

## Zur Histomorphologie der Herz- und Skelettmuskulatur bei maligner Hyperthermie

Bernd Brinkmann und Klaus Püschel\*

Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg, Butenfeld 34,  
D-2000 Hamburg 54, Bundesrepublik Deutschland

### On Histomorphological Changes of the Heart and Skeleton Muscles in Malignant Hyperpyrexia

**Summary.** A short review is given on the most important features of epidemiology, etiology, clinical course and pathomorphology of malignant hyperthermia. Five fatal cases are examined histologically. The most important findings are as follows:

1. The age of the patients varied between 4 and 22 years. During the episode the body temperature always exceeded 42° C. Rigidity or cramps of the skeletal muscles were not observed in three cases. All cases showed considerable metabolic acidosis. Death occurred between 140 minutes and 17 hours after the beginning of general anaesthesia.

2. Histological examination revealed pathological alterations in the striated muscles of all patients.

– There were findings indicating a mild preexisting myopathy: greater variation of the fiber diameters than normal with atrophic fibers either scattered diffusely or arranged in groups. Rarefaction of the subsarcolemmal nuclei, tendencies to central migration of nuclei, so-called „Kernreihen“, enhancement of the interstitial connective tissue.

– Furthermore each case showed a different pattern of acute degeneration obviously corresponding to the time of survival: interstitial edema, cloudy vacuolar or granular degeneration of fibers, hydropic swelling or pycnotic alterations of nuclei. Various types of hypercontraction figures, multiple fragmented fibers and empty sarcolemma.

3. The acute degenerative changes could be found even in those cases showing short periods of survival. They were present in the skeletal and in the heart muscles as well. Hypercontraction bands were to be seen even in those cases lacking rigidity during the episode.

4. In cases of acute death following general anaesthesia the striated muscles should be extensively examined to elucidate also such cases showing little evidence of malignant hyperthermia.

---

\* Herrn Prof. Dr. med. W. Krauland zum 65. Geburtstag gewidmet

**Zusammenfassung.** Darstellung der wichtigsten epidemiologischen, ätiologischen, klinischen und pathomorphologischen Daten zur Narkosekomplikation „Maligne Hyperthermie“. Untersuchung und Beschreibung von fünf letal verlaufenen Fällen.

1. Das Lebensalter lag zwischen 4 und 22 Jahren. Die Körpertemperatur überschritt regelmäßig  $42^{\circ}$  C. In drei Fällen fand sich kein Hinweis für Muskelrigor. Regelmäßig entstand eine metabolische Acidose. Der Tod trat 140 min bis 17h nach Narkosebeginn ein.

2. In allen Fällen fanden sich pathologische Veränderungen an der quergestreiften Muskulatur.

– Im Sinne einer milden, präexistenten Myopathie Befunde wie: Kaliberschwan-  
kungen der Skelettmuskelfasern mit disseminierten und gruppierten Faseratrophien, Kernrarifizierung, Zentralkerne, Kernreihen, perimysiale Bindegewebszunahme.

– Im Sinne einer akuten, durch die Episode ausgelösten Myopathie Befunde wie: interstitielles Ödem, Faserschwellung, vakuolige und granuläre Faserdegeneration, Kernschwellungen und -pyknosen, Hyperkontraktionsbänder und unterschiedlicher, zeitabhängiger Zerfall der Fasern und der Kontraktionsbänder, Faserupturen, „bunte“ Muskelnekrosen.

3. Die akuten Befunde waren auch bei kurzer Überlebenszeit vorhanden und regelmäßig auch in der Herzmuskulatur nachweisbar, die Hyperkontraktionsbänder auch bei fehlendem Hinweis auf Muskelrigidität während der Episode.

4. Bei forensischen Fällen wird die generelle Erhebung eines histomorphologischen Muskelstatus bei jedem letalen Narkosezwischenfall gefordert.

**Key words.** Maligne Hyperthermie, Klinik, Muskelpathologie – Narkosekomplikation, maligne Hyperthermie

Diagnosestellung und Nachweis der Narkosekomplikation „Maligne Hyperthermie“ (MH) werfen in mehrfacher Hinsicht Probleme auf: Es handelt sich um eine akute Stoffwechselentgleisung, deren morphologische Äquivalente naturgemäß schwer erfassbar sind. Nach Feststellung einer letal verlaufenen Komplikation muß sich der Rechtsmediziner nicht nur mit der Frage der Exkulpierung des ärztlichen Personals auseinandersetzen, sondern darüber hinaus wegen der Heredität des Leidens auch mit der Notwendigkeit einer Aufklärung der Verwandten.

### Zu Epidemiologie, Ätiologie und Klinik der Malignen Hyperthermie

Die MH ist eine Narkosekomplikation vorzugsweise des jüngeren Lebensalters. Dementsprechend wird ihre Häufigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit 1:15000, im Erwachsenenalter mit 1:40000 – bezogen auf die Gesamtzahl der Vollnarkosen – angegeben. Knaben sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Mädchen. Der auf das Lebensalter bezogene Häufigkeitsgipfel liegt beim männlichen Geschlecht bei ca. 10 Jahren, beim weiblichen bei ca. 20 Jahren. Die Letalität wird mit ca. 70 % angegeben. Die Temperatursteigerung erfolgt häufig auf über  $42^{\circ}$  C, der Tod tritt meist innerhalb weniger Stunden nach Narkosebeginn ein (Britt und Kalow 1970, Brückner 1973, Morio et al. 1974, Hartmann 1974). Führendes Symptom ist die rapide Erhöhung der Körpertemperatur in oder kurze Zeit nach Allgemeinanästhesie. Es wurden allerdings auch Fälle mit nur geringer oder fehlender Temperaturerhöhung beschrieben (Cody 1968, Schmitt et al. 1974, Zinganel et al. 1975). Bei etw 75 % der Patienten tritt ein auffälliger Muskelrigor der gesamten Skelettmuskulatur oder von Teilen davon (auch Faszikulieren, auch Krämpfe) auf. Tachykardie, Tachypnoe, erheb-

liche metabolische und respiratorische Azidose sind weitere regelmäßige Symptome (Gjengstø 1971, Purschke u. Zindler 1974).

Es wird eine hereditäre von einer nicht hereditären (oder sporadischen) Form der Erkrankung abgegrenzt, wobei die hereditäre Form durch folgende Punkte gekennzeichnet ist: Weitere Narkeosezwischenfälle bei Familienmitgliedern, Erhöhung der Serum-CPK, abnormes neuropharmakologisches Verhalten von Muskelbiopsien *in vitro*, abnorme Elektromyogramme, verschiedene Typen überwiegend subklinischer Myopathien (häufig nur bioptisch erkennbar) Britt et al. 1969, Britt 1976, Denborough et al. 1970, Ellis et al. 1972, Isaacs and Barlow 1973, Isaacs et al. 1975). Da mit Ausnahme des *in-vitro*-Tests die anderen Kriterien weder spezifisch noch ubiquitär sind, besteht keine klare Grenzziehung. Innerhalb der sporadischen Fälle wird eine Gruppe von symptomatischen Fällen angegeben; diese vornehmlich bei Erkrankungen des ZNS (Reske-Nielsen und Kratholm 1971, Bayer-Kristensen et al. 1975).

Ätiologisch steht ein „Defekt“ der quergestreiften Muskelzelle im Vordergrund. Durch Interaktion mit verschiedenen in der Narkose verwendeten Pharmaka wird die Erkrankung ausgelöst. – Als verursachende Pharmaka werden beschrieben: Halothan und Succinylcholin (in 95 % der Fälle), aber auch: Thiopental, Pethidin, Lachgas, Atropin, Propanidid, Diazepam, Äther, Fluoräther, Cyclopropan, Methoxyflurane, Trichloräthylen, u.a., also Substanzen mit unterschiedlichem Öl/Wasser-Löslichkeitsverhalten und mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen. Die zur MH führende Entgleisung des Muskelzellstoffwechsels scheint damit eine recht monotone Reaktion auf die unterschiedlichsten Störungen zu sein (Britt und Kalow 1970, Gjengstø 1971, Brückner 1973). – Vermutlich liegt ein Membrandefekt vor, bei dessen Vorhandensein es unter der Einwirkung des Narkotikums aus verschiedenen Zellkompartimenten zu einem Calciumeinstrom in das Sarkoplasma kommt. Hier aktiviert das Calcium die Glycogenolyse, die Glycolyse sowie die Fibrillenkontraktion, und es kommt weiterhin zu einer Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung (Harrison 1972, Britt 1973, Moulds and Denborough 1974). Als Nebenprodukte dieser Prozesse entsteht Wärme und als weiteres Resultat eine exzessive Erschöpfung aller Energiespeicher. Die Folgen sind: Insuffizienz der Ionenpumpen, Ionenflux, osmotische Zellschädigung, metabolische Acidose, Zelltod. Soweit bekannt, manifestieren sich die genannten Wirkungsmechanismen in klinischer Relevanz lediglich an der quergestreiften Muskelzelle des Skeletts und des Herzens.

