

Aus dem Zentrum für Anästhesiologie
des Universitätsklinikums Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schulte am Esch

**Untersuchung des Herzens während der
Entstehung einer MH-Krise mittels systolischen
Parametern der transösophagealen
Echokardiographie.**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Jan Christoph Schneider
aus Stuttgart

Hamburg, 2004

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 3.8.2004

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss:

Vorsitzender: Priv. Doz. Dr. T. Krause

2. Gutachter: Prof. Dr. J. Windolf

3. Gutachter: Priv. Doz. Dr. Ch. Detter

Für meine Eltern und Großeltern

Mache die Dinge so einfach wie möglich - aber nicht einfacher.

Albert Einstein

Deutscher Physiker, 1879-1955

Inhaltsverzeichnis

Albert Einstein.....	4
0 Abkürzungen.....	1
1 Einleitung.....	2
1.1 Maligne Hyperthermie (MH)	2
1.1.1 Definition.....	2
1.1.2 Historie.....	2
1.1.3 Epidemiologie.....	3
1.1.4 Pathophysiologie.....	3
1.1.5 Klinik.....	7
1.1.6 Therapie.....	8
1.1.7 Trigger der MH.....	9
1.1.8 In vivo Schweinmodell.....	11
1.2 Transösophageale Echokardiographie.....	11
1.3 Ziel der Arbeit.....	12
2 Material und Methoden.....	13
2.1 Versuchstiere.....	13
2.2 Narkose und Beatmung.....	14
2.3 Katheterisierung und Präparation.....	16
2.3.1 Gefäßkatheterisierung.....	16
2.3.2 Positionierung der echosonographischen Sonden.....	17
2.3.3 Echokardiographische Sonden und Messungen.....	17
2.3.3.1 Fraktionelle Flächenänderung (FAC).....	18
2.3.3.2 Zirkumferentielle Faserverkürzung (CFS).....	19
2.3.3.3 Herzzeitvolumen (HZV).....	21
2.3.4 Versuchssitus.....	24
2.4 Versuchsablauf.....	25
2.4.1 Zufuhr der Triggersubstanz.....	25
2.4.2 MH-Kriterien.....	25
2.4.3 Therapieeinleitung.....	26
2.4 Meßmethoden.....	28
2.5 Statistische Auswertung.....	28
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Exposition mit der Triggersubstanz Halothan.....	30
3.1.1 MH-Parameter.....	30
3.1.1.1 Endtidale CO ₂ -Konzentration.....	32
3.1.1.2 Venöser Kohlendioxidpartialdruck.....	33
3.1.1.3 Venöser pH-Wert.....	34

3.1.1.4	Körpertemperatur.....	35
3.1.2.	Kreislaufparameter.....	36
3.1.2.1	Herzfrequenz (HF)	36
3.1.2.2	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP).....	37
3.1.2.3	Herzzeitvolumen (HZV) mittels PICCO	38
3.1.2.4	Systemischer Gefäßwiderstand mittels PICCO.....	39
3.1.3	TEE Parameter.....	40
3.1.3.1	Fraktionelle Flächenänderung.....	40
3.1.3.2	Zirkumferentielle Faserverkürzung	41
3.1.4	Herzzeitvolumen mittels transösophagealer Echokardiographie	42
3.2	Therapie und Elimination des Halothans.....	43
3.2.1	MH-Kriterien.....	43
3.2.2	Vorgehen in der MHN-Gruppe.....	44
3.2.3	Therapiebeginn.....	44
3.2.4	Endtidale CO ₂ -Konzentration unter Therapie.....	45
3.2.5	Venöser Kohlendioxidpartialdruck unter Therapie.....	46
3.2.6	Venöser pH-Wert unter Therapie	47
3.2.7	Körpertemperatur unter Therapie.....	48
3.2.8	Herzfrequenz unter Therapie	49
3.2.9	Mittlerer arterieller Blutdruck unter Therapie.....	50
3.2.10	Herzzeitvolumen mittels PICCO.....	51
3.2.11	Systemischer Gefäßwiderstand mittels PICCO unter Therapie.....	52
3.2.12	Fraktionelle Flächenänderung unter Therapie.....	53
3.2.13	Zirkumferentielle Faserverkürzung unter Therapie	54
3.2.14	Herzzeitvolumen mittels TEE unter Therapie.....	55
4	Diskussion.....	56
4.1	Methodenkritik.....	57
4.2	MH-Parameter.....	58
4.3	Kreislaufparameter.....	60
4.4	TEE-Parameter.....	63
4.5	Strukturelle Veränderungen am MHS-Herzmuskel.....	66
4.6	Schlussfolgerung.....	67
5	Zusammenfassung.....	68
6	Tabellenanhang	70
7	Literaturverzeichnis	80
	Lebenslauf	90
	Erklärung.....	91

0 Abkürzungen

A.	=	Arteria
V.	=	Vena
TEE	=	Transösophageale Echokardiographie
BE	=	base excess
CW	=	continuous wave
CFS	=	circumferential fiber shortening (zirkumferentielle Faserverkürzung)
HZV	=	Herzzeitvolumen
HF	=	Herzfrequenz
Hal	=	Halothan
MAP	=	Mittlerer arterieller Blutdruck
MH	=	Maligne Hyperthermie
MHN	=	ohne MH-Disposition
MHS	=	MH-Disposition vorhanden
FAC	=	Fractional Area Change (fraktionelle Flächenänderung)
MW	=	Mittelwert
MAD	=	mittlerer arterieller Druck
MP	=	Messpunkt
PetCO ₂	=	endtidaler Partialdruck Kohlendioxid
PW	=	pulsed wave
RR	=	Blutdruckmessung nach Riva Rocci
SA	=	Standardabweichung
SVR	=	Systemischer vaskulärer Widerstand
Konf	=	95% Konfidenzintervall
ZVD	=	Zentralvenöser Druck

1 Einleitung

1.1 Maligne Hyperthermie (MH)

1.1.1 Definition

Die Maligne Hyperthermie (MH) ist eine potentiell tödliche pharmakogenetische Myopathie, der ein Defekt der myoplasmatischen Kalziumhomöostase zugrunde liegt und die sich in einer hypermetabolen Stoffwechsellage und profunden hämodynamischen Störungen manifestiert [6, 7]. Die MH tritt beim Menschen ebenso wie bei verschiedenen Tierspezies auf [2]. Bei vorhandener Disposition können unterschiedlichste Faktoren das MH-Syndrom auslösen, beim Menschen spielen vor allem die im Rahmen von Allgemeinanästhesien verwendeten depolarisierenden Muskelrelaxantien und volatilen Inhalationsanästhetika eine entscheidende Rolle.

1.1.2 Historie

Seit 1900 wurden im Rahmen von Operationen Temperaturanstiege beobachtet, die als „Hitzschlag“ gedeutet wurden [8, 9, 10]. Neben Operations- und Krankheitsbedingten Faktoren wurde die Gabe von Anästhetika als ursächlich diskutiert. 1960 wurde erstmals eine familiäre Häufung dieser Anästhesie-Induzierten Hyperthermie erkannt und ist seitdem als eigenständiges Krankheitsbild [11, 12] unter dem Namen Maligne Hyperthermie bekannt. Die weitere Untersuchung dieser familiären Häufung zeigte, dass es sich um eine Erkrankung mit dominantem Erbgang und inkompletter Penetranz unter Beteiligung eines oder mehrerer Gene handeln müsse. 1966 wurde berichtet, dass englische Landrasseschweine nach Gabe des Muskelrelaxans Succinylcholin an einer fulminanten Hyperthermie verstarben [13], 1969 wurde gezeigt, dass diese Reaktion auch durch Halothan-Gabe auslösbar war [14]. Die klinischen und laborchemischen Veränderungen im Verlauf dieser Hyperthermie-Reaktion beim Schwein zeigten nur geringe Unterschiede zur menschlichen MH. MH-empfindliche Schweine wurden seitdem in zahlreichen Untersuchungen zur MH als Versuchstiere verwendet [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

Untersuchungen an Skelettmuskelpräparaten von Patienten mit MH-Anamnese führten zur Entwicklung des in vitro Kontrakturtests (IVKT) mit Koffein [22] und Halothan [23], der in standardisierter und modifizierter Form heute weltweit zur Diagnostik der MH-Disposition eingesetzt wird [24, 25].

1.1.3 Epidemiologie

Das Auftreten der MH ist unabhängig von Alter, Geschlecht oder Rasse [26]. Die Inzidenz der MH zu evaluieren ist problematisch, da einerseits keine einheitlichen Kriterien für die klinische Diagnose einer MH vorliegen, andererseits moderate oder abortive Verläufe möglicherweise übersehen werden. In einer dänischen Studie wurde die Inzidenz der MH in Abhängigkeit von den verwendeten Anästhesieverfahren untersucht [27]. Bei Betrachtung aller Allgemeinanästhesien trat eine fulminante MH mit einer Inzidenz von 1 : 250.000 auf, der Verdacht auf Vorliegen einer MH in allen möglichen Präsentationsformen ergab sich bei 1:16.000 Allgemeinanästhesien. Wurden nur die Narkosen unter Verwendung bekannter Triggersubstanzen wie volatiler Anästhetika oder Succinylcholin betrachtet, so ergab sich eine Inzidenz von 1: 62.000 für fulminante MH-Krisen und ein MH-Verdacht bei 1: 4200 Allgemeinanästhesien. Für Deutschland wurde für die MH eine Inzidenz von 1: 60.000 errechnet [28].

1.1.4 Pathophysiologie

Skelettmuskel

Der Exzitations-Kontraktions-Mechanismus der Skelettmuskelzelle wird durch Ca^{++} -Ionen gesteuert. Die zytoplasmatische Ca^{++} -Konzentration wird durch verschiedene Mechanismen reguliert [29, 30]. In der ruhenden Muskelzelle liegt die zytoplasmatische Ca^{++} -Konzentration im nanomolaren, im Sarkolemm im millimolaren Bereich vor. Dieses Konzentrationsgefälle wird aufrechterhalten durch ATP-abhängige Ca^{++} -Pumpen. Bei Exzitation der Muskelzelle kommt es über das Transversaltubulussystem zu einer raschen Ausbreitung des Aktionspotentials in das Innere der Dihydropyridin-Rezeptoren, die durch das Aktionspotential aktiviert werden und einen langsamen Ca^{++} -Einstrom aus dem Sarkolemm in das Zytoplasma vermitteln.

Durch die ansteigende zytoplasmatische Ca^{++} -Konzentration kommt es zu einer Aktivierung des Ca^{++} -Freisetzungskanals des sarkoplasmatischen Retikulums (SR), dem Ryanodin-Rezeptor, und damit zu einer Freisetzung der in den terminalen Zisternen des SR gespeicherten Ca^{++} -Ionen in das Zytoplasma („calcium-induced release of calcium“). Das freigesetzte Ca^{++} initiiert nach Bindung an Troponin C die Muskelkontraktion durch Interaktion zwischen Aktin und Myosin. Durch Bindung des Ca^{++} an die Phosphorylasekinase erfolgt eine Aktivierung der Glykolyse und Resynthese von ATP. Nach Dissoziation des Ca^{++} sorgen ATP-abhängige Ca^{++} -Pumpen im longitudinalen System des SR für eine rasche Wiederaufnahme des zytoplasmatischen Ca^{++} in das SR, und damit zur Relaxation des Muskels.

Der der MH zugrunde liegende Defekt ist bislang nicht vollständig aufgeklärt. In zahlreichen Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass die Funktion des Ryanodin-Rezeptors bei Schweinen und Menschen mit MH-Disposition (MHS) im Vergleich zu Schweinen und Menschen ohne MH-Disposition (MHN) verändert ist [30]. Bei MHS-Schweinen konnte nachgewiesen werden, dass eine geringere zytoplasmatische Ca^{++} -Konzentration zur Aktivierung des Ryanodin-Rezeptors und damit Freisetzung von Ca^{++} aus dem SR im Vergleich zu MHN notwendig ist [31]. Nach Stimulation des Ryanodin-Rezeptors ist dessen Öffnungswahrscheinlichkeit beim Schwein und Menschen bei MHS signifikant länger als bei MHN [31, 32]. Weitere Untersuchungen wiesen eine gesteigerte Ca^{++} -Freisetzung aus dem SR von MHS- gegenüber MHN-Schweinen [33], sowie eine erhöhte Affinität von Ryanodin an den Rezeptor nach [34].

Durch vermehrte Freisetzung aus dem SR kommt es zu einem Anstieg der zytoplasmatischen Ca^{++} -Konzentration, die sowohl eine Verlängerung und Verstärkung der Muskelkontraktion als auch eine Aktivierung von Ca^{++} -abhängigen Stoffwechselprozessen bewirkt [35]. Der Sauerstoffverbrauch sowie die Kohlendioxidproduktion der Muskelzelle steigen an, im Rahmen der zunehmend anaeroben Glykolyse kommt es zur Entwicklung einer Laktatazidose. Die gesteigerte, vor allem mitochondriale Bereitstellung energiereicher Triphosphate, führt zur Wärmeentwicklung. Laktatazidose und zunehmende Ca^{++} -Akkumulation in den Mitochondrien wirken zytotoxisch.

Folge ist eine zunehmende Membranpermeabilität mit Verlust der Zellintegrität, die letztlich zum irreversiblen Zelluntergang führt [35].

Herzmuskel

Die Rolle des Herzens in der MH-Krise ist nicht vollkommen geklärt. Symptomatisch äußert sich die kardiale Beteiligung durch tachykarde Herzrhythmusstörungen, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, Extrasystolien bis zu Asystolien [6]. Ebenso kommt es zu einer ausgeprägten Hypotension, die unter anderem durch eine Beeinträchtigung der systolischen kardialen Funktion hervorgerufen wird [5]. Unklar sind jedoch die zugrunde liegenden Mechanismen.

Die kardiale Alteration kann primär durch die im Herzen des Trägers einer MH-Disposition vorliegenden ultrastrukturellen Veränderungen und einer daraus resultierenden Überempfindlichkeit gegenüber verschiedenen Triggersubstanzen, oder sekundär durch die während einer MH-Krise entstehenden exzessiven Kaliumkonzentrationen, die Azidose, die abnorm hohen Katecholaminkonzentrationen [41] oder andere zirkulierende Metabolite bedingt sein.

Verschiedene Untersuchungen belegen, dass es beim MHS Schwein funktionelle und strukturelle kardiomuskuläre Veränderungen gibt: so wurde bei MHS-Muskelpräparaten ein abnorm erhöhtes und verlängertes Aktionspotential nach Halothanexposition festgestellt [3]. Außerdem fand sich eine verstärkte Sensitivität gegenüber β -Stimulation, die durch die veränderten Inositolphosphat Spiegel in den Herzmuskelzellen bedingt ist, als auch eine Umkehr des Laktatmetabolismus mit einer Ausschüttung von H^+ -Ionen in das Koronarstromgebiet beim MHS Schwein [4, 36]. Desweiteren findet sich im kardialen MH-Muskel eine erhöhte Konzentration eines Myosin Isozyms, welche sich durch Halothan Exposition weiter erhöhen lässt [101]. Die vermehrte Expression dieses Myosin Isozyms geht mit einer verminderten energetischen Effizienz des Herzmuskels einher [102].

Andererseits konnte bisher kein Defekt an kardialen Ryanodin-Rezeptoren nachgewiesen werden, obwohl Veränderungen dieses Rezeptors beim MHS Skelettmuskel maßgeblich an der Entstehung der MH-Krise von Bedeutung zu sein scheinen [35].

Zentrales Nervensystem

Hinweise für eine Alteration des Zentralnervensystems (ZNS) während der MH Krise konnten in Untersuchungen am Schweinmodell nachgewiesen werden.

Zu Beginn der MH-Krise ließen sich EEG-Veränderungen vor systemischen Veränderungen nachweisen [38]. Diese Untersuchungen stehen in Kontrast zu einer älteren Untersuchung, die eine zerebrale Beteiligung des ZNS, im Sinne von Bewusstlosigkeit und Krämpfen, als sekundäres Ereignis deutete [39].

Leber

Hepatozyten von MHS-Schweinen weisen Störungen in der Ca^{++} Homöostase auf. Nach Halothan- oder IP_3 -Exposition fanden sich in MHS Hepatozyten im Vergleich zu MHN Hepatozyten signifikant erhöhte Ca^{++} -Konzentrationen [40]. Die Störungen der Ca^{++} Homöostase im Rahmen der MH treten folglich generalisiert und nicht separat am Skelettmuskel auf.

Genetik

Die Sequenzanalyse im Ryanodinrezeptorgen des Schweins zeigt eine Basensubstitution an der Position 1843. Bei MH-disponierten Schweinen ist die Base Cytidin gegen Thymin ausgetauscht (C1843T-Mutation). Diese Basensubstitution führt auf der Aminosäureebene zu einem Austausch von Arginin gegen Cystein an der Position 615 (Arg615Cys) und war die einzige nachzuweisende Mutation im Ryanodinrezeptorgen verschiedener Schweinerassen [73, 74]. Der Nachweis dieser Mutation ist bisher ausnahmslos mit dem MHS-Phänotyp assoziiert [75].

Die korrespondierende Punktmutation im menschlichen Ryanodinrezeptorgen (C1840T-Mutation) wurde im Rahmen der direkten Gendiagnostik zunächst in drei von 35 kanadischen Familien mit Disposition zur MH nachgewiesen und war dort auch mit dem MHS-Phänotyp assoziiert [76]. Weitere Häufigkeitsuntersuchungen haben gezeigt, dass die Mutation, die bei MH-verdächtigen Schweinen immer nachweisbar ist, beim Menschen nur in etwa 2 bis 7% der untersuchten MH-Familien auftritt [77, 76, 78] und nicht als spezifisches genetisches Charakteristikum verwendet werden kann. In weiteren Untersuchungen wurde die C1840T-Mutation zum einen bei

einem Patienten mit MHN-Phänotyp [79] und zum anderen als Spontanmutation in einem Familienverband [80] aufgedeckt. Damit ist die Bedeutung dieser Mutation für die Pathogenese und insbesondere als diagnostisches Kriterium beim Menschen in Frage gestellt.

1.1.5 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der MH reicht von der klassischen fulminanten Krise (etwa 6.5% aller MH Fälle) über abortive Verlaufsformen mit und ohne Trismus bis hin zu ungeklärten perioperativen Todesfällen bzw. Herzstillständen [81]. Obwohl die Erkrankung den Namen Hyperthermie trägt, ist diese keineswegs das erste Symptom. Der Temperaturanstieg ist in seiner Ausprägung variabel und nicht in allen MH-Episoden bzw. –Krisen nachweisbar [55]. Im Rahmen der MH-Krise sind Symptome wie Tachykardie, Arrhythmie und / oder Herzstillstand in mehr als 80 % der Fälle zu beobachten [81, 82]. Allerdings werden diese differentialdiagnostisch vieldeutigen Herzrhythmusstörungen in der Frühphase einer MH-Episode oft erst retrospektiv richtig eingeordnet. Ein für die MH sensitives und spezifisches Frühzeichen ist bei beatmeten Patienten die Hyperkapnie, die durch kontinuierliche kapnometrische Überwachung sofort erfasst werden kann [52, 83]. Bei spontan atmenden Patienten kann die Hyperventilation ein erster Hinweis auf eine MH-Episode sein, allerdings ist auch dieses Symptom differentialdiagnostisch vieldeutig. Ein weiteres echtes Frühwarnzeichen kann der Masseterspasmus oder Trismus unmittelbar nach Gabe von Succinylcholin sein, wobei jedoch die Entwicklung einer MH-Krise in solchen Fällen nicht selten erst mit erheblicher Verzögerung auftritt [81]. Die Inzidenz des Trismus als erstes Zeichen einer MH-Episode wird mit 40-80% angegeben [57, 55].

In der Labordiagnostik sind eine metabolische und meist auch respiratorische Azidose wegweisend, eine Hyperkarbie und eine Hypoxie im Zusammenhang mit klinischen Zeichen, die für eine MH-Krise sprechen könnten. Weiterhin sind in der Regel als Folge der Rhabdomyolyse eine Hyperkalieämie, eine Myoglobinämie und ein Anstieg der Transaminase- und Kreatinphosphatkinasewerte im Serum nachweisbar. Die Kreatinphosphatkinase erreicht meist sehr hohe Werte, kann aber auch in Einzelfällen im

Rahmen einer MH-Episode im Normbereich bleiben [55]. In der Spätphase einer MH-Krise können Verbrauchskoagulopathie, Lungen- und Hirnödem sowie Leber- und Nierenversagen hinzutreten [81].

1.1.6 Therapie

Die Therapie der MH muss nach Diagnosestellung unverzüglich eingeleitet und konsequent durchgeführt werden. Die Durchführung einer effektiven Therapie ist personalintensiv; die Unterstützung durch weiteres Fachpersonal muss bei Diagnosestellung veranlasst werden [51].

Zum reibungslosen Ablauf der Maßnahmen hat sich die Erstellung eines Stufenschemas bewährt. An erster Stelle steht die sofortige Beendigung der Zufuhr von MH-Triggersubstanzen. Der Narkoseverdampfer muss zur Sicherheit und Vermeidung möglicher Leckagen vom Narkosegerät entfernt werden. Die kontrollierte Beatmung wird mit reinem Sauerstoff und einem Frischgasfluss von mindestens 10 l/min fortgeführt. Die endtidale CO₂-Konzentration wird durch Hyperventilation (ca. 3-4fache des normalen Atemminutenvolumens) auf Normalwerte eingestellt. Ein Auswechseln des Narkosegerätes ist nach neuen Erkenntnissen in der Akutphase nicht notwendig und könnte im Gegenteil sogar zu unnötigen Zeitverlusten führen [84]. Die Anästhesie wird mit Opioiden und Sedativa vertieft, die Relaxierung erfolgt mit einem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans. Parallel dazu müssen erste Blutproben (Blutgasanalyse, Elektrolyte, CK, Transaminasen, Laktat und Myoglobin) zur Sicherung der Diagnose entnommen und bestimmt werden.

Entscheidend für die Prognose ist die schnellstmögliche Infusion von zunächst 2.5 mg/kg Körpergewicht Dantrolen. Die Bolusgabe von Dantrolen muss eventuell mehrmals wiederholt werden, bis sich die hypermetabole Stoffwechsellage wieder normalisiert hat und keine MH-Symptome mehr nachweisbar sind. Sollten allerdings Dantrolenbolusgaben von mehr als 20 mg/kg keinen Erfolg bringen, so ist die Diagnose MH fraglich. Anschließend wird die Dantrolentherapie in einer Dosierung von 10 mg/kg über 24 Stunden fortgeführt.

Dantrolen-Natrium ist ein Hydantoinderivat und wurde ursprünglich als potentiell Antibiotikum synthetisiert. Im Tierversuch mit Mäusen zeigte sich jedoch nach Injektion von Dantrolen eine Muskelschwäche. Dieser Effekt beruht auf der Inhibition der Excitation-Contractioins-Bindung (EC-coupling) im Skelettmuskel [45]. Die neuromuskuläre Übertragung bleibt hierbei unbeeinträchtigt. Außerdem inhibiert Dantrolen die Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ohne die Kalziumwiederaufnahme in die intrazellulären Speicher zu beeinflussen [46].

Dantrolen führt in vitro zu einer schnellen, kompletten Relaxation von Halothan oder Coffeinkontraktionen am MHS-Muskel [46] und hat sich als Therapeutikum der MH-Krise beim Menschen und Schwein als sehr effektiv bewiesen [47, 48].

1.1.7 Trigger der MH

Trigger der MH sind alle volatilen Inhalationsanästhetika und depolarisierende Muskelrelaxantien vom Typ des Succinylcholins [85]. Halothan scheint tierexperimentellen Studien zufolge der stärkste Trigger zu sein [86]. Die Auslösung des MH-Syndroms ist außerdem durch physischen oder psychischen Stress sowie hohe Temperaturen [87] möglich.

Halothan ist ein volatiles Anästhetikum, welches bei Raumtemperatur und isobaren Verhältnissen als Flüssigkeit vorliegt. Es zerfällt unter UV-Licht reagiert mit Metallen und wird bei Kontakt mit feuchtem Atemkalk geringgradig zersetzt. Halothan ist das einzige halogenierte Inhalationsanästhetikum, welches ein Konservierungsmittel (0,01% Thymol) enthält. Die Minimale Alveoläre Konzentration (MAC) bei der Halothan bei 50% der Patienten eine reflektorische Bewegung der Extremitäten verhindert (MAC50) liegt bei 0,8 Vol.-%, die MAC95 bei 0,9 Vol.-%. Der Blut/Gas Verteilungskoeffizient liegt bei Halothan mit 2,4 relativ hoch. Dieser Wert ist für das langsame Anfluten des Halothans im Blut verantwortlich. Halothan kann wie auch andere volatile Anästhetika die Sinusknoten-Frequenz und die Erregungsleitung im AV-Knoten, Hisbündel und Purkinjesystem verlangsamen. Dies kann bei der Anwendung dieses Anästhetikums bei Säuglingen zu therapiebedürftigen Bradykardien führen. Ebenso kann

Halothan bei Applikation von Katecholaminen, sympatho-adrenerger Stimulation oder der Anwendung von Phosphodiesterase-Hemmstoffen supraventrikuläre und ventrikuläre Rhythmusstörungen auslösen. Ursächlich wird die Interaktion von Halothan mit dem Adrenozeptor-G-Protein-Adenylatzyklase-System diskutiert, die zu einer Erhöhung der Cyclo-AMP Konzentration in den Kardiomyozyten mit konsekutiver Aktivierung der Proteinkinase C führt.

Volatile Anästhetika beeinträchtigen dosisabhängig die myokardiale Pumpfunktion [42]. Ihre negativ-inotrope Wirkung ist im Wesentlichen durch eine Einschränkung der systolischen Funktion gekennzeichnet und manifestiert sich in einer zunehmenden Unfähigkeit der Ventrikel zur Entleerung; damit nimmt das Schlagvolumen bei steigenden Füllungsdrücken dosisabhängig ab. Die Genese der negativ-inotropen Wirkung der volatilen Anästhetika ist multifaktoriell. Eine Hemmung des langsamen Kalziumeinstroms durch die Zellmembran und eine Beeinträchtigung des sarkoplasmatischen Retikulums führen zu einer Abnahme des für die Kontraktion notwendigen ionisierten Kalziums [42]. Von geringerer Bedeutung ist eine reduzierte Sensitivität der kontraktilen Proteine gegenüber Kalzium. Die negativ-inotropen Effekte von Isofluran, Sevofluran und Desfluran sind weniger ausgeprägt als die von Halothan und Enfluran [43]. Dies wird durch unterschiedliche Effekte auf den transmembranösen Kalziumeinstrom bzw. die Freisetzung von Kalzium in verschiedenen intrazellulären Kompartimenten (insbesondere im sarkoplasmatischen Retikulum) erklärt.

Paradoxerweise verstärken volatile Anästhetika trotz ihrer negativ inotropen Wirkung die positiv inotropen Effekte von Alpha- und β_1 -Rezeptor-Agonisten wie Phenylephrin und Isoprenalin. Wie bei der Halothan-induzierten Arrhythmie ist hier auch die Interaktion mit dem Adrenozeptor-G-Protein-Adenylatzyklase-System entscheidend [44].

Gleichzeitig zur reduzierten Kontraktilität verursachen volatile Anästhetika also auch Halothan, eine Reduktion des peripheren Widerstands.

Alle volatilen Anästhetika können eine MH-Krise auslösen. Halothan gilt hierbei als stärkster Trigger und ist deshalb bei etwaiger Disposition eines Patienten, wie auch die anderen Triggersubstanzen, absolut kontraindiziert.

1.1.8 In vivo Schweinemodell

Aufgrund der großen Übereinstimmungen in laborchemischen Veränderungen und Klinik der MH-Krise zwischen Mensch und Schwein wurden MH-empfindliche Schweine in zahlreichen Untersuchungen als Versuchstiere verwendet [1516, 17, 18, 19, 20, 21]. Das in vivo Schweinemodell erlangte somit große Bedeutung für die weitere wissenschaftliche Aufarbeitung der MH.

1.2 Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie hat als semiinvasives Verfahren zur Diagnostik und Überwachung des kardiovaskulären Systems in der Kardiologie, Anästhesie und Intensivmedizin in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie ermöglicht es dem geübten Untersucher innerhalb kurzer Zeit vielerlei Informationen über die Kardiale Funktion, Anatomie und eventuelle Pathologien, sowie über Kreislauf und Volumenstatus des Patienten zu geben.

