

## **Pathologische Myophosphorylasreaktion bei der malignen Hyperthermie\***

**Joseph B. Ziegan, Bernd Weigel und Franz-V. Salomon**

Institut für Pathologie des Bezirkskrankenhauses für Psychiatrie Leipzig, Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik und der Sektion Tierproduktion und Veterinärmedizin (Wissenschaftsbereich Anatomie, Histologie und Embryologie) der Karl-Marx-Universität. Karl-Marx-Städter Str. 50, DDR-7039 Leipzig

### **Pathological Myophosphorylase Reaction in Malignant Hyperthermia**

**Summary.** In malignant hyperthermia, myophosphorylase reaction shows characteristic changes that take place within minutes: (1) a generally strongly weakened reaction; (2) numerous negatively reacting fibres; (3) frequently, fibre sections that show spotty and/or striatal weak or negative reactions and fibre sections with strong striatal reactions with relatively narrow sarcomere spacings (a "sign of hypercontraction"). Obviously, the morphological findings that show characteristic "striated fibres" are typical of the malignant hyperthermia syndrome! It is important to note that the muscular fibres showing such changes are, as a rule, inconspicuous when using other stains and reactions.

These pathological myophosphorylase reactions were observed in five deceased patients (one independently of anaesthesia after an extended walk) and in 19 pigs (18 times after halothane testing and once in an experimental animal with clinical evidence of the presence of malignant hyperthermia). These reactions were not noted in pigs with negative halothane reactivity or prior to halothane testing. They were also not seen in a large number of very different healthy and diseased control and reference cases from our biopsy and autopsy material. Myophosphorylase reaction enables convincing demonstration of malignant hyperthermia, past or present. Hence, it is possible to elucidate puzzling deaths or verify apparently clear death occurring during or subsequent to anaesthesia or simply following stress ("human stress syndrome"). Many of these deaths doubtlessly escape the attention of clinicians using the usual morphological examination methods. However, the reaction cannot be used to identify potential victims.

**Key words:** Malignant hyperthermia, myophosphorylase reaction – Myophosphorylase reaction, in malignant hyperthermia

\* Mit Unterstützung des Ministeriums f. Gesundheitswesen (HFR Schwangerschaft und frühkindliche Entwicklung, FR Genetische Defekte). Auszugsweise vorgetragen auf dem IV. Internationalen Myologie-Kolloquium in Jena 1984

**Zusammenfassung.** Die Myophosphorylasereaktion (MPR) zeigt bei der malignen Hyperthermie (MH) charakteristische Veränderungen, die in Minuten schnelle entstehen: 1.) eine allgemein stark abgeschwächte Reaktion, 2.) zahlreiche negativ reagierende Fasern, 3.) häufig fleck- und/oder streifenförmig abgeschwächt oder negativ reagierende und streifenförmig verstärkt reagierende Faserabschnitte mit relativ engen Sarkomerabständen („Zeichen der Hyperkontraktion“). Diese morphologischen Befunde mit den kennzeichnenden „Streifenfasern“ sind offenbar für das MH-Syndrom spezifisch! Wichtig ist, daß die derart veränderten Muskelfasern in der Regel bei den anderen Färbungen und Reaktionen unauffällig sind.

Wir sahen diese pathologische MPR bei 5 verstorbenen Patienten, einmal unabhängig von einer Anästhesie nach einem Marsch, und bei 19 Schweinen, davon 18mal nach dem Halothantest und einmal bei einem Versuchstier mit gesicherter MH. Sie fehlte bei Schweinen mit negativer Halothanreaktivität und vor dem Halothantest und bei vielen, sehr verschiedenen gesunden und kranken Kontroll- und Vergleichsfällen aus dem bioptischen und autoptischen Untersuchungsgut. Die MPR erlaubt den sicheren Nachweis einer inszenierten oder abgelaufenen MH und damit eine Aufklärung rätselhafter oder scheinbar klarer Todesfälle während oder nach der Narkose oder allgemein nach Stress („human stress syndrome“), von denen sicher viele der klinischen Aufmerksamkeit und den üblichen morphologischen Untersuchungsmethoden entgehen. Sie ist nicht geeignet, potentielle Opfer zu erkennen.

**Schlüsselwörter:** Maligne Hyperthermie, Myophosphorylasereaktion – Myophosphorylasereaktion, bei maligner Hyperthermie

Bei der malignen Hyperthermie (MH) sind keine spezifischen morphologischen Befunde bekannt. Die zahlreichen Publikationen erwähnen überwiegend nur enttäuschend geringe myopathologische Veränderungen. Selten sind klare Beschreibungen von Fragmentationen, Kontraktionsfiguren und Rhabdomyolysen (Schmidt et al. 1975; Brinkmann und Püschel 1977). Lediglich Gullotta und Helpap (1975) berichten von einer pathologischen Phosphorylasereaktion. Wir wandten die gleiche Reaktion an, erhoben aber andersartige, neue Befunde.