Im rechtsmedizinischen Schrifttum wurde erstmals von Maresch (1973) auf diese Komplikation hingewiesen; dieser teilte gleichzeitig typische pathomorphologische Befunde mit. Althoff (1973) beschrieb anhand eines histologisch umfassend untersuchten Falles eine progressive Muskeldystrophie als präexistente Myopathie. In der vorliegenden Untersuchung soll anhand von fünf letal verlaufenen Fällen im Zusammenhang mit der Literatur nach gesetzmäßig auffindbaren histologischen Befunden in der primär betroffenen quergestreiften Muskulatur gesucht werden.

## Untersuchungen

### A. Klinischer Verlauf

*Fall 1:* 17 J., weibl.; Diagnose: Chronisch rezidivierende Appendicitis. Prämedikation Atropin, Dolantin<sup>R</sup>. ITN mit Ethrane zusammen mit Lachgas/O<sub>2</sub>, Trapana<sup>R</sup>, Succinylcholin und Alloferin<sup>R</sup>. Nach 40 min Tachycardie (130/min), Hypertonie (systolisch 160 mm Hg), Temperatursteigerung und Schweißbildung. Beendigung der Narkose und Op, Sauerstoffbeatmung. Respiratorische und metabolische Acidose. Nach 60 min 42,1° C axillär, Tachypnoe, Tachycardie (160/min), Hypertonie (180 mm Hg). Nach 0,4 mg Visken<sup>R</sup> Blutdruckabfall (60 mm Hg). Herzstillstand. Reanimation ohne Erfolg. Exitus letalis 140 min nach Narkosebeginn.

*Fall 2:* 4 J., männl.; Diagnose<sup>1</sup>: Angeborene Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Erste operative Korrektur 6 Monate a.e. (ITN mit Lachgas/O<sub>2</sub> und Halothan ohne Komplikation). Jetzt Korrektur der Gaumenspalte: Prämedikation Atropin, Luminal<sup>R</sup>, Thalamonal<sup>R</sup>. Einleitung mit Lach-

<sup>1</sup> Unter klinischem Aspekt bereits veröffentlicht von Böttger et al. 1975

gas/O<sub>2</sub> und Halothan. Nach 10 min Succinylcholin i.v., erschwerte Mundöffnung bei anschließender Intubation. Nach 150 min Arrhythmie, Extrasystolen, Tachycardie 170/min, Hypotonie (70 mm Hg), Lippenyanose. Abstellen der Halothanzufuhr. Weiterer Blutdruckabfall (30 mm Hg), Bradyarrhythmie. Tonisch-klonische Krampfanfälle. Beatmung mit reinem Sauerstoff, Op-Abbruch. Starker Rigor der Bein- und Bauchmuskulatur, weniger der Armmuskulatur. Respiratorische und metabolische Acidose. Nach 200 min Rectaltemperatur über 42° C, nur noch vereinzelte Kammerkomplexe, kein meßbarer Blutdruck; externe Herzmassage. Trotz Kühlung mit Eiswürfeln weiterer Temperaturanstieg auf 43,5° C. Abbruch der Reanimation ca. 8 Stunden nach Narkosebeginn. Eigentliche Überlebenszeit ca. 200 min.

*Fall 3:* 4 J., männl.; Diagnose: Spina bifida mit Kyphoskoliose, Senkfüße; Lagophthalmus seit Geburt, Hodenhochstand. Einleitung mit Lachgas/O<sub>2</sub> und Halothan. Nach 15 min spastische Atmung, daher Intubation ohne Succinylcholin. Hierbei Schwierigkeiten wegen Anspannung der Kiefermuskulatur, Kopf schwer reclinierbar. Nach 100 min plötzlicher Herzstillstand, nach 5- bis 7-minütiger externer Herzmassage und O<sub>2</sub>-Beatmung wieder Spontanaktion. Op-Beendigung, 15 min danach Rectaltemperatur 37,4° C, nach weiteren 45 min (also ca. 170 min nach Narkosebeginn) Temperatur 42° C. Starker Muskelrigor besonders der unteren Extremitäten. Respiratorische und metabolische Acidose. Exitus letalis ca. 5 h nach Narkosebeginn.

*Fall 4:* 15 J., männl.; Diagnose: Spondylolisthesis, M. Scheuermann. Jetzt Verspanungs-Op nach ALBEE bei L 5/S1. Prämedikation mit Atropin, Atosil<sup>R</sup>, Dolantin<sup>R</sup>, ITN mit Lachgas/O<sub>2</sub> und Halothan. Zur Relaxierung Succinylcholin und Curare. Nach 95 min Rectaltemperatur 41° C. Beendigung der Op, danach Temperatursteigerung auf über 42° C. Nach massiver externer Kühlung Senkung auf 38,4° C. Nach 135 min Herzstillstand, nach offener Herzmassage wieder spontane Herzaktion. Respiratorische und metabolische Acidose. Trotz Intensivtherapie Exitus letalis nach 5 1/2 h.

*Fall 5:* 22 J., männl.; Diagnose<sup>2</sup>: Gesichtsverletzungen und Frakturen nach Unfall. Neurologisch präoperativ o.B. Prämedikation Atropin. Einleitung mit Inactin<sup>R</sup>, Narkose mit Lachgas/O<sub>2</sub> und Halothan, später Fentanyl. Relaxierung mit Succinylcholin ohne Auffälligkeiten. Nach Wahrnehmung erhöhter Hauttemperatur Messung der Rectaltemperatur: 41,5° C, wenige Minuten später 42° C, maximal 42,7° C. Abbruch der Narkose und der Op. Reine Sauerstoffbeatmung, Procainamid i.v.; Blutdruckabfall (systolisch 40 mm Hg), ventrikuläre Extrasystolen. Nach massiver exogener Kühlung 37° C. Anurie und Hypotonie trotz intensiver medikamentöser Therapie. Zunehmende Blutungsneigung. Exitus letalis 17 h nach Narkosebeginn.

### B. Autopsiebefunde

Die Obduktionen wurden von verschiedenen Sekanten durchgeführt. Regelmäßig wurden hierbei folgende Befunde erhoben: Trübe Schwellung der parenchymatösen Organe. Fleckige Myocarddegeneration. Hirnödem. Akute Stauungsorgane. Allgemein verflüssigtes Blut. Subseröse Blutungen. Schleimhautpetechien im Magen-Darm-Trakt. Akute Lungenüberblähung. Schlabbe Dilatation der Herzinnenräume, besonders des rechten Ventrikels.

Die Skelettmuskulatur war in allen fünf Fällen makroskopisch unauffällig. Dies wurde vereinzelt besonders vermerkt. Darüber hinaus fanden sich die jeweiligen Primärleiden, welche zum Teil Indikation zur Operation waren.