Dieses ist möglich aufgrund der topographisch-anatomischen Nähe des Ösophagus und Magens zum Herzen. Durch Einbringen der echosonographischen Sonde in Ösophagus bzw. Magen lassen sich der Bewegungsablauf des Herzens und dessen Strukturen detailliert darstellen. Zusätzliche Informationen über die kardiale Performance können durch Messung der Blutflussgeschwindigkeiten an definierten Punkten innerhalb des Herzens mittels Dopplertechnik getroffen werden.

Um Aussagen über die systolische Leistung des Herzens zu treffen, ist es möglich im Echobild die Änderungen der Querschnittsfläche, Durchmesser und Zirkumferenz des linken Ventrikels von Diastole zu Systole am Bild zu analysieren und zu vermessen. Aus dem gemessenen können verschiedene Parameter der kardialen Leistungsfähigkeit errechnet und Veränderungen in der kardialen Performance so gesondert dargestellt und separat untersucht werden.

Anhand der gewonnenen Ergebnisse kann die kardiale Performance nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ evaluiert werden. Dieses ermöglicht eine Optimierung der Volumensteuerung sowie der pharmakologischen Therapie im klinischen Alltag.

Die transösophageale Echokardiographie ermöglicht somit eine direkte Untersuchung der Herzfunktion durch Visualisierung dieser. Sie bietet daher bei der Untersuchung der Herzleistung eine einzigartige Möglichkeit der Fokussierung auf das Herz. Zur Evaluierung singulärer kardialer Alterationen bietet Sie hierdurch gegenüber anderen Parametern einen deutlichen Vorteil.

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, Alterationen der allgemeinen Hämodynamik, metabolische Alterationen sowie insbesondere Veränderungen der kardialen Funktion während des Entstehungsvorganges und der Therapie einer MH-Krise zu untersuchen. Hierzu kam erstmals neben konventionellem Monitoring zur direkten Visualisierung der kardialen Performance während einer MH-Krise die transösophageale Echokardiographie zur Anwendung.

Bei eindeutigen Hinweisen auf verschiedene ultrastrukturelle und biochemische Veränderungen am Herzen MH-suszeptibler Schweine [3, 4, 35, 36, 41] liegt die Vermutung nahe, dass der Herzmuskel eines Individuums mit MH-Disposition eine gesonderte Rolle im Rahmen der MH-Krise spielt. Um diese Vermutung zu belegen wurde geprüft, ob das Herz im Rahmen der MH-Krise primäres Zielorgan ist, oder ob die während einer MH-Krise auftretenden Kreislaufveränderungen sekundär durch metabolische Veränderungen sowie den Verlust des Gefäßtonus bedingt sind. Hierzu wurden am in vivo Schweinmodell Versuche mit der klassischen Triggersubstanz Halothan durchgeführt und mittels transösophagealer Echokardiographie untersucht, ob im Rahmen einer MH-Krise gesonderte kardiale Alterationen auftreten, in welchem zeitlichen Zusammenhang diese zu metabolischen und anderen hämodynamischen Veränderungen stehen und ob diese im Rahmen einer standardisierten Therapie zu beeinflussen sind.

2 Material und Methoden

Nach Prüfung des Untersuchungsinhaltes und der geplanten Versuchsdurchführung wurde das Studienprotokoll vor Beginn der Versuchsreihe von der Hamburger Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Abteilung Gesundheitlicher Verbraucherschutz und Veterinärwesen, genehmigt und ist dort unter dem Aktenzeichen 8151/591-00.33 einzusehen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in einer Untersuchung gewonnen, die aufeinander folgend an 15 Versuchstieren durchgeführt wurde. Alle Untersuchungen fanden im tierexperimentellen des Instituts für Tierhaltung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Leitung: Dr. med. vet. J. Dimigen) statt.

2.1 Versuchstiere

Nach der Zustimmung der Tierschutzkommission des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und Einhaltung der „Principles of laboratory animal care“ dienten als Versuchstiere ein genetisch determinierter MHS-Stamm des Pietrain-Schweines (n=8) und ein genetisch determinierter MHN-Stamm des deutschen Landrasse-Schweines (n=7) aus der Versuchsstation Thalhausen, Lehrstuhl für Tierzucht, Technische Universität München. Bei allen Tieren wurde vor den Untersuchungen Blut entnommen und hinsichtlich der C1843-T Mutation als Nachweis der MH-Veranlagung untersucht [73]. Die Tiere wurden mehr als acht Tage nach Lieferung durch die Versuchstierhaltung des UKE unter standardisierten Bedingungen betreut.

Die Tiere waren zum Versuchszeitpunkt zwischen vier und fünf Monaten alt, beiderlei Geschlechts (7 weiblich, 8 männlich) und körperlich gesund. Die biometrischen Daten der Tiere sind Tabelle 2.1 zu entnehmen. Ein Vergleich der Gruppen auf inhomogene Zusammensetzung fand durch statistische Analyse der biometrischen Daten statt.

Um stressinduzierte Unterschiede zu vermeiden, wurden die Schweine 8 Tage vor Versuchsbeginn in Einzelhaltung bei 20-22°C Raumtemperatur, 50% Luftfeuchtigkeit und einem 12-stündigen hell-dunkel-Rhythmus in der Versuchstierhaltung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

untergebracht. Der Gesundheitszustand der Tiere wurde ständig veterinärmedizinisch überwacht.

Die Ernährung bestand aus einem nährstoff- und vitaminbilanzierten Futter für Mastschweine und Leitungswasser. Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere einer 24-stündigen Nahrungskarenz bei Zufuhr von Wasser ad libitum unterworfen. Die Untersuchungen wurden bei allen Tieren zu etwa gleichen Tageszeiten durchgeführt.

Tab 2.1. Biometrische Daten (Mittelwerte \pm Standardabweichung) Versuchstiere nach Gruppenzugehörigkeit geordnet (siehe 2.4.)

	Gruppe MHS	Gruppe MHN
Anzahl	8	7
Länge (cm)	102 \pm 5	106 \pm 6
Gewicht (kg)	35 \pm 8	38 \pm 7

MHS = Maligne Hyperthermie suszeptible Tiere.

MHN = Maligne Hyperthermie normale Tiere.

2.2 Narkose und Beatmung

Die Prämedikation der Tiere erfolgte am Morgen des Versuchstages im Tierstall in gewohnter Umgebung durch eine intramuskuläre Injektion von 20 mg/kg KG Ketamin (Ketanest®, Parke-Davis, Berlin). Nach Eintritt der Sedierung wurden die spontan atmenden Tiere in den Tieroperationssaal gebracht und dort in Rückenlage auf dem OP-Tisch gelagert und fixiert. Unter pulsoxymetrischer Überwachung an Ohr oder Schwanz und EKG-Standardableitung II nach Einthoven wurde anschließend eine Ohrvene (Vasofix Braunüle® 20G, Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen) kanüliert. Über die Kanüle wurde die Narkose mit 0,005-0,01 mg/kg KG Fentanyl (Fentanyl®, Fa. Janssen GmbH, Neuss) und 0,5 bis 2 mg/kg KG Etomidate (Etomidate®, Fa. Janssen GmbH, Neuss) eingeleitet. Anschließend wurden die Tiere laryngoskopiert und eine Schleimhutanästhesie des Rachens und der Glottis mit ca. 30 mg Lidocain (1% Xylocain-Spray®) durchgeführt. Die

endotracheale Intubation erfolgte an den spontan atmenden Tieren mit einem blockbaren 28-Ch Lo-Contour Tubus (7,5 cm, tracheal-tube with cuff, Fa. Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland). War eine endotracheale Intubation aufgrund schwieriger anatomischer Verhältnisse nicht möglich, so wurden die Tiere offen chirurgisch tracheotomiert und mit einem blockbaren 28-Ch Spitaltubus (Fa. Mallinckrodt Medical, Athlone, Ireland) versorgt. Die Körpertemperatur der Versuchstiere wurde über eine rektale Temperatursonde kontinuierlich gemessen, durch eine Infrarotlampe (Infrarotwärmelampe, Solux S00®, Fa. Haraeus) und eine auf dem Tier fixierte Wärmedecke mit Warmluftgebläse (Bair Hugger®, Augustine Medical Inc.) konstant gehalten.

Die Narkose wurde als total intravenöse Anästhesie mit Fentanyl 30-50 µg/kg KG/h, Etomidate 0,8-1,3 mg/kg KG/h aufrechterhalten. Die genannten Medikamente wurden über Perfusoren (Perfusor Braun ED 1-300, Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen) zugeführt.

Alle Versuchstiere wurden mittels eines volumenkonstanten Respirators (Narkosespiromat 650, Fa. Dräger AG, Lübeck) mit einem Raumluft/Sauerstoff-Gemisch (Sauerstoffanteil 50%) beatmet und die Ventilation durch kontinuierliche kapnometrische Messungen (Dräger DM 8020, Version 4D, Fa. Dräger AG, Lübeck), Überwachung des FiO_2 (Pocket O_2 Monitor, Fa. Hoyer, Bremen) kontrolliert. Zusätzlich wurden intermittierend venöse Blutgasanalysen (ABL 735, Radiometer, Kopenhagen) durchgeführt: neben den Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrücken wurde der aktuelle pH-Wert und Basenüberschuss gemessen.

Zur Flüssigkeitssubstitution der physiologischen Volumenverluste (Beatmung, Perspiration, Diurese) wurden in der Initialphase der Untersuchung 10 bis 15 ml/kg KG/h Ringerlösung (Ringerlösung, Delta Pharma Boehringer, Ingelheim) zugeführt. Der durch die Präparation und während der Untersuchung durch die Blutentnahmen entstandene Blutverlust wurde geschätzt und mittels Infusion von Hydroxyäthylstärke 6% 70.000 DA (Rheohes®, Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen) ersetzt. Die Dosierung wurde am zentralen Venendruck (ZVD) ausgerichtet.

2.3 Katheterisierung und Präparation

2.3.1 Gefäßkatheterisierung

Die Punktion und Insertion der Katheter erfolgte in Rückenlage der Tiere. Am Hals wurde medial des M. sternocleidomastoideus die V. jugularis interna punktiert und in Seldinger Technik ein zentraler Venenkatheter (ZVK) mit drei Lumina (Certofix-Trio Set S 730, Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen) eingeführt.

Die A. femoralis wurde in der Leiste punktiert und ein PiCCO Arteriensystem (4F Pulsioath, Fa. Pulsion Medical Systems AG, München) in Seldinger-Technik eingeführt.

Messung des zentralvenösen Druckes

Das distale Lumen des flüssigkeitsgefüllten ZVK war über einen Druckwandler an die zentrale Recheneinheit (Marquette Tram Scop 12 mit Modul 600 A, Marquette Electronics, Inc. Milwaukee, Wisconsin, USA) angeschlossen und wurde für die Entnahme zentralvenöser Blutproben, Applikation von Medikamenten und die Messung des zentralvenösen Druckes, welcher auf der zentralen Recheneinheit zur Darstellung kam, genutzt. Das mittlere Lumen wurde zur Applikation der Narkosemedikation und das proximale Lumen zur Verabreichung von Hydroxyäthylstärke verwendet.

Kontinuierliche Herzzeitvolumen (HZV) und periphere Gefäßwiderstands (SVR) –Messung.

Die kontinuierliche HZV- und SVR Messung erfolgte über ein sogenanntes PiCCO-System der Firma Pulsion. Die so genannte PiCCO-Technologie (pulsation index continuous cardiac output) der Firma Pulsion (Pulsion Medical Systems AG, München) ermöglicht die risikoarme, wenig invasive, kontinuierliche Überwachung der Pumpleistung und der Funktion des Herzens, der Blutfüllung des Kreislaufs und des Wassergehaltes der Lunge.

Die PiCCO Technologie kann den bisher zur Überwachung der Pumpleistung eingesetzten risikoreichen Rechtsherzkatheter bei fast allen Indikationen ersetzen [87, 89]. Die Firma Pulsion hat hierzu spezielle Einmalsensoren

entwickelt, welche in eine Leistenarterie eingebracht werden und anhand der dort erhobenen Pulskontur, nach einmaliger Kalibration gemäß Thermodilutionsmethode, eine kontinuierliche HZV-Messung ermöglichen. Im klinischen Alltag insbesondere auf den Intensivstationen hat dieses wenig invasive, schnell etablierbare Verfahren große Bedeutung zur Überwachung pharmakologischen Steuerung der kardialen Funktion und des peripheren Widerstandes erlangt [9091].

2.3.2 Positionierung der echosonographischen Sonden

An der Thoraxwand wurde subxiphoidal ein circa 3 cm breiter Zugang zur Brusthöhle geschaffen, in den der echosonographische Schallkopf zur Echokardiographie des linken Ventrikels eingebracht wurde. Der Schallkopf wurde unter dem linken Ventrikel platziert und in dieser Position fixiert. Anschließend wurden die Wundränder mit Rückstichnähten nach Donati in zwei Schichten adaptiert und der Sondenschaft locker fixiert. Diese Sonde diente der Darstellung des linken Ventrikels in der kurzen Achse auf midpapillärem Niveau bei einer Sektorrotation von 0°.

Eine zweite echosonographische Sonde wurde über den Ösophagus in den Magen eingeführt und dort eine Darstellung des linken Ventrikels in der langen Achse, sowie des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) bei einer Schallsektorrotation von 90° gewählt. In dieser transgastrischen Langachseneinstellung diente die Sonde der Darstellung des linksventrikulären Ausflußtraktes (LVOT) und ermöglichte eine Messung der dortigen Blutflussgeschwindigkeiten.

2.3.3 Echokardiographische Sonden und Messungen

Die echokardiographischen Messungen wurden über die per Minithorakotomie eingeführte Ultraschallsonde und die via transösophageal positionierte Schallsonde wechselweise durchgeführt. Hierbei diente die transösophageale Sonde der Erhebung des maximalen aortalen Durchmessers des linksventrikulären Ausflußtraktes in der Systole, als auch der Messung des Flusses über diesem per „pulsed-wave“ (pw) Doppler. Die

subxiphoidale Sonde hingegen wurde zur Darstellung der Ventrikelquerschnittsflächen in Systole und Diastole verwendet.

Um die Reproduzierbarkeit der Messungen zu optimieren wurden die Sonden nach optimaler Ausrichtung mittels Pflasterstreifen fixiert. Parallel zur echokardiographischen Messung wurde ein 3-Kanal-EKG abgeleitet, welches auf dem Monitor des Echokardiographiegerätes zeitgleich zum erfassten Echobild zur Darstellung kam.

Sämtliche echokardiographischen Daten wurden während des Versuches auf S-VHS Videoband aufgezeichnet und anschließend „offline“ an einem kompatiblen Echokardiographiegerät (HP SONOS 5500, Fa. Agilent Technologies, Andover, Massachusetts, USA) geblindet ausgewertet. Um eine ausreichende Genauigkeit zu erzielen, wurde jede Messung an drei aufeinander folgenden Herzzyklen durchgeführt und anschließend der Mittelwert hieraus gebildet.

2.3.3.1 Fraktionelle Flächenänderung (FAC)

Die fraktionelle Flächenänderung oder „Fractional Area Change“ (FAC) des linken Ventrikels im Kurzachsenschnitt errechnet sich aus der Differenz zwischen der enddiastolischen und endsystolischen Fläche des linken Ventrikels in der kurzen Achse, dividiert durch die enddiastolische Fläche. Als Enddiastole wurde am parallel abgeleiteten EKG die Spitze der R-Zacke gewählt. Als Endsystole wurde der Punkt gewählt, an dem der Ventrikel die kleinste Fläche erreicht hatte.

$$\text{FAC (\%)} = \frac{A(\text{diast.}) - A(\text{syst.})}{A(\text{diast.})}$$

Die FAC ist ein Maß für die globale systolische Leistung des Herzens und korreliert mit der Ejektionsfraktion des Herzens. Durch Erfassung der wichtigsten Koronarstromgebiete werden regionale wie globale Veränderungen der systolischen Funktion erfasst.

Bei der Vermessung der linksventrikulären Fläche im Kurzachsschnitt wurde jeweils die midpapilläre Position aufgesucht und in der Auswertung die Fläche unter Einbeziehung der Papillarmuskeln vermessen (s. Abb. 2.1).

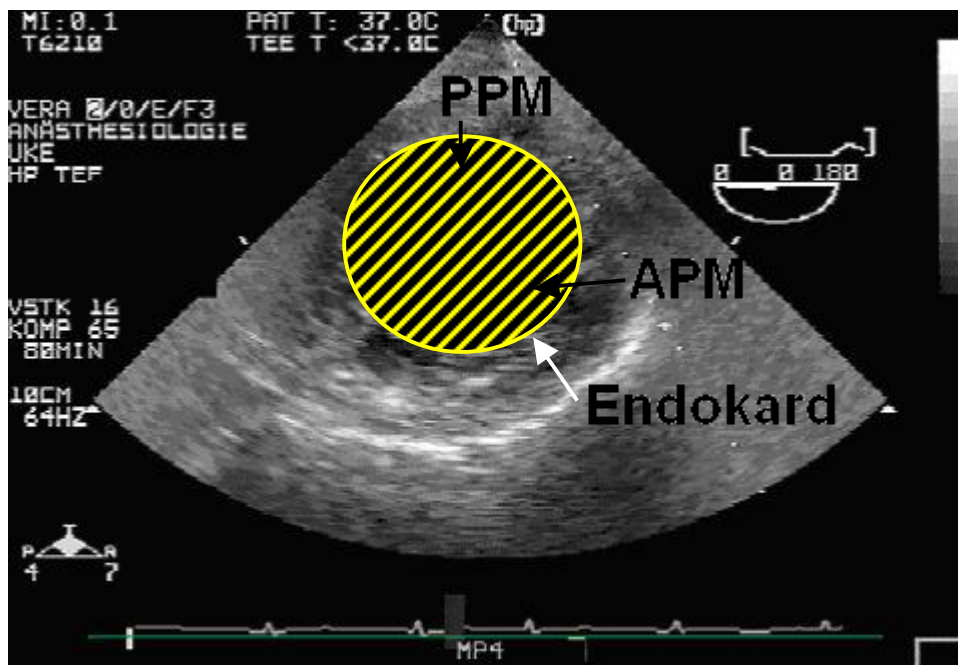


Abb. 2.1. Vermessung der linksventrikulären Querschnittsfläche (A) durch Nachzeichnen der Endokard Kontur. Die Querschnittsfläche ist hier gelb schraffiert dargestellt. Nähere Erläuterungen siehe Text.

PPM = posteromedialer Papillarmuskel

APM = anterolateraler Papillarmuskel

2.3.3.2 Zirkumferentielle Faserverkürzung (CFS)

Die zirkumferentielle Faserverkürzung oder „Circumferential Fiber Shortening“ (CFS) errechnet sich aus der Differenz zwischen dem enddiastolischen und endsystolischen Umfang (U) des linken Ventrikels in der kurzen Achse, dividiert durch den enddiastolischen Umfang. Als Endsystole wurde der Punkt gewählt, an dem der Ventrikel die kleinste Fläche erreicht hatte.

$$\text{CFS (\%)} = \frac{U(\text{diast.}) - U(\text{syst.})}{U(\text{diast.})}$$

Die CFS ist ebenfalls ein Maß für die globale systolische Herzleistung des linken Ventrikels. Die Differenz der Zirkumferenz des linken Ventrikels in der kurzen Achse zwischen Systole und Diastole verringert sich bei Kontraktilitätsminderung. Umgekehrt steigert sich die Differenz der linksventrikulären Zirkumferenz zwischen Systole und Diastole bei Kontraktilitätszunahme.

Die linksventrikuläre Zirkumferenz, also die Linie die beim Umfahren des linksventrikulären Endokards entsteht wird ebenfalls im linksventrikulären Kurzachsschnitt unter Einbeziehung der Papillarmuskeln, wie in Abb. 2.2. dargestellt, vermessen.

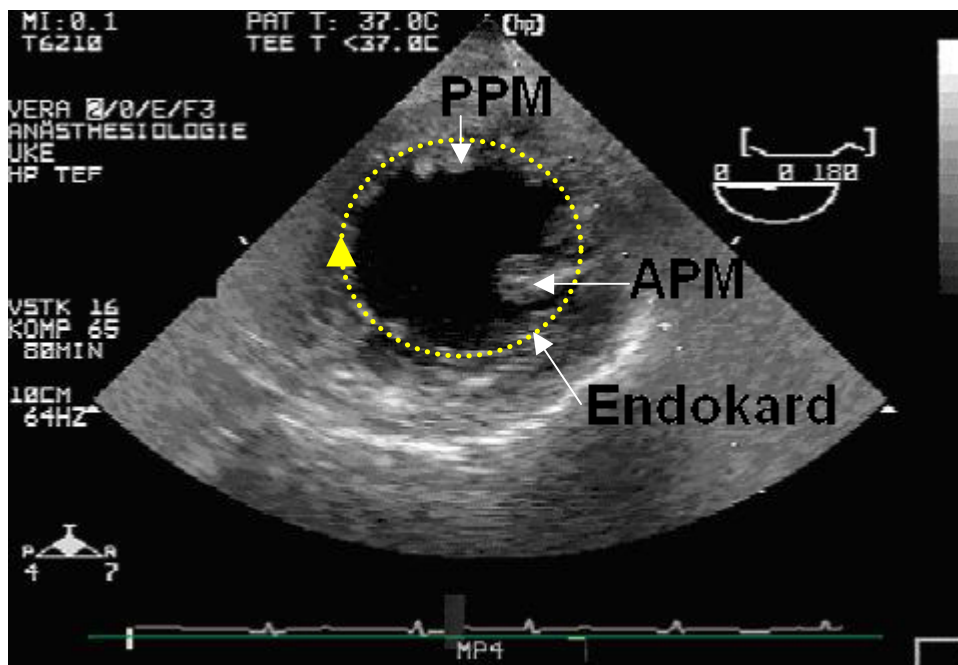


Abb. 2.2. Vermessung der linksventrikulären Zirkumferenz durch Nachzeichnen der Endokard Kontur (hier als gelbes Punktmuster dargestellt).

Nähere Erläuterungen siehe Text.

PPM = posteromedialer Papillarmuskel

APM = anterolateraler Papillarmuskel

2.3.3.3 Herzzeitvolumen (HZV)

Das Herzzeitvolumen wurde echokardiographisch bestimmt, indem das Produkt aus linksventrikulärem (LV) Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) gebildet wurde:

$$\text{HZV} = \text{LV SV} \times \text{HF}$$

Das Schlagvolumen wurde aus dem Produkt der Fläche im linksventrikulären Ausflußtrakt (LVOT) und Geschwindigkeitszeitintegral (VTI) des Blutflusses über dem LVOT errechnet. Der Blutfluß wurde mit dem „pulsed wave“ Doppler an derselben Stelle erhoben, wo die Fläche des Ausflusstrakts vermessen wurde (s. Abb. 2.3).

$$\text{SV} = A (\text{LVOT}) \times \text{VTI (PW LVOT)}$$

Zur Erhebung der Fläche des LVOT wurde zunächst der maximale Durchmesser des LVOT während der Systole gemessen (siehe Abb. 2.4). Unter Anwendung der Kreisformel ($\pi \times r^2$) bei Annahme einer kreisrunden Form des LVOT konnte dann dessen Fläche errechnet werden. Es ergibt sich folgende Formel zur Errechnung des Herzzeitvolumens:

$$\text{HZV} = \pi \times r^2 (\text{LVOT}) \times \text{VTI (PW LVOT)} \times \text{HF}$$

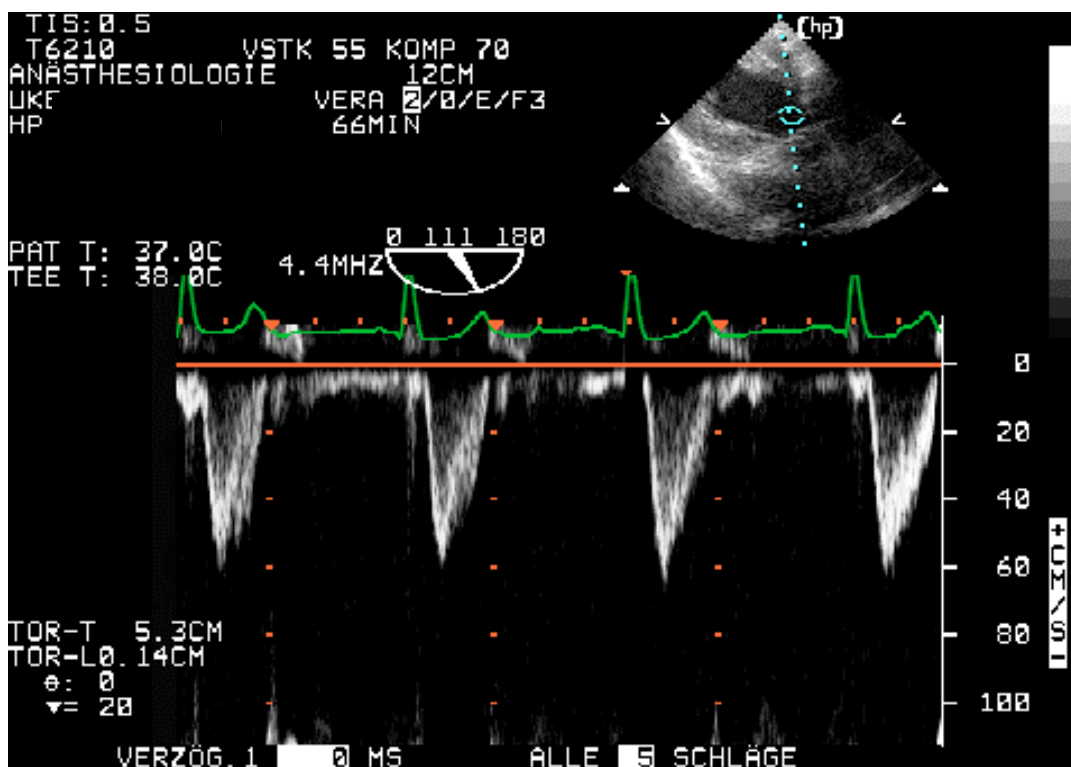


Abb. 2.3. Erfassen des Flusses über der aortalen Ausstrombahn.

Zur Erfassung des Blutflusses über der Aorta wurde eine transgastrische Sondenposition bei einer Schallsektorrotation von 90° - 120° gewählt.

Im oberen Bildbereich ist eine verkleinerte Übersichtsabbildung des angewandten Schnittes dargestellt. Die auf der blau gepunkteten Linie befindliche Klammer stellt das sogenannte „sample volume“, also den Punkt, auf welchem die Strömungsgeschwindigkeiten erhoben werden, dar. Das „sample volume“ wird ungefähr einen Zentimeter oberhalb der Aortenklappe in den linksventrikulären Ausflusstrakt gelegt.

Im unteren Bildbereich sind die dort gemessenen Blutflussgeschwindigkeiten parallel zum abgeleiteten EKG dargestellt. Um eine exakte Messung vorzunehmen wurden bei vorhandenem Sinusrhythmus jeweils 3 erfasste Flusskurven am Standbild vermessen und der Mittelwert gebildet.

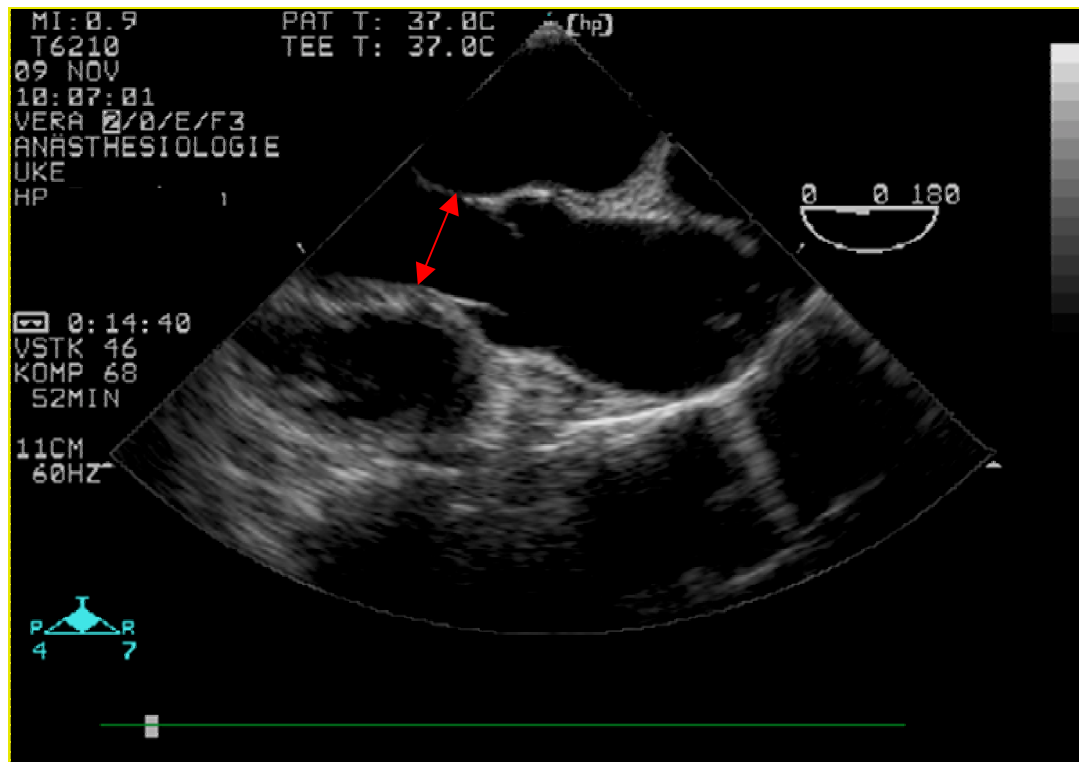


Abb. 2.4. Vermessen des Durchmessers der aortalen Ausstrombahn.