## Methoden

Wir frieren unser gesamtes Material mit einem besonderen Verfahren schlagartig in flüssigem Stickstoff ein, schneiden es im Kryostaten und wenden immer folgende Färbungen und Reaktionen an: Modifizierte Trichromfärbung nach Gomori, PAS, Ölrot O, Alizarinrot. Die NADH-Tetrazoliumreduktase in Kombination mit der Myosin-ATPase nach alkalischer Präinkubation (pH 10,4) und bei Schweinen nach saurer Präinkubation (pH 4,1) im gleichen Schnitt (Einzelheiten bei Ziegan 1979). Für die Darstellung der alpha-Glukan-Phosphorylase verwenden wir die Methode von Meijer (1978) mit Dextran als Glukosylakzeptor und AMP-Zusatz zum Nachweis der maximalen Enzymaktivität (Phosphorylase b, siehe auch Lojda et al. 1976). Wir empfehlen 10 Minuten Inkubationszeit für bioptisches und 30 Minuten für autoptisches Untersuchungsgut. Anfänglich visualisierten wir mit PAS und Lugolscher Lösung, um einen Vergleich mit der Methode von Takeuchi zu ermöglichen, später aus-

schließlich mit der PAS-Reaktion. Unser gesamtes Material bewahren wir in flüssigem Stickstoff auf.

## Material

Bei Biopsien untersuchten wir je einen sorgfältig ausgerichteten Quer- und Längszylinder aus dem M. deltoideus oder vastus lateralis, bei Autopsien immer beide Muskeln.

1. 24 Muskelbiopsien (11mal normale Muskulatur, 13mal Fälle mit myopathischen, myositischen und neurogenen Gewebssyndromen, darunter eine akute Rhabdomyolyse und eine central core disease).

2. 33 Autopsien: a) 6 „Normalfälle“ (3 Kinder im Alter von  $\frac{1}{4}$ – $1\frac{1}{2}$  Jahren, mors subita infantum), (3 Erwachsene im Alter von 16–33 Jahren, plötzlicher gewaltsamer Tod). b) 6 Fälle von mors in tabula. c) 15 Fälle von exitus post operationem (3 Stunden bis 4 Wochen nach der Anästhesie). d) 6 Fälle mit mittelstark bis stark ausgeprägtem rigor mortis.

3. 27 Schweine (Zylinder aus dem M. longissimus dorsi): a) ein Versuchstier mit klin. gesicherter MH nach Succinylcholin-Halothan-Narkose. b) 14 Biopsien von jungen männlichen Tieren nach dem Halothantest. c) 24 Biopsien von 12 männlichen jungen Schwestern vor und nach dem Halothantest.

### Kurze Angaben zu den Fällen mit pathologischer Myophosphorylasreaktion:

1. Fall (P 337). 24jähriger Mann. Komplizierte Unterschenkelfraktur links. Kurz nach Narkosebeginn ungewöhnliche Tonussteigerung. Nach 50 Minuten überraschender Herzstillstand, der noch unblutig beherrscht wurde. Kein Narkoseabbruch; 5 Stunden nach Operationsbeginn extreme Muskelstarre, Hyperthermie (erste exakte Messung 5 Stunden nach Todeseintritt: 39,2°) und irreversibler Herzstillstand. Anästhesiemittel: Succinylcholin, Halothan, Lachgas.

2. Fall (A 179). 16jähriger Junge. Rezidivoperation wegen angeborener präaurikulärer Fistel. Etwa 10 Minuten nach Einleitung der Narkose plötzlicher Blutdruckabfall und Herzstillstand. Erfolgreiche Reanimation. 1½ Stunden nach der abgebrochenen Operation erneut Herzstillstand, der nicht mehr zu beheben war. Tod ca. 5 Stunden nach der Narkose! Anästhesiemittel: Succinylcholin, Halothan, Lachgas. Pathologisch-anatomisch keine erkennbare Todesursache. – Schon bei der ersten Operation trat während der Narkoseeinleitung ein Blutdruckabfall auf.

3. Fall (P 356). 70jährige Frau. Operation wegen eines Sigmakarzinoms. Plötzlicher Herzstillstand am Ende der Operation nach zweistündiger Narkose. Anästhesiemittel: Succinylcholin, Halothan, Lachgas. Pathologisch-anatomisch: Akute Coronarinsuffizienz bei Coronarsklerose.

4. Fall (P 61). 57jährige Frau. Cholecystektomie wegen Cholelithiasis. Unerwarteter Herzstillstand 3 Stunden nach der Operation. Anästhesiemittel: Hexobarbital, Succinylcholin, Tricuran, Lachgas. Pathologisch-anatomisch: ganz frische Pankreasopfnekrose (metabolisch bedingt oder mitausgelöst durch die MH?!).

Die drei letzten genannten Fälle entnahmen wir unseren, aus anderen Gründen angelegten Fallsammlungen. Das Material lag bereits 1–4 Jahre in flüssigem Stickstoff. Das einzige Auswahlkriterium war die klin. Angabe: Tod während oder nach der Operation (Narkose).