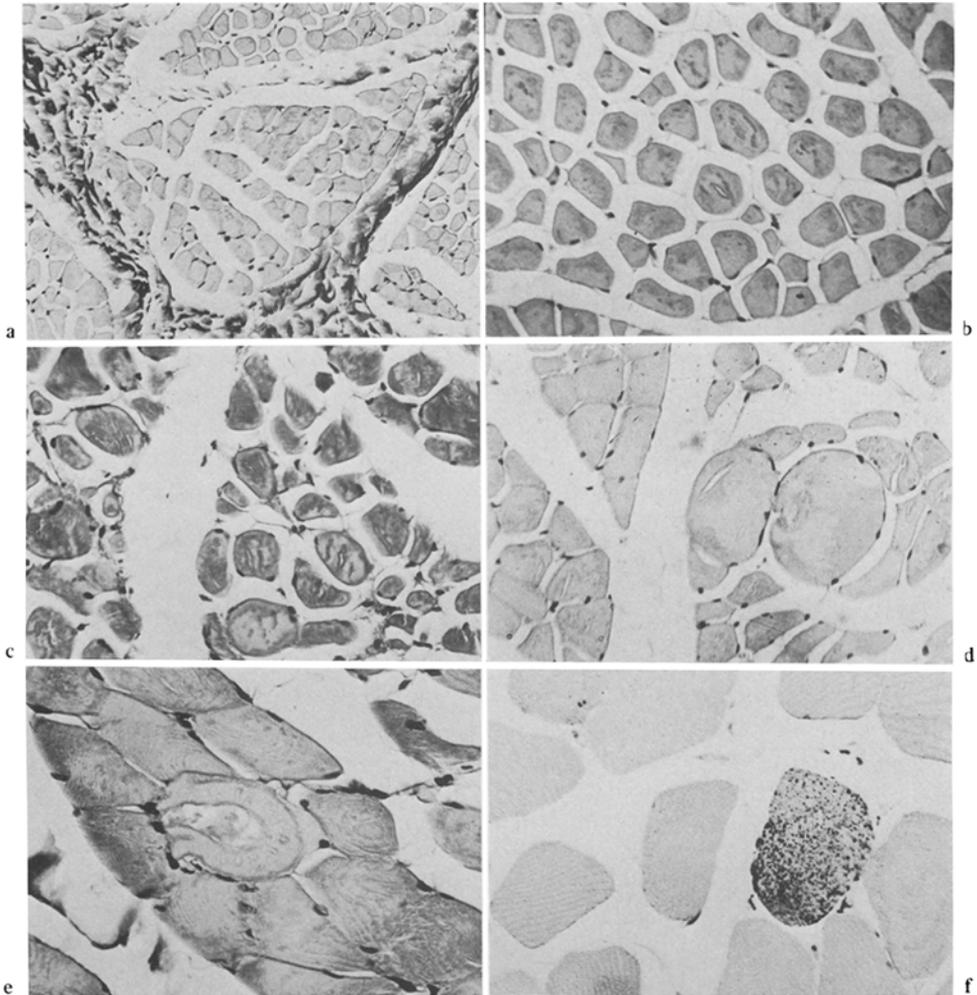
### C. Histologie der quergestreiften Muskulatur

Teils mit, teils ohne Zuordnung zur Entnahmeregion standen von jeder Leiche mit Ausnahme des Falls Nr. 5 diverse formalinfixierte Muskelpräparate zur Verfügung. Zu Vergleichszwecken wurden Kontrollschnitte aus anderen Obduktionsfällen herangezogen, welche a) eine vergleichbare Autolysezeit aufwiesen und b) eine mindestens

<sup>2</sup> Unter kriminalistischem Aspekt veröffentlicht von Hildebrand und Schulz 1975

mehrstündige, bis maximal 1-tägige Agonie. An Cryostatschnitten wurden regelmäßig Fett-Färbungen (Sudan III) durchgeführt. Nach Paraffineinbettung von Längs- und Querschnittpräparaten erfolgten an 2 bis 5  $\mu$  dicken Schnitten folgende Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Elastica-van-Gieson, Masson-Goldner, Mallory, PAS, PTAH. Insgesamt wurden mehrere hundert Präparate ausgewertet.

**1. Skelettmuskulatur:** Im Sinne einer *vorbestehenden Myopathie* fanden sich in allen Fällen erhebliche Kaliberschwankungen mit entweder disseminiert oder teilweise gruppiert liegenden atrophischen Fasern mit Minimaldurchmessern um 10  $\mu$



**Abb. 1.** Skelettmuskulatur. Interstitielles Ödem unterschiedlicher Ausprägung. **a** Verbreiterung der perimysialen Bindegewebssepten. van Gieson, 30fach. **b** Disseminierte Faseratrophien. van Gieson, 260fach. **c** Gruppierte Faseratrophien. HE, 260fach. **d** 2 hypertrophische, abgerundete Fasern mit leichter Vermehrung der subsarkolemmalen Kerne. Umgebend abgeplattete Fasern. van Gieson, 340fach. **e** Zentrale Vakuole und rosettenförmige Sekundärvakuolen. Masson-Goldner, 530fach. **f** Akut degenerierende Faser mit multiplen PAS-positiven intrasarkoplasmatischen Granula, PAS, 530fach

und stark hypertrophischen Fasern mit Maximaldurchmessern um 100 bis 150  $\mu$ . — Banker et al. (1957) teilten nach Serienuntersuchungen an Formalin-fixiertem Material die physiologischen Kaliberschwankungen mit. Diese sind abhängig vom Lebensalter und bei einem Alter von wenigen Jahren auch vom Fasertyp und betragen: bei einem Lebensalter von 3 Jahren für A-Fasern 5 bis 25  $\mu$ , für B-Fasern 20 bis 30  $\mu$  bei einem Alter von 20 Jahren 20–70  $\mu$ . — Das Ausmaß der Kaliberschwankungen zeigte lokalisatorische Unterschiede sowohl mit Bevorzugung der Schultergürtelmuskulatur (*M. pectoralis*) als auch der unteren Extremitäten (*M. vastus lat.*); die Befunde waren überwiegend disseminiert, nur teilweise gruppiert. Weiterhin fand sich in drei Fällen ein Mangel an subsarkolemmalen Kernen auf Faserquerschnitten (Norm 4–5 pro Faserquerschnitt) mit im Mittel maximal 1–1,5 Kernen. Zentralkerne waren nur bei drei Fällen vermehrt vorhanden (Fälle 1, 3 und 5) in jeweils zwischen 5–10 % der Muskelfaserquerschnitte; darüber hinaus im Fall Nr. 1 auch Kernreihen. In den Fällen 2 und 3 war das perimysiale Bindegewebe deutlich verbreitert, herdförmig auch zellig infiltriert (Abb. 1a–e und Abb. 2).

Im Sinne einer *akuten Myopathie* war in allen Fällen ein interstitielles Ödem unterschiedlichen Grades vorhanden. Disseminierte trübe Faserschwellungen mit Verlust der Querstreifung und leuchtend roter Farbe bei Mallory-Färbung sowie braunroter Farbe bei der Färbung nach Masson-Goldner (s. auch Althoff 1973). Mit steigender Überlebenszeit zusätzlich granuläre [Fälle 2, 3, 4] und vakuolige [Fälle 3 und 4] Faserdegeneration. In den disseminierten, akut geschädigten Fasern hin und wieder staubförmiges, sudanophiles Material sowie PAS-positive Körnchen. Sehr wechselndes Bild zwischen hydropischer Schwellung und Pyknose der subsarkolemmalen Kerne — auch in demselben Schnitt (Abb. 1f und 3). Die kontraktile Substanz wies folgende

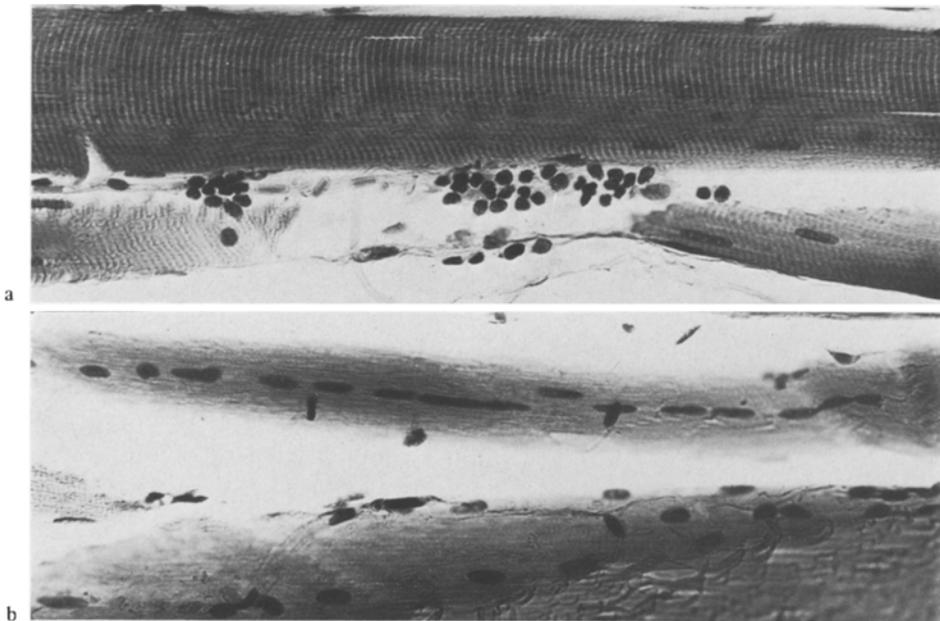


Abb. 2. Skelettmuskulatur. a Rundzellinfiltrate neben einer perakut degenerierten Faser. HE, 540fach. b „Kernreihen“. 540fach