Zur Vermessung der Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) wurde eine hohe ösophageale Sondenposition gewählt. Sie ermöglicht eine Sondennahe Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes, der Aortenklappe und der Aorta ascendens in einer langen Schnittachse. Die Vermessung des LVOT – Durchmessers unterhalb der Klappenebene fand jeweils durch dreimalige Messungen während der Systole statt.

2.3.4 Versuchssitus

Zur Veranschaulichung des Versuchsaufbaus sowie der Präparationen ist im folgenden Foto der Versuchssitus des in Narkose befindlichen Tieres mit sämtlichen Kathetern und Sonden dargestellt.

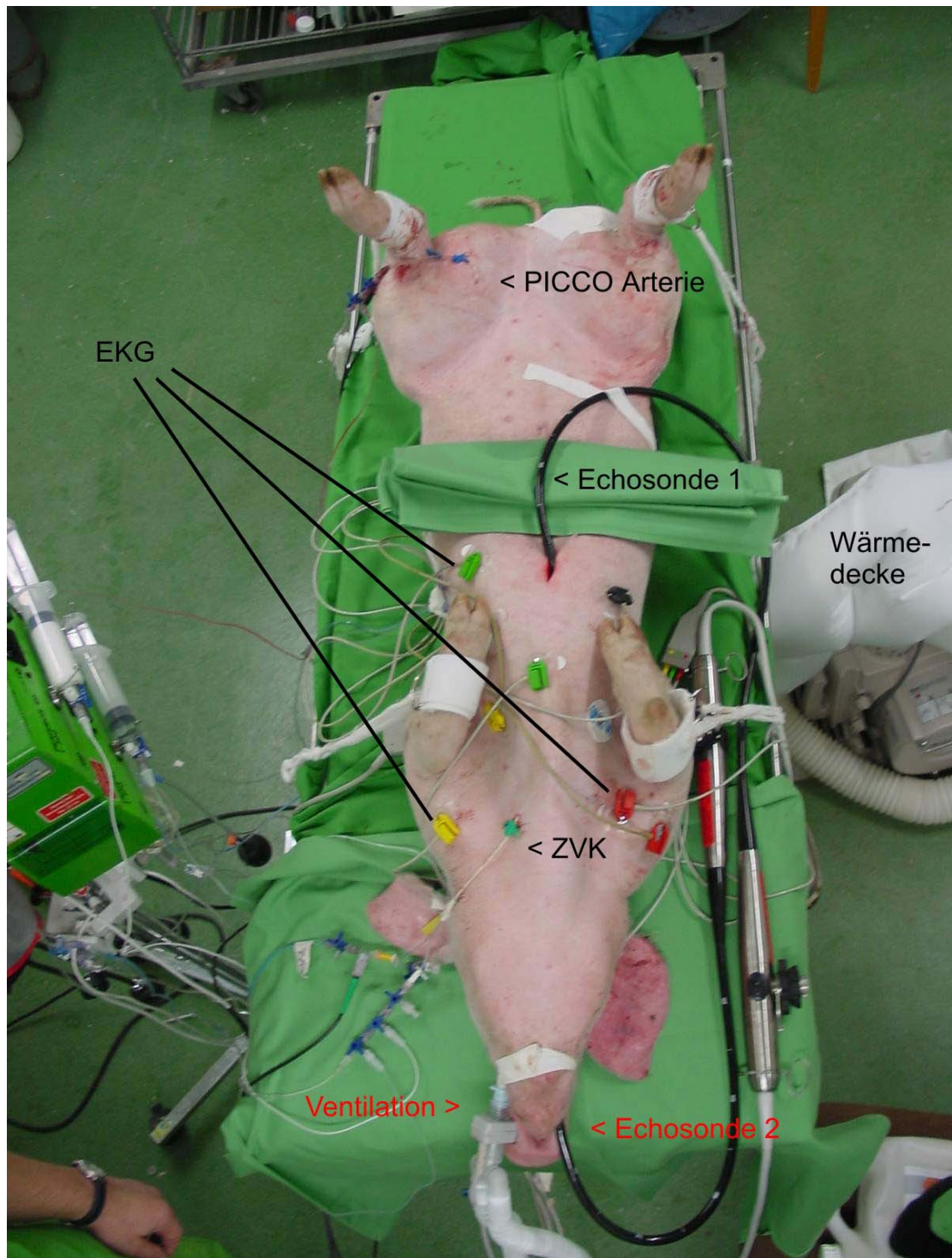


Abb. 2.5. Darstellung des Versuchssitus

2.4 Versuchsablauf

2.4.1 Zufuhr der Triggersubstanz

Zunächst wurden 8 Versuchstiere mit einer MH-Disposition und 7 Versuchstiere ohne MH-Disposition triggerfrei narkotisiert, präpariert und instrumentiert (s. 2.2 und 2.3.).

Nach Erreichen einer stabilen Ausgangsphase der Vitalparameter wurden drei Ausgangsmessungen (Baseline) erhoben, anschließend wurden die Tiere der MH-Triggersubstanz Halothan über die Inspirationsluft ausgesetzt.

Begonnen wurde mit einer Applikation von 1 Vol% Halothan für 15 Minuten. Die Halothandosis wurde anschließend auf 2 Vol % und nach 30-minütiger Triggerapplikation die Halothandosierung auf 3 Vol% erhöht (s. Abb. 2.6).

Nach Erreichen von 3 Vol% Halothan wurde diese Dosierung für 15 Minuten beibehalten und anschließend mit der Elimination der Triggersubstanz bzw. der Therapie begonnen (s. 2.4.3). Insgesamt waren die Tiere somit maximal 45 Minuten der Triggersubstanz Halothan ausgesetzt.

Die Erhebung der zu messenden Parameter wurde während des gesamten Beobachtungszeitraumes fünfminütlich vorgenommen.

Die Tiere wurden mit Basismessungen, Exposition und Auswaschvorgang bzw. Therapie über insgesamt 90 Minuten beobachtet. Anschließend wurden die Tiere gemäß Ethikantrag nach Vertiefung der Narkose mit Etomidate durch die zentralvenöse Applikation von 50 ml 1 molarer Kaliumlösung getötet.

2.4.2 MH-Kriterien

Die Kriterien, welche in der vorliegenden Untersuchung für die Manifestation einer MH-Krise zugrunde gelegt wurden, waren: ein venöser $p\text{CO}_2$ -Anstieg auf ≥ 60 mmHg, ein Temperaturanstieg um $\geq 2^\circ\text{C}$, ein Rigor der Skelettmuskulatur (Probe an den Extremitäten des Tieres) und ein pH-Abfall unter 7,2. Wurden 2 dieser Kriterien erfüllt, so lag per definitionem eine MH-Krise vor.

2.4.3 Therapieeinleitung

Erfüllten die Versuchstiere vor Erreichen der maximalen Expositionszeit die Kriterien für eine maligne Hyperthermie (siehe 2.4.2), so wurde die Triggersubstanzzufuhr gestoppt, die Therapie mit der zentralvenösen Applikation einer Gesamtdosis von 2.5-10 mg/kg KG Dantrolen (Dantrolen®, Fa. Procter & Gamble, Weiterstatt) und durch Hyperventilation mit 100% Sauerstoff eingeleitet. Hierdurch wurde eine Eliminierung des im Rahmen der hypermetabolen Stoffwechsellage während der MH angefallenen CO₂ sowie eine verbesserte Sauerstoffversorgung bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch erreicht. Der Säure-Basen-Haushalt wurde anhand der erhobenen Blutgase durch Zufuhr von Natriumbicarbonat 8,4% (NaBi) (NaBi ®, Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen) in Normbereiche korrigiert. Um eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten wurde bedarfsweise 1-15 µg/Min. Noradrenalin via Perfusor (NA, Arterenol®, Fa. Aventis, Bad Soden) appliziert.

Veränderungen des kontinuierlich gemessenen zentralvenösen Druckes wurden durch Infusion von Hydroxyäthylstärke 6% 70.000 DA (Rheohes®, Fa. Braun Melsungen AG, Melsungen) ausgeglichen.

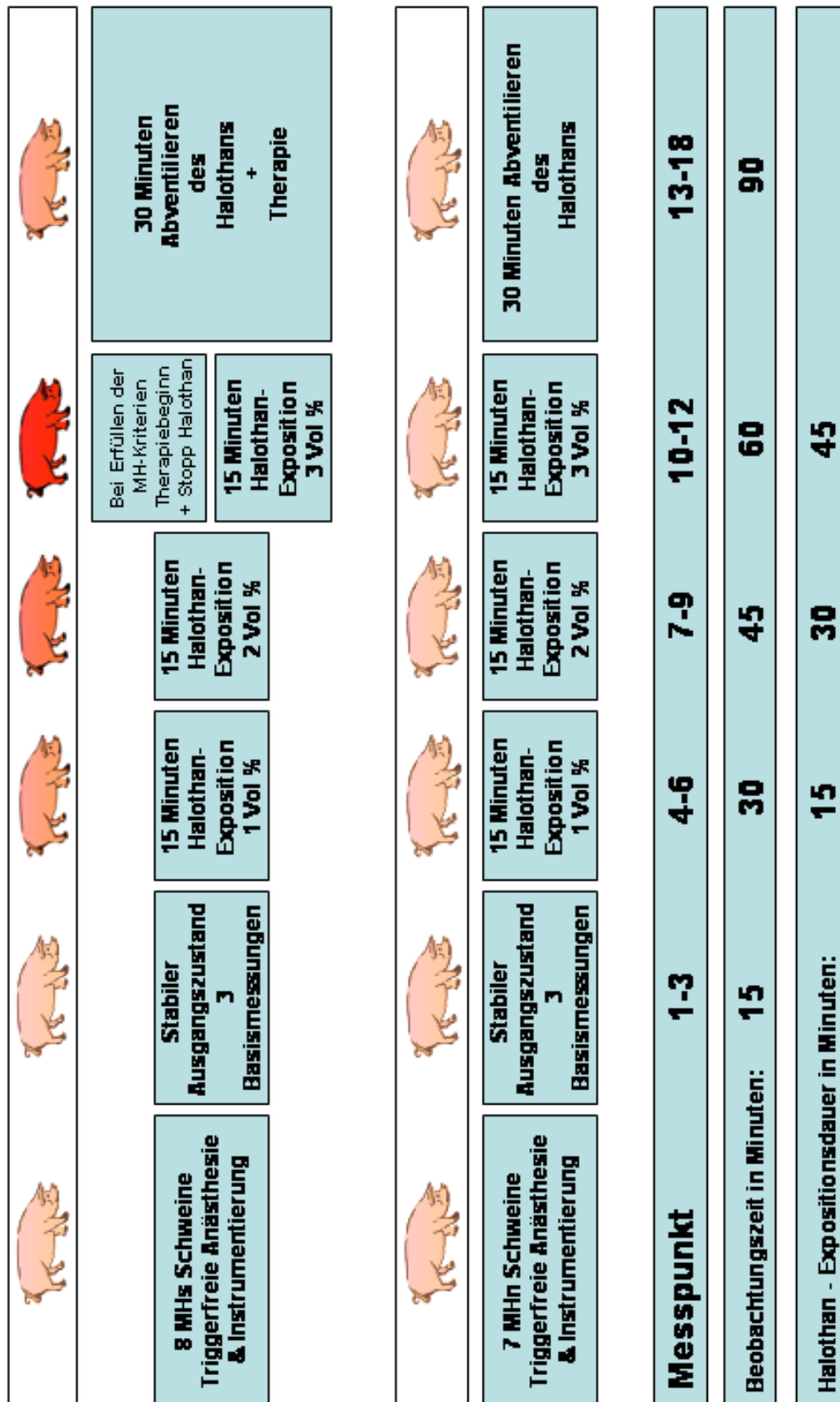


Abb. 2.6

Versuchsablauf

2.4 Meßmethoden

Es standen die folgenden Systeme zur Verfügung:

Ein zentraler Monitor mit Einschub Panel für die Darstellung und Registrierung der EKG- und Drucksignale, als auch der Sauerstoffsättigung (Marquette Tram Scop 12 mit Modul 600 A, Marquette Electronic, Inc. Milwaukee, Wisconsin, USA). Sämtliche auf diesem Monitor dargestellten Daten wurden in minütlichen Abständen von einem tragbaren Computer über eine Kabelverbindung (RS 232 Schnittstelle) abgegriffen und auf dessen Festplatte gespeichert.

Ein Ultraschallgerät mit zwei ösophagealen 3-5 MHz-Meßsonden und 3-Kanal EKG zur EKG-synchronen Darstellung der erhobenen Ultraschallbilder- und Kurven (SONOS 2500 Fa. Agilent Technologies, Andover, Massachusetts, USA).

Ein Blutgasanalysegerät diente der Messung venöser Sauerstoff- und Kohlendioxidpartial -drücke und des aktuellen Säure-Base Status (ABL 735, Radiometer Kopenhagen).

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung fand nach Eingabe der Rohdaten in ein Tabellenverarbeitungsprogramm Excel® (© Microsoft 2001), die Errechnung der Ergebnisse fand mit Excel und Übertragung der Ergebniswerte mit der Statistiksoftware SPSS 11.0 (© SPSS 2001) statt. Sämtliche graphischen Darstellungen wurden ebenfalls mit der Statistiksoftware GraphPad Prism (© GraphPad Software inc. 1996) Version 2.01 angefertigt.

Die Normalverteilung aller kontinuierlichen Variablen zwischen den Gruppen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov Verfahren getestet. Ein Gruppenvergleich wurde mittels Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Die Prüfung auf Signifikanz innerhalb der Gruppen erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (Anova) wobei als posthoc Mehrfachvergleich Fisher's Protected Least Significant Difference Test durchgeführt wurde. Als signifikant wurde bei allen Testverfahren jeweils ein $p < 0.05$ gewertet.

In den graphischen Darstellungen wurde jeweils der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) dargestellt, die Mittelwerte wurden zur besseren Anschaulichkeit des Verlaufes jeweils mit Linien verbunden.

3 Ergebnisse

3.1 Exposition mit der Triggersubstanz Halothan

3.1.1 MH-Parameter

Im folgenden Abschnitt sind die Parameter dargestellt, welche typischerweise während einer MH-Krise Veränderungen aufweisen.

Alle MH-suszeptiblen Tiere wiesen nach Halothanapplikation mit Erfüllen von mindestens zwei der MH-Kriterien definitionsgemäß eine MH-Krise auf. Hingegen ließ sich bei keinem der MH-normalen Tiere eine signifikante Änderung eines MH-Kriteriums nachweisen (siehe Tab. 3.1). Einige der gemessenen Parameter veränderten sich zunächst auch unter Therapie noch weiter im Sinne einer malignen Hyperthermie. Die hier dargestellten maximalen Werte geben das während des Expositionszeitraumes erreichte Maximum an.

Zur Untersuchung der einzelnen Parameter wurden nach Narkoseeinleitung, vor Exposition mit der Triggersubstanz drei Ausgangsmessungen (Basis) vorgenommen, aus diesen wurde der jeweilige Mittelwert ermittelt und als Ausgangs- oder Basiswert des jeweiligen Parameters bezeichnet.

Die endexpiratorische CO₂-Konzentration, sowie der in der venösen BGA erhobene Kohlendioxidpartialdruck stiegen innerhalb der MHS-Gruppe und im Gruppenvergleich ab Messpunkt 6, also nach 15-minütiger Halothan-Applikation, signifikant an.

Der venöse pH-Wert wies im Gruppenvergleich MHS zu MHN-Gruppe einen signifikanten Abfall ab MP6 auf, innerhalb der MHS-Gruppe war ein signifikanter Abfall des venösen pH-Wertes ab MP7 zu verzeichnen. Im Mittel fiel der pH-Wert von 7,42 auf 7,04. Siehe Tab. 3.1.

Eine signifikante Temperaturänderung zeigte sich in der MHS-Gruppe erstmals ab MP8 bei einer Halothanexposition von bis zu 2 Vol%. Der Temperaturanstieg betrug während der Halothanexposition in der MHS-Gruppe

im Durchschnitt $1,1^{\circ}$ C. Siehe Tab. 3.1. Die Körpertemperatur stieg auch unter Therapie noch weiter an.

Alle MHS-Tiere wiesen im Verlauf der Untersuchung einen Rigor der Skelettmuskulatur auf. Dieser blieb auch unter Therapie bis zum Ende der Untersuchung bestehen. Durchschnittlich trat der Rigor nach $34,8 \pm 6,8$ Minuten auf.

In der MHN-Gruppe ließ sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes in keinem der MH-Parameter eine signifikante Änderung nachweisen.

Tab. 3.1. Herzfrequenz und MH-Parameter vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan (Mittelwerte und Standardabweichung).

MH Disposition	HF Basis	HF max.	etCO ₂ Basis	etCO ₂ max.	pCO ₂ Basis	pCO ₂ max.	PH Basis	PH min.	Temp. Basis	Temp. max.	Rigor nach Minuten
MHS MW ± SD	77 ± 16	129 ± 44	32,7 ± 1,4	59 ± 17,6	44,3 ± 3,0	99,8 ± 29,5	7,42 ± 0,04	7,04 ± 0,02	37,70 ± 0,53	38,8 ± 0,49	34,8 ± 6,8
MHN MW ± SD	75 ± 16	92 ± 7	34,3 ± 2,4	34,4 ± 2,1	41,1 ± 3,8	42,3 ± 3,2	7,42 ± 0,03	7,42 ± 0,03	38,12 ± 0,67	38,16 ± 0,71	Kein Rigor

3.1.1.1 Endtidale CO₂-Konzentration

Bereits nach 15-minütiger Exposition mit der Triggersubstanz ließ sich in der MHS-Gruppe ein signifikanter Anstieg der entidal gemessenen CO₂-Konzentration nachweisen (s. Abb. 3.1). Dieser Anstieg setzte sich kontinuierlich bis zum Ende der Expositionsdauer fort. In der MHN-Gruppe war keine signifikante Änderung im Rahmen der Triggerexposition zu beobachten.

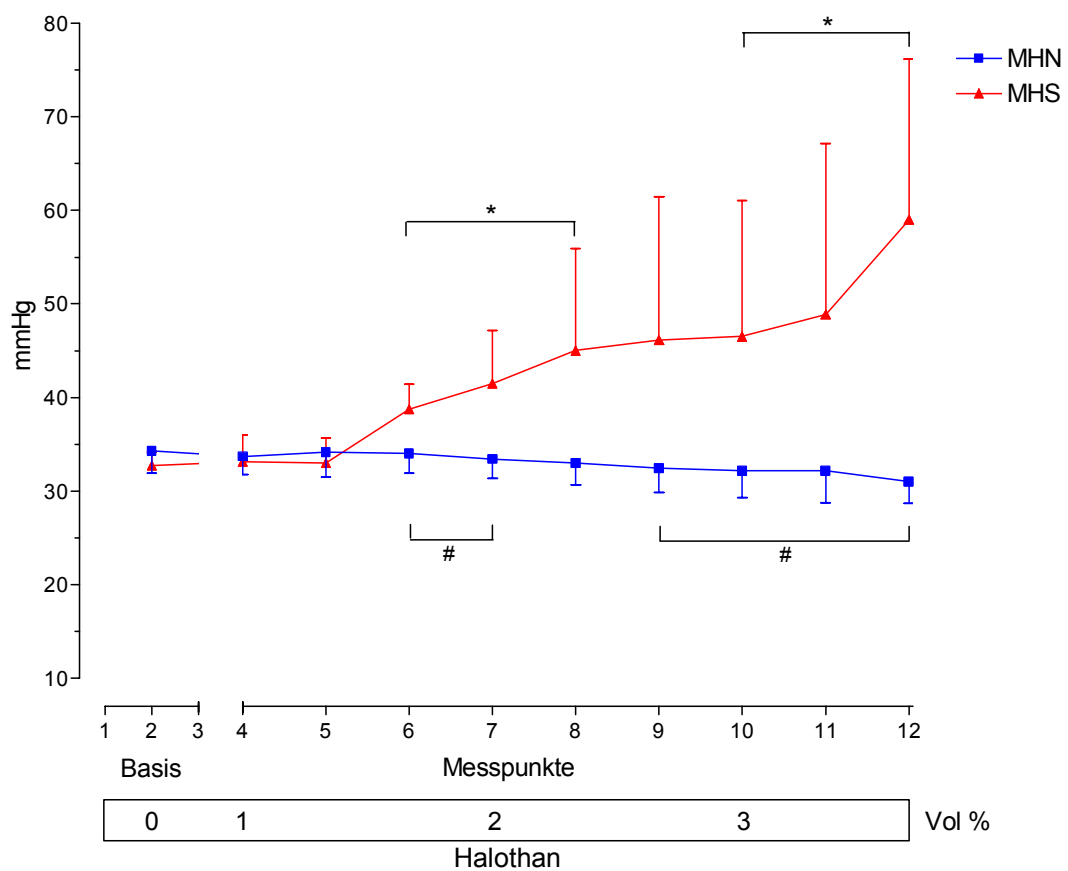


Abb. 3.1 Darstellung der endexpiratorischen CO₂-Konzentration in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan. Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.1.1.2 Venöser Kohlendioxidpartialdruck

Nach 15-minütiger Exposition mit der Triggersubstanz war in der MHS-Gruppe ein signifikanter Anstieg des venösen Kohlendioxidpartialdruckes ($p\text{CO}_2$) messbar (s. Abb. 3.2).

Während der Triggerexposition stieg der venöse $p\text{CO}_2$ kontinuierlich weiter an. Im Durchschnitt fand bei den MHS-Tieren ein $p\text{CO}_2$ -Anstieg auf mehr als das Doppelte statt. In der MHN-Gruppe war keine signifikante Änderung des venösen $p\text{CO}_2$ im Rahmen der Triggerexposition messbar.

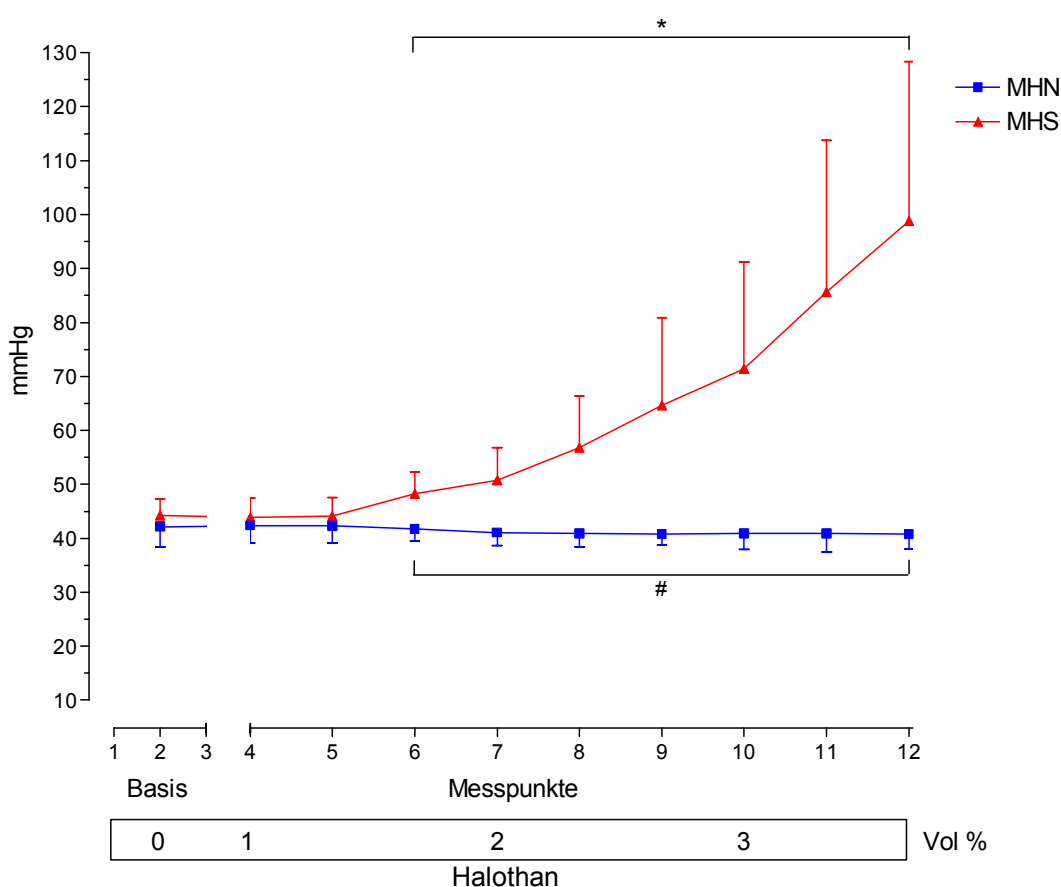


Abb. 3.2 Darstellung der venösen $p\text{CO}_2$ -Konzentration in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan.

Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.1.1.3 Venöser pH-Wert

Nach 15-minütiger Expositionsdauer ließ sich im Gruppenvergleich zwischen MHS zu MHN in der MHS-Gruppe ein signifikanter pH-Abfall nachweisen. Dieser pH-Abfall setzte sich im Rahmen der Triggerexposition kontinuierlich fort. Nach 20-minütiger Expositionsdauer war innerhalb der MHS-Gruppe ein zur Ausgangsmessung signifikanter Abfall messbar (s. Abb. 3.3).

In der MHN-Gruppe traten während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Veränderungen des pH-Wertes auf.

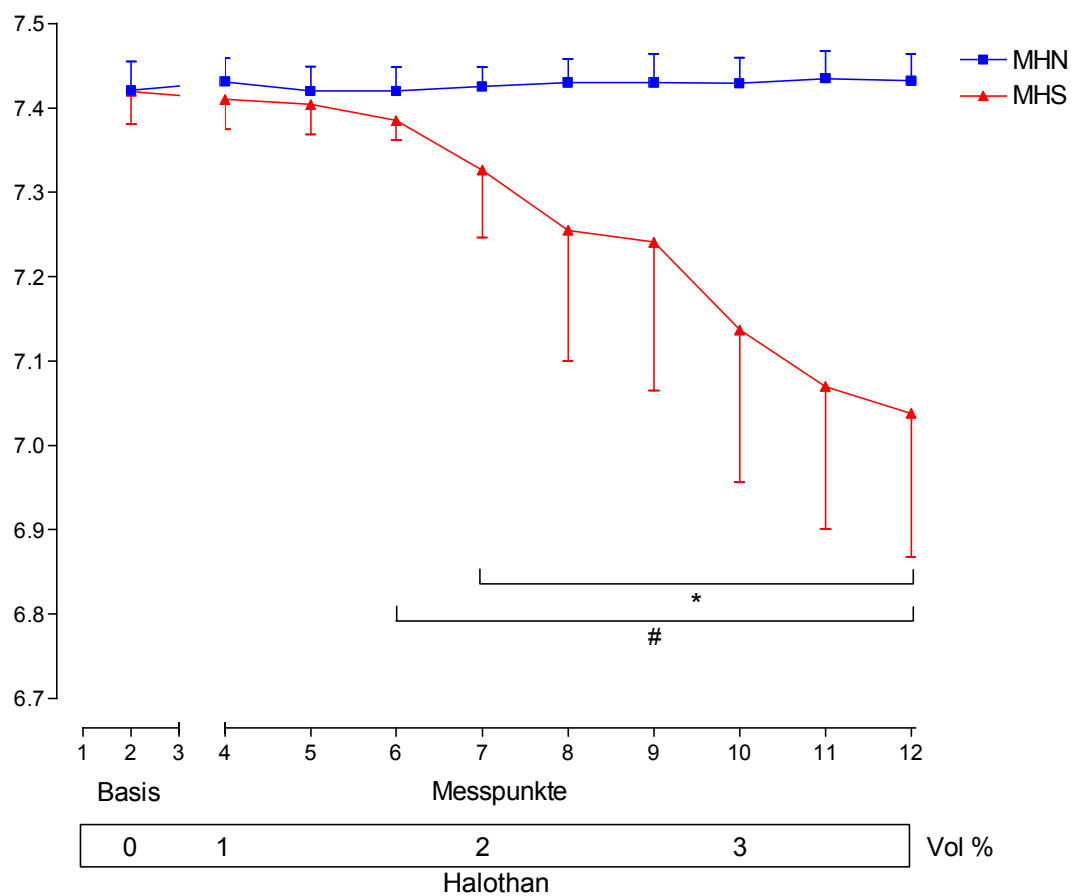


Abb. 3.3 Darstellung des venösen pH-Wertes im Verlauf in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan. Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.1.1.4 Körpertemperatur

25 Minuten nach Expositionsbeginn mit der Triggersubstanz Halothan ließ sich in der MHS-Gruppe erstmals ein signifikanter Anstieg der Temperatur nachweisen. Im Durchschnitt fand sich während der Halothanexposition bei den MHS-Tieren ein Temperaturanstieg um 1,1 °C (s. Abb. 3.4).