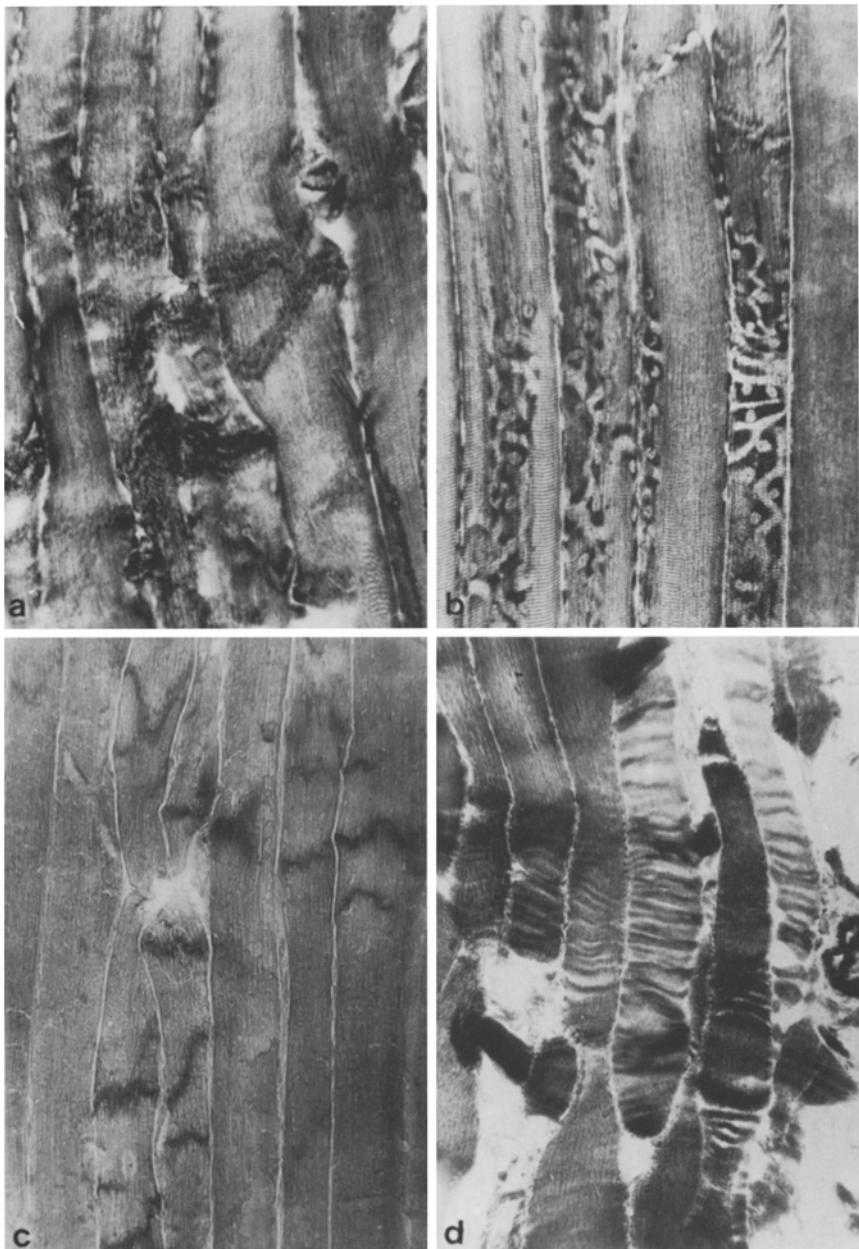
5. Fall (P 362), der nicht in obiger Materialgliederung enthalten ist: 19jähriger Mann. Nach einem anstrengenden Marsch hohes Fieber, Myoglobinurie und Muskelstarre. Tod am Nierenversagen. Chromoproteinnieren. Frische Skelettmuskelnekrosen.