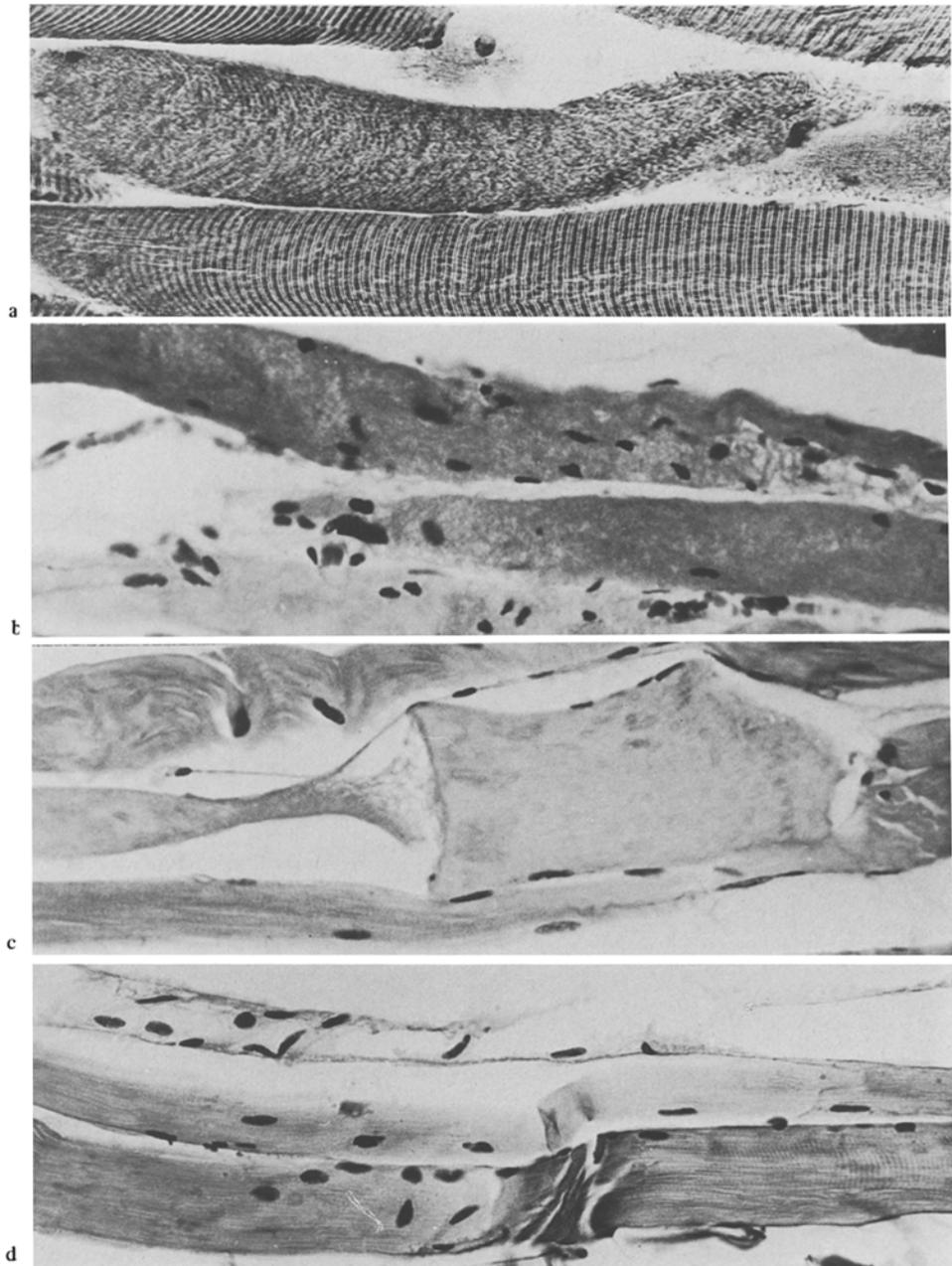


Abb. 3. Skelettmuskulatur. a Granuläre Degeneration einer Einzelfaser. PTAH, 540 fach. b Feinvakuolige Degeneration. Kernpyknosen. HE, 540fach. c Kolbige Faserauftreibung. „Präruptur“. Trübe Schwellung des Sarkoplasma. van Gieson, 540fach. d Discoider Faserzerfall. van Gieson, 540fach



Abb. 4

Veränderungen auf: fehlende Anfärbbarkeit auch bei PTAH-Färbung bei hochgradiger trüber Faserschwellung; Nebeneinander von akut gestreckten und stark kontrahierten Fasern – auch einzelne Fasersegmente wiesen diesen Wechsel auf. Hyperkontraktionsnekrosen, welche meist bandförmig quer verliefen und mit kolbigen Faserauftreibungen kombiniert waren; im Fall 1 waren diese scharf konturiert und zeigten z. T. im Übergangsbereich hochgradige Dehnungen und Verdünnungen („Prärupturen“) bis zu vereinzelt Faserfragmentierungen. Im Fall Nr. 2 ebenfalls multiple, verwaschen konturierte Hyperkontraktionsbänder, daneben disseminierte Mikrobänder, welche nur einen Teil des Faserquerschnittes betrafen. Auch die länger überlebten Fälle [3 und 4] mit ausgeprägten Hyperkontraktionsbändern, welche hier teils schollig, teils krümelig zerfallen. Mit Ausnahme des Falles Nr. 1 in allen anderen Fällen disseminierte oder ausgeprägt herdförmige Querstreifungsverluste mit Hervortreten grober längsfibrillärer Faserstrukturen.

Faserfragmentierungen mit leeren Sarkolemm Schlauchstrecken und intrasarkolemmalen, häufig spiralig deformierten Sarkoplasmaresten waren im Fall Nr. 1 nur vereinzelt nachweisbar, in den Fällen 2 und 3 deutlich vermehrt, im Fall 4 bereits in extremer Ausprägung. Sogenannter discoider Faserzerfall fand sich in den Fällen 3 und 4. Nirgendwo nennenswerte resorptive Zellinfiltration (Abb. 3–5).

Die akuten Veränderungen waren in allen untersuchten Muskeln vorhanden, allerdings in lokalisatorisch sehr wechselnder Ausprägung. Auffällig war, daß die quergestreifte Muskulatur der Zunge, welche leider nur in zwei Fällen untersucht werden konnte, am extremsten verändert war.

2. *Herzmuskulatur*: Herzmuskulatur stand von allen fünf Fällen zur Verfügung. Färbungen und Kontrollschnitte wie oben beschrieben. Befunde: Ausgeprägte hydro-pische Degeneration des Sarkoplasma bzw. seiner Kompartimente, teils beschränkt auf die Kernpole, teils die Gesamtfaser betreffend. Ausgeprägte Kernpyknosen bis zur Querstellung der Zellkerne. Diese Befunde waren entweder disseminiert in allen Schichten anzutreffen oder herdförmig – dann überwiegend subendocardial. In den Fällen 3 und 5 auch Einzelfasern mit scholligem Sarkoplasmazerfall und Caryorhexis. Interstitielles Ödem unterschiedlichster Ausbildungsgrade. Gefäßleucocytose besonders in den Fällen 2, 4, 5. Veränderungen der kontraktilen Substanz: in allen Fällen hyaline Querbänder, besonders exzessiv ausgeprägt im Fall Nr. 5, mit bevorzugter Lokalisation jeweils beiderseits der Glanzstreifen. Dehiszenz der Glanzstreifen. In den Fällen 3–5 herdförmig bereits Zerfall der hyalinen Bänder mit segmentalen Sarkolysen und leeren Sarkolemmschläuchen, zum Teil mit Aussparung einer relativ unveränderten dünnen subendocardialen Schicht. In allen Fällen entweder segmental oder herdförmig oder subtotal Verlust der normalen Querstreifung, zum Teil Ersatz durch grobe längsfibrilläre Strukturen. (Abb. 6).