In der MHN-Gruppe war keine signifikante Änderung der Körpertemperatur im Rahmen der Triggerexposition zu verzeichnen.

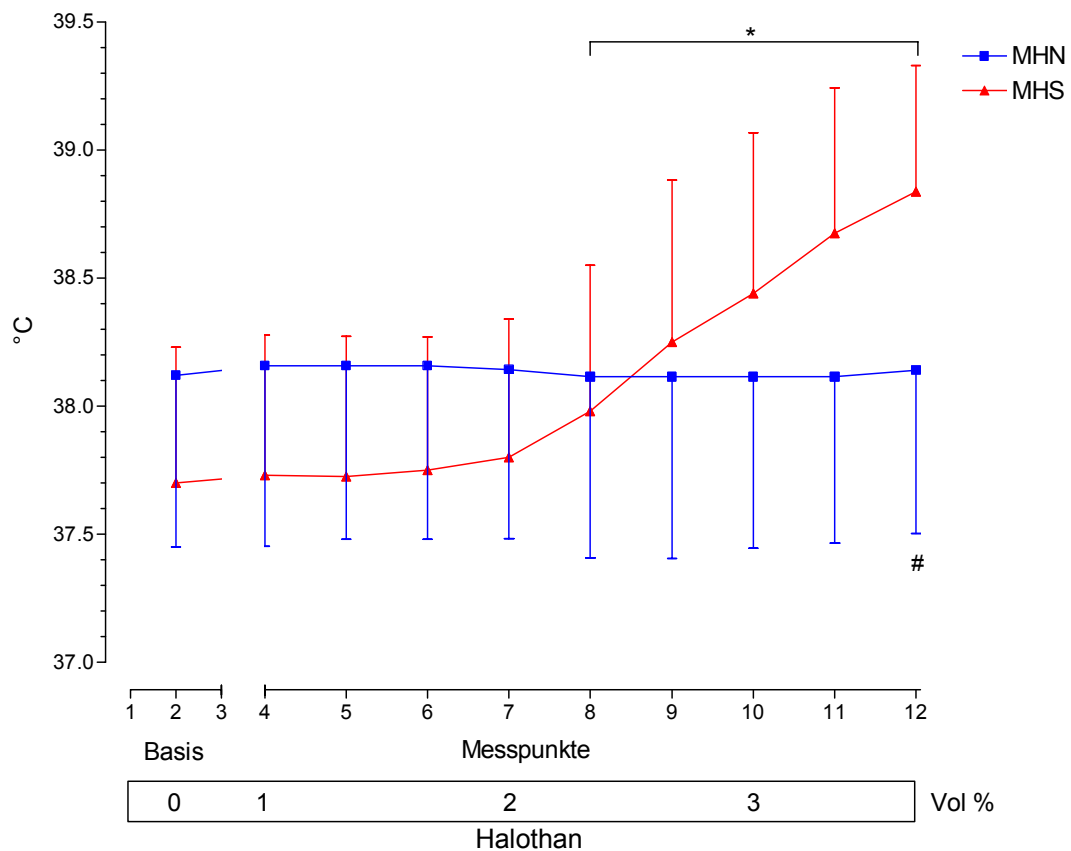


Abb. 3.4 Darstellung des Körpertemperatur-Verlaufes (°C) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan. Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.1.2. Kreislaufparameter

3.1.2.1 Herzfrequenz (HF)

Die Exposition der MHN-Tiere mit Halothan führte dosisabhängig zu einem Herzfrequenzanstieg. Nach 35-minütiger Halothanexposition, also ab MP10, ließ sich ein zur Ausgangsmessung signifikanter Anstieg nachweisen. Der maximale Herzfrequenzanstieg während der Exposition betrug durchschnittlich 23%.

Vom Beginn der Halothanexposition an kam es in der MHS-Gruppe zu einem kontinuierlichen Herzfrequenzanstieg. Bereits nach 20-minütiger Applikation der Triggersubstanz mit bis zu 2 Vol% war eine signifikante Zunahme der Herzfrequenz innerhalb der Gruppe sowie im Gruppenvergleich mit der MHN-Gruppe messbar. Der maximale HF-Anstieg während des Expositionszeitraumes betrug im Mittel 67% (s. Abb. 3.5).

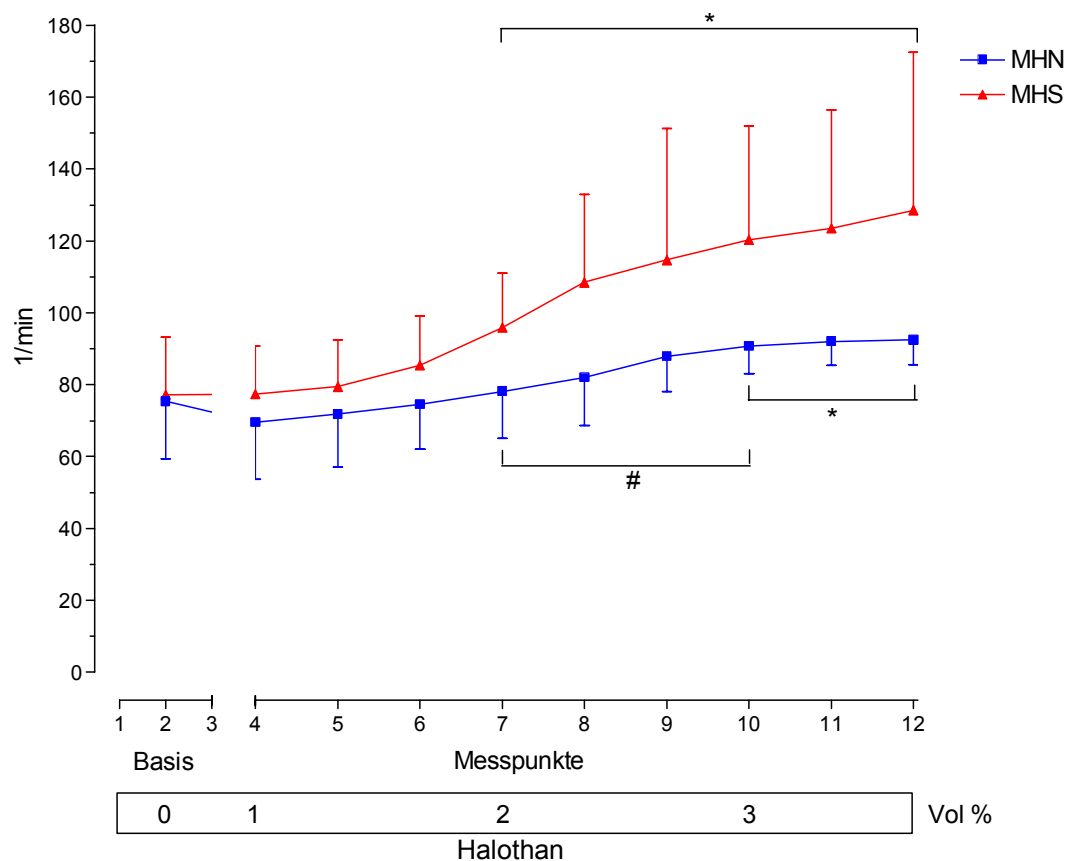


Abb. 3.5 Darstellung der Herzfrequenz (Schläge/Minute) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan.

Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.1.2.2 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)

Fünf Minuten nach Halothanexposition kam es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes. Die Ausprägung des Blutdruckabfalls war in beiden Gruppen proportional zur Dosierung des volatilen Anästhetikums, wobei die MHS-Gruppe mit einem vergleichsweise stärkeren Blutdruckabfall reagierte (s. Abb. 3.6).

In der MHS-Gruppe betrug der maximale Blutdruckabfall 74 % (99 ± 16 auf 26 ± 6) während der Blutdruck in der MHN-Gruppe um maximal 58 % (120 ± 23 auf 51 ± 11) abfiel. Den maximalen Blutdruckabfall erreichten beide Gruppen am Ende des Expositionszeitraumes, also nach 45 Minuten.

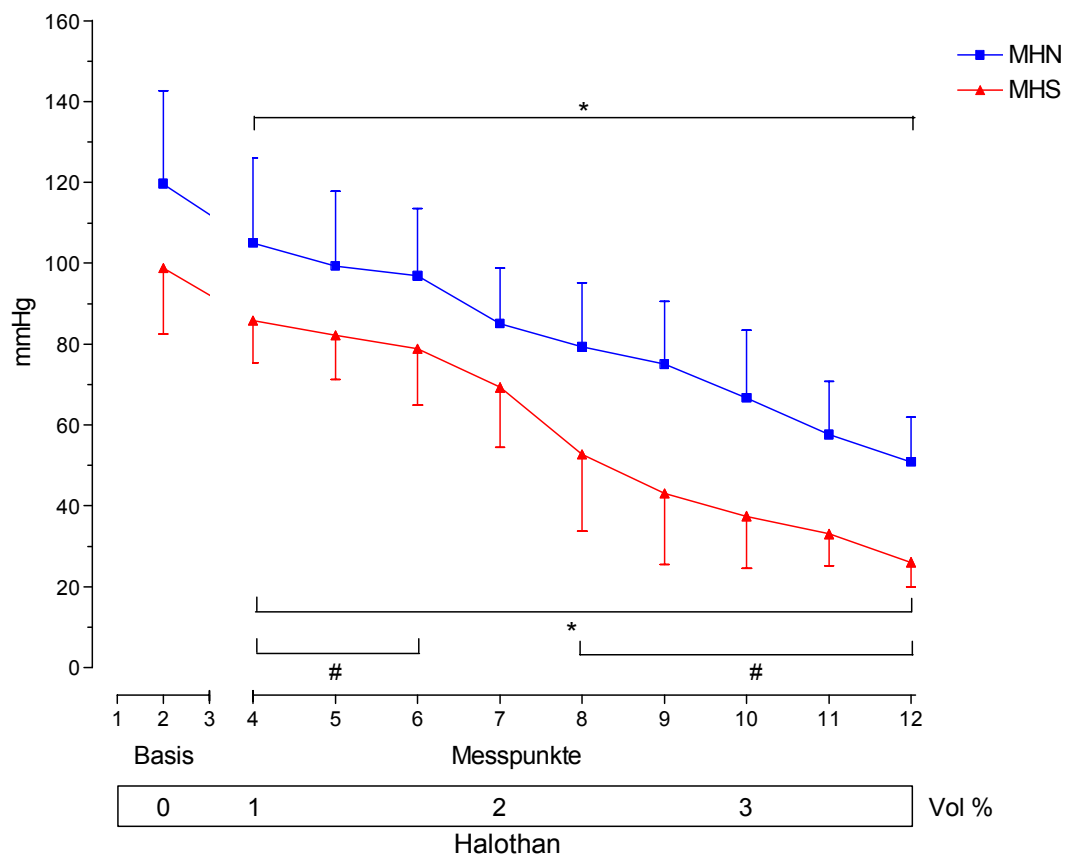


Abb. 3.6 Darstellung des mittleren arteriellen Blutdruckes (mmHg) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan. Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.1.2.3 Herzzeitvolumen (HZV) mittels PICCO

In der MHN-Gruppe ließ sich ein signifikanter Anstieg des HZV ab Messpunkt 12, also nach 45-minütiger Halothanexposition, nachweisen. Im Mittel stieg das HZV kontinuierlich bis MP12 parallel zur steigenden Halothandosis an. So war an MP12 der maximale Anstieg um 46% ($4,5 \pm 1,4$ auf $6,6 \pm 1,7$).

In der MHS-Gruppe stieg das HZV zunächst bis MP7 um 23% ($3,5 \pm 0,7$ auf $4,2 \pm 0,5$), wo erstmals eine signifikante Änderung von der Ausgangsmessung festzustellen war. Anschließend fiel das HZV kontinuierlich bis zum Ende der Expositionsdauer ab um seinen maximalen Abfall um 56% von der Ausgangsmessung ($3,4 \pm 0,7$ auf $1,5 \pm 0,8$) an MP12 zu erreichen (s. Abb. 3.7).

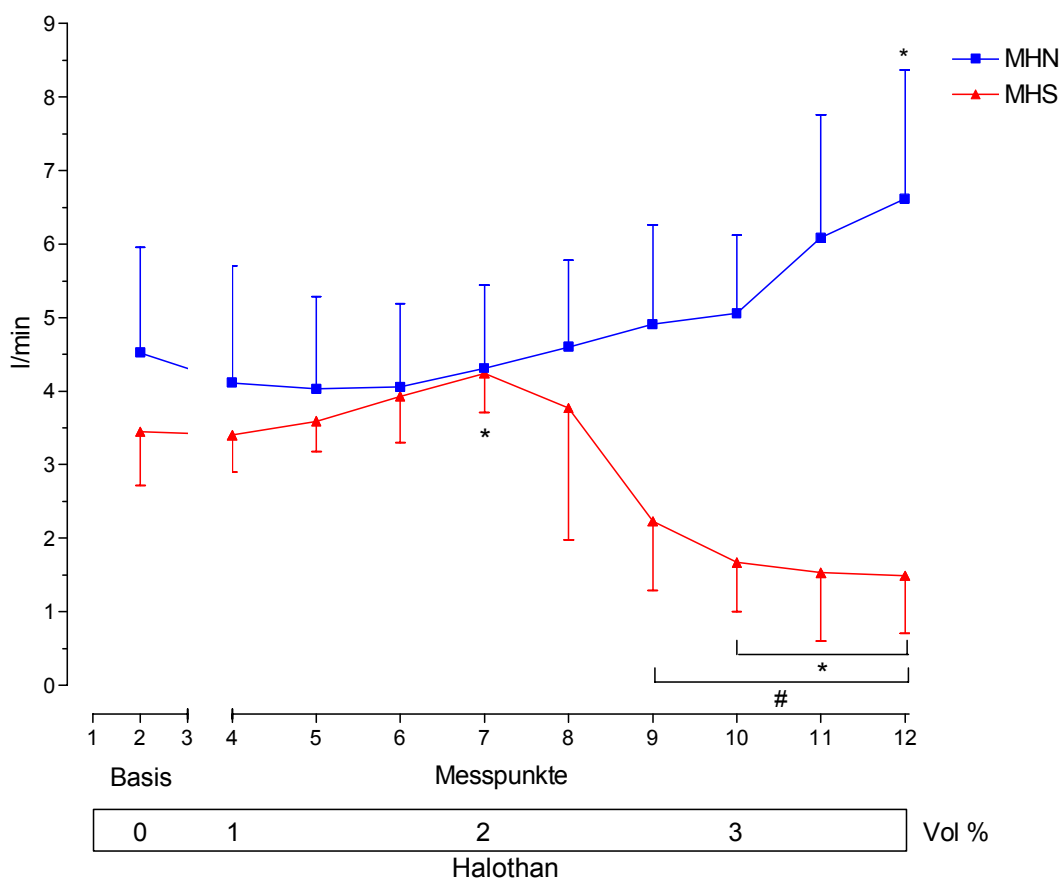


Abb. 3.7 Darstellung des Herzzeitvolumens, gemessen mittels PICCO, in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan. Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.1.2.4 Systemischer Gefäßwiderstand mittels PICCO

In der MHN-Gruppe fiel der systemische Gefäßwiderstand (SVR) proportional zu Dauer und Dosis der Halothanexposition kontinuierlich ab. Ab MP7 war erstmals ein zur Ausgangsmessung signifikanter Abfall messbar. Der maximale Abfall in der MHN-Gruppe betrug an MP12 15% (1670±99 auf 1415±103) (s. Abb. 3.8).

In der MHS-Gruppe fiel der SVR ebenfalls mit steigender Halothandosis und Expositionszeit. Ab MP 5, also nach 10-minütiger Expositionsdauer, konnte in der MHS-Gruppe ein zur Ausgangsmessung, und im Gruppenvergleich zu MHN, signifikanter Abfall des SVR gemessen werden. Der maximale Abfall in der MHS-Gruppe betrug an MP12 72% (1510±121 auf 422±227).

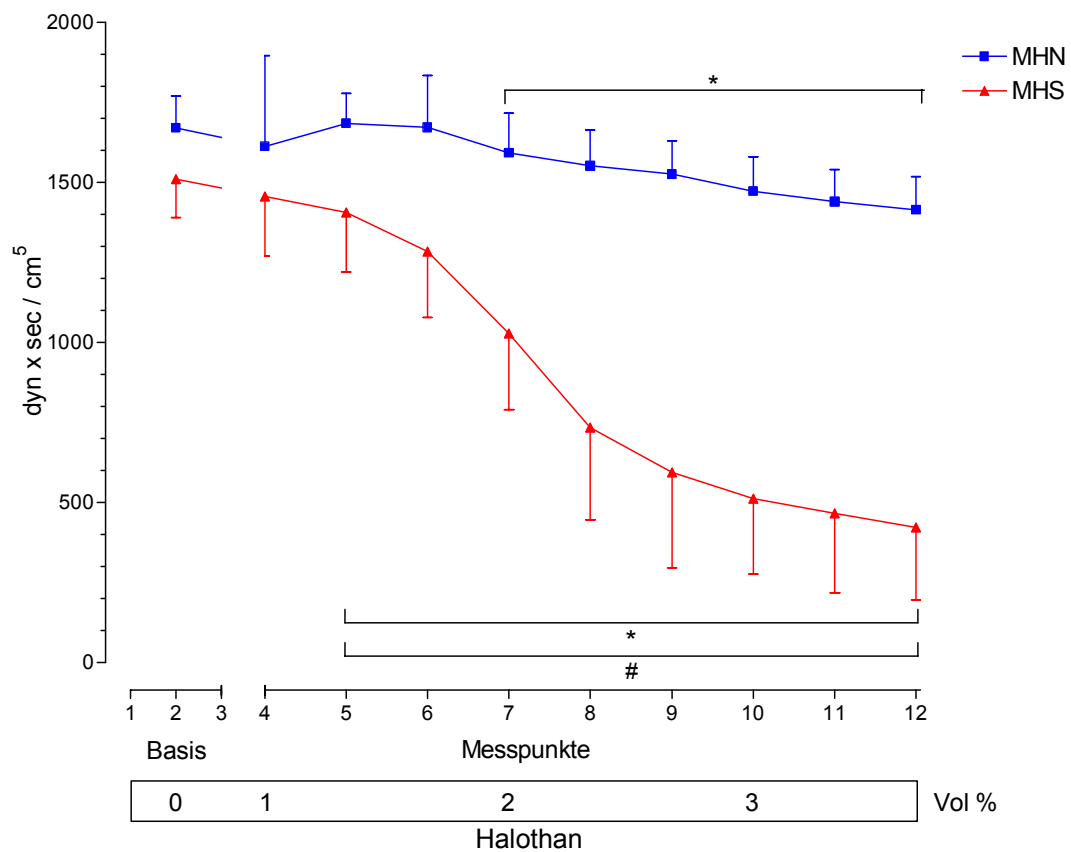


Abb. 3.8 Darstellung des systemisch vaskulären Widerstandes, gemessen mittels PICCO, in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan.

Mittelwerte ± Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.1.3 TEE Parameter

3.1.3.1 Fraktionelle Flächenänderung

Die Fraktionelle Flächenänderung oder „Fractional Area Change“ (FAC) fiel in beiden Gruppen in Abhängigkeit von Dauer und Konzentration der Halothanexposition. Im Gruppenvergleich MHS zu MHN wies die MHS-Gruppe einen bei gleicher Halothandosis und Expositionsdauer stärkeren Abfall der FAC auf.

Während sich in der MHN-Gruppe ein signifikanter Abfall ab MP6 nachweisen ließ, war in der MHS-Gruppe bereits ab MP4, also 5 Minuten nach Expositionsbeginn, ein signifikanter Abfall der FAC im Vergleich zur Ausgangsmessung zu beobachten (s. Abb. 3.9).

Der maximale Abfall der FAC betrug in der MHN-Gruppe durchschnittlich 35%, während er in der MHS-Gruppe 75% betrug.

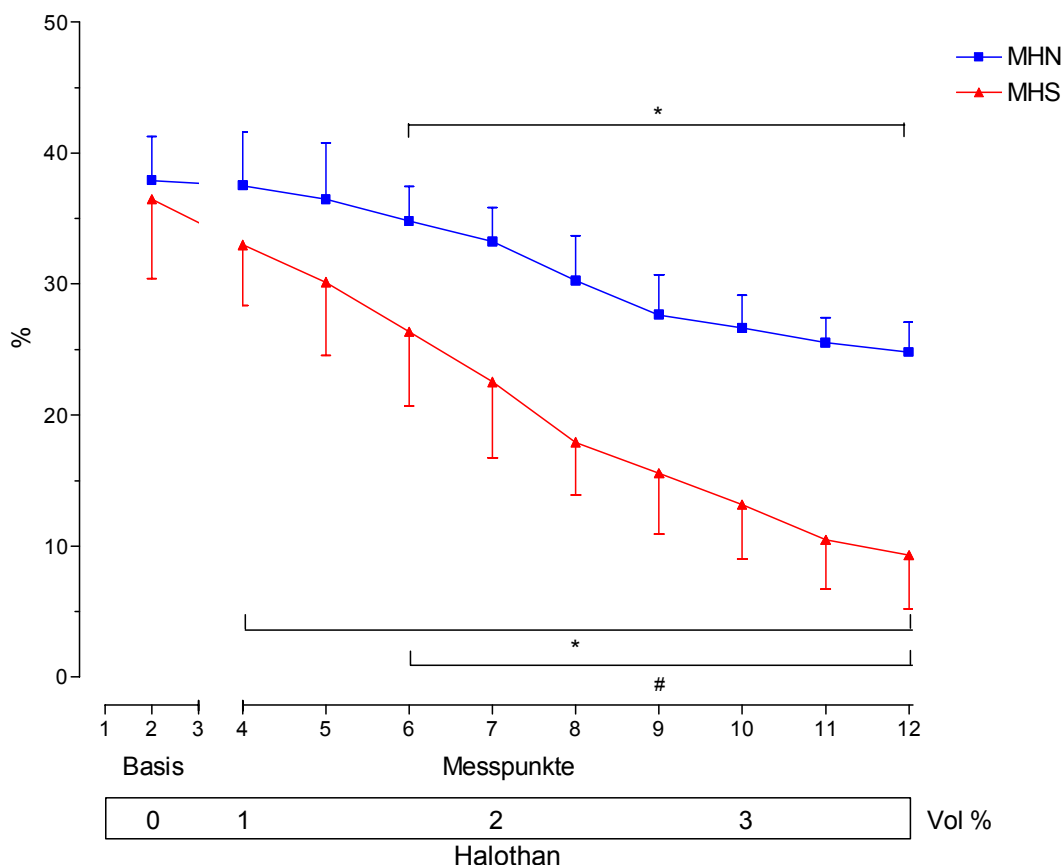


Abb. 3.9 Darstellung der Fractional Area Change (FAC) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan. MW \pm SA;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.1.3.2 Zirkumferentielle Faserverkürzung

Die Zirkumferentielle Faserverkürzung oder „Circumferential Fiber Shortening“ (CFS) wies in beiden Gruppen eine von Halothandosis und Expositionsdauer abhängige Reduktion auf. Die Intensität der Reduktion war in der MHS-Gruppe mit einem maximalen Abfall von 70% deutlich ausgeprägter als in der MHN-Gruppe mit einer maximalen Reduktion von 34%.

Die MHS-Gruppe zeigte bereits am ersten Messpunkt, 5 Minuten nach Expositionsbeginn, eine zur Ausgangsmessung signifikante Reduktion der CFS. In der MHN-Gruppe war ab MP6, also 15 Minuten nach Expositionsbeginn, ein signifikanter Abfall zur Ausgangsmessung zu verzeichnen (s. Abb. 3.10).

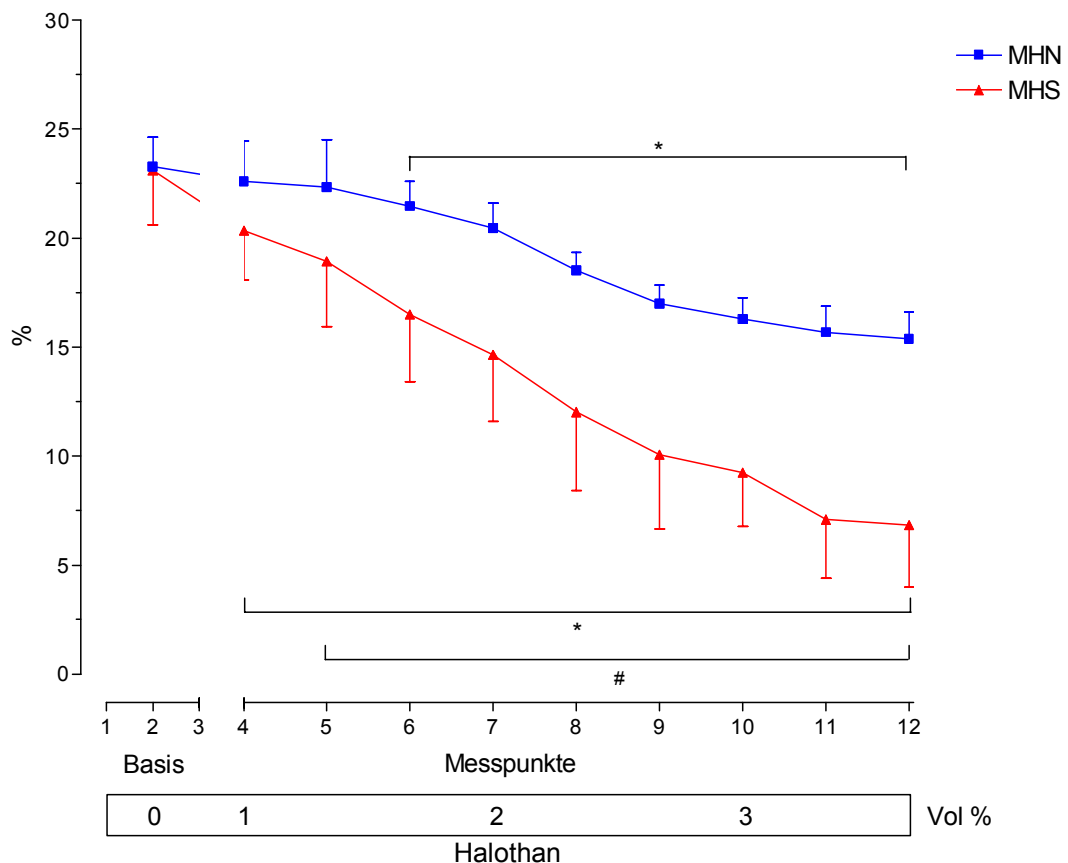


Abb. 3.10 Darstellung der Circumferential Fiber Shortening (CFS) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan. Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = p < 0,05 zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= p < 0,05 im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.1.4 Herzzeitvolumen mittels transösophagealer Echokardiographie

Das mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) erhobene Herzzeitvolumen zeigte in der MHN-Gruppe einen zu Halothandosis und Expositionsdauer proportionalen, jedoch nicht signifikanten Anstieg (s. Abb. 3.11).

