Kinder, müssen als nur bedingt narkosefähig bezeichnet werden, da bei ihnen offenbar eine veränderte Pharmakokinetik von Narkosemitteln und Relaxantien besteht.

An Hand von 3 Obduktionsfällen wird demonstriert, daß bei Patienten, die an einer Myopathie leiden, Komplikationen schon zu Beginn einer Narkose auftreten können, z. B. extreme Erhöhung der Körpertemperatur, generalisierte Krampfstände der quergestreiften Muskulatur sowie irreversibler Herz- und Atemstillstand.

Dieses Syndrom wird als maligne Hyperthermie bzw. Hyperpyrexie und Hyper-rigidität bezeichnet, es tritt meist unmittelbar nach üblicher Dosierung von Halothan und Succinyl auf. Die nachgewiesene Erblichkeit dieser besonderen Reaktionsform auf Narkosemittel und Relaxantien spricht für gleichartige oder ähnliche Gen-abhängige Moleküldefekte, wie sie ätiologisch für Myopathien angenommen werden.

Selbst wenn klinisch vor der Narkose keine manifeste Myopathie bekannt geworden ist, sollte man routinemäßig bei der Aufklärung tödlicher Narkosezwischenfälle, die durch Hyperthermie oder Hyper-rigidität gekennzeichnet sind, Skelettmuskulatur histologisch untersuchen. Neben der PAS-Reaktion erleichtert insbesondere die Goldner-Färbung die Diagnostik. Sie wird auch für bioptische Untersuchungen bei der klinischen Absicherung der Diagnose Myopathie empfohlen.

*Key words:* Narkosezwischenfälle — Myopathie, histologischer Nachweis — Maligne Hyperthermie.

\* Herrn Prof. Dr. G. Dotzauer zum 60. Geburtstag.

\*\* Auszugsweise vorgetragen auf der 51. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin vom 26.—30. 9. 1972 in Wien.

Die Klärung tödlicher Zwischenfälle bei operativen Maßnahmen gehört zu den unangenehmsten Aufgaben der Rechtsmedizin, weil sich die Todesursache nicht immer von Ergebnissen der Obduktion, der histologischen oder chemisch-toxikologischen Untersuchungen aus befriedigend ableiten läßt.

Vor besonderen Schwierigkeiten sieht sich der Untersucher bei jenen Todesfällen, bei denen entweder der operative Eingriff klein ist und keine Komplikation erwarten läßt, oder jenen, bei denen bereits vor der eigentlichen operativen Maßnahme in der Narkoseeinleitung ein irreversibler Atem- und Herzstillstand auftritt.

Durch das sofortige Überprüfen von Narkosegeräten, Narkosemitteln bzw. -dosierungen läßt sich fast nie eine fehlerhaft durchgeführte Anaesthesie rekonstruieren und beweisen.

Erst neuere Erkenntnisse anaesthesiologischer, pharmakogenetischer und biochemischer Forschung in den letzten Jahren klärten eigenartige Narkosezwischenfälle, so auch einen von uns untersuchten Todesfall während der Narkoseeinleitung. Davon ausgehend gelang es, zwei weitere ähnliche Untersuchungsfälle aus den Jahren 1963 und 1967 zu deuten, bei denen früher das tödliche Geschehen während einer Narkose ätiologisch nur unvollständig und unbefriedigend geklärt werden konnte. Die Krankengeschichte und die Obduktionsbefunde dieser 3 Fälle seien in Stichworten wiedergegeben:

1. Fall. S. Nr. 830/63 — 8 Jahre, ♂

Anamnese: Wegen rechtsseitigen *Spitzfußes* frühkindlicher Hirnschaden diskutiert, später autopsisch nicht bestätigt. 19. 11. 1963 Operation zur Korrektur des Spitzfußes. Prämedikation wie üblich. Narkoseeinleitung: Über Maske im geschlossenen System zunächst Lachgas-Sauerstoff-Gemisch, später *Halothan* in steigender Konzentration (0,5—2%). Endotracheale Intubation: 20 mg *Succinylcholin* (Suxamethonium). Kurz danach *Atemstillstand*, „*Steifwerden*“ des ganzen Körpers. Keine Herztöne. EKG: *Kammerflimmern* (Körpertemperatur nicht verfolgt). Narkose beendet. Intensive Wiederbelebungsmaßnahmen über 1 Std erfolglos. Keine verfahrenstechnischen Fehler nachgewiesen. Biochemisch keine Anomalien bezüglich der Pseudocholinesteraseaktivität (Untersucher: Prof. Goedde). Obduktionsbefunde: Zeichen akuten Kreislaufversagens, Schleimhauthämorrhagien und blutiger Inhalt in Dünn- und Dickdarm.

2. Fall. S. Nr. 61/67 — 11 Jahre, ♂

Anamnese unauffällig. September 1966 bei Unfall Fraktur des linken Oberschenkels. Januar 1967 angeblich massive *Hämaturie* (*Myoglobinurie?*). Deshalb Cystoskopie vorgesehen. 25. 1. 1967 Cystoskopie. Prämedikation: Atropin und Atosil in üblicher Dosierung. Narkoseeinleitung: 0,25 g Epontol i.v. Kurz danach Arrhythmien. Narkose: *Halothan* (0,5—2%)—Lachgas-Sauerstoff-Gemisch. Kurz danach extreme Hyperventilation. *Carpopedalspasmen*. Therapie: Calcium und *Succinylcholin* i.v. Weiter „*Spasmen*“, *Extrasystolen*, *Tachykardie*. 30 min nach Narkosebeginn Intubation: sehr schwierig wegen *Laryngospasmus*. Beendigung der Cystoskopie; Sauerstoffbeatmung, Spontanatmung, Extubation. Danach plötzliches Aufschreien wie bei Encephalitiden, *Hyperthermie 39,6°C*, *Tachykardie 200/min*. Therapie: Infusionen, Eispackungen, Cedilanid. 60 min nach Narkosebeginn Kreislaufversagen, *Bradykardie*, Herzstillstand. Wiederbelebungsmaßnahmen erfolglos, *Hyperthermie auf 41,3°C*. Obduktionsbefunde: Anlagebedingte sog. Cephalisation der Schädelbasis. Zeichen des zentralen Todes. Folgen forciertter Wiederbelebungsmaßnahmen.