## Ergebnis

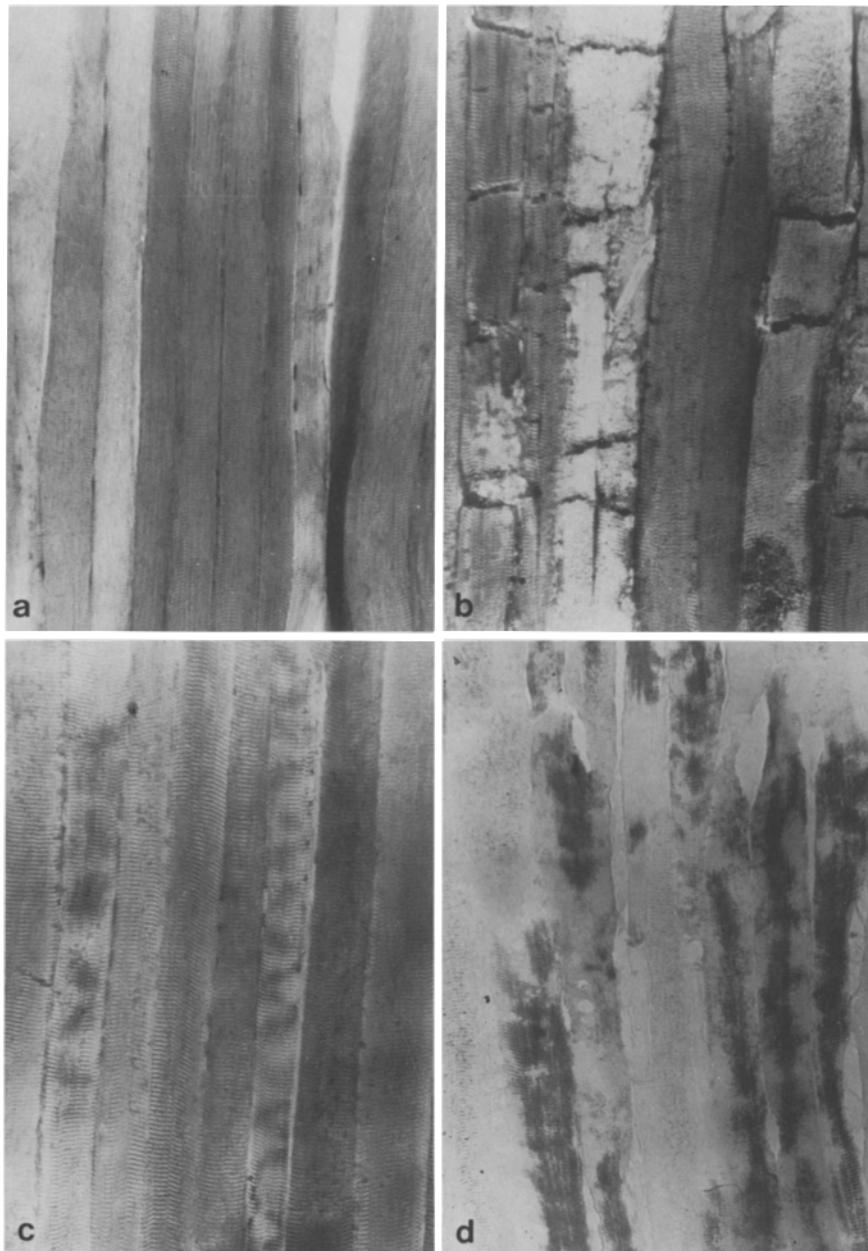
Die normale Myophosphorylasreaktion (MPR) zeigt wenig negativ und viel zwei- bis dreifach stark abgestuft positiv reagierende Muskelfasern (Abb. 2a)

mit gleichmäßig gefärbten Schnittflächen (IA-, IB-, IIC-, IIA- und IIB-Fasern, Billeter et al. 1980). Die Unterschiede sind nicht immer so klar ausgeprägt, jedoch sollte eine schwach und eine stark reagierende Faserart vorhanden sein. Das ist nicht nur abhängig von der Art des Materials, sondern auch von der gewählten Inkubationszeit. Der Zusatz von AMP kann ebenfalls die Reaktion derart verstärken, daß keine Unterschiede mehr sichtbar sind.