---

**Abb. 4.** Skelettmuskulatur, Alterationstypen der Querstreifung. **a** Hyperkontraktionsbänder (discoide Nekrosen) mit Rarifizierung der Querstreifung im benachbarten Faserbereich. Kontraktionswülste. PTAH, 540fach. **b** Oben „Präruptur“ mit Hyperkontraktionsbändern und hochgradiger Dilatation der Querstreifung. Unten links schollig zerfallende Hyperkontraktionsbänder. PTAH, 540fach. **c** Quere Mikrobänder („Krähenfüße“). PTAH, 470fach

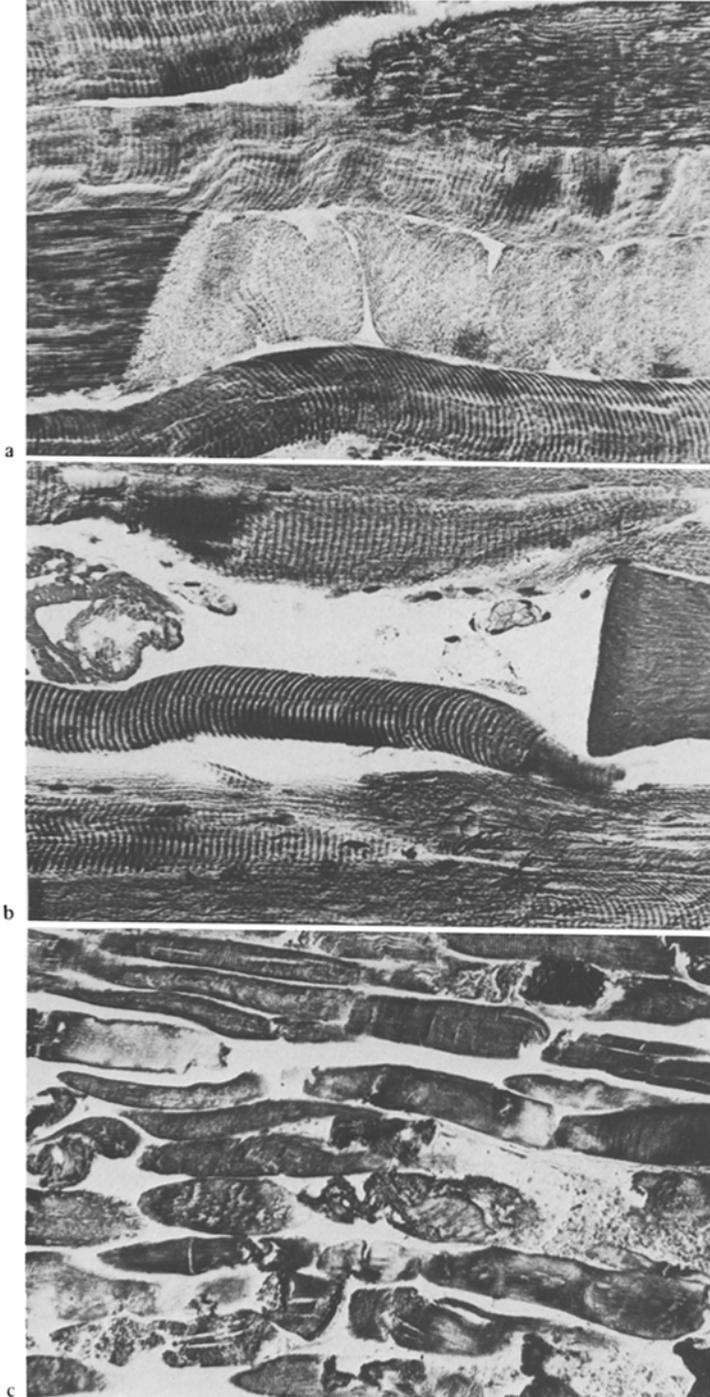


Abb. 5

## Diskussion

Erst Jahre nach der Definition des Syndroms MH nahm die quergestreifte Muskulatur in den ätiologischen Vorstellungen eine zunehmend zentrale Stelle ein. Dieser Umstand bewirkte wohl auch, daß pathologisch-anatomische Studien, gemessen an den vielen klinischerseits mitgeteilten Fällen, relativ selten sind.

1. Zunächst dachte man an definierte, *präexistente Myopathien* als Voraussetzung für das Auftreten einer MH. Anfänglich wurde eine subklinische Myopathie im Sinne einer latenten Myotonie (Churchill-Davidsen 1968, Cody 1968) vermutet, histologische Befunde im Sinne einer assoziierten Muskeldystrophie sowie auch klinisch diagnostizierte Fälle unterstützten diese Annahmen (Cody 1968, Althoff 1973). Durch die Möglichkeit, mit neuropharmakologischen in-vitro-Tests an Muskelbiopsien (z.B. Muskelkontraktion nach Halothan-Exposition) die Prädisposition auch bei Familienangehörigen erkrankter Personen zu erfassen („Reaktoren“), ergab sich die Chance, die der MH assoziierte Myopathie auch klarer zu definieren. Zunächst konnten King et al. (1972) aufgrund einer umfangreichen 18 MH-Familien umfassenden Studie zeigen, daß eine Myotonie nur in *einer* dieser Familien vorkam, somit diese Erkrankung allenfalls *eine* gelegentlich assoziierte Krankheit darstellte.

Klinische Untersuchungen an Merkmalsträgern (Reaktoren) deckten eine Reihe von Muskel- und Skelettanomalitäten auf, die jedoch weder spezifisch noch prägnant genug waren, die Verdachtsdiagnose á priori zu äußern. So fand man gelegentlich fehlende oder abgeschwächte Achilles- und Patellarsehnenreflexe, ein Nebeneinander atrophischer und hypertrophischer Muskelgruppen; in anderen Familien andere Kombinationsmuster wie Ptosis, Kryptorchismus, Kyphose, Lordose, Pectus carinatum (King et al. 1972, Steers et al. 1970, Harriman et al. 1973). Auch erhöhte Serum-CPK-Werte wurden häufig festgestellt, waren jedoch keinesfalls regelmäßig vorhanden (Barlow and Isaacs 1970, Denborough et al. 1970, Zsigmond et al. 1972, Britt et al. 1976). Die Beobachtung, daß bei Merkmalsträgern die Isoenzymmuster der CPK im Serum in spezifischer Weise verändert sind (Zsigmond et al. 1972), wurde durch entgegengesetzte Untersuchungsbefunde nicht gestützt (Peter 1973). Wichtigstes Untersuchungskriterium neben den neuropharmakologischen Tests bleiben histomorphologische Untersuchungen. Je nach Untersuchungstechnik und Probandenkreis (Herkunft des Materials) sind die Befunde uneinheitlich, weisen jedoch alle in die gleiche Richtung. Übereinstimmend werden starke Kaliberschwankungen beschrieben mit meist disseminiert liegenden atrophischen und hypotrophischen Fasern sowie teilweise erheblich hypertrophische und abgerundete Fasern mit Durchmesser um 100  $\mu$  und darüber (Thut und Davenport 1966, King et al. 1972, Gullotta und Helpap 1975, La Cour et al. 1971, Harriman et al. 1973, Gjengstø und Myking 1971, Isaacs et al. 1973). Enzymhistochemische Fasertypisierungen ergaben, daß bei einem Teil der „Reaktoren“ überwiegend Typ-1-Fasern betroffen waren, bei anderen wiederum Typ-2-Fasern, gelegentlich auch beide Fasertypen, oder es wurde gar ein zusätzlicher Fasertyp beschrie-

---

Abb. 5. Skelettmuskulatur. a Segmental differierende Fasernekrobiose. Links grobe längsfibrilläre Struktur, nach rechts scharfer Übergang in granuläre Degeneration. PTAH, 540fach. b Faserruptur. Rechts trüb geschwollener Faserstumpf. Mitte leerer Sarkolemm Schlauch, links spindelig deformierte Sarkoplasmareste im Sarkolemm Schlauch. PTAH, 540fach. c „Bunte“ Muskelnekrobiosen (Fall Nr. 4): Nebeneinander intakter Fasern und der verschiedensten Schädigungsformen. Multiple Faserrupturen. Rechts Mikrobilutung. PTAH, 340fach