3. Fall. S. Nr. 537/71 — 4 Jahre, ♂

Anamnese: Nicht richtig laufen gelernt, nur auf Zehenspitzen. Mit 3 Jahren klinische Diagnose: *progressive Muskeldystrophie*. Operation vorgesehen: Korrektur der Spitzfußstellung. 16. 7. 1971 Operation. Prämedikation: 15 mg Dolantin, 0,35 mg Atropin. Narkoseeinleitung: *Halothan*-Lachgas-Sauerstoff-Gemisch, ohne Nebenwirkungen. Intubation: 20 mg

*Succinylcholin. Spasmen erschweren Intubation, plötzliches „Steifwerden“ (Körpertemperatur nicht verfolgt), plötzlicher Herzstillstand. Intensive Wiederbelebungsmaßnahmen erfolglos. Biochemisch keine Anomalien der Pseudocholinesteraseaktivität. Obduktionsbefunde: Typische progressive Muskeldystrophie, Zeichen akuten Kreislaufversagens, blutiger Inhalt in Magen, Dünndarm und Coecum.*

Wir danken Herrn Prof. Dr. Imhäuser und Herrn Prof. Dr. Ewerbeck, Direktoren der Orthopädischen Universitätsklinik Köln bzw. des Städtischen Kinderkrankenhauses Köln, für die Überlassung der Krankenblätter.

Bevor wir die gemeinsame Problematik dieser 3 Todesfälle erläutern, muß auf besondere Obduktionsbefunde des letzten zitierten Falles eingegangen werden.

Die bereits klinisch gesicherte Diagnose einer progressiven Muskeldystrophie wurde durch Obduktion und Histologie bestätigt. Makroskopisch war die Skelet-



Abb. 1. Progressive Muskeldystrophie, Wadenmuskulatur, PAS-Reaktion. In Auflösung befindliche Muskelfasern zeigen Aufquellung und Verbreiterung, Verlust der Quer- und Längsstreifen sowie eine stärkere Anfärbbarkeit gegenüber benachbarten, nicht dystroph veränderten Fasern

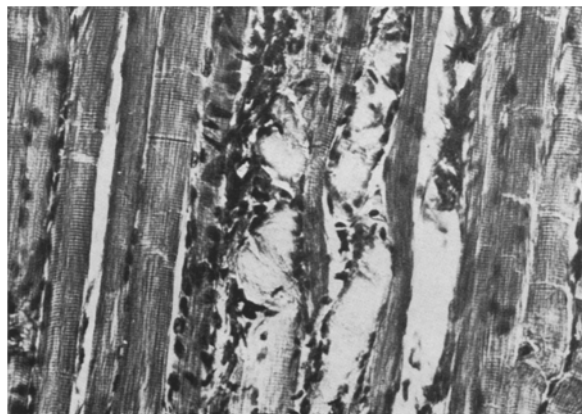


Abb. 2. Progressive Muskeldystrophie, Wadenmuskulatur, v. Gieson-Färbung. Unterschiedlich starker Auflösungsgrad der Muskelfasern, schwächere Anfärbbarkeit, Verlust der typischen Strukturen. Deutliche histiocytäre Infiltration der Randzonen

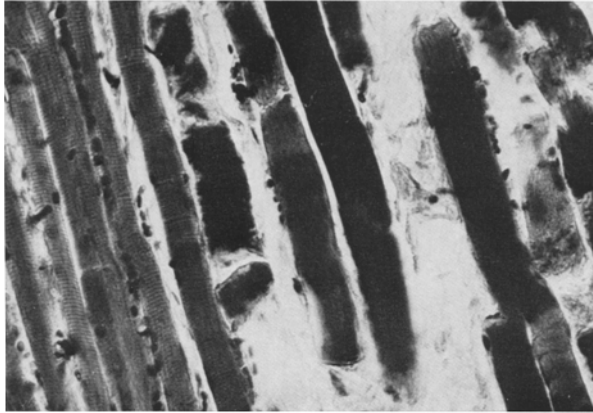


Abb. 3. Progressive Muskeldystrophie, Rückenmuskulatur, Goldner-Färbung. Selektiv leuchtend rote Anfärbung der dystrophischen Muskelfasern (im Photo schwarz) gegenüber bräunlich-grünlicher Anfärbung benachbarter regelrechter Muskelfasern

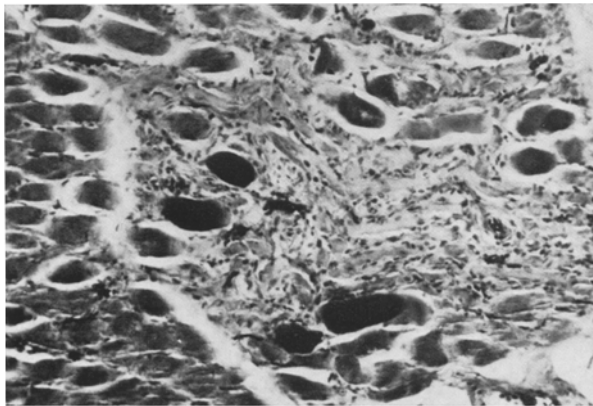


Abb. 4. Progressive Muskeldystrophie, Wadenmuskulatur, Goldner-Färbung. Herdförmige Fibrosierung im Bereich zerstörter und aufgelöster Muskelfasern. Dystrophische Muskelfasern am Rande intensiv rot angefärbt (im Photo schwarz)

muskulatur hellrötlich, fast lachsfarben. Es bestand der Eindruck sehr kräftiger Wadenmuskeln; die für dieses Krankheitsbild typischen Gnomenwaden waren jedoch noch nicht ausgebildet. Zwerchfell- und Interkostalmuskulatur erschienen deutlich reduziert.