In der MHS-Gruppe zeigte sich nach einer initialen Reduktion ein kurzzeitiger Anstieg des Herzzeitvolumens bis 20 Minuten nach Expositionsbeginn. Anschließend fiel das Herzzeitvolumen in der MHS-Gruppe kontinuierlich und proportional zu Dosis und Dauer der Triggerzufuhr. Ein zur Ausgangsmessung und im Gruppenvergleich Ausgangsmessung signifikant niedrigeres Herzzeitvolumen war ab Messpunkt 9 also nach 30 minütiger Expositionsdauer messbar.

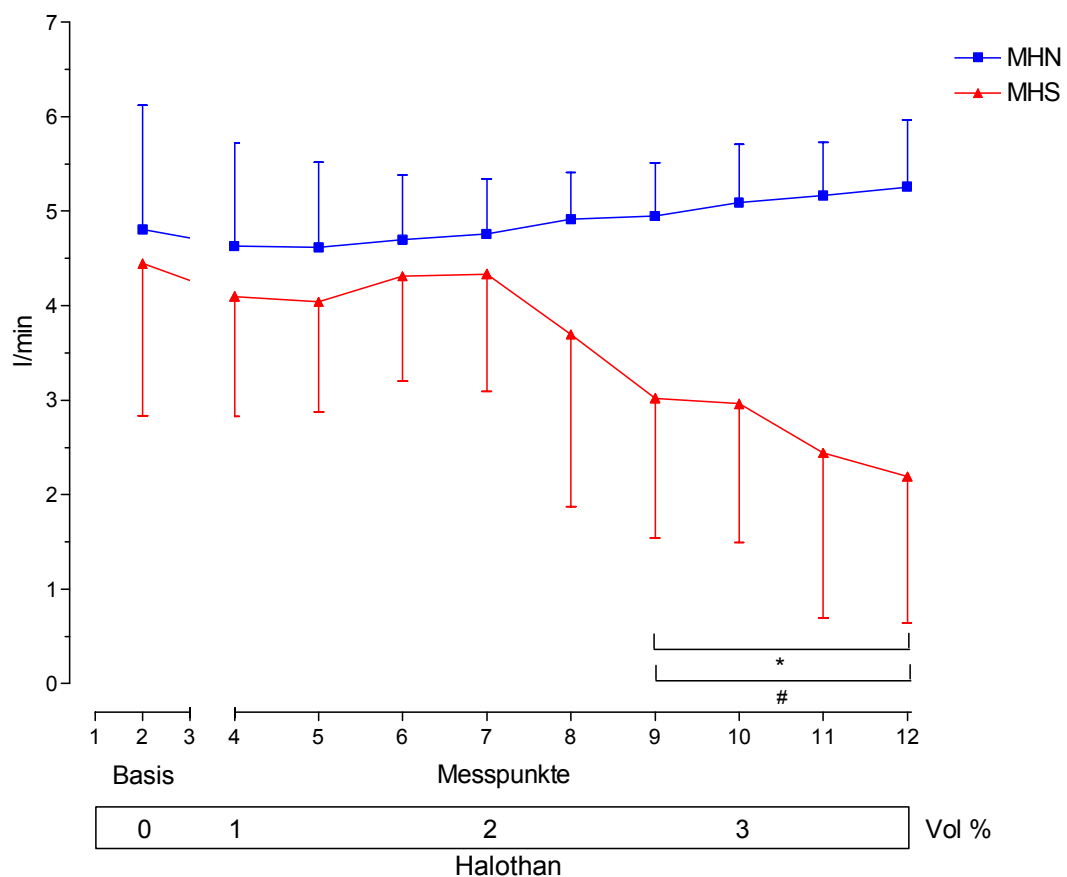


Abb. 3.11 Darstellung des mittels Transösophagealer Echokardiographie (TEE) erhobenen Herzzeitvolumens (HZV in l/min) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (Basis) und während der Exposition mit Halothan. Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2 Therapie und Elimination des Halothans

3.2.1 MH-Kriterien

Nach Erfüllen von zwei der vier MH-Kriterien wurde eine MH-Therapie entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) [100] eingeleitet. Alle MHS-Tiere erhielten eine Therapie mit durchschnittlich 13 ± 2 mg/kg KG Dantrolen® i.v., sie wurden mit 100 % O₂ unter Hyperventilation beatmet. Zur Pufferung der Azidose wurde Natriumbikarbonat zugeführt. Zur Kühlung wurde die Wärmedecke in den Kühlmodus umgestellt.

Tab 3.4. In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgeführt, die für die Entscheidung zur Therapieeinleitung erhoben wurden.

X = Kriterium erfüllt und auslösend für Therapieentscheid

+ = Kriterium nach Therapieeinleitung erfüllt

0 = Kriterium während des Untersuchungszeitraumes nicht erfüllt

MHS Tier Nr.	p CO ₂ ≥ 60 mmHg	PH ≤ 7,2	Temperatur + 2° C	Rigor	Therapiebeginn nach Minuten
1	x	x	0	x	45
2	+	x	0	x	40
3	x	x	0	x	45
4	x	x	0	x	45
5	x	x	0	x	45
6	x	x	0	x	45
7	+	x	0	x	40
8	+	x	0	x	40

Alle MHS-Tiere erhielten im Rahmen der Therapie, um eine ausreichende Koronarperfusion zu gewährleisten via Perfusor Noradrenalin in einer Dosierung von 1-10 µg/Min, wobei innerhalb der MHS-Gruppe durchschnittlich ein Maximum von 6.5 ± 1.8 µg/min Arterenol appliziert wurde. Bei allen MHS-Tieren konnte der Kreislauf problemlos stabilisiert werden und die Katecholamindosis im Verlauf reduziert werden oder die Katecholaminzufuhr komplett eingestellt werden.

3.2.2 Vorgehen in der MHN-Gruppe

Keines der MHN-Tiere entwickelte eine MH-Krise. Die MHN-Tiere erhielten daher auch keinerlei Therapie. Nach Erfassung der Daten an Messpunkt 12 wurde in der MHN-Gruppe mit der Elimination des Halothans bei hoher Frischgaszufuhr unter Normoventilation bei unverändertem Atemminutenvolumen begonnen.

3.2.3 Therapiebeginn

Der Therapiebeginn bzw. das Erreichen einer MH-Krise durch Erfüllen von mindestens 2 der MH-Kriterien lag im Durchschnitt bei $43,1 \pm 2,6$ Minuten nach Expositionsbeginn mit Halothan Siehe Tab. 3.3.

5 der 8 MHS-Tiere erreichten die maximale Expositionsdauer von 45 Minuten. Die maximal applizierte Halothankonzentration lag bei allen MHS-Tieren bei 3 Vol%. Somit alle MHS-Tiere die maximal mögliche Expositionskonzentration (s. Tab. 3.5).

Tab. 3.5. Therapie der MH-Krise: Expositionsdauer, maximale Halothan-dosierung, Dantrolen und Natriumbicarbonat-Gesamtdosis und maximale Arterendosierung.

MHS Tier Nr.	Expositions-Dauer (Min.)	maximale Trigger-Konz. (Vol %)	Dantrolen (Gesamtdosis pro kg KG)	maximale Arterendosierung ($\mu\text{g}/\text{min.}$)	Natriumbicarbonat Gesamtdosis (mval)
1	45	3	11,3	5	200
2	40	3	11,9	6	200
3	45	3	11,2	6	300
4	45	3	11,3	8	300
5	45	3	12,5	7	400
6	45	3	13,5	10	900
7	40	3	11,7	5	600
8	40	3	17,8	5	500
Mittelwert	43,1	3	12,7	6,5	450
Standardabw.	2,6	0	2,2	1,8	213,8

3.2.4 Endtidale CO₂-Konzentration unter Therapie

Obwohl mit dem Beginn der Therapie die endtidale CO₂ –Konzentration in der MHS-Gruppe kontinuierlich fiel, blieb es bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes zur Ausgangsmessung signifikant erhöht. Erst am letzten Messpunkt fand sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied zwischen MHS und MHN mehr. Siehe Abb. 3.12.

Innerhalb der MHN-Gruppe war keine signifikante Änderung zu verzeichnen.

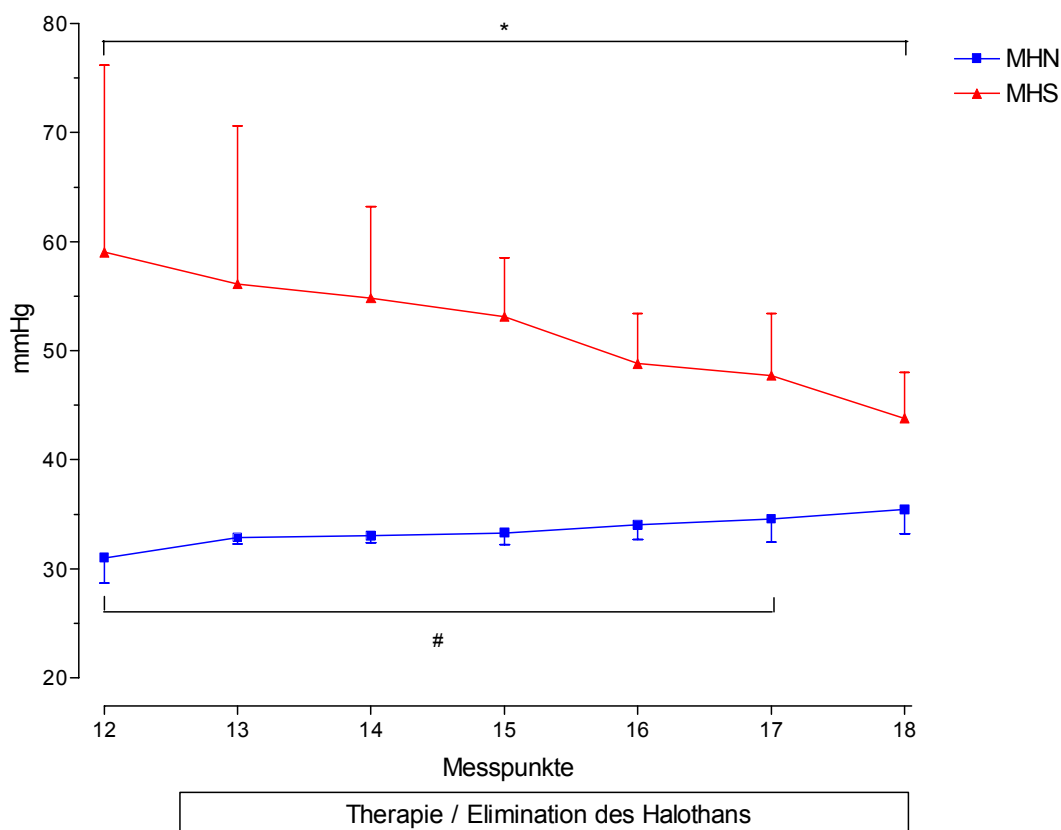


Abb. 3.12 Darstellung der endexpiratorischen CO₂-Konzentration in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans.

Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2.5 Venöser Kohlendioxidpartialdruck unter Therapie

Der venöse Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) in der MHS-Gruppe zeigte unter Therapie initial einen kurzfristigen Anstieg und fiel anschließend bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes. Im Vergleich zur Ausgangsmessung und im Gruppenvergleich MHS zu MHN blieb der venöse $p\text{CO}_2$ in der MHS-Gruppe bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auch unter Therapie signifikant erhöht (s. Abb. 3.13).

In der MHN-Gruppe zeigte sich während des Abventilierens des Halothans keine signifikante Änderung.

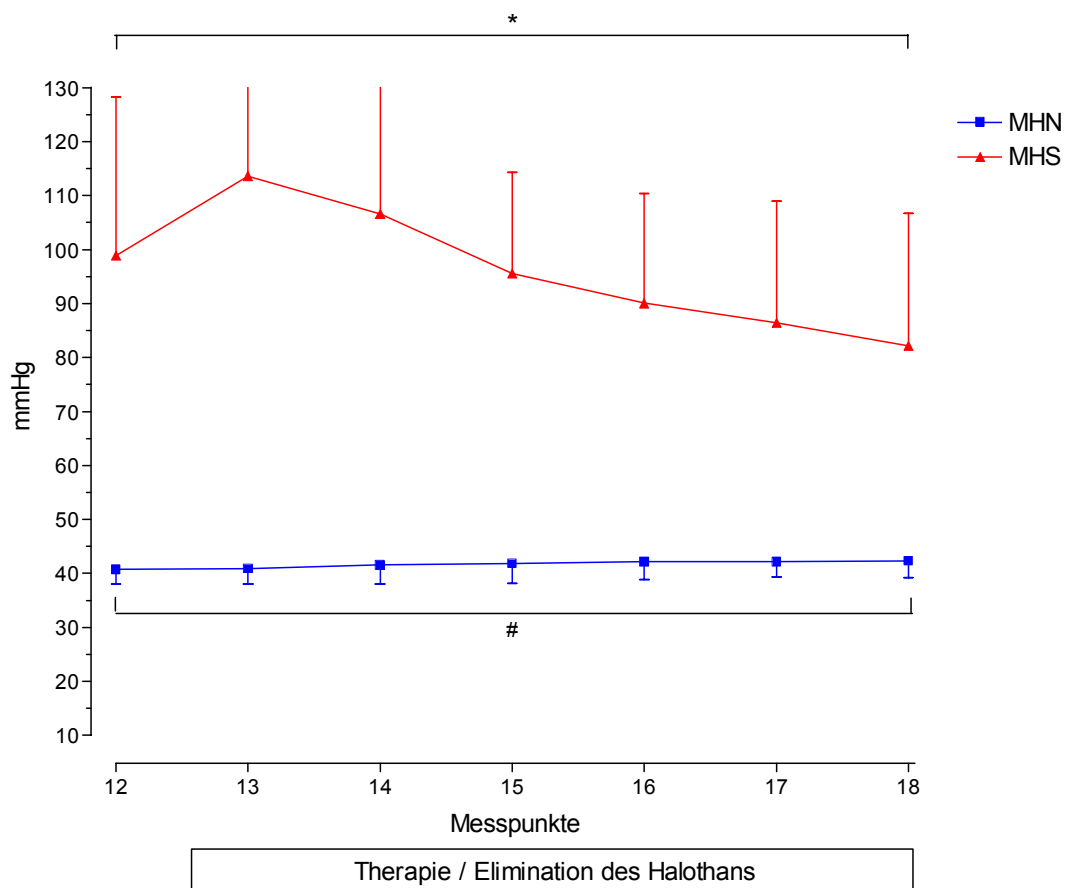


Abb. 3.13 Darstellung der venösen $p\text{CO}_2$ -Konzentration in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans.

Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2.6 Venöser pH-Wert unter Therapie

Unter Therapie stieg der venöse pH-Wert in der MHS-Gruppe kontinuierlich an. Im Vergleich zur Ausgangsmessung und im Gruppenvergleich MHN zu MHS blieb der pH-Wert in der MHS-Gruppe bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant erniedrigt (s. Abb. 3.14).

In der MHN-Gruppe traten während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine signifikanten Veränderungen des pH-Wertes auf.

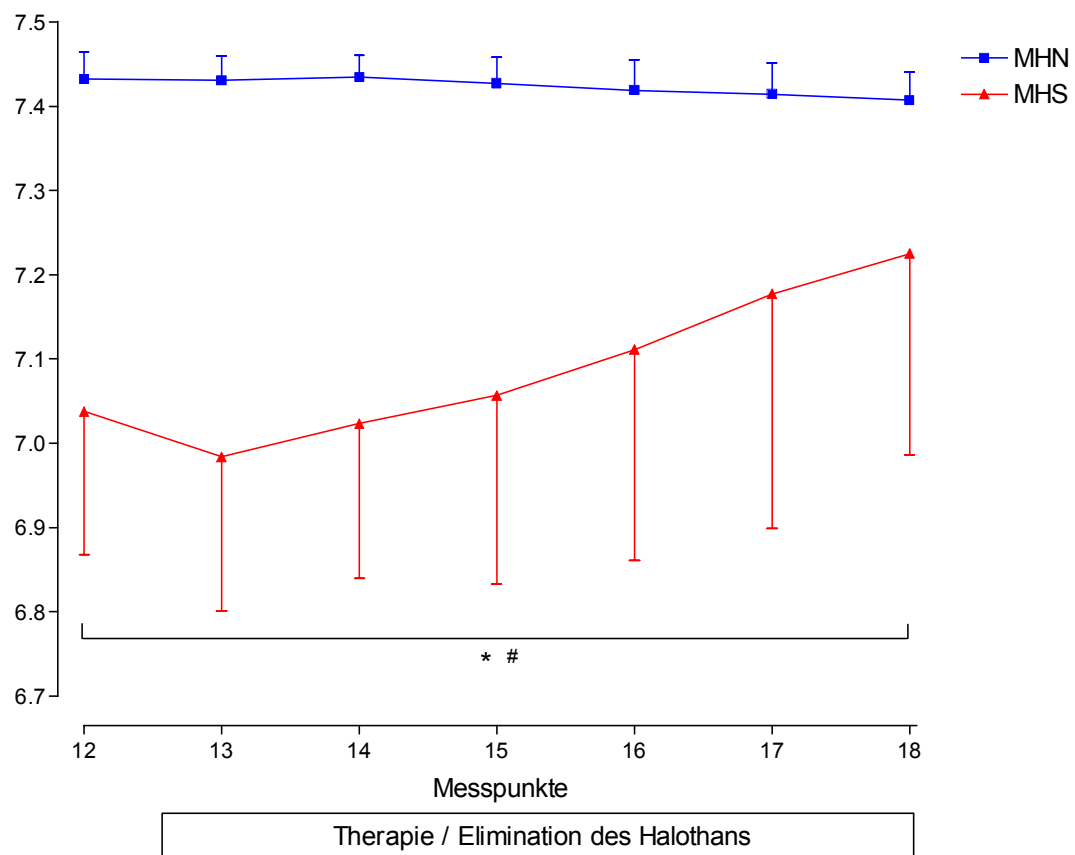


Abb. 3.14 Darstellung des venösen pH-Wert Verlaufes in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans.

Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2.7 Körpertemperatur unter Therapie

Unter Therapie der MH-Krise stieg die Temperatur in der MHS-Gruppe zunächst weiter an. An MP15 war der maximale Temperaturanstieg erreicht: der Temperaturunterschied zur Ausgangsmessung betrug zu diesem Zeitpunkt im Mittel 1,5 °C.

Ab MP16 kam es in der MHS-Gruppe zu einem allmählichen Temperaturabfall wobei die Temperatur am Ende des Beobachtungszeitraumes immer noch oberhalb der vor Therapiebeginn erhobenen Temperatur lag. Im Gruppenvergleich MHS zu MHN sowie innerhalb der MHS-Gruppe blieb die Temperatur in der MHS-Gruppe bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant erhöht (s. Abb. 3.15).

In der MHN-Gruppe war keine signifikante Änderung der Körpertemperatur im Rahmen der Halothanelimination zu verzeichnen.

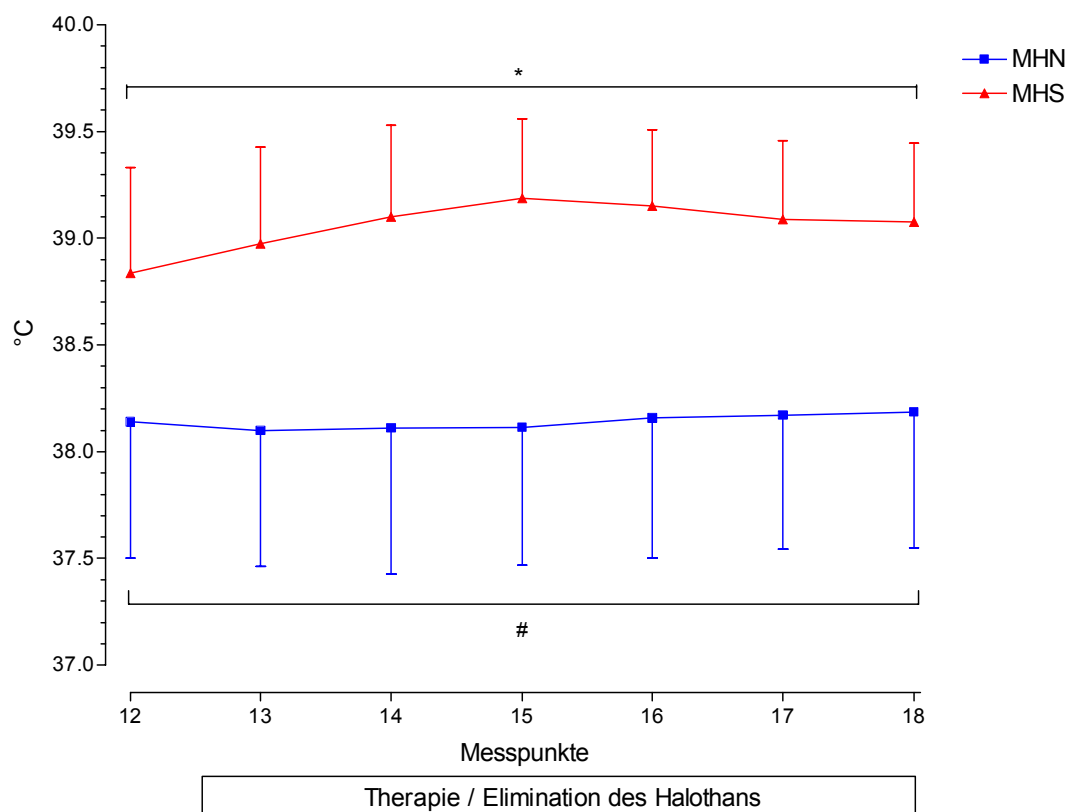


Abb. 3.15 Darstellung des Temperaturverlaufes (°C) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans.

Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2.8 Herzfrequenz unter Therapie

Mit dem Beginn der Therapie kam es in beiden Gruppen zu einem Abfall der Herzfrequenz (HF). In der MHN-Gruppe war bereits ab dem ersten Messpunkt nach Therapiebeginn kein signifikanter Unterschied zur Ausgangsmessung mehr zu verzeichnen. In der MHS-Gruppe war trotz des Herzfrequenzabfalls unter Therapie im Vergleich zur Ausgangsmessung bis zum Ende des Beobachtungs-Zeitraumes eine signifikant erhöhte Herzfrequenz messbar (s. Abb. 3.16).

Während am Endpunkt der Triggerexposition (MP12) im Gruppenvergleich MHS zu MHN kein signifikanter Unterschied in der Herzfrequenz bestand, zeigte sich im Gruppenvergleich bereits nach fünfminütiger Therapie ein signifikanter Unterschied, welcher durch den stärkeren Herzfrequenzabfall in der MHN-Gruppe bedingt war.

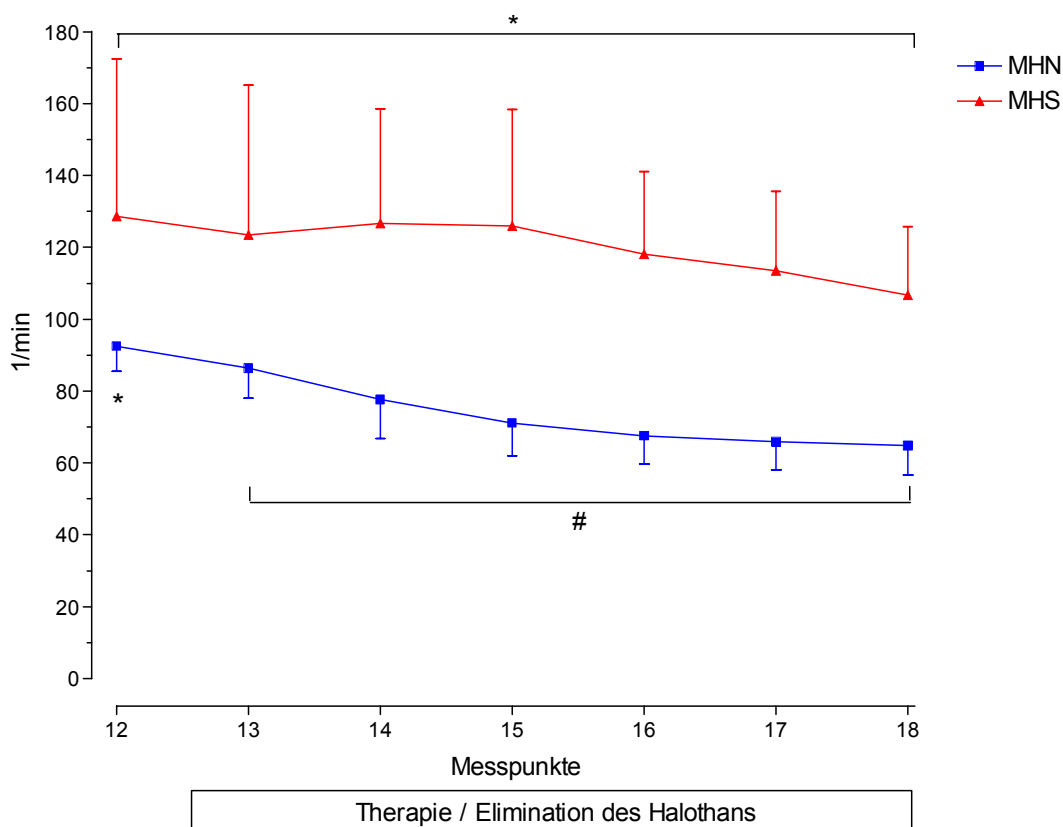


Abb. 3.16 Darstellung der Herzfrequenz (Schläge/Minute) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans.

Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2.9 Mittlerer arterieller Blutdruck unter Therapie

Fünf Minuten nach Therapiebeginn stieg der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) in der MHS-Gruppe so stark, dass im Vergleich zur Ausgangsmessung, sowie im Gruppenvergleich zur MHN-Gruppe kein signifikanter Unterschied mehr messbar war. Gegen Ende des Beobachtungszeitraumes kam es in der MHS-Gruppe zu einem erneuten zur Ausgangsmessung signifikanten Blutdruckabfall (s. Abb. 3.17).

In der MHN-Gruppe stieg der MAP im Rahmen der Halothanelimination kontinuierlich an. Im Vergleich zur Ausgangsmessung blieb der MAP jedoch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes erniedrigt. Im Gruppenvergleich zur MHS-Gruppe bestand bereits nach fünfminütiger Therapie bzw. Abventilation des Halothans kein signifikanter Unterschied mehr.

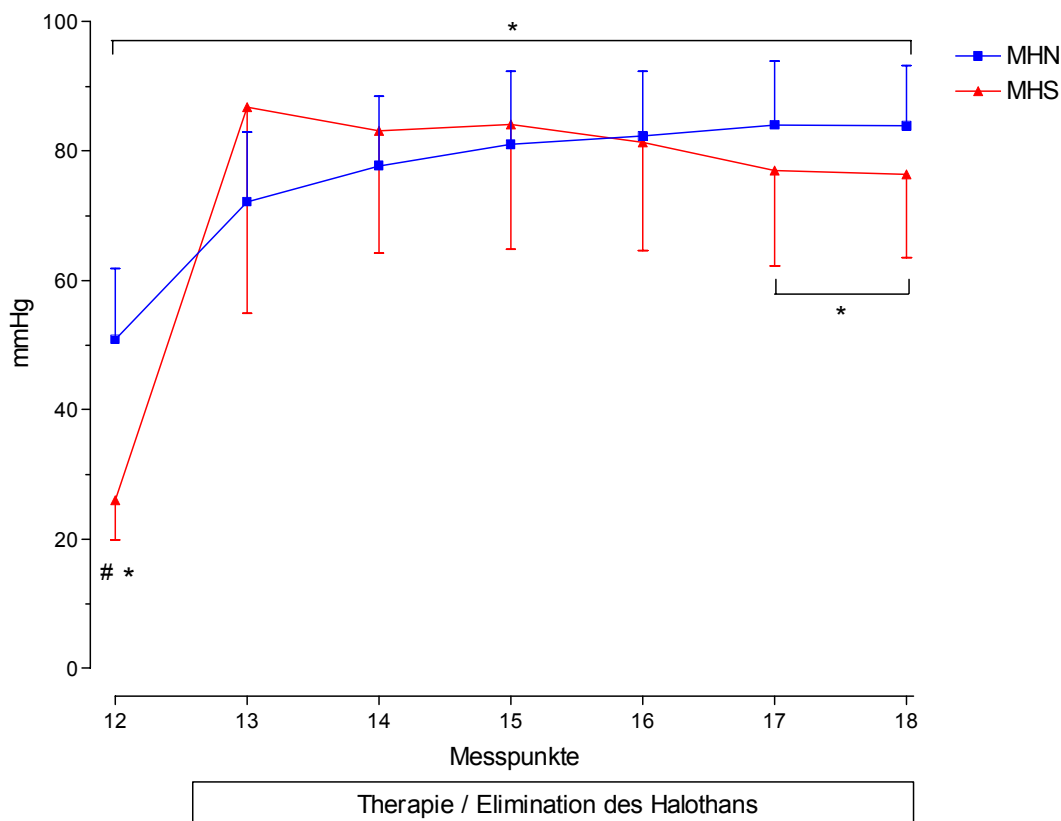


Abb. 3.17 Darstellung des mittleren arteriellen Blutdruckes (mmHg) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans.

Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2.10 Herzzeitvolumen mittels PICCO

In der MHN-Gruppe fiel das Herzzeitvolumen (HZV) bereits nach fünfminütiger Elimination des Halothans soweit ab, dass zur Ausgangsmessung kein signifikanter Unterschied mehr bestand.

Demgegenüber stieg das HZV in der MHS-Gruppe nach fünfminütiger Therapie so deutlich, dass zur Ausgangsmessung ebenfalls kein signifikanter Unterschied mehr messbar war. Anschließend stieg das HZV unter Therapie in der MHS-Gruppe weiter, so dass es von MP14 bis MP16 signifikant über dem bei der Ausgangsmessung erhobenen HZV lag. Gegen Ende der Therapie sank das HZV in der MHS-Gruppe und zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Ausgangsmessung mehr (s. Abb. 3.18).

Im Vergleich MHS zu MHN gab es nach fünfminütiger Therapie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keinen signifikanten Unterschied mehr.

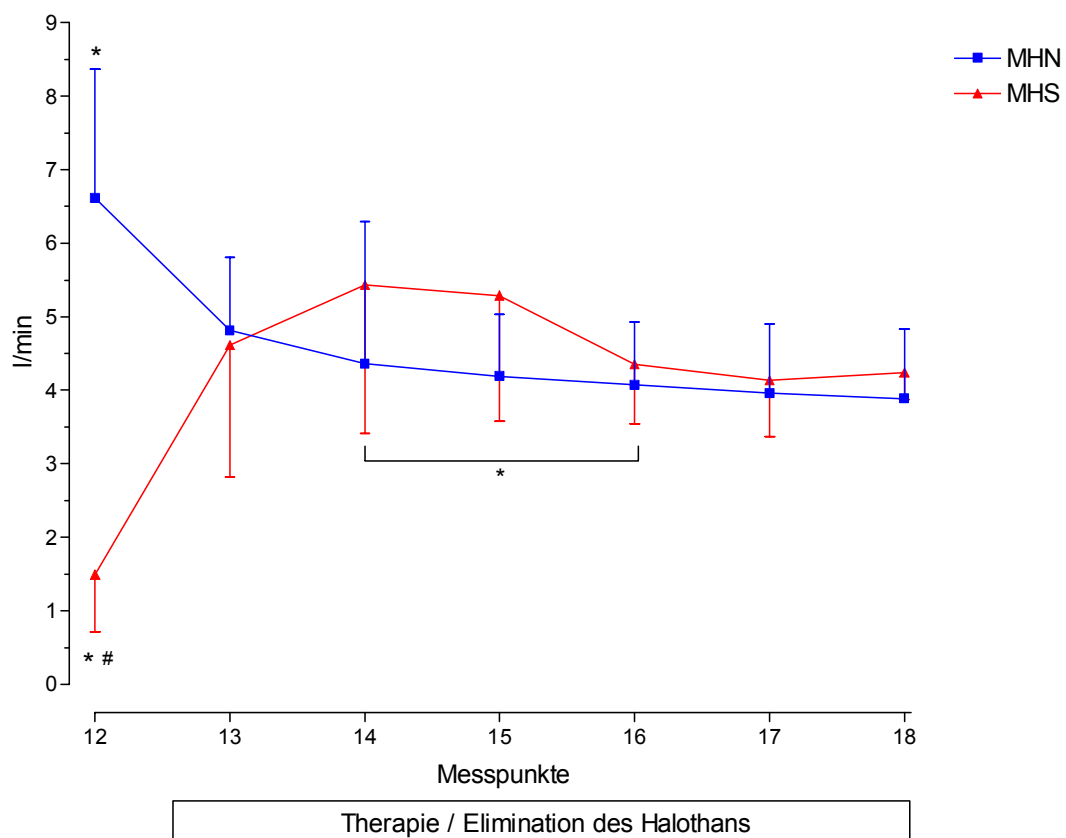


Abb. 3.18 Darstellung des Herzzeitvolumens, gemessen mittels PICCO, in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans.

Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2.11 Systemischer Gefäßwiderstand mittels PICCO unter Therapie

In der MHN-Gruppe stieg der systemische Gefäßwiderstand (SVR) proportional zu Dauer und Dosis der Halothanelimination kontinuierlich an. Nach 25-minütiger Abventilationszeit war der SVR in der MHN-Gruppe soweit angestiegen, dass zur Ausgangsmessung kein signifikanter Unterschied mehr messbar war (s. Abb. 3.19).

In der MHS-Gruppe stieg der SVR ebenfalls kontinuierlich im Rahmen der Therapie an. Trotz dieses kontinuierlichen Anstieges blieb der SVR bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes im Vergleich zur Ausgangsmessung und im Gruppenvergleich zur MHN-Gruppe signifikant reduziert.

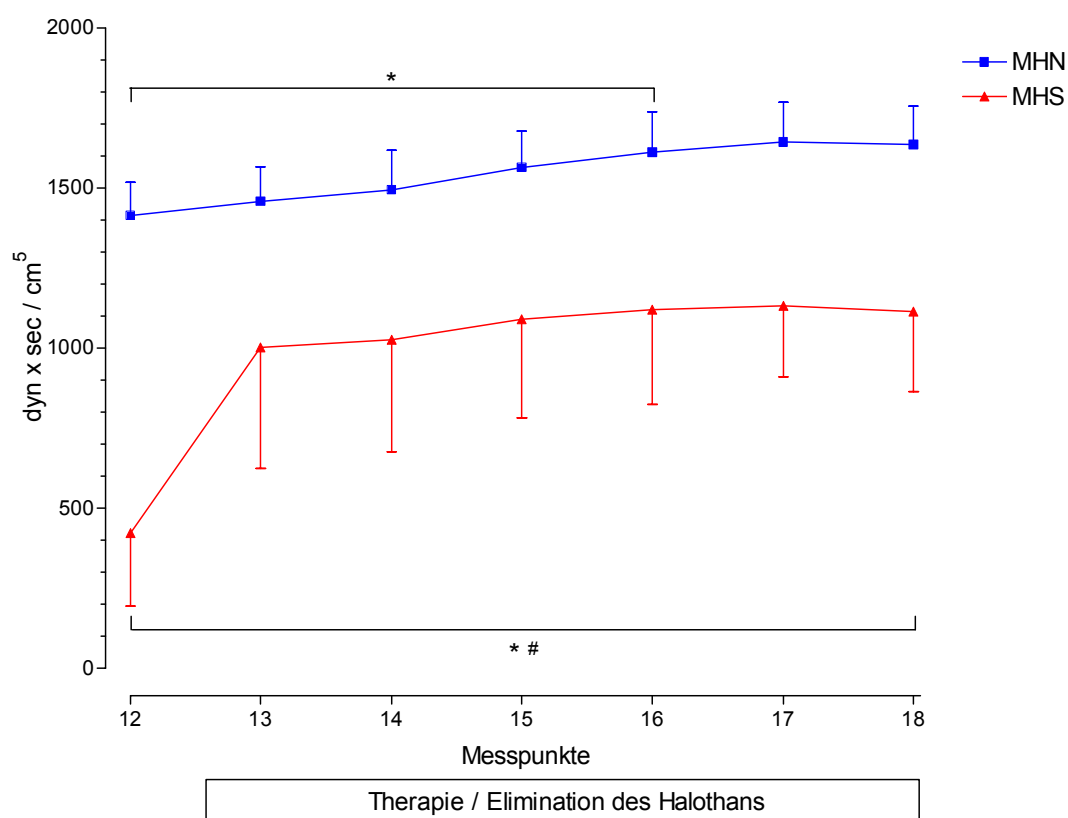


Abb. 3.19 Darstellung des systemisch vaskulären Widerstandes, gemessen mittels PICCO, in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans. Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2.12 Fraktionelle Flächenänderung unter Therapie

Die Fraktionelle Flächenänderung oder „Fractional Area Change“ (FAC) stieg in beiden Gruppen unter Therapie bzw. im Rahmen des Abventilierens kontinuierlich an.

In der MHN-Gruppe war nach einer 20-minütigen Abventilationsdauer kein signifikanter Unterschied der FAC zur Ausgangsmessung mehr messbar.

Demgegenüber blieb die FAC in der MHS-Gruppe trotz des kontinuierlichen Anstieges im Rahmen der Therapie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant niedriger als die FAC in der Ausgangsmessung (s. Abb. 3.20).

Im Vergleich zwischen den Gruppen MHS und MHN gab es im Rahmen von Therapie bzw. Abventilation einen mehrfachen Wechsel zwischen signifikant verschieden und nicht verschieden.

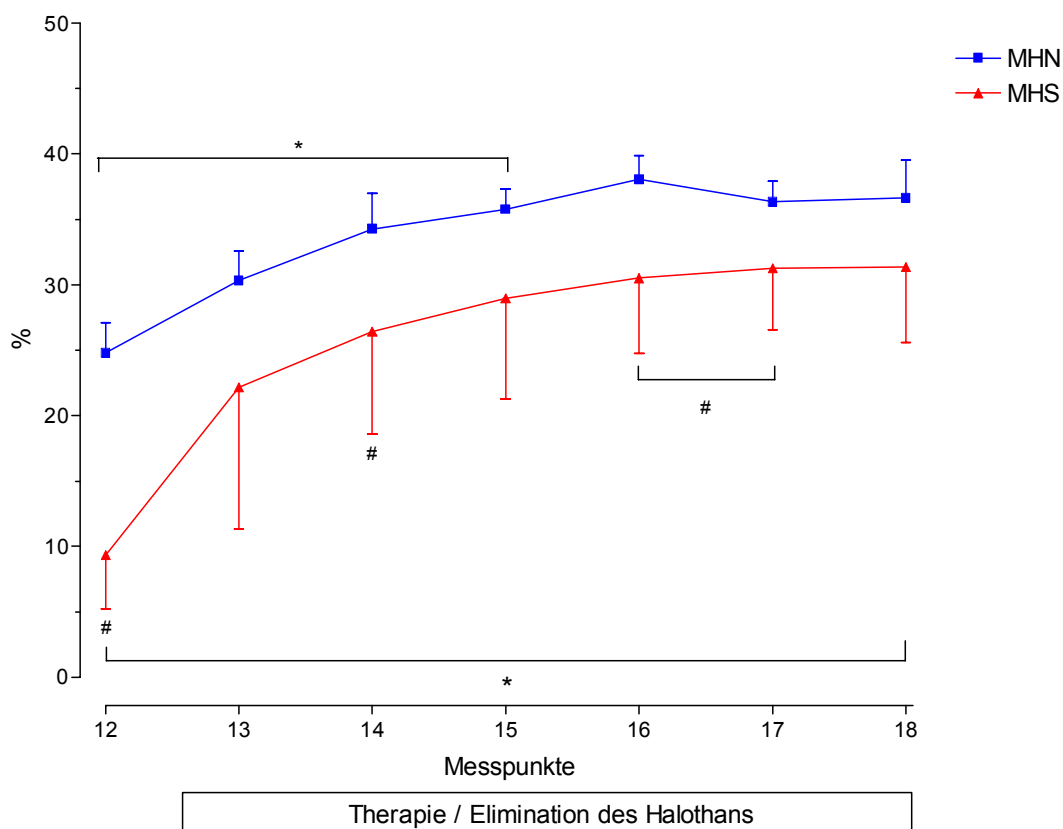


Abb. 3.20 Darstellung der Fractional Area Change (FAC) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans.

Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2.13 Zirkumferentielle Faserverkürzung unter Therapie

Die Zirkumferentielle Faserverkürzung oder „Circumferential Fiber Shortening“ (CFS) stieg in beiden Gruppen unter Therapie bzw. im Rahmen des Abventilierens kontinuierlich an.

In der MHN-Gruppe war bereits nach einer 15-minütigen Abventilation kein signifikanter Unterschied der CFS zur Ausgangsmessung mehr messbar. Demgegenüber blieb die CFS in der MHS-Gruppe trotz des kontinuierlichen Anstieges im Rahmen der Therapie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant niedriger als die in der Ausgangsmessung erhobene CFS (s. Abb. 3.21).

Im Vergleich zwischen den Gruppen MHS und MHN gab es im Rahmen von Therapie bzw. näherten sich die Gruppen von Therapiebeginn an und zeigten keine signifikanten Unterschiede der CFS mehr. Diese Annäherung wurde durch eine Phase in der sich die Gruppen signifikant voneinander unterschieden (MP15 und MP16) unterbrochen.

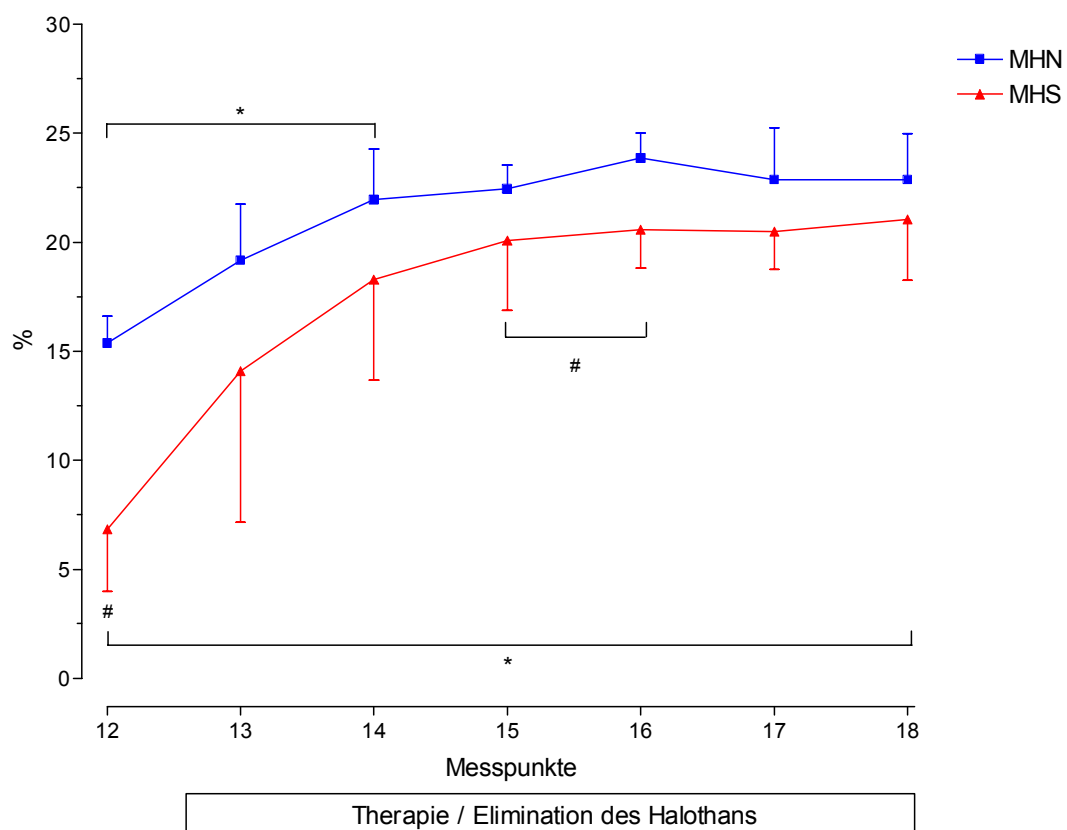


Abb. 3.21 Darstellung der Circumferential Fiber Shortening (CFS) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans. Mittelwerte \pm Standardabweichung;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

3.2.14 Herzzeitvolumen mittels transösophagealer Echokardiographie unter Therapie

Das mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) erhobene Herzzeitvolumen (HZV) zeigte in der MHN-Gruppe, im Rahmen der Elimination des Halothans einen kontinuierlichen Abfall (s. Abb. 3.22). Am Ende des Beobachtungszeitraumes nach nahezu vollständiger Elimination des Halothans fiel das HZV in der MHN-Gruppe soweit, dass es sich von der Ausgangsmessung signifikant unterschied.

In der MHS-Gruppe zeigte sich unter der Therapie der MH-Krise ein rascher Anstieg des HZV. Bereits nach fünfminütiger Therapie war im Vergleich zur MHN-Gruppe kein signifikanter Unterschied mehr messbar. Im weiteren Verlauf stieg das HZV in der MHS-Gruppe unter der Therapie so stark an, dass es signifikant über dem bei der Ausgangsmessung erhobenen HZV lag.

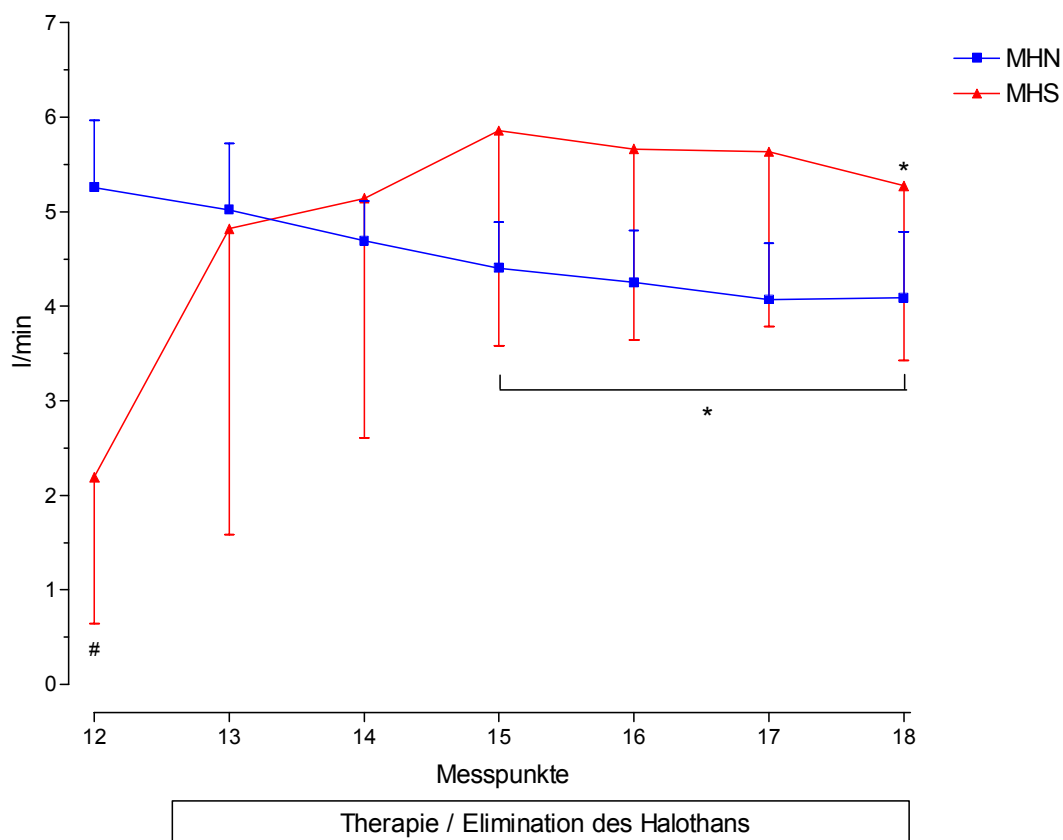


Abb. 3.22 Darstellung des mittels Transösophagealer Echokardiographie (TEE) erhobenen Herzzeitvolumens (HZV in l/min) in der MHS- und MHN-Gruppe vor (MP12) und während der Therapie der MH-Krise, bzw. dem Abventilieren des Halothans. MW \pm SA;

* = $p < 0,05$ zur Ausgangsmessung innerhalb der jeweiligen Gruppe.

= $p < 0,05$ im Gruppenvergleich MHS / MHN.

4 Diskussion

In der vorgelegten Studie entwickelten alle Tiere der MHS-Gruppe nach Triggerexposition eine MH-Krise, während bei keinem Tier der MHN-Gruppe über den Beobachtungszeitraum eine signifikante Änderung eines MH-Parameters nachweisbar war.

Fünf der 8 MHS-Tiere erreichten die Expositionsdauer von 45 Minuten mit einer Expositionsdosis von 3 Vol%. Bei den 3 anderen MHS-Tieren waren bereits nach 40 Minuten und 3 Vol % die Kriterien für eine MH-Krise erfüllt, die Triggerzufuhr wurde gestoppt und mit der Therapie begonnen.

Alle Tiere der MHN-Gruppe wurden der maximalen Expositionsdosis von 3 Vol% und einer Expositionsdauer von 45 Minuten ausgesetzt. Dies hatte zur Folge, dass die vasodilatatorischen und negativ inotropen Effekte [42] des Halothans in der MHN-Gruppe vergleichsweise länger zur Wirkung kommen konnten. Hinzu kommt, dass in der MHN-Gruppe nicht therapiert wurde, also auch keine vasokonstriktiven Substanzen zugeführt wurden und die Abventilation des Halothans unter Normoventilation durchgeführt wurde. Diese langsame Elimination des Halothans spiegelt sich in der allmählichen hämodynamischen Erholung in der MHN-Gruppe wieder.

In der MHS-Gruppe konnten nach kurzzeitiger Triggerexposition dramatische Kreislaufveränderungen nachgewiesen werden, während die Kreislaufwirkungen des volatilen Anästhetikums bei den MHN-Tieren verzögert auftraten und eine schwächere Ausprägung zeigten.

Die mit der TEE erhobenen systolischen Kontraktilitätsparameter FAC und CFS zeigten bereits nach fünfminütiger Exposition mit der Triggersubstanz einen signifikanten Abfall in der MHS-Gruppe. Zu diesem Zeitpunkt war weder ein MH-Parameter signifikant verändert, noch konnte eine signifikante Änderung von Herzfrequenz, Herzminutenvolumen oder Gefäßwiderstand nachgewiesen werden. Von sämtlichen erhobenen Parametern zeigte als einziger der mittlere arterielle Blutdruck ebenfalls bereits nach fünfminütiger Exposition einen signifikanten Abfall. Diese signifikante Reduktion des Blutdruckes trat jedoch zeitgleich bei den MHN und MHS-Tieren auf.

In der MHN-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Abfall der FAC und CFS erst nach 15-minütiger Exposition und normalisierte sich rasch im Rahmen des Halothanauswaschens.

Die mit der TEE nachgewiesene, möglicherweise MH-assoziierte Minderung der kardialen Kontraktilität in der MHS-Gruppe zeigte unter Therapie einen deutlichen Normalisierungstrend blieb jedoch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes zum Ausgangswert signifikant erniedrigt. Demgegenüber ließ sich der Blutdruck unter Katecholamintherapie wieder normalisieren. Das Herzzeitvolumen stieg unter Therapie kurzzeitig über den Ausgangswert an. Dieser HZV-Anstieg über den Ausgangswert lässt sich durch die im Vergleich zur Ausgangsmessung bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes erhöhte Herzfrequenz bei im Verlauf der Therapie steigender Kontraktilität erklären. Die MH-Parameter CO₂, pH, Temperatur sowie der Rigor der Skelettmuskulatur zeigten unter Therapie einen Normalisierungstrend, blieben in der MHS-Gruppe jedoch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant verändert.

4.1 Methodenkritik

Die vorliegende Untersuchung wurde aus ethischen Gründen am Tiermodell durchgeführt, da die untersuchte Erkrankung selbst bei rascher und konsequenter Therapie mit vital bedrohlichen Zuständen einhergeht und sich daher eine klinische Untersuchung am Menschen verbietet.

Es wurden MH-suszeptible Schweine als Versuchstiere gewählt, da das Schwein als Versuchstier in der MH-Forschung ein seit 1969 etabliertes Modell darstellt [56]. Es wurden reinrassig MH-disponierte Schweine verwandt. Die MH-Disposition wurde anhand des Nachweises der C1843T-Mutation auf Chromosom 6 nachgewiesen, welches als zuverlässige Methode in der MH-Diagnostik beim Schwein gilt [73]. Diese Vorgehensweise ermöglichte einen Verzicht auf weitere Vorversuche zur Feststellung der MH-Disposition durch Provokationstests mit MH-Triggersubstanzen bei höchstmöglicher Sicherheit auf das Vorliegen einer MH-Disposition. Darüber hinaus musste die Durchführung des Versuchs an einem Tier erfolgen, das eine mit dem Menschen vergleichbare Anatomie aufweist und bei dem ähnliche Herz-Kreislaufverhältnisse vorliegen [26]. Um

direkte Informationen über die kardiale Kontraktilität während der MH-Krise zu erhalten wurde die in der Anästhesie immer mehr an Bedeutung gewinnende TEE gewählt [94]. Verschiedene Studien haben die gute Untersuchbarkeit des Schweins mittels TEE nachgewiesen [66, 67].

Aufgrund dieser in vielerlei Hinsicht optimalen Voraussetzungen gilt das Schweinmodell heutzutage als Goldstandard für die eingehende wissenschaftliche Untersuchung der MH am in vivo Modell. So war das Schwein durch seine hohe anatomische Ähnlichkeit, die definitive MH-Disposition und die Untersuchbarkeit via transösophagealer Echokardiographie für die vorliegende Untersuchung das ideale Versuchsobjekt.

Bereits 1975 konnte Harrison in einer Untersuchung am MH-Schwein den therapeutischen Nutzen von Dantrolen nachweisen [16]. Harrison beobachtete einen Abfall der Herzfrequenz und Körpertemperatur sowie eine deutliche Besserung des während der MH-Krise entstandenen Rigors. Von 8 MHS-Tieren konnten durch eine Therapie mit Dantrolen 7 Tiere am Leben erhalten werden. Im Rahmen der Therapie kam es in unserer Untersuchung in der MHS-Gruppe ebenfalls zu einem Absinken der Herzfrequenz und Körpertemperatur sowie zu einer Besserung des im Rahmen der MH-Krise entstandenen Rigors.

4.2 MH-Parameter

Da das klinische Erscheinungsbild der MH eine große Bandbreite bietet, wurden in der vorliegenden Studie zur Feststellung der MH-Krise die in der Literatur als am spezifischsten und sensitivsten herausgestellten Parameter [51, 58] erhoben. Untersucht wurden die venöse CO₂-Konzentration, pH, Tonus der Skelettmuskulatur und Körpertemperatur. Die MH-Kriterien galten jeweils als erfüllt, wenn ein venöser pCO₂-Anstieg ≥ 60 mmHg, ein pH-Abfall $\leq 7,2$, ein Rigor der Skelettmuskulatur oder ein Temperaturanstieg $\geq 2^\circ$ C vorlag.

Die Hyperkapnie ist als besonders sensitives und spezifisches Frühzeichen der MH-Krise beim beatmeten Tier oder Menschen bekannt und wird in der Literatur als diagnostischer Parameter in der Früherkennung der MH in der

Klinik hervorgehoben [52]. Neben der Hyperkapnie lassen sich im Rahmen der MH-Krise in der Labordiagnostik wegweisende metabolische Veränderungen feststellen [51]. So fanden Gronert et al. bereits 1976 bei der Untersuchung einer mittels Halothan induzierten MH-Krise beim Schwein eine massive metabolische Azidose [53]. In der vorliegenden Untersuchung zeigten alle untersuchten Tiere mit MH-Disposition einen Therapieentscheidenden pH-Abfall sowie CO₂-Anstieg im venösen Blut sowie im endexpiratorischen Atemgas. Das die endexpiratorische CO₂-Konzentration im Vergleich zum per via venöser BGA erhobenen pCO₂ in der vorliegenden Untersuchung weniger deutlich anstieg ist durch die im Rahmen der MH-Krise initial auftretenden Einschränkung der kardialen Pumpleistung mit sukzessiver Hypozirkulation bedingt, welche das endexpiratorische CO₂ reduziert. Unter Therapie stieg das Herzzeitvolumen und ermöglichte anschließend das Abatmen des im Blut gepoolten CO₂.