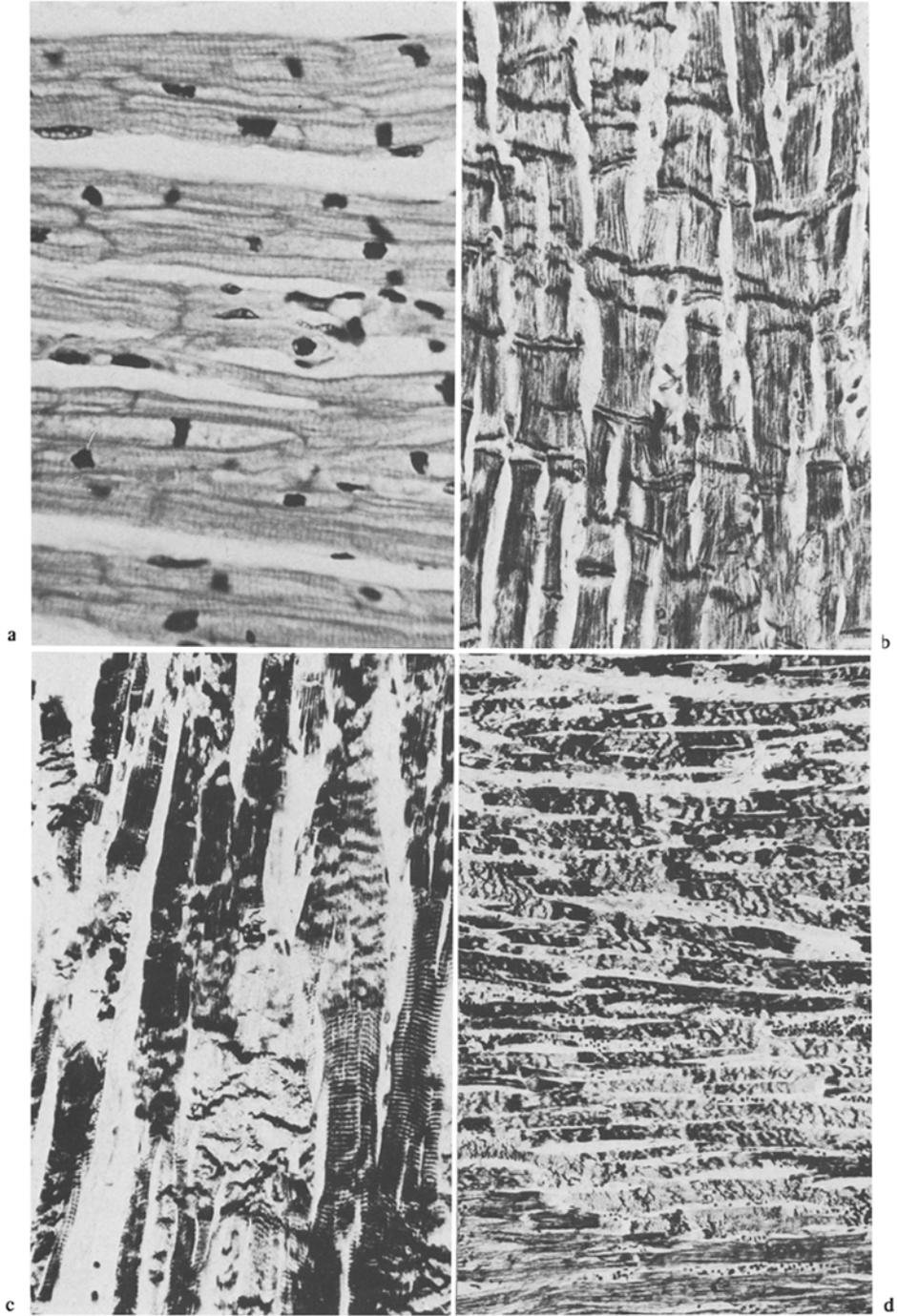


Abb. 6

ben (Harriman et al. 1973, Isaacs et al. 1973, Gullotta und Helpap 1975, Schiller 1973); darüber hinaus fand man herdförmige Mitochondrienausfälle – „Mottenfraßdefekte“ – (Harriman et al. 1973, Isaacs und Barlow 1974) und abnorme Glycogengehalte (Harriman et al. 1973, Bernhard und Schiller 1973, Gullotta et al. 1976). Regelmäßig werden auch Kernveränderungen beschrieben: z.T. Abnahme subsarkolemmaler Kerne und vermehrte Zentralkerne, z.T. Vermehrung subsarkolemmaler Kerne, z.T. auch miteinander verklumpte pyknotische Kerne und „Kernreihen“ (Ellis et al. 1972, Gjengstö und Myking 1971, Gullotta und Helpap 1975, Harriman et al. 1973, King et al. 1972, Isaacs und Barlow 1974). Elektronenmikroskopisch häufig Erweiterungen der transversalen Tubuli, Lipidkörper, subsarkolemmale tubuläre Aggregate und kristalloide Strukturen, mitochondriale Alterationen, Z-Linien-Auflösungen, ungleiche Verteilung der Acto-Myosinfilamente (Carpenter et al. 1966, Harriman et al. 1973, Bernhardt und Schiller 1973, Isaacs und Barlow 1974, Gullotta et al. 1976). Auch völlig unauffällige Muskelbefunde werden mitgeteilt (Relton et al. 1966, Bradley et al. 1973).

Die Diskussion um die Ätiologie der Myopathie erhielt erneut Auftrieb, als eine dänische Arbeitsgruppe atypische Einsprossungen der motorischen Endverzweigungen feststellte und Gruppenatrophien von einer weiteren Arbeitsgruppe festgestellt wurden – Befunde, welche an eine neurogene Myopathie denken ließen (La Cour et al. 1971, Isaacs et al. 1973, Isaacs und Heffron 1975). Dem wird vor allem von Harriman et al. (1973) widersprochen, welche solche Befunde allenfalls im Sinne einer assoziierten nervalen Schädigung interpretieren. – Zusammenfassend zur präexistenten Myopathie gilt, daß bei entsprechend subtiler Untersuchung wohl in den allermeisten Fällen diskrete, korrelierte histomorphologische Befunde festgestellt werden können. Zu ihrem Nachweis sind häufig Spezialtechniken erforderlich, welche frisch entnommenes Material zur Voraussetzung haben. Darüber hinaus werden die Befunde bei letal verlaufenen Narkosezwischenfällen leicht durch überlappende Akut-Veränderungen verwischt. Die präexistente Myopathie kann sehr unterschiedlicher Prägung sein: myogen und/oder neurogen; sie kann definierten Myopathien angehören wie myotonischer Dystrophie, progressiver Dystrophie, Central-Core-Disease, eventuell sogar einer alkoholischen Myopathie (Harriman et al. 1973, Althoff 1973, Gullotta et al. 1976, Isaacs und Barlow 1974) oder sie kann sich als unspezifische Myopathie in verschiedenen Mustern manifestieren – häufig auch korreliert mit unterschiedlichen Muskel- und/oder Skelett- und/oder ZNS-Dysplasien.

In der vorliegenden Untersuchungsserie waren infolge vorausgegangener längerer Autolysezeiten und mindestens mehrtägiger Formalinfixation nur lichtmikroskopische Untersuchungen möglich. Auch wenn darüber hinaus Faserhypertrophien wegen der möglichen Interferenz mit akuten Schwellungen nur mit Vorsicht zu interpretieren waren, so waren doch in allen Fällen eindeutige präexistente Befunde zu erheben wie:

---

**Abb. 6.** Herzmuskulatur. **a** Ausgeprägte Faservakuolisierungen mit pyknotischen, zum Teil quergestellten Zellkernen. HE, 340fach. **b** Multiple hyaline Querbänder überwiegend beiderseits der Glanzstreifen. Verlust der Querstreifung. Längsfibrilläre Strukturen, Dehiszenz der Glanzstreifen. PTAH 420fach. **c** Schollig auflösende Kontraktionsbänder, herdförmig fortgeschrittene Sarkolyse. PTAH, 340fach. **d** Subtotale Umwandlung der Querstreifung in hyaline Querbänder der unterschiedlichsten Formen. Aussparung eines schmalen subendocardialen Streifens (unten). PTAH, 130fach

vermehrte Zentralkerne, Verminderung der subsarkolemmalen Kerne, disseminierte Faseratrophien, perimysiale Bindegewebs-Vermehrung, zentrale Faservakuolen. — Die einschlägige Literatur und die eigenen Untersuchungsbefunde zeigen somit, daß auch diesem Untersuchungsziel in forensischen Fällen Rechnung getragen werden sollte.