Entgegen der allgemeinen Typeneinteilung dieser Erkrankung nach vorwiegend befallenen Muskelgruppen, etwa Schultergürtel- oder Beckengürteltyp, fanden sich bei der gezielten mikroskopischen Untersuchung generalisierte degenerative Veränderungen der quergestreiften Muskulatur nicht nur an den oberen und unteren Extremitäten, an Rücken- und Bauchwandmuskulatur, sondern auch an Zwerchfell- und Interkostalmuskulatur.

Es wurden zahlreiche Färbemethoden zur optimalen feingeweblichen Diagnostik dieser Erkrankung angewandt (Abb. 1—4).

Zwar eignen sich H.-E.-, van Gieson-Färbung und PAS-Reaktion, um histologisch dystrophische Muskelfasern nachzuweisen. Am einfachsten und sichersten ist jedoch der Nachweis mit Hilfe der von Goldner modifizierten Masson-Färbung, in der sich dystrophe Muskelfasern selektiv leuchtend rot anfärben.

Dieses auffällige färberische Verhalten ist bislang noch nicht beschrieben worden; ob es sich dabei um eine spezifische Reaktion myopathischer Muskelfasern handelt oder ob zerfallenes Myoglobin regelmäßig so reagiert, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

### Diskussion

Wir mußten uns überlegen, ob nicht auch bei den von uns zitierten beiden anderen tödlichen Narkosezwischenfällen ein myopathischer Krankheitsprozeß unerkannt bestanden hatte. Wir hatten bei der Obduktion in den Jahren 1963 und 1967 keinen Anlaß, Skelettmuskulatur histologisch zu untersuchen. Routinemäßig waren beim 2. Obduktionsfall Teile von Wirbelkörpern asserviert worden, an denen noch wenige Fasern der Psoasmuskulatur für eine nachträgliche histologische Untersuchung geeignet waren. Mit Hilfe der Goldner-Färbung gelang es, ähnlich degenerativ veränderte Muskelfasern nachzuweisen wie im Fall 3.

Diese Befunde berechtigen zu der Frage: Bestehen ätiologische Zusammenhänge zwischen myopathischen Erkrankungen und einer abnormen Reaktion auf Narkosemittel und Relaxantien?

Es soll hier nicht ausführlicher auf die verschiedenen klinischen und morphologischen Varianten myopathischer Erkrankungen eingegangen werden. Einige, z. B. die progressiven Muskeldystrophien, wurden bereits vor vielen Jahren beschrieben (Duchenne, 1868; Erb, 1864, 1891; Landouzy u. Déjerine, 1884; Ken Kure, 1925).

Weitz (1921) und Becker (1953—1965) haben auf die besonderen Erblichkeitsverhältnisse der progressiven Muskelerkrankungen hingewiesen. In Deutschland rechnet man heute mit 10000 bis 12000, in den USA mit 250000 Patienten, die an diesen Krankheiten leiden.

Moderne biochemische Erkenntnisse machen wahrscheinlich, daß es sich primär um Enzymopathien handelt, d. h. um genetisch bedingte Störungen des Enzymstoffwechsels (Beckmann, 1952—1970; Heyck u. *Mitarb.*, 1963—1966; Laudahn u. *Mitarb.*, 1963; Richterich u. *Mitarb.*, 1963, 1965; Perkoff, 1964).

Einige Autoren diskutieren primäre Permeabilitätsstörungen in der Muskelzellmembran infolge falscher Nucleotid- oder Phospholipidsequenz der Membranproteine (Schapira u. *Mitarb.*, 1955; Dreyfus u. Schapira, 1962; Kleine u. Chlond, 1966).

Ergebnisse umfangreicher histologischer Untersuchungen bei progressiven Muskeldystrophien liegen vor von Pearson (1962a, b, 1963) und Mumenthaler (1965), elektronenoptische von Mölbert u. *Mitarb.* (1960—1965) sowie Ketelsen u. *Mitarb.* (1970).

Im Laufe des Dystrophie-Prozesses werden zunächst Zellkern und Zellorganelle geschädigt, danach zeigt sich körniger Zerfall der Myofilamente durch ATPase-Verlust am Myosin. Dieser Zerfall beruht auf einer Zerstörung von Myosin und Actin. Später treten Schwund, Verkleinerung und Deformierung der Mitochondrien hinzu, besonders in Höhe des Z-Bandes, das selbst erhalten bleibt.

Richterich (1963, 1965) wies darauf hin, daß es bislang nicht geklärt ist, ob die Dystrophie-Prozesse nur an den roten — Mitochondrien- und Myoglobin-reichen, Glykogen-armen — Muskelfasern mit oxydativen Stoffwechsel ablaufen, oder ob die weißen Muskelfasern in gleicher Weise zerfallen. Diese Fasern sind arm an Mitochondrien, reich an Glykogen und glykolytischen Fermenten sowie Kreatinkinase, ihr Stoffwechsel ist primär glykolytisch (Suchenwirth u. Bundschu, 1970).