Der Temperaturanstieg, welchem die MH-Krise ihren Namen verdankt, wurde bereits um die Jahrhundertwende in Publikationen über einen Zusammenhang zwischen Hyperthermie und Narkose erwähnt [8, 53]. Es ist bekannt, dass der Temperaturanstieg nicht das erste Symptom einer MH-Krise ist sondern trotz der irreführenden Namensgebung als Spätsymptom der MH-Krise angesehen werden muss [55]. In unserer Untersuchung konnte in der MHS-Gruppe ein, im Vergleich zu den übrigen MH-Parametern etwas verzögert auftretender, stetiger Temperaturanstieg nachgewiesen werden. Das Therapieentscheidende Kriterium eines Temperaturanstieges $\geq 2^\circ \text{C}$ wurde in unserer Untersuchung von keinem der Tiere während des Beobachtungszeitraumes erfüllt, da bereits zu einem früheren Zeitpunkt genügend andere MH-Kriterien erfüllt waren um eine Therapie einzuleiten. Diese Kriterien gelten heute als Goldstandard in der Diagnostik der MH [96, 58] und ermöglichen es wertvolle Zeit durch einem frühzeitigen Therapiebeginn einer MH zu gewinnen. Im Rahmen der Therapie wurden die Tiere dann unter anderem von außen gekühlt und somit ein weiterer Temperaturanstieg verhindert.

Die Auswirkungen der MH auf die Skelettmuskulatur können sich auf verschiedene Art und Weise äußern. So lässt sich zum Beispiel nach

Succinylcholinapplikation häufig ein typischer Trismus nachweisen [7]. Als Kardinalsymptom der MH-Krise wird ein Rigor der Skelettmuskulatur angesehen, dieser gilt als äußerst typisch, ist aber keineswegs obligat [55, 7]. In unserer Untersuchung ließ sich bei allen Tieren der MHS-Gruppe nach Triggerexposition ein Rigor nachweisen, wobei die Ausprägung jeweils unterschiedlich stark war. Im Rahmen der Therapie schwächte sich der Rigor bei allen Tieren deutlich ab, war jedoch bis zum Ende der Untersuchung nachzuweisen.

4.3 Kreislaufparameter

Bereits 1978 zeigten Huckell et al., dass das klinische Bild der MH sich in einem tachykarden Herzrhythmus, teilweise assoziiert mit ventrikulären oder supraventrikulären tachykarden Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kreislaufstillstand manifestiert [95]. In der vorliegenden Untersuchung traten Herzrhythmusstörungen während der MH-Krise nur vereinzelt und in Form von supraventrikulären Salven auf. Verschiedene Untersuchungen beschrieben während der MH-Krise typischerweise gleichzeitig zum Herzfrequenzanstieg einen Blutdruckabfall bei einem massiven Verlust des peripheren Widerstandes sowie Anstieg des Herzzeitvolumens [58, 59, 60]. Diese Beobachtungen decken sich größtenteils mit unseren Ergebnissen.

Eine Untersuchung, welche die hämodynamischen Veränderungen während der MH-Krise detailliert untersucht hat wurde von Roewer et al. durchgeführt. Roewer et al. konnten in der von ihnen an 12 MHS und 8 MHN-Schweinen durchgeführten Studie [36] 10-30 Minuten nach Verabreichung von Succinylcholin als Triggersubstanz einen Anstieg der Herzfrequenz um 143%, einen peripheren Widerstandsverlust von 57% und einen Anstieg des Cardiac Index um 84 % nachweisen. In der Phase ab 30 Minuten nach Triggerexposition konnten sie eine deutliche Reduktion des Herzzeitvolumens und Blutdruckes bei weiter fallendem systemischem Widerstand nachweisen. In der vorliegenden Studie ließen sich demgegenüber am Ende der Expositionszeit, also nach 45 Minuten, ein Anstieg der Herzfrequenz um maximal 67% sowie ein Widerstandsverlust von 72% nachweisen. Das Herzzeitvolumen zeigte ebenfalls initial einen kurzen Anstieg von 23% (nach 20 Minuten) und fiel anschließend um bis zu

57% (nach 45 Minuten) unter dem Ausgangswert. Die Verläufe der Kreislaufparameter ähneln sich, es zeigt sich jedoch in der von Roewer et al. veröffentlichten Studie zu einem deutlich früheren Zeitpunkt ein ausgeprägter Herzfrequenzanstieg, welcher sich mit der von ihm verwendeten, deutlich potenteren Triggersubstanzkombination aus Halothan und Succinylcholin erklären lässt. Der daraus resultierende massive Anstieg der Herzfrequenz hat eine deutlichere Zunahme des Herzzeitvolumens zur Folge. Hinzu kommt, dass der in der vorliegenden Untersuchung angewandte MH-Trigger, selbst negativ inotrope Nebenwirkungen hat und zur Auslösung der MH-Krise in wesentlich höheren Dosierungen zur Anwendung kam. Die negativ inotrope Eigenwirkung der von uns verwendeten Triggersubstanz Halothan zeigt sich auch in der bei der MHN-Vergleichsgruppe nachgewiesenen verminderten Kontraktilität unter Halothanexposition.

Hauptanliegen der vorliegenden Studie war es das Herz während der Entwicklung einer MH-Krise detailliert und unter der Einwirkung einer Triggersubstanz untersuchen zu können. Um eine möglichst große Trennschärfe in den zeitlichen Ablauf der auftretenden Veränderungen zu bringen wurde daher mit einer allmählichen Steigerung des MH-Triggers Halothan gearbeitet. Die negativ inotrope Wirkung des Halothans wurde zugunsten einer größeren zeitlichen Trennschärfe in Kauf genommen.

Die von uns untersuchten MHS-Tiere zeigten nach kurzer Expositionszeit einen signifikanten Blutdruckabfall und einen Anstieg der Herzfrequenz. Während sich der Blutdruck unter der Katecholamintherapie problemlos stabilisieren ließ, fiel die Herzfrequenz nur gering und blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes auch unter Therapie deutlich erhöht. In einer frühen Arbeit von Harrison beschrieb dieser ebenfalls einen Abfall der Herzfrequenz unter Therapie mit Dantrolen. Auch bei Harrison kam es zu keiner vollständigen Rückbildung der bestehenden Tachykardie [16]. Die in der vorliegenden Untersuchung zur Kreislaufstabilisierung im Rahmen der Therapie notwendige Katecholaminapplikation führte möglicherweise zusätzlich zu einer verzögerten Normalisierung der Herzfrequenz.

Die MHN-Gruppe zeigte nach 35-minütiger Halothanexposition einen signifikanten Herzfrequenz-Anstieg, welcher sich während des Halothan-

Auswaschvorgangs wieder normalisierte. Dieser Herzfrequenz-Anstieg der MHN-Gruppe ist eine bekannte Halothaneigene Nebenwirkung [68], des Weiteren ist dieser Herzfrequenz-Anstieg als Kompensationsmechanismus des Halothanbedingten Widerstandsverlustes zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens zu sehen.

Zusätzlich sind als typische Nebenwirkung des Halothans höhergradige Herzrhythmusstörungen bekannt. Ursächlich wird eine Sensibilisierung des Myokards gegenüber Katecholaminen, welche zu einer Arrhythmieneigung führen sollen diskutiert [44]. In unserer Untersuchung traten demgegenüber bis auf vereinzelte ventrikuläre Salven während des Untersuchungszeitraumes, in keiner der beiden Gruppen komplexe Herzrhythmusstörungen auf.

Der in beiden Gruppen frühzeitig nachgewiesene signifikante Blutdruckabfall ist insbesondere in der MHN-Gruppe im Rahmen der Halothan-bekanntem negativ inotropen sowie vasodilatatorischen Nebenwirkungen [42, 43, 61, 68] zu sehen. Im Gruppenvergleich zeigte die MHS-Gruppe mit 74% am Ende des Expositionszeitraumes einen im Vergleich zur MHN-Gruppe mit 58% drastischeren Blutdruckabfall. Ein darüber hinausgehender Blutdruckabfall wurde in der MHS-Gruppe durch das anschließende Einsetzen der Therapie verhindert. Sämtliche MHN-Tiere waren 45 Minuten und bis 3 Vol% Halothan ausgesetzt. Die im Durchschnitt wesentlich längere Exposition der MHN-Tiere mit der Triggersubstanz hatte zur Folge, dass die vasodilatatorischen, sowie die negativ inotropen Nebenwirkungen des Halothans in dieser Gruppe stärker zum Tragen kommen konnten. Der massive Blutdruckabfall in der MHN-Gruppe am Ende der Expositionszeit ist unter einer Halothandosierung von 3 Vol%, welche weit über der im Anästhesiebetrieb üblichen Dosierung liegt, zustande gekommen.

Wie in einer Arbeit von Sigg und Iazzo [5] wurde von uns im Rahmen der Therapie zur Kreislaufstabilisierung Arterenol verwandt. Der Blutdruck ließ sich unter Katecholamintherapie rasch normalisieren. Diese Befunde decken sich mit denen von Sigg und Iazzo veröffentlichten. Demgegenüber wurden in der MHN-Gruppe keine vasokonstriktiven Substanzen appliziert, außerdem wurden die MHN-Tiere während des Halothanauswaschens im Gegensatz zu den MHS-Tieren nicht hyperventiliert, was insbesondere bei

längerer Exposition mit höheren Dosen eine längere Auswaschdauer des volatilen Anästhetikums zur Folge hatte. Dementsprechend zeigt sich in der MHN-Gruppe während des Halothanauswaschens nur ein deutlicher Normalisierungstrend des Blutdruckes bei bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes weiter bestehend signifikant reduzierten Blutdruckwerten.

4.4 TEE-Parameter

Mehrere Studien haben sich mit der transösophageal echokardiographischen Untersuchung von Schweinen beschäftigt. Ren et al. sowie Gwathmey et al. fanden eine zu großen Teilen mit dem Menschen vergleichbare Untersuchbarkeit der Ventrikeldiameter sowie der kardialen Leistung beim Schwein mittels transösophagealer Echokardiographie. Lediglich der transgastrische Kurzachsenblick ließ sich bei einigen Tieren nicht adäquat reproduzieren bzw. gar nicht darstellen [66, 69, 70].

Um diese für unsere Untersuchung essentielle Einstellung zu gewinnen, wurde eine Minithorakotomie durchgeführt und die Sonde subxiphoidal optimal positioniert und fixiert. Diese Vorgehensweise bot eine große Sicherheit gegen Dislokation und ermöglichte so eine optimale Einstellung bei hoher Reproduzierbarkeit.

Die TEE hat nicht nur in der Kardioanästhesie einen großen Stellenwert erlangt, sie ist inzwischen ein unverzichtbares Diagnostikum zur intraoperativen Beurteilung der kardialen Funktion bei den verschiedensten Indikationen geworden [92, 93, 94]. Sie ermöglicht teilweise den Verzicht auf einen pulmonalarteriellen Katheter und ist ein gutes Diagnostikum zur Differenzierung der Ursachen eines reduzierten Herzzeitvolumens. Trotz einer Vielzahl an Untersuchungen, mit eindeutigen Hinweisen auf das Vorliegen von biochemischen [4, 99], physiologischen [3] sowie strukturellen [36, 71, 72] kardialen Veränderungen beim Individuum mit MH-Disposition ist in keiner der bisherigen Studien die TEE zur direkten Darstellung der kardialen Funktion während der MH-Krise genutzt worden. So bestand die Notwendigkeit dieses wertvolle Diagnostikum erstmalig zur differenzierteren Untersuchung kardialer Veränderungen während einer MH-Krise zum Einsatz zu bringen.

Um eine Aussage über die kardiale Funktion zu treffen, wurden die „Fractional Area Change“ (FAC) und „Circumferential Fiber Shortening“ (CFS) gewählt. Zahlreiche Studien haben diese Parameter zur Erfassung der Kontraktilität genutzt [50, 62, 64, 97, 98]. Bereits 1983 untersuchten Haendchen et al. die kardiale Kontraktilität mittels verschiedenen Kontraktilitätsindices und fanden eine repräsentative Darstellung der globalen Kontraktilität in den wichtigsten Koronarstrombereichen mittels FAC und CFS. 1987 untersuchten Abel et al. den intraoperativen Einsatz der TEE und fanden in der FAC und CFS einen gut reproduzierbaren Parameter zur globalen Erfassung der linksventrikulären Funktion. Cork et al. untersuchten 1995 den Einfluss von Esmolol auf die Kontraktilität am kardiopulmonalen Bypass und verwendeten ebenfalls die FAC als etablierte Methode zur Abschätzung der globalen kardialen Funktion.

Aufgrund des von Frank erstmals 1895 beschriebenen Frank-Starling-Mechanismus, welcher eine Kontraktilitätsabhängigkeit von der Vorlast bzw. Wandspannung des linken Ventrikels beschreibt, ist es bei Anwendung dieser Parameter zur Kontraktilitätsbeurteilung notwendig, die Vorlast konstant zu halten. Aus diesem Grund wurde der zentralvenöse Druck während des Beobachtungszeitraumes durch intravenöse Applikation von Hydroxyäthylstärke konstant gehalten.

Bereits nach fünfminütiger Exposition mit der Triggersubstanz zeigte sich in der MHS-Gruppe eine signifikante Reduktion beider TEE Parameter. Zum gleichen Zeitpunkt war keiner der MH-Parameter signifikant verändert, als einziger Parameter zeigte lediglich der MAP einen signifikanten Abfall, dieser war jedoch bei den MHS und MHN Tieren zu verzeichnen. Der MAP-Abfall scheint daher zu diesem Zeitpunkt nicht MH- assoziiert und lässt sich durch eine Aufaddierung der Halothanbedingten Vasodilatation und Kontraktilitätsminderung erklären [42, 43, 61].

Die durch das volatile Anästhetikum bedingte Kontraktilitätsminderung in der MHN-Gruppe spiegelt sich in der Reduktion der FAC und CFS nach 15-minütiger Halothanexposition wieder. Im Rahmen des Auswaschprozesses normalisierten sich beide Parameter in der MHN-Gruppe zügig. Demgegenüber gibt es in der MHS-Gruppe unter Therapie lediglich einen Normalisierungstrend, wobei beide TEE-Parameter bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant zur Ausgangsmessung reduziert

blieben. Auch unter Therapie wird somit in der MHS-Gruppe die volle Kontraktilität nicht wiedererlangt. Ursächlich für diese Kontraktilitätsminderung kommt die negativ inotrope Wirkung des Halothans nicht in Frage, da in der MHN-Gruppe eine rasche Normalisierung eintritt. Denkbar wäre eine eigene MH-Reaktion des bekanntermaßen strukturell veränderten MHS-Herzmuskels [3, 4,36, 71, 72, 99] auf die Triggersubstanz Halothan oder eine Beeinträchtigung der Kontraktilität durch die im Rahmen der MH-Krise freigesetzten, noch zirkulierenden Metabolite.

In den bisherigen in vivo Untersuchungen der MH-Krise wurden nur indirekte Parameter, welche Aufschluss über die kardiale Performance geben, gemessen. Sigg und laizzo erhoben in einer Arbeit neben den Standardparametern wie mittlerem arteriellem Blutdruck sowie Herzfrequenz den pulmonalarteriellen Druck und das Herzzeitvolumen mittels Swan Ganz Pulmonalarterienkatheter in vivo, sowie den rechts- und linksventrikulären Druckverlauf zur Abschätzung der Kontraktilität während der MH-Krise am isolierten Herzen in vitro. Die in der Arbeit gefundene Tachykardie, die schwere Hypotension, sowie das in der MH-Krise massiv reduzierte Herzzeitvolumen decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung.

Am isolierten Herzen konnten Sigg und laizzo eine Kontraktilitätsminderung anhand der erhobenen links- und rechtsventrikulären Druckverläufe nicht nachweisen. Als mögliche Ursache nannten die Autoren das Fehlen bestimmter im Rahmen der MH-Krise entstehender und zirkulierender Stoffwechselmetabolite, welche in vitro nicht vorhanden waren. Welche Metabolite diese Wirkung vermitteln sollen wurde nicht diskutiert. Da die Hälfte der in vitro verwendeten Herzen zuvor beim in vivo Versuch mit Succinylcholin exponiert waren, ist fraglich ob vor erneuter Exposition in vitro nicht noch eine Kontraktilitätsminderung bestanden hat. Die von Sigg verwendete Kontraktilitätsmessung anhand des Verhältnisses zwischen rechts- und linksventrikulärem Druckverlauf ist eine indirekte Methode, welche mit einem direkten bildgebenden Verfahren wie der TEE nicht zu vergleichen ist. Hinzu kommt, dass die Herzen zur in vitro Installation mittels Kardioplegie zum Stillstand gebracht und anschliessend reperfundiert, auch dieser Umstand mag sich auf das Myokard und dessen Funktion ausgewirkt haben. Die Inbetrachtung dieser Umstände erklärt den fehlenden

Nachweis einer Kontraktilitätsminderung am in isolierten MHS-Herz durch Sigg und Iazzo gegenüber der von uns am in vivo Modell per TEE nachgewiesenen Kontraktilitätsminderung während der MH-Krise.

4.5 Strukturelle Veränderungen am MHS-Herzmuskel

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Individuen mit einer MH-Disposition neben verschiedenen Mutationen des Ryanodinrezeptors am Skelettmuskel ebenso am Herzmuskel verschiedenste strukturelle sowie biochemische Veränderungen vorliegen.

So wurde bei MHS-Muskelpräparaten ein abnorm erhöhtes und verlängertes Aktionspotential nach Halothanexposition festgestellt [3]. Außerdem fand sich eine verstärkte Sensitivität gegenüber β -Stimulation, die durch einen veränderten Inositolphosphat Spiegel in den Herzmuskelzellen bedingt ist, als auch eine Umkehr des Laktatmetabolismus mit einer Ausschüttung von H^+ -Ionen in das Koronarstromgebiet beim MHS Schwein [4, 36]. Desweiteren findet sich im kardialen MH-Muskel eine erhöhte Konzentration des V_1 Myosin Isozyms, welche sich durch Exposition mit Halothan weiter erhöhen lässt [99]. Die vermehrte Expression dieses Myosin Isozyms geht mit einer verminderten energetischen Effizienz des Herzmuskels einher [102].

Andererseits konnte bisher keine Mutation an kardialen Ryanodin-Rezeptoren im Zusammenhang mit einer MH-Disposition nachgewiesen werden [103]. Der kardiale Ryanodinrezeptor weist jedoch bei Patienten mit Neigung zu polymorphen ventrikulären Tachykardien, sowie arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasien, welche zu plötzlichem Herztod führen können, Mutationen in den gleichen Bereichen auf, welche beim Individuum mit MH-Disposition am skelettmuskulären Ryanodinrezeptor verändert sind [101]. Die Bindungsfähigkeit und Wirksamkeit von Dantrolen wurde an den verschiedenen Ryanodinrezeptortypen untersucht. Obwohl sich die mutmaßlichen Dantrolen-Bindungsstellen der Ryanodinrezeptoren bis auf eine Aminosäure nicht unterscheiden, konnte Dantrolen am kardialen Ryanodinrezeptor keine Bindung eingehen [104], ebenso konnte Dantrolen im in vitro Versuch lediglich den kardialen Ryanodinrezeptor nicht inhibieren [1]. In wieweit mögliche Mutationen am kardialen Ryanodinrezeptor eine Rolle bei der MH spielen bleibt somit gegenwärtig ungeklärt.

4.6 Schlussfolgerung

In der Gruppe der MH-suszeptiblen Tiere fanden wir nach Triggerexposition eine frühzeitige Kontraktilitätsminderung die auch unter Therapie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes anhielt. Diese frühzeitige Reduktion der linksventrikulären kardialen Leistung, bevor andere spezifische Parameter auffällig wurden, spricht für eine separate Reaktion des Herzens im Rahmen der MH-Krise. Diese gemessene kardiale Kompromittierung kann durch eine vermehrte Expression des energetisch ungünstigeren V₁ Myosin Isozyms wie sie beim MHS-Individuum nach Halothanexposition entsteht bedingt sein. Ebenso ist es möglich, dass an dem sehr komplexen, kardialen Ryanodinrezeptor beim MHS-Individuum Mutationen vorliegen. Zur Klärung dieser Fragestellung stehen weitere Untersuchungen des kardialen Ryanodinrezeptor beim MHS Individuum aus. Bei der Komplexität des Rezeptors und der Vielfältigkeit der Mutationen, mit denen eine MH assoziiert ist, bleibt unklar ob Mutationen in den gleichen Bereichen, wie beim Skelettmuskel vorliegen müssten. Die auch unter Therapie mit Dantrolen anhaltende Kontraktilitätsminderung lässt sich durch die in Vorversuchen nachgewiesene fehlende Bindungsfähigkeit des Dantrolens an den kardialen Ryanodinrezeptor erklären und würde die Theorie einer unbekanntes Mutation am kardialen Ryanodinrezeptor unterstützen.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die kardiale Funktion im Vergleich zu Metabolismus und allgemeiner Hämodynamik während der Entwicklung und der Therapie einer MH-Krise zu untersuchen.

Untersuchungsobjekte der vorliegenden Untersuchung waren 15 Schweine. Acht der Tiere trugen eine genetisch verifizierte MH-Disposition in sich, die restlichen Tiere waren frei von einer MH-Disposition.

Zunächst wurden die Tiere in eine triggerfreie Narkose versetzt und nach Erhebung der Ausgangsmessungen in steigender Konzentration der MH-Triggersubstanz Halothan ausgesetzt. Begonnen wurde mit 1 Vol% Halothan und alle 15 Minuten um 1 Vol% erhöht. Die Maximaldosis von 3 Vol% wurde für 15 Minuten appliziert, anschließend wurde die Zufuhr der Triggersubstanz beendet. Waren die Kriterien für eine MH-Krise nach Triggerexposition vor Erreichen der vollen Expositionsdauer erfüllt, so wurde die Zufuhr der Triggersubstanz beendet und mit einer Therapie bestehend aus Hyperventilation, 100% Sauerstoffzufuhr, Kühlung, Applikation von Dantrolen, Natriumbikarbonat und gegebenenfalls Arterenol begonnen.

Gemessen wurden die für die Feststellung einer MH-Krise notwendigen Parameter wie CO₂, pH, Temperatur und Rigor der Skelettmuskulatur, allgemeine Parameter der Hämodynamik wie Herzfrequenz, mittlerer arterieller Blutdruck, ZVD, Herzzeitvolumen und peripherer Gefäßwiderstand mittels PICCO-System, sowie TEE Parameter wie die fraktionelle Flächenänderung (FAC) und die zirkumferentielle Faserverkürzung (CFS), welche Aufschluss über die systolische Herzleistung geben.

Insgesamt wurden die Tiere in 5-minütlichen Abständen über einen Beobachtungszeitraum von 90 Minuten untersucht.

Die MH-suszeptiblen Tiere entwickelten im Rahmen der Triggerexposition unterschiedlich schnell eine MH-Krise. Im Durchschnitt wurden die MHS-Tiere 43 Minuten der Triggersubstanz ausgesetzt bevor eine Therapie eingeleitet wurde. Demgegenüber wurden die MHN-Tiere über den vollen Zeitraum von 45 Minuten der vollen Expositionsdosis von 3 Vol% Halothan ausgesetzt.

Bereits nach 5-minütiger Triggerapplikation war in der MHS-Gruppe eine Reduktion der systolischen TEE-Parameter CFS und FAC nachweisbar. Zu

diesem Zeitpunkt ließ sich in keinem der MH-Parameter eine Veränderung nachweisen. Ebenso waren zu diesem Zeitpunkt der periphere Gefäßwiderstand und das Herzzeitvolumen unverändert. Lediglich der Blutdruck zeigte in der MHN- und in der MHS-Gruppe eine leichte Reduktion. Diese frühzeitige Veränderung der Kontraktilität noch vor Einsetzen von hypermetabolischen MH-typischen Veränderungen und größeren Änderungen der Hämodynamik deutet auf eine autonome Beteiligung des Herzens im Rahmen der MH-Krise hin. Ursächlich kommen bereits bekannte ultrastrukturelle Veränderungen des MHS Herzmuskels in Frage. Zu klären bleibt ob am kardialen Ryanodinrezeptor des MHS-Individuums bislang unbekannte Veränderungen vorliegen.

6 Tabellenanhang

Die Zahlenwerte entsprechen den in den Abbildungen verwendeten im Ergebnisteil.

Tab. 6.1 Endexpiratorisches CO₂ unter Halothanexposition. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>et</i> CO ₂ (mmHg)	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
1-3	34,3 ± 2,4	32,7 ± 1,4
4	33,7 ± 2,0	33,1 ± 2,9
5	34,1 ± 2,6	33,0 ± 2,7
6	34,0 ± 2,1	38,8 ± 2,7
7	33,4 ± 2,1	41,5 ± 5,6
8	33,0 ± 2,3	45,0 ± 11,0
9	32,4 ± 2,6	46,1 ± 15,4
10	32,1 ± 2,9	46,5 ± 14,6
11	32,1 ± 3,4	48,9 ± 18,2
12	31,0 ± 2,3	59,0 ± 17,2

Tab. 6.2 Endexpiratorisches CO₂ unter Therapie bzw. Halothanauswaschen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>et</i> CO ₂ (mmHg)	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
12	31,0 ± 2,3	59,0 ± 17,2
13	32,9 ± 0,6	56,1 ± 14,5
14	33,0 ± 0,6	54,8 ± 8,4
15	33,3 ± 1,1	53,1 ± 5,4
16	34,0 ± 1,3	48,8 ± 4,6
17	34,6 ± 2,1	47,7 ± 5,7
18	35,4 ± 2,2	43,8 ± 4,2

Tab. 6.3 Venöser pH-Wert unter Halothanexposition. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>pH</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
1-3	7,42 ± 0,03	7,42 ± 0,04
4	7,43 ± 0,03	7,41 ± 0,04
5	7,42 ± 0,03	7,40 ± 0,04
6	7,42 ± 0,03	7,38 ± 0,02
7	7,43 ± 0,02	7,33 ± 0,08
8	7,43 ± 0,03	7,26 ± 0,16
9	7,43 ± 0,03	7,24 ± 0,18
10	7,43 ± 0,03	7,14 ± 0,18
11	7,43 ± 0,03	7,07 ± 0,17
12	7,43 ± 0,03	7,04 ± 0,17

Tab. 6.4 Venöser pH-Wert unter Therapie bzw. Halothanauswaschen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>pH</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
12	7,43 ± 0,03	7,04 ± 0,17
13	7,43 ± 0,03	6,98 ± 0,18
14	7,43 ± 0,03	7,02 ± 0,18
15	7,43 ± 0,03	7,06 ± 0,22
16	7,42 ± 0,04	7,11 ± 0,25
17	7,41 ± 0,04	7,18 ± 0,28
18	7,41 ± 0,03	7,23 ± 0,24

Tab. 6.5 Temperatur in °C unter Halothanexposition. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>Temperatur (°C)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
1-3	38,12 ± 0,7	37,7 ± 0,5
4	38,16 ± 0,7	37,7 ± 0,5
5	38,16 ± 0,7	37,7 ± 0,5
6	38,16 ± 0,7	37,8 ± 0,5
7	38,14 ± 0,7	37,8 ± 0,5
8	38,11 ± 0,7	38,0 ± 0,6
9	38,11 ± 0,7	38,3 ± 0,6
10	38,11 ± 0,7	38,4 ± 0,6
11	38,11 ± 0,6	38,7 ± 0,6
12	38,14 ± 0,6	38,8 ± 0,5

Tab. 6.6 Temperatur in °C unter Therapie bzw. Halothanauswaschen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>Temperatur (°C)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
12	38,1 ± 0,6	38,8 ± 0,5
13	38,1 ± 0,6	39,0 ± 0,5
14	38,1 ± 0,7	39,1 ± 0,4
15	38,1 ± 0,6	39,2 ± 0,4
16	38,2 ± 0,7	39,2 ± 0,4
17	38,2 ± 0,6	39,1 ± 0,4
18	38,2 ± 0,6	39,0 ± 0,4

Tab. 6.7 Herzfrequenz (Schläge pro Minute) unter Halothanexposition. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>HF (b/min)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
1-3	75,3 ± 15,9	77,1 ± 16,1
4	69,5 ± 15,9	77,3 ± 13,4
5	71,7 ± 14,8	79,4 ± 13,1
6	74,6 ± 12,7	85,3 ± 13,8
7	78,1 ± 13,1	95,9 ± 15,1
8	82,0 ± 13,4	108,4 ± 24,5
9	87,9 ± 9,7	114,6 ± 36,7
10	90,7 ± 7,7	120,3 ± 31,6
11	92,0 ± 6,7	123,4 ± 32,9
12	92,4 ± 6,9	128,5 ± 43,9