2. Mitteilungen zur Histomorphologie der *akuten Veränderungen* in der quergestreiften Muskulatur nach einer akuten Episode sind relativ spärlich und nur selten erschöpfend dokumentiert. Anhand eines sehr umfangreich dargestellten Falles mit einer Überlebenszeit von 13 Stunden finden Schmitt u. Mitarb. (1975) multiple Herzmuskel-faservakuolisierungen und in der Skelettmuskulatur Fragmentationen, Homogenisierung der kontraktiven Substanz, verschwundene Querstreifung, Abrundung und Vergrößerung der Faserquerschnitte, trübe Schwellung, körnige Entmischung, discoiden Zerfall, hydropische Faser-Vakuolisierungen. Sie vermuten eine kombinierte Wirkung einer extremen mechanischen Belastung und einer energetisch-dynamischen Zellinsuffizienz als pathogenetische Faktoren. In zwei histologisch untersuchten, letal verlaufenen Fällen fand Althoff (1973) Veränderungen im Sinne einer progressiven Muskeldystrophie. In zwei weiteren, ebenfalls histologisch untersuchten letalen Fällen werden von Maresch (1973) Faserwülste, enge und weite Kontraktionsmuster, Faser-Eosinophilien, Querstreifungsverluste, Verluste der Kernfärbung, z.T. auch scholliger Sarkoplasmazerfall beschrieben. Anhand eines perakut verstorbenen Falles beschreiben Gjengstø und Myking (1971) interstitielles Ödem, Diapedeseblutungen, Faser-vakuolisierungen, hyaline Querbänder, Rupturen und folgern ebenfalls auf kombinierte Wirkung von Hyperpyrexie und Kontraktion. Eine Reihe von Autoren beschreibt ohne weitere Differenzierung Befunde wie disseminierte Muskelnekrosen, Faserhyalinosen und Basophilie, Schwellung und Zerfall sowie vakuolige Degeneration (La Cour et al. 1971, Gullotta et al. 1976, Reske-Nielsen und Kratholm 1971, Bayer-Kristensen et al. 1975, Zinganell et al. 1972, Bernhardt und Schiller 1973, Gullotta und Helpap 1975). Nach mehrtägigen Überlebenszeiten werden regelmäßig ausgeprägte Fasernekrosen, Faserbasophilien, Faserregenerate, Rundzellinfiltrate und ähnliches beschrieben (Gullotta et al. 1976, Isaacs u. Barlow 1973, Isaacs et al. 1975). Elektronenmikroskopisch werden nach akuter Episode alterierte Strukturen der transversalen Tubuli, des sarkoplasmatischen Retikulum und der Mitochondrien beschrieben und kristalloide Strukturen. Histochemisch fand sich eine Beteiligung beider Fasertypen am akuten Geschehen (Gullotta und Helpap, 1975, Haldemann und Schiller 1973). Andererseits fehlt es nicht an Untersuchungen, in welchen keine muskelpathologischen Befunde gefunden wurden (Parikh u. Thomson 1972, Schiller 1973). Adams (1975) bestreitet sogar die Möglichkeit des Zustandekommens echter pathologischer Befunde an der Muskelzelle im Überlebenszeitbereich von Stunden; entsprechende Befunde seien Artefakte, für das Zustandekommen geweblicher Alterationen seien Tage erforderlich.

Unsere, an Autopsiepräparaten nach minimal 140 min. und maximal 17 Stunden Überlebenszeit gewonnenen Befunde waren einerseits eindeutig vital (Hyperkontraktionsbanden, Faserrupturen, trübe Schwellung etc.), zeigten deutliche Progredienz mit zunehmender Überlebenszeit (scholliger, discoider, granulärer, vakuoliger Zerfall etc.) und waren andererseits von den in den reichlich untersuchten Kontrollschnitten erkennbaren Artefakten wie Querstreifungsverlust, Faserhyalinosen sicher abgrenzbar. Das rasche und ausgeprägte Zustandekommen pathomorphologischer Befunde kann unserer Meinung nach nur durch synergistische Wirkung mehrerer Pathomechanismen

erklärt werden, wie sie in dieser Intensität bei anderen Erkrankungen wohl nur selten auf die quergestreifte Muskelzelle einwirken: hochgradige energetisch-dynamische Insuffizienz mit Erschöpfung der Energiespeicher, ausgeprägter Acidose, Membranschädigung, Ionenflux auf der einen Seite; exzessive mechanische Belastung durch Dauerkontraktion andererseits und hierdurch das Zustandekommen ausgeprägter Faserupturen; dazu die Wirkungskomponente Hyperthermie mit ihrer negativen Beeinflussung biochemisch-enzymatischer Leistungen; – und schließlich ischämische Schädigung der Muskulatur durch cardiogenen Schock und periphere Zirkulationsstörung.

Am Herzmuskel sind chronische, präexistente Befunde bei Merkmalsträgern nicht beschrieben. Auch hinsichtlich der akuten Veränderungen finden sich nur wenige Hinweise: An einem 3 1/2 Stunden überlebten Fall beschreiben Bräutigam und Seybold (1969) eine perinukleäre Vakuolisierung und „Verklumpung“ der Querstreifen im Herzmuskel. Maresch (1973) beschreibt vor allem eine *Fragmentatio cordis*. In der hiesigen Untersuchungsserie fanden sich regelmäßig Befunde im Sinne hypoxydotischer Schädigung (Faservakuolisierung), sarkoplasmatischer Schädigung (trübe Faserschwellung, Kernschwellung, granuläre Degeneration, Sarkolyse). Daneben in allen Fällen ausgeprägte Veränderungen der kontraktilen Substanz in Form von multiplen, disseminierten Hyperkontraktionsnekrosen, teils mit Aussparung eines schmalen subendocardialen Streifens.

Das regelmäßige Vorhandensein von Veränderungen der kontraktilen Substanz (Hyperkontraktionsnekrosen u.ä.) trotz gelegentlich klinischerweits nicht registrierter Rigidität läßt daran denken, daß auch Minor-Formen des Muskelrigors vorkommen, welche sich der relativ groben klinischen Untersuchung entziehen können. Möglicherweise sind alle Fälle von MH mit abnormer Muskelkontraktion verbunden, einige sind lediglich klinisch nicht ohne weiteres als solche erkennbar.

### Schlußfolgerungen

Für das Vorgehen des forensischen Pathologen bei tödlichem Narkosezwischenfall gilt unter Berücksichtigung der definierten Komplikation einer MH abschließend folgendes:

1. Im Hinblick auf atypische Verlaufsformen stellt auch bei fehlenden Hinweisen auf MH ein makromorphologischer und histomorphologischer Gesamtstatus der quergestreiften Muskulatur einen essentiellen Bestandteil der Untersuchung dar. Empfohlene Entnahmeregionen: M. pectoralis, M. masseter, M. vastus lat., M. psoas, Zunge, M. biceps brach.

2. Bei klassischer Vorgeschichte dürfte dem Nachweis muskelpathologischer Befundmuster wie dargestellt beweisender Stellenwert für die Diagnose zuzuordnen sein.

3. Bei atypischer Vorgeschichte oder/und fehlendem Hinweis auf MH dürfte bei Nachweis eines im wesentlichen organgesunden Individuums *und* der Befundkombination einer präexistenten und akuten Myopathie (letztere mit zeitabhängiger Progredienz wie beschrieben) ebenfalls für die Diagnosestellung einer MH ein ausreichender Sicherheitsgrad erreicht sein.

4. Darüber hinaus ist anzuregen, daß der die Diagnose einer malignen Hyperthermie stellende forensische Pathologe bezüglich des Auffindens und der Warnung weiterer Merkmalsträger tätig werden sollte.

Wir danken Herrn Prof. Dr. Selberg, Herrn Prof. Dr. Seifert, Herrn Dr. Hüsselman (Leiter der Pathologischen Institute des A.K. Barmbek, des U.K. Eppendorf, des A.K. Harburg) für die freundliche Bereitschaft, mit der sie uns uneingeschränkt die Autopsiebefunde sowie das histologische Material der Fälle 2 bis 4 zur Verfügung stellten. Weiterhin danken wir den klinischerseits behandelnden Ärzten, die uns bereitwillig Einblick in die Krankenunterlagen gewährten. Fräulein S. Warikus und Frau C. Smukowski sei gedankt für sorgfältige technische Assistenz.