Es ist ferner nicht sicher, ob die verschiedenen Muskeldystrophie-Formen ihre Ursache in ein und demselben genetischen Block haben. Von diagnostischem, therapeutischem und prognostischem Wert sind:

1. Aktivitätssteigerungen muskeleigener Enzyme im Serum, besonders nach Arbeitsbelastung (Rossi u. Moser, 1965; Wiesmann u. *Mitarb.*, 1965),

2. pathologische Kreatin-Kreatininurie (Menne, 1955, 1965).

Auch in diesen biochemischen Begleiterscheinungen progressiver Muskeldystrophie sieht man eine Bestätigung für den angenommenen genetischen Membrandefekt der Muskelzelle. Es kommt zu einer abnormen Permeabilitätssteigerung, besonders für Enzyme, Calcium und Kalium. Die Folge sind: Enzymefflux sowie Störungen des Mineral- und Energie-Stoffwechsels (Richterich, 1963, 1965), was sich besonders bei analgetischen und relaxierenden Substanzen auswirken soll (Kleine u. Chlond, 1966).

Der starke Anstieg muskeleigener Fermente im Serum ist ein Phänomen, das fast regelmäßig *auch* bei jenen tödlichen *Narkosezwischenfällen* beobachtet wurde, die unter einer ähnlichen Symptomatik abliefen wie die von uns beschriebenen.

Im ausländischen, vorwiegend im anglo-amerikanischen sowie kanadischen Schrifttum wird häufiger und ausführlicher darüber berichtet und diskutiert als in deutschen Zeitschriften (Hogg u. Renwick, 1966; Thut u. Davenport, 1966; Shapiro, 1967; Stephen, 1967; Wilson u. *Mitarb.*, 1967; Capizzi u. *Mitarb.*, 1969; Davies u. *Mitarb.*, 1969; Krisko u. *Mitarb.*, 1969; Britt u. Kalow, 1968—1972; Denborough u. *Mitarb.*, 1960—70; Drury u. Gilbertson, 1970; Hausman u. *Mitarb.*, 1970; Huska u. *Mitarb.*, 1970; Ryan u. Papper, 1970; Aldrete u. *Mitarb.*, 1971; Arens u. McKinnon, 1971; Forrester, 1971; Gjengsto u. Myking, 1971; Gong u. Rogers, 1971; Keaney u. Ellis, 1971; Krivosic-Horber u. *Mitarb.*, 1971; Oppermann u. *Mitarb.*, 1971; Pollock u. Watson, 1971; Schmid u. Adler, 1971; Tonsa u. Brücke, 1971; Winkler u. *Mitarb.*, 1971; Desmots u. Dentan, 1972; Larard u. *Mitarb.*, 1972; Zinganell u. *Mitarb.*, 1972; Korten, 1972).

Es ist vor allem das Verdienst von Britt u. Kalow (1968—1972) sowie Isaacs u. Barlow (1970), diese Fälle systematisch untersucht zu haben, über die Guedel (1952) erstmalig berichtete.

Nach den auffälligsten klinischen Symptomen bezeichnete man diese besondere Reaktionsform auf Narkosemittel und Relaxantien schon zu Beginn einer Narkose als *maligne Hyperthermie* bzw. *Hyperpyrexie* und *Hyperrigidität*.

In den verschiedenen Veröffentlichungen wurde eine derartige ungewöhnliche Reaktion am häufigsten nach üblicher Dosierung von Halothan und Succinyl beobachtet, aber auch nach Gaben von Pethidin, MAO-Hemmern, Chlorpromazinen und anderen.

Der Anstieg der Körpertemperatur in sehr kurzer Zeit auf über 41°C, meist schon zu Beginn einer Narkose, muß nicht immer mit einem generalisierten Kramp fzustand kombiniert sein. In seiner vollen Ausprägung gleicht er dem Rigor

mortis, wird zum Teil aber auch nur andeutungsweise als Laryngospasmus beim Intubieren bemerkt.

Nach Hyperthermie und Hyperrigidität treten fast immer irreversible Regulationsstörungen von Atmung und Herztätigkeit auf, die selbst durch sofortige intensive Wiederbelebungsmaßnahmen selten zu beheben sind. Hypocalcämie, Hyperkaliämie, Anstieg muskeleigener Fermente im Serum sowie Myoglobinurie und Blutungen in den Intestinaltrakt gehören zu den agonalen Begleiterscheinungen.

Eine maligne Hyperthermie tritt meistens während der ersten Narkose eines Menschen, seltener bei der zweiten und dritten auf. Das männliche Geschlecht ist doppelt so häufig betroffen wie das weibliche. Die Mehrzahl der Patienten sind Kinder und Jugendliche. Die Häufigkeit wird auf 1:15000 Narkosen in Kinderkliniken und 1:50000 im Erwachsenen-Krankengut geschätzt (Britt u. Kalow, 1970a, b). Die Mortalität wird von Harrison u. *Mitarb.* (1969, 1971) auf 70%, von Stephen (1967) sowie Aldrete u. *Mitarb.* (1971) auf 90% geschätzt. Britt u. Kalow (1962—1972) meinen, daß es sich um eine pharmakogenetische Erkrankung mit noch ungeklärter Ätiologie handelt. Sie vermuten Defekte der Calcium-speichernden Membranen in der Skelet- und Herzmuskulatur. Man nimmt weiter an, daß in Gegenwart von Narkosemitteln, z. B. Halothan und Relaxantien, z. B. Succinyl, die defekte Membran ihr gespeichertes Calcium in das Cytoplasma ausschüttet. Dadurch kommt es zu einer enormen Beschleunigung des Zellstoffwechsels mit Muskelfibrillierung, Beschleunigung des Sauerstoffverbrauchs bei verstärkter oxidativer Phosphorylierung (Furniss, 1971), verstärkter Hitzeproduktion und Mobilisierung von Glykogen zu Glucose. Durch diesen Prozeß wird ATP verbraucht, die Permeabilität der Muskelzellmembran wird größer, dem normalen Konzentrationsgefälle folgend fließen Calcium nach innen, Phosphat, Kalium, Myoglobin und muskeleigene Enzyme, z. B. die CPK, nach außen (Denborough u. *Mitarb.*, 1970b).