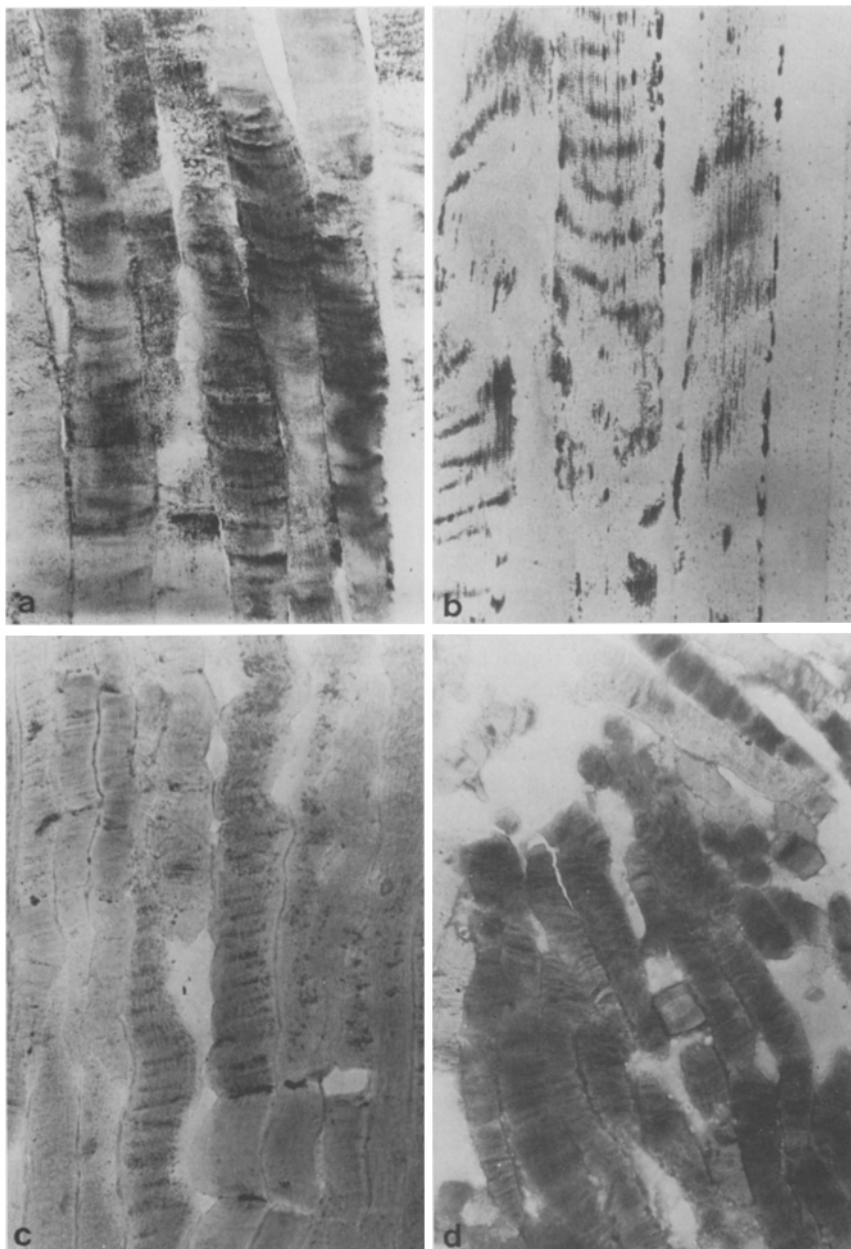
Die *pathologische Myophosphorylasereaktion* (Abb. 2d und 3) ist gekennzeichnet: 1. durch eine allgemein stark abgeschwächte Reaktion, 2. durch zahlreiche negativ reagierende Fasern oder Faserabschnitte, 3. durch eine fleck- und streifenförmig stark abgeschwächte oder negative und eine streifenförmig verstärkte Reaktion mit immer überdeutlich gut erkennbarer Querstreifung: auffallend sind auch grobkörnige bevorzugt subsarkolemmale Restaktivitäten und mäanderförmige Bildungen. Die Sarkomerabstände sind in den dunklen Faserstreifen offensichtlich enger als in den hellen, jedoch erwarten wir darüber von Messungen genauere Aufschlüsse. Die Längsschnitte sind bei der pathologischen Myophosphorylasereaktion im Gegensatz zur üblichen Befundung diagnostisch wesentlich wichtiger als die Querschnitte, die ein verwirrendes „buntes“ Bild bieten, das schwer zu deuten ist. Diese pathologische MPR sahen wir bei allen fünf gesondert angeführten Fällen und bei 19 Schweinen (18mal nach dem Halothantest und bei dem Versuchstier mit klin. gesicherter MH (Abb. 3c). Vor dem Halothantest konnten wir keine Unterschiede feststellen. Nach dem Halothantest war die Zahl der negativ reagierenden Fasern immer auffallend stark und meist großflächig vermehrt. Aber nur die Tiere mit einer positiven Halothanaktivität zeigten bis auf wenige Ausnahmen die kennzeichnenden gestreiften und gefleckten Fasern (Abb. 3d). Im Vergleich zur Halothanreakтивität fällten wir mit der MPR einmal ein falsch negatives und dreimal ein falsch positives Urteil. Wir erklären vorläufig diese Diskrepanz durch eine fehlerhafte Einschätzung des Testergebnisses, bei der eine beginnende Muskelstarre als halothanpositive Reaktion gewertet wird. In 22 von 26 Fällen bestand Übereinstimmung zwischen der Halothanreakтивität und dem Ausfall der MPR. Nur bei der ersten Schweineserie, von der lediglich Muskulatur nach dem Halothantest vorlag, fiel uns auf, daß alle Tiere mit der geringsten Anzahl von Typ 1-Fasern positiv auf Halothan reagierten. Bei allen Fällen mit einer pathologischen MPR waren in fast regelmäßiger Folge kontrahierte Faserabschnitte zu sehen, die durch eine verstärkte Anfärbung auffielen („Streifenfasern“). Sie sind bei den anderen Färbungen und Reaktionen wesentlich schlechter zu finden. Superkontrahierte Faserabschnitte mit Ein- und Durchrissen und anderen „Fragmentationsfiguren“ (z. B. schlauchartige Abrisse, fries- und krähenfußartige Bildungen) sahen wir nur bei dem ersten Fall und hier vor allem im M. deltoideus (Abb. 1a und b) sowie wesentlich seltener bei dem Versuchstier. Sie sind leicht von den altbekannten Kontraktionsartefakten (Nageottsche Streifen) zu unterscheiden, die fast in jedem Muskel auf dem Längsschnitt auftreten und die sofort bei jeder Färbung und Reaktion auffallen (Abb. 1d). Sie sind aber nicht so kräftig alizarinrot wie die superkontrahierten Faserabschnitte (Abb. 1c). Die einzelnen Fälle unterscheiden sich sonst bemerkenswert wenig voneinander und wenn, dann in der Zahl und Ausdehnung der enzymschwach oder enzymnegativ reagierenden Faserabschnitte oder ganzen Fasern; auch hier



**Abb. 1a-d.** Kontraktionsfiguren und Fragmentationen bei der malignen Hyperthermie (1. Fall, 24jähriger Mann) – in a vorwiegend Superkontraktionsknoten, in b überwiegend friesartige Bildungen (unvollständ. Risse) c die stark kontrahierten Faserabschnitte sind allein und ausnahmslos Alizarinrot-positiv d zum Vergleich Kontraktionsartefakte (Nageottsche Streifen) in einer zufällig ausgewählten Biopsie. (a, b, d sog. alkalische Kombination nach Ziegan 1979; a u. b  $\times 160$ , c u. d  $\times 100$ )