## Literatur

- Adams, R.D.: Diseases of muscle. A study in pathology. New York: Medical Department Harper & Row 1975
- Althoff, H.: Bedingte Narkosefähigkeit bei Patienten mit erblichen Muskelerkrankungen. *Z. Rechtsmedizin* 72, 128–139 (1973)
- Banker, B.O., Victor, M., Adams, R.D.: Arthrogryposis multiples due to congenital muscular dystrophy. *Brain* 80, 319–334 (1957)
- Barlow, M.B., Isaacs, H.: Malignant hyperpyrexial deaths in a family. *Brit. J. Anaesth.* 42, 1072–1076 (1970)
- Bayer-Kristensen, I., Reske-Nielsen, Harmsen, A.: Tod durch maligne Hyperthermie in der Narkose. *Z. Rechtsmedizin* 76, 131–139 (1975)
- Bernhardt, D., Schiller, H.: Maligne Hyperthermie in Allgemeinaesthesia. *Anaesthesist* 22, 367–372 (1973)
- Böttger, P., Doehn, M., Horatz, K., Kessler, G.: Maligne Hyperthermie durch Allgemeinanaesthesia – Erkennung und Behandlung. *Pädiat. Prax.* 16, 95–98 (1975/76)
- Bradley, W.G., Ward, M., Murchison, D. Hall, L., Woolf, N.: Clinical, electrophysical and pathological studies on malignant hyperpyrexia. *Proc. roy. Soc. Med.* 66, 67–68 (1973)
- Bräutigam, K.-H., Seybold, R.: Hyperthermie durch Allgemeinanaesthesia. *Anaesthesist* 18, 337–340 (1969)
- Britt, B.A.: The aetiology of the hereditary form of malignant hyperthermia. *Anaesthesiologie und Wiederbelebung* 91, (1973)
- Britt, B.A., Endrenyi, L., Peters, P.L., Kwong, F.H.F., Kadjevic, L.: Screening of malignant hyperthermia susceptible families by creatine phosphokinase measurement and other clinical investigations. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 23, 263–284 (1976)
- Britt, B.A., Locher, W.G., Kalow, W.: Hereditary aspects of malignant hyperthermia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 16, 89–98 (1969)
- Britt, B.A., Kalow, W.: Malignant hyperthermia: a statistical review. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 17, 293–314 (1970)
- Brückner, J.B.: Klinik der malignen Hyperthermie bei Allgemeinnarkose. *Anaesthesiologie und Wiederbelebung* 91, 3–6 (1973)
- Carpenter, G.G., Auerbach, V.H., George, A.M., Mayer, B.W. Schutta, H.S.: Rhabdomyolysis after routine administration of succinylcholine in children. *Soc. Paediat. Res.* 175, 29–30 (1966)
- Churchill-Davidson, W.: Malignant hyperpyrexia. *Brit. Med. J.* 3, 69 (1968)
- Cody, J.R.: Muscle rigidity following administration of succinylcholine. *Anaesthesiologie* 29, 159–162 (1968)
- Denborough, M.A., Ebeling, P., King, J.O., Zapf, P.: Myopathy and malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1, 1138–1140 (1970)
- Ellis, R.F., Keaney, N.P., Harriman, D.G.F., Sumner, D.W., Kyeimensah, K., Tyrrell, H.H., Hargreaves, J.B., Parikh, R.K. Mulrooney, P.L.: Screening for malignant hyperpyrexia. *Brit. Med. J.* 2, 559–561 (1972)
- Gjengstø, H.: Die maligne Hyperpyrexie: eine ernsthafte Narkosekomplikation. *Anaesthesist* 20, 299–306 (1971)
- Gjengstø, H., Myking, A.O.: Maligne Hyperpyrexie durch Allgemeinaesthesia mit möglicher Verbindung zu primärer Muskelkrankheit. *Anaesthesist* 20, 306–309 (1971)
- Gullotta, F., Helpap, B.: Histologische, histochemische und elektronenmikroskopische Befunde bei maligner Hyperthermie. *Virchows Arch. Path. Anat. Histol. A* 367, 181–194 (1975)
- Gullotta, F., Wierich, W., Dieckmann, J.: Maligne Hyperthermie, chronischer Alkoholismus und tubuläre Aggregate. *Prakt. Anästh.* 11, 410–421 (1976)

- Haldemann, G., Schiller, H.H.: Muskelbiopsische Befunde bei maligner Hyperthermie. *Anaesthesiologie und Wiederbelebung* 91, 12–15 (1973)
- Harriman, D.G.F., Sumner, D.W., Ellis, F.R.: Malignant hyperpyrexia myopathy. *Quart. J. Med.* 516, 639–664 (1973)
- Harrison, G.G.: Pale, soft, exudative pork (PSEP), porcine stress syndrome (PSS) and malignant hyperpyrexia an identity. *J.S. Afr. vet. med. Ass.* 43, 57 (1972)
- Hartmann, H.: Maligne Hyperthermie als Narkosezwischenfall. *Z. Unfallmed. Berufskr.* 67, 185–188 (1974)
- Hildebrand, H.E., Schulz, F.: Ein rätselvoller Verkehrsunfall. *Kriminalistik* 10, 460–463 (1975)
- Isaacs, H., Barlow, M.B.: Malignant hyperpyrexia: Further muscle studies in asymptomatic carriers identified by creatine phosphokinase screening. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 36, 228–243 (1973)
- Isaacs, H., Barlow, M.B.: Central core disease associated with elevated creatine phosphokinase levels. *S.A. Med. J.* 48, 640–642 (1974)
- Isaacs, H., Heffron, J.J.A.: Morphological and biochemical defects in muscles of human carriers of the malignant hyperthermia syndrome. *Brit. J. Anaesth.* 47, 475–481 (1975)
- Isaacs, H., Heffron, J.J.A., Badenhorst, M.: Predictive tests for malignant hyperpyrexia. *Brit. J. Anaesth.* 47, 1075–1080 (1975)
- King, J.O., Denborough, M.A., Zapf, P.W.: Inheritance of malignant hyperpyrexia. *Lancet* 12, 365–370 (1972)
- La Cour, D., Juul-Jensen, P., Reske-Nielsen, E.: Malignant hyperthermia during anaesthesia. *Acta anaesth. scand.* 15, 299–317 (1971)
- Maresch, W.: Maligne Hyperthermie. *Beitr. ges. gerichtl. Med.* 30, 289–296 (1973)
- Morio, M., Nio, K., Ohtani, M.: Malignant hyperpyrexia during anesthesia – incidence in Japan. *Hiroshima J. Anesth.* 10, 73–91 (1974)
- Moulds, R.F.W., Denborough, M.A.: Biochemical basis of malignant hyperpyrexia. *Brit. Med. J.* 4, 241–244 (1974)
- Parikh, R.K., Thomson, W.H.S.: Malignant hyperthermia: A fatal case and his family. *Brit. J. Anaesth.* 44, 742–746 (1972)
- Peter, H.J., Zapf, J., Fröesch, E.R., Bogenmann, E., Eppenberger, K., Bernhard, K., Hossli, G.: Kreatin-Phosphokinase und ihre Isoenzyme im Serum von Patienten mit maligner Hyperthermie. *Anaesthesiologie und Wiederbelebung* 91, 47–51 (1973)
- Purschke, R., Zindler, M.: Maligne Hyperthermie – Klinik und Therapie einer lebensbedrohlichen Narkosekomplikation. *Chirurg* 45, 472–476 (1974)
- Relton, J.E.S., Johnston, A.E., Pelton, D.A., Conn, A.W.: Hyperpyrexia in association with general anaesthesia in children. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 14, 22 (1966)
- Reske-Nielsen, E., Kratholm, S.: Malignant hyperthermia – A fatal case provoked by anaesthesia in asymptomatic encephalitis? *Acta anaesth. scand.* 15, 319–324 (1971)
- Schiller, H.H.: Histochemical abnormalities of muscle in malignant hyperpyrexia. *Z. Neurol.* 203, 265–269 (1973)
- Schmitt, H.P., Simmendinger, H. J., Wagner, H., Volk, B., Büsing, C.M., Stenzel, M.: Severe morphological changes in skeletal muscles of a five-month old infant dying from an anaesthetic complication with general muscle rigidity. *Neuropädiatrie* 6, 102–11 (1975)
- Steers, A.J.W., Tallack, J.A., Thompson, D.E.A.: Fulminating hyperpyrexia during anaesthesia in a member of myopathic family. *Brit. med. J.* 2, 341 (1970)
- Thut, W.H., Davenport, H.T.: Hyperpyrexia associated with succinylcholine-induced muscle rigidity: A case report. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 13, 425–428 (1966)
- Zinganell, K., Kreutz, F.H., Suchenwirth, R.: Enzymveränderungen, Myoglobinurie und Muskelnekrosen nach maligner Hyperpyrexie. *Z. prakt. Anästh.* 7, 161–167 (1972)
- Zinganell, K., Sajons, M., Hammami, G.: Abortive Verlaufsform der malignen Hyperpyrexie oder abnorme Reaktion auf Succinylcholin? *Prakt. Anästh.* 10, 222–227 (1975)
- Zsigmond, E.W., Starkweather, N.H., Duboff, G.S., Flynns K.A.: Abnormal creatine-phosphokinase isoenzyme patterns in families with malignant hyperpyrexia. *Anesth. Anal. Curr. Res.* 51, 827 (1972)