Für die maligne Hyperthermie ist nach Gödde u. *Mitarb.* (1966, 1968) sicher nicht eine genetisch bedingte Aktivitätsänderung der Pseudocholinesterase ursächlich entscheidend.

Man sieht unwillkürlich sehr ähnliche Symptome bzw. Begleiterscheinungen bei der malignen Hyperthermie, wie sie für Myopathien bekannt sind. Es gibt noch weitere Korrelationen, z. B. was die Erbllichkeit betrifft. Untersuchungen an Familienangehörigen zeigten, daß das Syndrom der malignen Hyperthermie und Hyperrigidität einem autosomal dominanten Erbgang mit verminderter Penetranz und variablen Ausdruck unterliegt (Britt u. Kalow, 1970a, b, 1972; Denborough u. *Mitarb.*, 1960—1970; Isaacs u. Barlow, 1970a, b). Befallene Personen und einige ihrer Familienmitglieder leiden meist nur an einer Reihe geringfügiger Muskelabnormalitäten, sie zeigen häufig eine Erhöhung des Serum-CPK-Spiegels.

Die aufgezeichneten Befunde haben viele Untersucher veranlaßt, innere Zusammenhänge zwischen myopathischen Erkrankungsformen und dieser besonderen Reaktionsform auf Narkosemittel und Relaxantien zu sehen (Britt u. Kalow, 1970a, b; Hausman u. *Mitarb.*, 1970; Forrester, 1971; Furniss, 1971; Gjengsto u. Myking, 1971; Keaney u. Ellis, 1971; Tonsa u. Brücke, 1971; Larard u. *Mitarb.*, 1972; Zinganell, 1972).

Pertzborn (1971) nimmt an, daß nicht nur bei Muskeldystrophien, sondern auch bei funktionellen Myotonien außergewöhnliche Reaktionen auf Relaxantien auf-

treten können. Er empfiehlt grundsätzlich reduzierte Mengen von Muskelrelaxantien, aber auch Testungen mit sehr geringer Dosis.

Daneben soll es nach neuesten Veröffentlichungen von Rotthauwe u. Mitarb. (1972) einen Typ einer recessiv x-chromosomal vererbten Muskeldystrophie geben, bei der regelmäßig Herzrhythmusstörungen beobachtet werden. Inwieweit diese auf progressive Myokardschäden zurückgeführten Funktionsstörungen des Reizleitungssystems für den Verlauf der beschriebenen Narkosekomplikationen mitverantwortlich zu machen sind, muß weiter untersucht werden. Wir haben jedenfalls morphologisch keine dystrophischen Prozesse im Myokard unserer Obduktionsfälle nachweisen können.

Wir sind der Meinung, daß bei den von uns untersuchten 3 tödlichen Narkosezwischenfällen myopathische Grunderkrankungen vorbestanden haben, obwohl es nachträglich beim 1. Fall morphologisch nicht zu beweisen war. Untersuchungen an Familienangehörigen sollen folgen. Es gibt offenbar myopathische Erkrankungsformen bzw. Verlaufsstadien, die keine klinisch auffälligen Symptome erkennen lassen. Nach Pearson (1962, 1963) muß etwa die Hälfte der Muskulatur von dystrophischen Prozessen betroffen sein, ehe klinische Symptome einer Myopathie diagnostiziert werden.

Bei der so entscheidenden und fulminanten Reaktion auf Narkosemittel und Relaxantien darf nicht vergessen werden, daß die gesamte Skelettmuskulatur etwa 50% der Körpermasse eines Menschen ausmacht, so daß biochemische Prozesse in einem Ausmaß ablaufen, die für den Gesamtorganismus in kurzer Zeit entscheidend sein können.

Es gibt bis jetzt keine Substanz, die das Auftreten dieser Komplikationen verhindert. Man hat inzwischen auch tierexperimentelle Untersuchungen vorgenommen, so an Kaninchen (Sinha u. Mitarb., 1969; Gong u. Rogers, 1971) und Schweinen (Harrison u. Mitarb., 1969, 1971; Jones u. Mitarb., 1972). Ein Teil der Tiere zeigte ähnliche Reaktionen auf bestimmte Narkosemittel und Relaxantien. In diesen Experimenten hat sich gezeigt, daß man mit Procain und Alpha-Rezeptoren-blockierenden Substanzen das Hyperpyrexie-Syndrom beherrschen kann.

Für die forensisch-medizinische Tätigkeit ergibt sich die Empfehlung, bei allen tödlich verlaufenen Narkosezwischenfällen routinemäßig Skelettmuskulatur histologisch zu untersuchen, auch wenn vor der Narkose klinische Symptome einer Myopathie nicht bestanden haben. Bei klinisch nicht eindeutiger Diagnose können neben Elektromyographie, Bestimmung der Konzentration muskeleigener Fermente im Serum, auch bei Familienangehörigen, histologische Untersuchungen von Muskelbiopsien weiterhelfen. Als optimale Färbemethoden haben sich bei unseren Untersuchungen die PAS-Reaktion und die Goldner-Färbung erwiesen.

Bei Patienten mit einer Myopathie zwingt die hohe Mortalität der beobachteten Narkosezwischenfälle zu sehr strenger Indikationsstellung bei vorgesehenen operativen Maßnahmen.