**Abb. 2a-d.** Myophosphorylasereaktion (alle  $\times 160$ ) **a** normale Reaktion mit wenig negativen und viel zwei- bis dreifach abgestuften stark positiven Fasern **b** normale Reaktion mit Autolyse bei einem Vergleichsfall von mors in tabula **c** geringe herdförmige pathologische Reaktion mit fleck- und streifenförmigen Aufhellungen bei einem Vergleichsfall von mors in tabula (P 334, 77jährige Frau, Verblutung aus einer krebsig arrodierten Arterie, Anästhesiemittel Succinylcholin und Halothan) **d** diffuse pathologische Myophosphorylasereaktion mit vielen abgeschwächten und negativ reagierenden Fasern und vor allem auffallenden fleck- und streifenförmigen Aufhellungen (2. Fall, 16jähriger Junge, unerwarteter plötzlicher intraoperativer Herzstillstand)



**Abb. 3.a-d.** Pathologische Myophosphorylasreaktion **a** und **b** bei der malignen Hyperthermie der Menschen (1. Fall, 24jähriger Mann) mit den kennzeichnenden „Streifenfasern“ im M. vastus lateralis **a** und M. deltoideus **b**, der stärker verändert war, **c** bei der malignen Hyperthermie des Schweines (Pkt. 3a der Materialsammlung) mit den gleichartigen Befunden wie bei der menschlichen MH, **d** M. longissimus dorsi bei einem 98 Tage alten männlichen Schwein *nach* dem Halothantest: in der Biopsie sind die gleichen charakteristischen „Streifenfasern“ zu sehen; randlich angeschnittenes Feld mit negativ reagierenden Fasern

führt der erste Fall. Am Beginn des Prozesses stehen offenbar fleckförmige Aufhellungen, die sich dann ausweiten; aber nur einmal begegnete uns ein insgesamt negativ reagierender Muskel (M. deltoideus des 5. Falles, der „Marsch-MH“).

Postmortal ist die Querstreifung bei abgeschwächter normaler MPR immer besser als intravital zu erkennen; besonders deutlich ist sie während des rigor mortis, wo auch Faserabschnitte mit enggestellten Segmenten auftreten, die dann auffällig grobkörnig werden, sich im mittleren Teil auflösen und auseinanderklaffen (Abb. 2b).

Selten ist der Zerfall einer gesamten Faser in ziegelartige Bruchstücke. Im Gegensatz zu dieser discoid-segmentalen Strukturveränderung mit streifenförmiger Autolyse ist der diffuse fein- und grobkörnige Strukturzerfall mit nachfolgender großflächiger Autolyse häufiger. Dabei ist der M. deltoideus immer besser als der M. vastus lateralis erhalten.

Geringe herdförmige kleinflächige Abschwächungen der normalen MPR, teilweise verbunden mit einzelnen kontrahierten Faserabschnitten sahen wir vereinzelt bei allen Gewebssyndromen und bei allen Verwandten des ersten Falles (Onkel, Vater, Mutter, zwei Schwestern), wobei die Geschwister und die Mutter auffallend viel Kontraktionsartefakte in den bioptierten Muskelzylindern aufwiesen. Nur bei einem Fall von mors in tabula mit klar erkennbarer Todesursache lagen in einem abgeschwächten reagierenden Abschnitt gefleckte Fasern vor (Abb. 2c). Ansonsten war die MPR bei allen Beispielen unseres gesamten Materials unauffällig und normal. Geringe myopathologische Veränderungen sind sehr häufig vorhanden. Untersuchungen aus unserem Arbeitskreis ergaben beispielsweise, daß bereits ab dem 20. Lebensjahr zunehmend häufig neurogene Läsionen auftreten, die dann ab dem 40. Lebensjahr immer vorhanden sind und bei älteren Personen regelmäßig mit einer Typ 2-Atrophie verbunden sind (Oertel 1984). Visualisiert man mit Lugolscher Lösung, färben sich untergehende Fasern (Muskelfasern) gelb an, die teilweise bei histologischen Färbungen (noch) nicht auffallen. Wir sahen sie bei vielen Fällen unterschiedlicher Genese und besonders häufig bei einer akuten Rhabdomyolyse mit einer ansonsten normalen Myophosphorylasereaktion. Sie reagierten auch abgeschwächt bei den anderen Enzymreaktionen und lagen im erwähnten Fall neben ghost fibers. Außerdem färben sich auch die opaken, bei den anderen Färbungen und Reaktionen hyperreaktiven Fasern gelb, die immer auffallend groß und rund sind. Wir sahen sie auch bei dem ersten Fall, der wie Fall 5 viele Myonekrosen aufwies, während die anderen Fälle nur vereinzelt Fasernekrosen zeigten. Außer den bereits geschilderten Veränderungen war die Muskulatur bei Fall 2 und 3 normal, bei Fall 1 leicht myopathisch (zentrale Kerne, Kalibervariation), während bei Fall 3 und 4 eine altersgerechte bzw. krankheitsentsprechende Typ 2-Atrophie vorlag.