Tab. 6.8 Herzfrequenz (Schläge pro Minute) unter Therapie bzw. Halothanauswaschen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>HF (b/min)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
12	92,4 ± 7,0	128,5 ± 43,9
13	86,3 ± 8,4	123,5 ± 41,7
14	77,6 ± 10,8	126,6 ± 32,0
15	71,1 ± 9,1	125,9 ± 32,5
16	67,6 ± 7,9	118,0 ± 23,0
17	65,9 ± 7,8	113,5 ± 22,1
18	64,7 ± 8,2	106,6 ± 19,0

Tab. 6.9 Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) unter Halothanexposition. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>MAP (mmHg)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
1-3	119,6 ± 22,9	98,7 ± 16,2
4	105,0 ± 20,9	85,8 ± 10,3
5	99,3 ± 18,6	82,1 ± 10,9
6	96,9 ± 16,7	78,9 ± 14,0
7	85,0 ± 13,8	69,3 ± 14,8
8	79,3 ± 15,8	52,8 ± 19,0
9	75,0 ± 15,6	43,0 ± 17,6
10	66,7 ± 16,7	37,4 ± 12,8
11	57,6 ± 13,3	33,0 ± 7,8
12	50,8 ± 11,0	26,0 ± 6,2

Tab. 6.10 Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg) unter Therapie bzw. Halothanauswaschen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>MAP (mmHg)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
12	50,8 ± 11,0	26,0 ± 6,2
13	72,1 ± 10,8	86,8 ± 31,8
14	77,7 ± 10,8	83,1 ± 18,9
15	81,0 ± 11,3	84,1 ± 19,4
16	82,3 ± 10,1	81,4 ± 16,8
17	84,0 ± 9,9	77,0 ± 14,8
18	83,9 ± 9,4	76,4 ± 12,8

Tab. 6.11 Herzzeitvolumen (l/min) mittels PICCO unter Halothanexposition. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>HZV (l/min)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
1-3	4,52 ± 1,43	3,45 ± 0,73
4	4,11 ± 1,59	3,40 ± 0,50
5	4,03 ± 1,26	3,59 ± 0,41
6	4,06 ± 1,13	3,93 ± 0,63
7	4,31 ± 1,13	4,24 ± 0,53
8	4,60 ± 1,18	3,77 ± 1,79
9	4,91 ± 1,35	2,23 ± 0,94
10	5,06 ± 1,07	1,67 ± 0,67
11	6,09 ± 1,67	1,53 ± 0,93
12	6,61 ± 1,76	1,49 ± 0,78

Tab. 6.12 Herzzeitvolumen (l/min) mittels PICCO unter Therapie bzw. Halothanauswaschen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>HZV (l/min)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
12	6,61 ± 1,80	1,49 ± 0,78
13	4,81 ± 1,00	4,61 ± 1,80
14	4,30 ± 1,94	5,43 ± 2,02
15	4,19 ± 0,84	5,28 ± 1,71
16	4,07 ± 0,86	4,35 ± 0,81
17	3,06 ± 0,95	4,14 ± 0,77
18	3,89 ± 0,94	4,24 ± 0,40

Tab. 6.13 Peripherer Gefäßwiderstand (dyn sec /cm^5) unter Halothanexposition. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

SVR (dyn sec /cm^5)	MHN	MHS
Messpunkt	MW \pm SD	MW \pm SD
1-3	1670 \pm 99	1510 \pm 121
4	1612 \pm 284	1457 \pm 187
5	1684 \pm 94	1405 \pm 184
6	1671 \pm 162	1285 \pm 207
7	1592 \pm 125	1028 \pm 238
8	1551 \pm 114	735 \pm 289
9	1525 \pm 105	593 \pm 297
10	1472 \pm 107	512 \pm 235
11	1440 \pm 99	465 \pm 247
12	1415 \pm 103	422 \pm 227

Tab. 6.14 Peripherer Gefäßwiderstand (dyn sec /cm^5) unter Therapie bzw. Halothanauswaschen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

SVR (dyn sec /cm^5)	MHN	MHS
Messpunkt	MW \pm SD	MW \pm SD
12	1415 \pm 103	422 \pm 227
13	1458 \pm 107	1002 \pm 378
14	1494 \pm 124	1027 \pm 350
15	1564 \pm 115	1091 \pm 308
16	1612 \pm 126	1120 \pm 296
17	1644 \pm 124	1132 \pm 223
18	1635 \pm 122	1113 \pm 248

Tab. 6.15 Herzzeitvolumen (l/min) mittels TEE unter Halothanexposition. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>HZV (l/min)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
1-3	4,81 ± 1,31	4,45 ± 1,61
4	4,63 ± 1,09	4,10 ± 1,27
5	4,62 ± 0,91	4,04 ± 1,16
6	4,70 ± 0,68	4,31 ± 1,11
7	4,76 ± 0,58	4,34 ± 1,24
8	4,92 ± 0,49	3,70 ± 1,82
9	4,95 ± 0,56	3,02 ± 1,48
10	5,09 ± 0,62	2,96 ± 1,47
11	5,17 ± 0,56	2,44 ± 1,75
12	5,26 ± 0,71	2,19 ± 1,55

Tab. 6.16 Herzzeitvolumen (l/min) mittels TEE unter Therapie bzw. Halothanauswaschen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>HZV (l/min)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
12	5,26 ± 0,71	2,19 ± 1,55
13	5,02 ± 0,70	4,82 ± 3,24
14	4,69 ± 0,42	5,14 ± 2,53
15	4,40 ± 0,49	5,86 ± 2,28
16	4,25 ± 0,55	5,66 ± 2,02
17	4,07 ± 0,59	5,63 ± 1,85
18	4,09 ± 0,70	5,27 ± 1,84

Tab. 6.17 „Circumferential Fiber Shortening“ (CFS) (%) unter Halothanexposition. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

CFS (%)	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
1-3	23,3 ± 1,4	23,1 ± 2,5
4	22,6 ± 1,9	20,4 ± 2,3
5	22,3 ± 2,2	18,9 ± 3,0
6	21,5 ± 1,1	16,5 ± 3,1
7	20,5 ± 1,1	14,6 ± 3,1
8	18,5 ± 0,8	12,0 ± 3,6
9	17,0 ± 0,9	10,1 ± 3,4
10	16,3 ± 1,0	9,2 ± 2,5
11	15,7 ± 1,2	7,1 ± 2,7
12	15,4 ± 1,3	6,8 ± 2,9

Tab. 6.18 „Circumferential Fiber Shortening“ (CFS) (%) unter Therapie bzw. Halothanauswaschen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

CFS (%)	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
12	15,4 ± 1,3	6,8 ± 2,9
13	19,2 ± 2,6	14,1 ± 6,9
14	22,0 ± 2,3	18,3 ± 4,6
15	22,4 ± 1,1	20,1 ± 3,2
16	23,9 ± 1,6	20,6 ± 1,8
17	22,9 ± 2,4	20,5 ± 1,7
18	22,9 ± 2,1	21,1 ± 2,8

Tab. 6.19 „Fractional Area Change“ (FAC) (%) unter Halothanexposition. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>FAC (%)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
1-3	37,9 ± 3,4	36,5 ± 6,1
4	37,5 ± 4,1	33,0 ± 4,6
5	36,5 ± 4,3	30,1 ± 5,6
6	34,8 ± 2,6	26,4 ± 5,7
7	33,2 ± 2,6	22,5 ± 5,8
8	30,3 ± 3,4	17,9 ± 4,0
9	27,6 ± 3,1	15,5 ± 4,6
10	26,6 ± 2,5	13,2 ± 4,2
11	25,5 ± 1,9	10,5 ± 3,8
12	24,8 ± 2,3	9,3 ± 4,1

Tab. 6.20 „Fractional Area Change“ (FAC) (%) unter Therapie bzw. Halothanauswaschen. Angegeben wurden jeweils die Mittelwerte der einzelnen Messpunkte mit den dazugehörigen Standardabweichungen.

<i>FAC (%)</i>	MHN	MHS
Messpunkt	MW ± SD	MW ± SD
12	24,8 ± 2,3	9,3 ± 4,1
13	30,3 ± 2,3	22,1 ± 10,8
14	34,3 ± 2,7	26,4 ± 7,8
15	35,8 ± 1,6	29,0 ± 7,7
16	38,1 ± 1,8	31,0 ± 5,8
17	36,3 ± 1,6	31,3 ± 4,7
18	36,6 ± 2,9	31,3 ± 5,7

7 Literaturverzeichnis

1. Zhao F, Li P, Wayne C, et al. Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca^{++} release channels. *J Biol Chem* 2001; 276: 13810-13816
2. Iazzo PA, Wedel DJ. Response to succinylcholine in porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1994;79: 143-51.
3. Roewer N, Andreas Dziadzka, Greim C, et al. Abnormal action potential responses to halothane in heart muscle isolated from MHS pigs. *Anesthesiology* 1995; 82: 947-53.
4. Scholz J, Steinfath M, Roewer N, et al. Biochemical changes in MHS swine: Cyclic AMP, inositol phosphates, alpha 1, beta 1- and beta 2-adrenoceptors in skeletal and cardiac muscle. *Acta Anaesth Scand* 1993; 37: 575-83.
5. Sigg DC, Iazzo PA. Malignant hyperthermia phenotype. Hypotension induced by succinylcholine in susceptible swine. *Anesthesiology* 2000; 92: 1777-88.
6. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN. Malignant hyperthermia. In: RD Miller (eds) *Anesthesia*. 5th edn. Churchill Livingstone, New York, 2000: 1033-1052.
7. Roewer N: Maligne Hyperthermie heute. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991; 26: 431-449.
8. Gibson CL, Johnson AB, Brewer GE, Morris RT, Tuttle JP, Moschowitz AV, Thomson WH, Lambert A, Studdiford WE. Heat-stroke as a post-operative complication. *JAMA* 1900; 35: 1685-1691.
9. Moschowitz AV. Postoperative heatstroke. *Surgery, gynecology and obstetrics* 1916; 23: 443-451.
10. Ombrédanne L, Armingeat J. Le syndrom paleur et hyperthermie chez les nourissons opérés. *Presse medical* 1929; 37: 1345.
11. Denborough MA. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998; 352:1131 - 1136.
12. Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960; II:45.
13. Hall LW, Woolf N, Bradley JWP, Jolly DW. Unusual reaction to suxamethonium chloride. *Br Med J* 1966; 2: 1305.

14. Berman MC, Harrison GG, Dutoit P, Bull JE, Keuch JE. Halothane-induced hyperpyrexia in landrace pigs. *South Afr Med J* 1969; 43: 545-546.
15. Anderson IL, Jones EW: Porcine malignant hyperthermia. effect of dantrolene sodium an in-vitro halothane-induced contraction of susceptible muscle. *Anesthesiology* 1976; 44: 57-61.
16. Harrison GG. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Br J Anaesth* 1975; 47: 62-65.
17. Ono K, Topel DG, Christian LL, Althen TG. Relationship of cyclic-AMP and phosphorylase a in stress-susceptible and control pigs. *Journal of food science* 1977; 42: 108-110.
18. Ruitenbeek W, Verburg MP, Janssen AJ, Stadhouders AM, Sengers RC. In vivo induced malignant hyperthermia in pigs. II. Metabolism of skeletal muscle mitochondria. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 9-13.
19. Shulman M, Braverman B, Ivankovich AD, Gronert G. Sevoflurane triggers malignant hyperthermia in swine. *Anesthesiology* 1981; 54: 259-260.
20. Stadhouders AM, Viering WA, Verburg MP, Ruitenbeek W, Sengers RC. In vivo induced malignant hyperthermia in pigs. III. Localization of calcium in skeletal muscle mitochondria by means of electronmicroscopy and microprobe analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 14-26.
21. Verburg MP, Oerlemans FT, van Bennekom CA, Gielen MJ, de Bruyn CH, Orul JF. In vivo induced malignant hyperthermia in pigs. 1. Physiological and biochemical changes and the influence of dantrolene sodium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 1-8.
22. Kalow W, Britt BA, Terreau ME, Haist C. Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* 1970; 2: 895-898.
23. Ellis FR, Harriman DG, Keaney NP, Kyei-Mensah K, Tyrrell JH. Halothane-induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 1971; 43: 721-722.
24. Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. *Anesth Analg* 1989; 69: 511-515.
25. Ørding H, Brancadoro V, Cozzolino 5, Ellis FR, Glauber V, Gonano EF,

- Halsall PJ, Hartung E, Heifron JJ, Heytens L, Kozak-Ribbens G, Kress H, Krivosic-Horber R, Lehmann-Horn F, Mortier W, Nivoche Y, Ranklev-Twetman E, Sigurdsson S, Snoeck M, Stieglitz P, Tegazzin V, Urwyler A, Wappler F. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 955-966.
26. Swindle MM, Horneffer PJ, Gardner TJ et. al. Anatomic and anesthetic considerations in experimental cardiopulmonary surgery in swine. *Lab Anim Sci* 1986; 36: 357-361.
 27. Ørding H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985; 64: 700-704.
 28. Hartung E, Anetseder M, Qlthoff D, Deutrich C, Lehmann-Horn F, Baur C, Mortier W, Tzanova I, Doetsch S, Quasthoff S, Hofmann M, Schwefler B, Jantzen JP, Wappler F, Scholz J. Die regionale Verbreitung der Veranlagung zur Malignen Hyperthermie in Deutschland: Stand 1997. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998; 33: 238-243.
 29. Melzer W, Herrmann-Frank A, Luttgau HC. The role of Ca^{++} ions in excitation-contraction coupling of skeletal muscle fibres. *Biochem Biophys Acta* 1995; 1241: 59-116.
 30. Mickelson JR, Louis CF. Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, Ca^{++} release channel, and cell Ca^{++} regulation defects. *Physiol Rev* 1996; 76: 537-592.
 31. Nelson TE. Abnormality in calcium release from skeletal sarcoplasmic reticulum of pigs susceptible to malignant hyperthermia. *J Clin Invest* 1983; 72: 862-870.
 32. Fiu M, Coronado R, Mickelson JR, Vilven J, Ma JJ, Jacobson BA, Louis CF: Ab-normal ryanodine receptor channels in malignant hyperthermia. *Biophys J* 1990; 57: 471-475.
 32. Fill M, Stefani E, Nelson TE. Abnormal human sarcoplasmic reticulum Ca^{++} release channels in malignant hyperthermic skeletal muscle. *Biophys J* 1991; 59: 1085-1090.
 33. Mickelson JR, Gallant EM, Rempel WE, Johnson KM, Litterer LA, Jacobson BA, Louis CF. Effects of the halothane-sensitivity gene on

- sarcoplasmic reticulum function. *Am J Physiol* 1989; 257: C787-794.
34. Mickelson JR, Gallant EM, Litterer LA, Johnson KM, Rempel WE, Louis CF. Abnormal sarcoplasmic reticulum ryanodine receptor in malignant hyperthermia. *J Biol Chem* 1988; 263: 9310-9315.
 35. MacLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. *Science* 1992; 256: 789-794.
 36. Roewer N, Dziadzka A, Greim CA, Kraas E, Schulte am Esch J. Cardiovascular and metabolic responses to anesthetic-induced malignant hyperthermia in swine. *Anesthesiology* 1995; 83: 141 -159.
 37. Böhm M, Roewer N, Schmitz W et al. Effects of beta- and alpha-adrenergic agonists, adenosine and carbachol on heart muscle isolated from malignant hyperthermia susceptible swine. *Anesthesiology* 1988; 68: 38-43.
 38. Kochs E, Hoffmann WE, Roewer N et al. Alterations in brain electrical activity may indicate the onset of malignant hyperthermia in swine. *Anesthesiology* 1990; 73: 1236-42.
 39. Artru AA, Gronert GA. Cerebral metabolism during porcine malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1980; 53: 121-26.
 40. Iazzo PA, Seewald MJ, Olsen R et al. Enhanced mobilization of intracellular Ca^{++} induced by halothane in hepatocytes isolated from swine susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1991; 74: 531-38.
 41. Jönsson L, Häggendahl J, Johannsson G et al. Cardiac manifestation and blood catecholamine levels during succinylcholine-induced stress of malignant hyperthermia sensitive pigs. *J Vet Med* 1989; A 36: 772-82.
 42. Hobbhahn J, Conzen P, Forst H, et al. Der Einfluß von Inhalationsanästhetika auf das Myokard. *Anästhesist* 1989; 380: 561-596.
 43. Holzman RS, van der Velde ME, Kaus SJ, et al. Sevoflurane depresses myocardial contractility less than halothane during induction of anesthesia in children. *Anesthesiology* 1996; 85: 1260-1267.
 44. Böhm M, Schmidt U, Schwinger RHG, et al. Effects of halothane on β -adrenoceptors and m-cholinrezeptors in human myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 296-304.

45. Ellis KO, Byant SH. Excitation-contraction uncoupling in skeletal muscle by dantrolene sodium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmacol* 1972; 274: 107-09.
46. Austin KL, Denborough MA. Drug treatment of malignant hyperpyrexia. *Anaesth Intens Care* 1977; 3 :207-13.
47. Harrison GG. Control of malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Br J Anaesth* 1975; 47 :62-65.
48. Kolb MS, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1982; 56 :254-62.
49. Reichel N, Wilson J, St John Sutton M, Plappert TA, et al. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation* 1982; 65:99-108.
50. Abel MD, Nishimura RA, Callahan MJ, Rehder K, et al. Evaluation of intraoperative transesophageal two-dimensional echocardiography. *Anesthesiology* 1987; 66(1):64-8..
51. Steinfath M, Wappler F. Maligne Hyperthermie. *Anesthesiol Intensivmed* 2000; 35:147-172.
52. Meier-Hellmann A, Römer M, Hannemann L, Kersting T et.al. Früherkennung einer malignen Hyperthermie durch Capnometrie. *Anaesthesist* 1990; 39:41-43.
53. Gronert GA, Theye RA. Halothane-induced porcine malignant hyperthermia: metabolic and hemodynamic changes. *Anesthesiology* 1976; 44(1): 36-43..
54. Gibson CL, Tuttle JJ. Heat-stroke as a post-operative complication. *Med News (NY)* 1900; 77: 883-884.
55. Mauritz W, Sporn P, Steinbreitner K. Maligne Hyperthermie in Österreich, *Epidemiologie und Klinik. Anästhesist* 1986; 5: 639-650.
56. Berman MC, Harrison GG, Dutoit P, Bill JE et al. Halothane-induced hyperpyrexia in landrace pigs. *South African Med J* 1969; 43: 545-546.
57. Britt BA. Malignant hyperthermia: A review: In pyretics an antipyretics. Milton AS (Hrsg.) Springer, Berlin-Heidelberg-New York (Handbook of experimental pharmacology, Vol LX) 1982; 547-615.
58. Wappler F. Malignant hyperthermia. A review. *Eur J Anaesth* 2001; 18: 632-652.

59. Iazzo PA, Wedel DJ. Response to succinylcholine in porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1994; 79: 143-51.
60. Sigg DC, Iazzo PA. Malignant hyperthermia phenotype. Hypotension induced by succinylcholine in susceptible swine. *Anesthesiology* 2000; 92: 1777-88.
61. Bosnjak ZJ. Effects of volatile anesthetics on the intracellular calcium transient and calcium current in cardiac muscle cells. Blanck & Wheeler (Hrsg.), Plenum Press NY. Mechanisms of anesthetic action in skeletal, cardiac, and smooth muscle. 1991; 97-107.
62. Voci P, Bilotta F, Aronson S. Echocardiographic analysis of dysfunctional and normal myocardial segments before and immediately after CABG surgery. *Anesth Analg* 1992; 75: 213-8.
63. Clements FM, de Bruin NP. Perioperative evaluation of regional wall motion by transesophageal two-dimensional echocardiography. *Anesth Analg* 1987; 66: 249-61.
64. De Bruin NP, Clements NP. Transesophageal echocardiography. Boston, Martinus Nijhoff 1987; 94-97.
65. Smith C, Bampton PR. Inheritance of reaction to halothane anaesthesia in pigs. *Genet Res, Camb* 1977; 29: 287-292.
66. Ren JF, Schwartzman D, Lighty GW et al. Multiplane transesophageal and intracardiac Echocardiography in Large Swine: Imaging Technique, normal values and research applications. *Echocardiography* 1997; 2: 135-147.
67. Brookes C, Ravn H, White P, Moeldrup U et al. Acute right ventricular dilatation in response to ischemia significantly impairs left ventricular systolic performance. *Circulation* 1999; 100: 761-767.
68. Pagel PS, Farber NE, Walrtier DC in Miller RD. Malignant hyperthermia. Anesthesia. Churchill Livingstone, 5th Edn 2000; 5a: 96-124.
69. Pipers FS, Muir WW, Hamlin RL. Echocardiography in swine. *Am J Vet Res* 1978; 38: 707-710.
70. Gwathmey JK, Nakao S, Come PC, et al. Echocardiographic assesment of cardiac chamber size and functional performance in swine. *Am J Vet Res* 1989; 50: 192-197.

71. Liou YM, Jiang MJ, Wu MC. Altered expression of cardiac myosin isozymes associated with the malignant hyperthermia genotype in swine. *Anesthesiology* 2000; 93 (5): 1312-19.
72. Liou YM, Jiang MJ, Wu MC. Changes in thiol reactivity and extractability of myofibril bound cardiac troponin C in porcine malignant hyperthermia. *J Biochem* 2002; 132: 317-325.
73. Fujii J, Otsu K, Zorzato F, De Leon S, et al. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science*. 1991; 253: 448-451.
74. Houde A, Pommer SA, Roy R. Detection of the ryanodine receptor mutation associated with malignant hyperthermia in purebred swine populations. *J Anim Sci* 1993; 71: 1414-1418.
75. MacLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. *Science*. 1992; 256:789-794.
76. Gillard EF, Otsu K, Khanna VK, et al. A substitution of cysteine for arginine 614 in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia. *Genomics*. 1991; 11: 751-55.
77. Fletscher JE, Tripolitis L, Hubert M, et al. Genotype and phenotype relationship for mutations in the ryanodine receptor in patients referred for diagnosis of malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 1995; 75: 307-310.
78. Steinfath M, Singh S, Scholz J, Becker K, et al. C1840-T mutation in the human skeletal muscle ryanodine receptor gene: frequency in northern German families susceptible to malignant hyperthermia and the relationship to in vitro contracture response. *J. Mol. Med.* 1995; 73: 35-40.
79. Deufel T, Sudbrak R, Feist Y, et al. Discordance, in a malignant hyperthermia pedigree, between in vitro contracture-test phenotype and haplotypes for the MHSI region on chromosome 19q12-13.2, comprising the C1840T transition in the RYR I gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1334-1342.
80. Steinfath M, Scholz J, Buxman I, Wappler F et al. Spontaneous C1840-T mutation in the RYR 1 gene in a malignant hyperthermia susceptible family. *Anesthesiology* 1997; 87 (Suppl.): A339.

81. Röwer N. Maligne Hyperthermie heute. *Anaesth Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991; 26: 431-449.
82. Röwer N. Herz und Kreislauf bei maligner Hyperthermie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. Springer. 1992; 221: 1-247.
83. Baudendistel L, Goudsouzian N, Cote C et al. End tidal CO₂ monitoring. Its use in diagnosis and management of malignant hyperthermia. *Anaesthesia* 1984; 39: 1000-1003.
84. Reber A, Schumacher P, Urwyler A: Effects of three different types of management on the elimination kinetics of volatile anaesthetics . *Anaesthesia* 1993; 48: 862-865.
85. Wedel DJ, Iaizzo PA, Milde JH. Desflurane is a trigger of malignant hyperthermia in susceptible swine. *Anesthesiology* 1991; 74: 508-512.
86. Wedel DJ, Gammel SA, Milde JH et al. Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. *Anesthesiology* 1993; 78: 1138-1144.
87. Ørding H, Hald A, Sjøntoft E. Malignant hyperthermia triggered by heating in anaesthized pigs. *Acta Anaesth Scand* 1985; 29: 698-701.
88. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intens Care Med* 1999; 25: 843-846.
89. Goedje O, Hoeke K, Lichtwark-Aschoff M, Falthausen A et al. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: Comparison with arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999; 27 (11): 2407-2412.
90. Bindels AJGH, van der Hoeven JG, Meinders AE. Pulmonary artery wedge pressure and extravascular lung water in patients with acute cardiogenic pulmonary edema requiring mechanical ventilation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1158-1163.
91. Polanczyk CA, Rhode LE, Goldman L, Cook EF et al. Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery – an observational study. *JAMA* 2001; 286 (3): 309-314;
92. Oka Y. The evolution of intraoperative transesophageal echocardiography. *Mt Sinai J Med* 2002; 69 (1-2): 18-20.

93. Gillam LD. Intraoperative transesophageal echokardiography. *Cardiol Rev.* 2000; 8 (5): 269-78.
94. Loick HM, Poelaert J, Van Aken H. TEE in Anästhesie und Intensivmedizin. *Anästhesist* 1997; 46: 504-514.
95. Huckell VF, Staniloff HM, Britt BA, et al. Cardiac manifestations of malignant hyperthermia susceptibility. *Circulation* 1978; 5: 916-924.
96. Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *BJA* 2000; 85 (1): 118-28.
97. Cork RC, Azari DM, Mc Queen KAK et al. Effect of esmolol given during cardiopulmonary bypass on fractional area of contraction from transesophageal echokardiography. *Anesth Analg* 1995; 81: 219-24.
98. Haendchen RV, Wyatt HL, Maurer G et al. Quantitation of regional cardiac function by two-dimensional echocardiography. I. Patterns of contraction in the normal left ventricle. *Circulation* 1983; 67 (6): 1234-45.
99. Liou YM, Jiang MJ, Wu MC. Altered expression of cardiac myosin isozymes associated with the malignant hyperthermia genotype in swine. *Anesthesiology* 2000; 93(5): 1312-9.
100. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Leitlinie zur Therapie der Malignen Hyperthermie. *Anästh. Intensivmed.* 2002; 43: 50-54.
101. Marks AR, Priori S, Memmi M, Kontula K et al. Involvement of cardiac ryanodine receptor / calcium release channel in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cell Physiol* 2002; 190: 1-6.
102. Alpert NR, Mulieri LA. Functional consequences of altered cardiac myosin isozymes. *Med Sci Sports Exerc* 1986; 18: 309-13.
103. Ervasti JM, Strand MA, Hanson TP, et al. Ryanodine receptor in different malignant hyperthermia-susceptible porcine muscles. *Am J Physiol* 1991 ; 260: C58-66.
104. Takeshima H. Primary structure and expression from cDNAs of the ryanodine receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 707: 165-177.

Danksagung

Herrn Professor Dr. Dr. med. h. c. J. Schulte am Esch danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung, diese Arbeit in seiner Klinik durchführen zu können.

Bei Herrn Professor Dr. F. Wappler, sowie Herrn PD Dr. T. Krause möchte ich mich ganz herzlich bedanken, die sich bereit erklärten, mir ihre Unterstützung zu geben. Ihre kontinuierliche Betreuung und konstruktiven Anregungen waren mir eine große Hilfe und trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ausdrücklich danken möchte ich auch meinen Kollegen Ralf Weißhorn, Marko Fiege und Marc Gerbershagen. Unverzichtbar waren ihre Hilfen vor allem bei der praktischen Durchführung sowie in organisatorischen und technischen Belangen in der Zeit der Untersuchungen, aber auch in der folgenden Zeit der Auswertung.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. Dimigen danken, der nicht nur für die Haltung, Vorbereitung, sowie für den Transport der Tiere sorgte, sondern auch in praktischen Fragen im Umgang und bei der Instrumentierung der Tiere zur Seite stand.

Zum Schluss möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich auch bei meinen Eltern zu bedanken, ohne deren Unterstützung nicht nur diese Arbeit, sondern auch das Studium der Medizin kaum möglich gewesen wäre.

Lebenslauf

Angaben zur Person	Name	Schneider, Jan-Christoph
	Anschrift	Lutterothstr.47 20255 Hamburg
	geboren	03.02.1970 in Stuttgart
	Familienstand	ledig
	Nationalität	deutsch
Schule	1976 – 1980	Waldschule Flensburg
	1980 – 1989	Auguste-Viktoria-Schule Flensburg
	1989	Abitur
Zivildienst	1989-1991	Haus Pniel, Diakonissenanstalt Flensburg
Studium	SS 1991	Zulassung zum Studium der Medizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
	1993	Physikum
	1994	I. Staatsexamen
	1996	II. Staatsexamen
	1998	III. Staatsexamen
Berufliche Tätigkeit	seit 15.06.1998	ärztlicher Mitarbeiter im Zentrum für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Direktor: Prof. Dr. Dr. med. h.c. Schulte am Esch

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Jan Christoph Schneider