### Literatur

- Aldrete, J. A., Padfield, A., Solomon, C. C., Rubright, M. W.: Possible predictive tests for malignant hyperthermia during anesthesia. *J. Amer. med. Ass.* **215**, 1465 (1971).  
 Arens, J. F., McKinnon, W. M. P.: Malignant hyperpyrexia during anesthesia. *J. Amer. med. Ass.* **215**, 919 (1971).



- Becker, P. E.: *Dystrophia musculorum progressiva*. Eine klinisch genetische Studie. Stuttgart: Thieme 1953.
- Becker, P. E.: Neue Ergebnisse der Genetik der Muskeldystrophie. *Acta genet. (Basel)* **7**, 303 (1957).
- Becker, P. E., Lenz, F.: Zur Schätzung der Mutationsrate der Muskeldystrophien. *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre* **33**, 42 (1955).
- Becker, P. E.: Neues zur Genetik primärer Myopathien. In: R. Beckmann, *Myopathien*. Stuttgart: Thieme 1965.
- Beckmann, R.: Neuere pathogenetische Betrachtungen über die *Dystrophia musculorum progressiva* Erb, unter besonderer Berücksichtigung der Ausscheidung an Gesamt-neutral-C17-Ketosteroiden. *Klin. Wschr.* **30**, 465 (1952).
- Beckmann, R.: Zur Frage der Enzymopathie bei der *Dystrophia musculorum progressiva* Erb. *Klin. Wschr.* **33**, 179 (1955).
- Beckmann, R.: Zum Verhalten der Serum-Aldolase-Aktivität bei Patienten mit *Dystrophia musculorum progressiva* Erb. *Klin. Wschr.* **34**, 13, 27 (1956).
- Beckmann, R.: *Myopathien: Genetik, Biochemie, Pathologie, Klinik und Therapie* unter besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Stuttgart: Thieme 1965.
- Beckmann, R.: *Die progressiven Muskeldystrophien*. Mannheim: Deutsche Laevosan-Gesellschaft 1970.
- Britt, B. A.: Zur Behandlung der malignen Hyperthermie. *Anaesthesist* **21**, 201 (1972).
- Britt, B. A., Kalow, W.: Hyperrigidity and hyperthermia associated with anesthesia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **151**, 947 (1968).
- Britt, B. A., Kalow, W.: Malignant hyperthermia: A statistical review. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **17**, 293 (1970a).
- Britt, B. A., Kalow, W.: Malignant hyperthermia: Aetiology unknown! *Canad. Anaesth. Soc. J.* **17**, 316 (1970b).
- Capizzi, L. S., Phillips, O. C., Harris, L. C., Jr.: Malignant hyperthermia during anesthesia. *Anesthesiology* **31**, 97 (1969).
- Davies, R. M., Packer, K. J., Titel, J., Whitmarsh, V.: Malignant hyperpyrexia. *Brit. J. Anaesth.* **41**, 703 (1969).
- Denborough, M. A., Lovell, R. R. H.: Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* **1960 II**, 45.
- Denborough, M. A., Forster, J. F. A., Lovell, R. R. H., Maplestone, P. A., Villiers, J. D.: Anaesthetic deaths in a family. *Brit. J. Anaesth.* **34**, 395 (1962).
- Denborough, M. A., Hudson, M. C., Forster, J. F. A., Carter, N. G., Zapf, P.: Biochemical changes in malignant hyperpyrexia. *Lancet* **1970a I**, 1137.
- Denborough, M. A., King, J. O., Ebeling, P., Zapf, P.: Myopathy and malignant hyperpyrexia. *Lancet* **1970b I**, 1138.
- Desmonts, J. M., Dentan, M.: Hyperthermie maligne per- et postopératoire. *Nouv. Presse Med.* **1**, 465 (1972).
- Dreyfus, J. C., Schapira, G.: Biochemie der progressiven Muskeldystrophie. *Klin. Wschr.* **40**, 373 (1962).
- Drury, P. M. E., Gilbertson, A. A.: Malignant hyperpyrexia and anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* **42**, 1021 (1970).
- Duchenne, G. B. A.: Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myo-sclérosique. *Arch. gén. Méd.* **1**, 5, 179, 305, 421, 552 (1868).
- Erb, W.: Über die juvenile Form der progressiven Muskelatrophie und ihre Beziehungen zur sog. Pseudohypertrophie der Muskeln. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **34**, 467 (1884).
- Erb, W.: *Dystrophia muscularis progressiva*. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **13**, 173 (1891).
- Forrester, A. C.: Advances in anaesthesia. *Practitioner* **207**, 533 (1971).
- Furniss, P.: The etiology of malignant hyperpyrexia (Abridged). *Proc. roy. Soc. Med.* **64**, 216 (1971).
- Gjengsto, H., Myking, A. O.: Die maligne Hyperpyrexie: Eine ernsthafte Narkosekomplikation. Maligne Hyperpyrexie durch Allgemeinanästhesie mit möglicher Verbindung zu primärer Muskelkrankheit. *Anaesthesist* **20**, 299 (1971).
- Goedde, H. W., Altland, K.: Evidence for different "silent genes" in the human serum. Pseudocholinesterase polymorphism. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **151**, 540 (1968).