*Besonders hervorzuheben ist, daß in der Regel die Fasern mit einer pathologischen Myophosphorylasereaktion bei allen anderen Färbungen und Reaktionen völlig unauffällig sind.* Eine Ausnahme bilden die Rhabdomyolyse, Kontraktionsfiguren und Fragmentationen, die bei der MPR wenig auffallen, und die anderen geringen myopathologischen Veränderungen. Die PAS-Reaktion ist überwiegend negativ und nur selten gleichartig wie die MPR verändert, aber

so abgeschwächt, daß eine sichere Beurteilung nicht möglich ist oder nur mit Kenntnis des MPR-Befundes.

## Diskussion

Die beschriebene, von uns erstmals beobachtete pathologische Myophosphorylasreaktion ist offenbar für das MH-Syndrom eine spezifische morphologische Veränderung . Nur sie allein erlaubt nach unserer Erfahrung einen zweifelsfreien Nachweis einer abgelaufenen oder inszenierten MH; sie ist nicht geeignet, potentielle Opfer zu erkennen. Wir wissen auch nicht, wie lange die Reaktion nach einer MH-Attacke krankhaft verändert bleibt.

Gullotta und Helpap (1975) fanden 2 bzw. 9 Tage nach dem Ereignis nur auffallend gelbe Fasern, die wir in unserem Material auch bei anderen Krankheiten sahen, und die wir als opake oder frisch nekrotische Fasern deuten, denen wir keine besondere Krankheitsspezifische Bedeutung beimessen können. Das gleiche gilt auch für die oft zitierten „minimal changes“, die in einem normalen Untersuchungsgut derart häufig auftreten, daß es unseres Erachtens nicht statthaft ist, sie als besonders präexistente subklinische Myopathie bei der MH herauszustellen.

Die geschilderten Vorgänge treten in Minuten schnelle ein, wie der Halothantest bei den Schweinen beweist, der sofort nach Einsetzen der Muskelstarre oder spätestens nach 5 Minuten abgebrochen wird. Das ist außerordentlich wichtig, weil wir annehmen müssen, daß viele MH-Fälle der klinischen Aufmerksamkeit und den üblichen morphologischen Untersuchungsmethoden entgehen, da die erhobenen Befunde nichtssagend oder vieldeutig sind. Eine bemerkenswerte Ausnahme bilden die Kontraktionsfiguren und Fragmentationen, die für den morphologischen Nachweis einer MH mit Routine methoden entscheidend sein können. Sie sind aber nicht spezifisch und nicht immer wünschenswert klar ausgeprägt. Die MPR dagegen ermöglicht eine mühelose sichere Diagnose und damit eine Aufklärung von rätselhaften oder scheinbar klaren intra- und postoperativen Todesfällen und somit auch eine Abweisung ungerechtfertigter Schuldzuweisungen. Der Todesfall nach einem anstrengenden Marsch zeigt ganz klar: 1.) es gibt ein „human stress syndrome“, 2.) es gehört wie das „porcine stress syndrome“ zum MH-Syndrom und 3.) die MH ist auch durch eine narkoseunabhängige Triggerung auszulösen. Wahrscheinlich gehören auch das maligne neuroleptische Syndrom und die akute febrile Katatonie hierher (Schulte-Sasse und Eberlein 1983). Die MH ist ein vererbbarer pharmakogenetischer Defekt der transmembranösen Kalziumtransport systeme. Als biochemische Anomalie ist sie morphologisch nicht sichtbar und da sie offenbar dynamischen Charakter hat, nur durch Provokationsteste zu erkennen (Coffein-Halothantest, Thrombozyten-Halothan-Test). Der Erbgang ist autosomal dominant mit unterschiedlicher Penetrans und variabler Expressivität. Beide Geschlechter, alle Altersstufen und viele Tierarten sind betroffen. Der jüngste Patient war ein zwei Monate altes Baby, der älteste ein 78jähriger Greis. Die Gesamtinzidenz, bezogen auf Vollnarkosen, beträgt bei Erwachsenen etwa 1:50000, bei Kindern 1:15000. Dreiviertel aller Erkrankungen

kommen vor dem 30. Lebensjahr vor, Knaben sind doppelt so häufig wie Mädchen befallen. Seit der Erstbeschreibung durch Denborough und Lovell (1960) sind über 200 Literaturfälle mitgeteilt worden mit einem tödlichen Ausgang von über 76%. Aber bereits um die Jahrhundertwende wurde ein „postoperativer Hitzschlag“ beschrieben. Der zugrundeliegende Defekt und der Triggermechanismus sind unbekannt! Die pathogenetische Startbedingung ist die plötzlich erhöhte myoplasmatische Kalziumkonzentration, die nicht, wie bei der Relaxation, erniedrigt werden kann. Sie bedingt, direkt oder indirekt, alle Erscheinungen der MH, die vor allem gekennzeichnet ist durch einen katastrophalen Hypermetabolismus, eine fulminante exzessive Hyperthermie (bis zu 44,6° in wenigen Minuten), eine extreme Hyperkontraktion (in 75–80% der Fälle), eine rasch einsetzende hochgefährliche Hyperkaliämie („plötzlicher unerwarteter Herztod“), eine zunehmende Hypoxie und Azidose sowie eine Myoglobinurie infolge der Rhabdomyolyse. Diese Reaktion des Organismus, die in 95% der Fälle durch Halothan und Succinylcholin ausgelöst wird, gehorcht nicht dem „Alles oder Nichts-Gesetz“. Das zeigen blande Verläufe, MH-Attacken bis 24 Stunden nach der Narkose oder erneute MH-Krise nach Beendigung der Narkose oder keine Reaktion mehr nach erneut notwendiger Anästhesie oder Ausbildung eines MH-Syndroms erst bei der 13. Vollnarkose (Helpap et al. 1983; Jerusalem 1979; Schulte-Sasse und Eberlein 1983).