- Goedde, H. W., Doenicke, A., Altland, K.: Pseudocholinesterasen — Pharmakogenetik, Biochemie, Klinik. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- Goldner, J.: A modification of the Masson trichromtechnique for routine laboratory purpose. *Amer. J. Path.* **14**, 237 (1938).
- Gong, S. N. C., Rogers, K. J.: Role of brain monoamines in the fatal hyperthermia induced by pethidine or imipramine in rabbits pretreated with pargyline. *Brit. J. Pharmacol.* **42**, 646 (1971).
- Guedel, A. E. (1952): Zit. nach Britt u. Kalow (1970).
- Harrison, G. G., Saunders, S. J., Biebuyck, J. F., Hickman, R., Dent, D. M., Weaver, V., Terblanche, J.: Anaesthetic-induced malignant hyperpyrexia and a method for its prediction. *Brit. J. Anaesth.* **41**, 844 (1969).
- Harrison, G. G.: Anaesthetic — induced malignant hyperpyrexia. A suggested method of treatment. *Brit. med. J.* **1971 III**, 454.
- Hausman, R., Kaldi, F., Burdman, D.: Maligne (of fulminante) hyperthermie en morfologische spierveranderingen. *Ned. T. Geneesk.* **114**, 1917 (1970).
- Heyck, H., Laudahn, G., Lüders, C.-J.: Fermentaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien. II. Mitteilung. Enzymaktivitätsveränderungen im Muskel bei Dystrophia musculorum progressiva. *Klin. Wschr.* **41**, 500 (1963a).
- Heyck, H., Laudahn, G.: Fermentaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien. III. Mitteilung. Enzymaktivitätsänderungen im Serum bei Dystrophia musculorum progressiva. *Klin. Wschr.* **41**, 905 (1963b).
- Heyck, H., Laudahn, G., Carsten, P.-M.: Enzymaktivitätsbestimmungen bei Dystrophia musculorum progressiva. IV. Mitteilung. Die Serumenzymkinetik im präklinischen Stadium des Typus Duchenne während der ersten 2 Lebensjahre. *Klin. Wschr.* **44**, 695 (1966a).
- Heyck, H., Lüders, C.-J., Laudahn, G.: Beitrag zur Dystrophia musculorum progressiva. V. Mitteilung. Histologische Befunde im präklinischen Stadium der Dystrophia musculorum progressiva Typ Duchenne. *Klin. Wschr.* **44**, 813 (1966b).
- Hogg, S., Renwick, W.: Hyperpyrexia during anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **13**, 429 (1966).
- Hughes, B. P.: Serum enzymes in carriers of muscular dystrophy. *Brit. med. J.* **1962 II**, 963.
- Huska, L., Little, H., Lovett-Doust, J. W.: A case of malignant hyperpyrexia. *Canad. med. Ass. J.* **103**, 961 (1970).
- Isaacs, H., Barlow, M. B.: The genetic background to malignant hyperpyrexia revealed by serum creatine phosphokinase estimations in asymptomatic relatives. *Brit. J. Anaesth.* **42**, 1077 (1970a).
- Isaacs, H., Barlow, M. B.: Malignant hyperpyrexia during anaesthesia: Possible association with subclinical myopathy. *Brit. med. J.* **1970b I**, 275.
- Jones, E. W., Nelson, T. E., Anderson, I. L., Kerr, D. D., Burnap, T. K., Venable, J. H.: Malignant hyperthermia of swine. Malignant hyperthermia of Poland China swine: Studies of a myogenic etiology. *Anesthesiology* **36**, 42 (1972).
- Kalow, W.: Pharmacogenetics: Heredity and the response to drugs. Philadelphia: Saunders 1962.
- Kalow, W.: Topics in pharmacogenetics. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **179**, 654 (1971).
- Keaney, N. P., Ellis, F. R.: Malignant hyperpyrexia. *Brit. med. J.* **1971 IV**, 49.
- Ken Kuré, Hatano, S., Kai, T., Shimosaki, T., Nagano, T.: Experimentelle und pathologische Studien über die progressive Muskelatrophie. *Z. exp. Med.* **47**, 77 (1925).
- Ketelsen, U.-P., Freund-Mölbart, E., Beckmann, R.: Feinstrukturelle Untersuchungen der Muskulatur bei Duchenne-Muskeldystrophie zur Identifizierung von Konduktorinnen. Die myofibrilläre Degeneration. *Beitr. Path.* **141**, 123 (1970).
- Kleine, T. O., Chlond, H.: Die Aktivität der Myokinase (Adenylatkinase) und der Creatinkinase im Serum und Muskel bei der progressiven Muskeldystrophie (Erb). *Klin. Wschr.* **44**, 103 (1966).
- Krisko, L., Lewis, E., Johnson, J. E.: Severe hyperpyrexia due to tranylecypromine-amphetamine toxicity. *Ann. intern. Med.* **70**, 559 (1969).
- Krivosic Horber, R., Sauvage, P., Tshowa, A., Buck, P.: A propos d'un cas d'hyperthermie maligne. *Anaesth. Analg. Reanim.* **28**, 597 (1971).
- Korten, K.: Maligne Hyperthermie. *Dtsch. Ärztebl.* **50**, 3279 (1972).