Die morphologischen Veränderungen bei der MH sind Folgen der extremen mechanischen Überbeanspruchung, d.h., des ATP-Mangels („rigor mortis in vita“) und Ausdruck einer energetisch-dynamischen Insuffizienz, die über einen Substrat- und Enzymverlust (z.B. von Glykogen und Phosphorylase) mit deletären Veränderungen des biochemischen Milieus zum Fasertod führen, während beim rigor mortis nur die Erscheinungen des ATP-Mangels mit relativ gering ausgeprägten Kontraktionsfiguren zu sehen sind. Interessant ist, daß bei der MH immer „Zeichen der Hyperkontraktion“ vorhanden sind, auch dann, wenn klinisch kein Rigor registriert wurde (Adams 1975; Brinkmann und Püschel 1977; Schmidt et al. 1975; Schröder 1982).

Die pathologische MPR ist ebenfalls durch beide Vorgänge zu erklären. Die roten Streifen mit den engen Sarkomerenabständen sind Zeichen einer erhaltenen überhöhten Enzymaktivität in den kontrahierten („arbeitenden“) Muskelfaserabschnitten; die fleck- und streifenförmigen Aufhellungen mit den größeren Sarkomerenabständen sind Ausdruck einer schwindenden Enzymaktivität bis hin zur Inaktivierung. Im Einzelfall führt der deletäre Vorgang zum totalen Aktivitätsverlust eines Muskels (5. Fall, M. deltoideus, „Marsch-MH“). Die unterschiedliche Ausprägung der Befunde (Grad und Ausdehnung der „Aufhellungen“, Kontraktionsfiguren und Fragmentationen) bei den einzelnen Fällen lassen sich durch die unterschiedliche Dauer und Schwere der Erkrankung erklären. Interessant ist, daß alle superkontrahierten, bzw. den Rissen benachbarte Faserabschnitte Alizarinrotpositiv waren, d.h., eine beträchtliche Kalziumanreicherung aufwiesen.

Bei der Therapie gilt Dantrolen als Mittel der Wahl, da es als einzige bekannte Substanz kausal wirkt. Sein Wirkungsort ist die Verbindungsstelle von transversalem Tubulussystem und sarkoplasmatischem Retikulum, wo auch der MH-Defekt vermutet wird. Es vermindert die Freisetzung von Kal-

zium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Myoplasma und hat so muskelrelaxierende Eigenschaften. Dantrolen beendet die MH, indem es die myoplasmatische Kalziumkonzentration absenkt (Schulte-Sasse und Eberlein 1983).

## Literatur

- Adams RD (1975) Diseases of muscles. Medical Department. Harper and Row, Publishers, Inc. Hagerstown, Maryland
- Billeter R, Weber H, Lutz H, Howald H, Eppenberger HM, Jenny E (1980) Myosin types in human skeletal muscle fibers. *Histochemistry* 65:249–259
- Brinkmann B, Püschel K (1977) Zur Histomorphologie der Herz- und Skelettmuskulatur bei maligner Hyperthermie. *Z Rechtsmedizin* 80:117–133
- Denborough MA, Lovell RRH (1960) Anaesthetic death in a family. *Lancet* 2:45–47
- Gullotta F, Helpap B (1975) Histologische, histochemische und elektronenmikroskopische Befunde bei maligner Hyperthermie. *Virchows Arch Path Anat and Histol* 367:181–194
- Helpap B, Gullotta F, Schulte am Esch I (1983) Maligne Hyperthermie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
- Jerusalem F (1979) Muskelerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Lojda Z, Gossrau R, Schiebler TH (1976) Enzymhistochemische Methoden. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
- Meijer AEFH (1968) Improved histochemical method for the demonstration of the activity of alpha-glucan phosphorylase. I. The use of glucosyl acceptor dextran. *Histochemistry* 12:244–252; II. Relation of molecular weight of glucosyl acceptor dextran to activation of phosphorylase. *Histochemistry* 16:134–143
- Oertel G (1984) Morphologische Veränderungen der Muskulatur mit zunehmendem Alter. Vortrag auf dem IV. Internationalen Myologie-Kolloquium in Jena
- Schmidt HP, Simmerdinger HJ, Wagner H, Volk B, Büsing CM, Stenzel M (1976) Syndrome of “malignant hyperthermia” without hyperthermia. *Neuropädiatrie* 6:102–111
- Schulte-Sasse U, Eberlein HJ (1983) Die maligne Hyperthermie. *Anaesthesist* 32:141–157
- Schröder IM (1982) Pathologie der Muskulatur. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
- Ziegan J (1979) Kombination enzymhistochemischer Methoden zur Fasertypendifferenzierung und Beurteilung der Skelettmuskulatur. *Acta Histochem* 65:34–40

Eingegangen am 28. Februar 1985