- Landouzy, L., Déjerine, J.: De la myopathie atrophique progressive (myopathie héréditaire) débutant, dans l'enfance, par la face, sans altération du système nerveux. C.R. Acad. Sci. (Paris) **68**, 53 (1884).
- Larard, D. G., Rice, C. P., Robinson, R., Spencer, R. W., Westhead, R. A.: Malignant hyperthermia. A study of an affected family. Brit. J. Anaesth. **44**, 93 (1972).
- Laudahn, G., Heyck, H.: Fermentaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien. I. Mitteilung. Enzymmuster und intracelluläre Verteilung von Enzymen im gesunden Skelettmuskel. Klin. Wschr. **41**, 493 (1963).
- Laudahn, G., Heyck, H.: Muskelenzymbefunde bei progressiver Muskeldystrophie. In: R. Beckmann, Myopathien. Stuttgart: Thieme 1965.
- Menne, F.: Der Kreatinhaushalt bei der progressiven Muskeldystrophie und verschiedenen Stoffwechselstörungen. In: R. Beckmann, Myopathien. Stuttgart: Thieme 1965.
- Menne, F., Beckmann, R.: Der Kreatinstoffwechsel bei Kindern mit Dystrophia musculorum progressiva Erb. Klin. Wschr. **33**, 556 (1955).
- Mölbart, E.: Das elektronenmikroskopische Bild des Skelettmuskels bei Dystrophia musculorum progressiva Erb. Naturwissenschaften **47**, 186 (1960a).
- Mölbart, E.: Die chronische Muskeldystrophie im elektronenmikroskopischen Bild. Verh. dtsch. Ges. Path. **44**, 215 (1960b).
- Mölbart, E., Marx, H.: Elektronenmikroskopische Befunde bei Myopathien. In: R. Beckmann, Myopathien. Stuttgart: Thieme 1965.
- Mumenthaler, M.: Histologische Diagnostik der Myopathien. In: R. Beckmann, Myopathien. Stuttgart: Thieme 1965.
- Oppermann, C., Podlesch, I., Purschke, R.: Maligne Hyperthermie während Allgemeinanaesthesie mit Rigor, Myoglobinurie und Gerinnungsstörung. Anaesthesist **20**, 315 (1971).
- Pearson, C. M.: Biochemical and histological features of early muscular dystrophy. Rev. canad. Biol. **21**, 533 (1962a).
- Pearson, C. M.: Histopathological features of muscle in the preclinical stages of muscular dystrophy. Brain **85**, 109 (1962b).
- Pearson, C. M.: Muscular dystrophy. Review and recent observations. Amer. J. Med. **35**, 632 (1963).
- Perkoff, G. T.: Studies of human myoglobin in several disease of muscle. New Engl. J. Med. **270**, 263 (1964).
- Pertzborn, W.: Zur Anästhesie myopathischer Patienten. Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb. **6**, 187 (1971).
- Pollock, R. A., Watson, R. L.: Malignant hyperthermia associated with hypocalcemia. Anesthesiology **34**, 188 (1971).
- Richterich, R.: Zur Biochemie der progressiven Muskeldystrophie. In: R. Beckmann, Myopathien. Stuttgart: Thieme 1965.
- Richterich, R., Rosin, S., Aebi, U., Rossi, E.: Progressive muscular dystrophy. The identification of the carrier state in the Duchenne type by serum creatine kinase determination. Amer. J. hum. Genet. **15**, 133 (1963).
- Rossi, E., Moser, H.: Moderne Aspekte der Muskeldystrophie. In: R. Beckmann, Myopathien. Stuttgart: Thieme 1965.
- Rotthauwe, H. W., Mortier, W., Beyer, H.: Neuer Typ einer recessiv X-chromosomal vererbten Muskeldystrophie: Scapulo-humero-distale Muskeldystrophie mit frühzeitigen Kontrakturen und Herzrhythmusstörungen. Humangenetik **16**, 181 (1972).
- Ryan, J. F., Papper, E. M.: Malignant fever during and following anesthesia. Anesthesiology **32**, 196 (1970).
- Schapira, G., Dreyfus, J. C., Schapira, F., Kruh, J.: Glycogenolytic enzymes in human muscular dystrophy. Amer. J. phys. Med. **34**, 313 (1955).
- Schmid, E., Adler, A.: Anästhesie — induzierte maligne Hyperthermie. Anaesthesist **20**, 310 (1971).
- Shapiro, M. F.: Despair, trifluoperazine, exercise and temperature of 108°F. Amer. J. Psychiat. **124**, 705 (1967).
- Sinha, J. N., Dhasmana, K. M., Dixit, K. S., Bhargava, K. P.: Antagonism of imipramine induced fatal hyperpyrexia in MAO inhibitor treated rabbits. Jap. J. Pharmacol. **19**, 623 (1969).

- Stephen, Ch. R.: Fulminant hyperthermia during anesthesia and surgery. J. Amer. med. Ass. **202**, 178 (1967).
- Suchenwirth, R., Bundschu, H. D.: Enzymhistologische Befunde an der Skelettmuskulatur des Menschen. Klin. Wschr. **48**, 1096 (1970).
- Thut, W. H., Davenport, H. T.: Hyperpyrexia associated with succinylcholine-induced muscle rigidity: A case report. Canad. Anaesth. Soc. J. **13**, 425 (1966).
- Tonsa, A., Brücke, H.: Maligne Hyperthermie mit Muskelrigidität in Narkose. Anaesthesist **20**, 312 (1971).
- Weitz, W.: Über einen interessanten Fall von Muskelhypertrophie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **71**, 143 (1921).
- Wiesmann, U., Moser, H., Richterich, R., Rossi, E.: Progressive Muskeldystrophie (Die Erfassung von Heterozygoten der Duchenne-Muskeldystrophie durch Messung der Serum-Kreatin-Kinase unter lokalisierter Arbeitsbelastung in Anoxie). Klin. Wschr. **43**, 1015 (1965).
- Wilson, R. D., Dent, T. E., Traber, D. L., Mc Coy, N. R., Allen, C. R.: Malignant hyperpyrexia with anesthesia. J. Amer. med. Ass. **202**, 183 (1967).
- Winckler, C., Greco, J., Bazin, G., Echinard, K.: A propos d'un cas d'hyperthermie maligne sous anesthésie generale. Anaesth. Analg. Reanim. **28**, 577 (1971).
- Zinganell, K., Kreutz, F. H., Suchenwirth, R.: Enzymveränderungen, Myoglobinurie und Muskelnekrosen nach maligner Hyperpyrexie. Z. prakt. Anästh. Wiederbeleb. **7**, 161 (1972).

Prof. Dr. Helmut Althoff  
 Institut für Gerichtliche Medizin  
 der Universität  
 D-5000 Köln 30, Melatengürtel 60  
 Bundesrepublik Deutschland