

Histologische, histochemische und elektronenmikroskopische Befunde bei maligner Hyperthermie

F. Gullotta und B. Helpap

Institut für Neuropathologie (Direktor: Prof. Dr. G. Kersting) und
Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. P. Gedigk) der Universität Bonn

Eingegangen am 28. Februar 1975

Histological, Histochemical, and Ultrastructural Findings in Malignant Hyperthermia

Summary. Malignant hyperthermia is a rare but severe complication of modern anesthesia, induced by halothane and succinylcholine. The syndrome is characterized by a rapid sustained and extreme rise in body temperature associated with muscular rigidity, tachycardia, tachypnoea and cyanosis. The lethality is about 60%. The present paper describes the histological, histochemical and electron microscopical findings performed on muscle biopsies of 3 patients with malignant hyperthermia (1 patient died) and a so called risk patient.

In all patients morphological findings consistent with a pre-existent myopathy were found. Histologically there were acute necrotic muscular fibers as well as in types I and II, variations in the fiber diameter and centralization of the nuclei. In two cases even fibers that had a normal aspect in HE slides, showed a pathologic pattern after phosphorylase reaction. In addition to acute rhabdomyolysis, electron-microscopic investigations revealed cystic expansion of the cisterns of the sarcoplasmic reticulum with a peculiar proliferation of the sarcolemma. In a degenerating mitochondrium, a crystalline inclusion was identified.

These findings support the pathogenetic concept of Britt and coworkers of a functional defect in the calcium release or binding mechanism of sarcoplasmic reticulum.

Since it is known that malignant hyperthermia has a familial predilection, it seems very important that clinical, biochemical, and morphological investigations be performed such as CPK estimations and muscular biopsies not only of the patients but also of the relatives in order to rule out this type of latent myopathy.

Key words: Malignant Hyperthermia — Latent Myopathy — Enzyme Histochemistry — Electron Microscopy.

Zusammenfassung. Die maligne Hyperthermie ist charakterisiert durch einen rapiden Anstieg der Körpertemperatur, Muskelkontraktionen und zunehmende Hypoxie. Sie ist eine moderne Narkosekomplikation mit einem sehr hohen Letalitätsrisiko von über 60%. Da über die morphologischen Veränderungen bei maligner Hyperthermie sehr wenig bekannt ist, wurden an Muskelbiopsien von 3 Patienten mit maligner Hyperthermie und einem sog. Risikopatienten histologische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt.

Histologisch zeigten sich akute Muskelfasernekrosen, außerdem wurden Hinweise für eine latente Myopathie erhoben. Histochemisch ergab sich, daß beide Muskelfasertypen I und II befallen waren. Mit der Phosphorylase-Reaktion konnten auch bei Fasern, die bei üblicher histologischer Bearbeitung unauffällig waren, pathologische Veränderungen nachgewiesen werden. Elektronenmikroskopisch konnten neben einer akuten Rhabdomyolyse eine Erweiterung der Zisternen des sarkoplasmatischen Reticulums und eine eigentümliche Einrollung bzw. Wucherung des Sarkolemmes beobachtet werden.

Die Befunde unterstützen die pathogenetische Vorstellung anderer Autoren, daß dieses Syndrom, das durch Inhalationsnarcotica und Muskelrelaxantien (Halothan bzw. Succinylcholin) ausgelöst wird, auf der Grundlage eines Defektes calciumspeichernder Membranen des sarkoplasmatischen Reticulums beruht. Wegen des familiären Auftretens dieser Komplikation sollte angestrebt werden, klinische, laborchemische und morphologische Untersuchungen auch bei den Verwandten solcher Patienten zum Ausschluß einer derartigen latenten Myopathie durchzuführen.

Die maligne Hyperthermie (maligne Hyperpyrexie) ist wegen des hohen Letalitätsrisikos von über 60 % eine sehr gefürchtete Komplikation der allgemeinen Anaesthesie (King und Denborough, 1973). Das Krankheitsbild ist in Australien zum ersten Mal genau beschrieben worden und ist charakterisiert durch einen raschen Anstieg der Körpertemperatur, Tachypnoe, mitunter Hypertonie, Muskelkontraktionen und zunehmende Hypoxie (Denborough und Lovell, 1960; Denborough *et al.*, 1962). Bei letal ausgehenden Fällen tritt der Tod durch ein Herz- und Kreislaufversagen infolge der Hyperpyrexie, die bis auf 43° C ansteigen kann, ein. Wird die Erkrankung überlebt, kann es nach dem akuten Ereignis zur Hämoglobin- und Myoglobininurie, mitunter auch zur Anurie kommen. Spätschäden sind bislang nicht bekannt geworden. Das Syndrom wird zumeist durch Muskelrelaxantien (Succinylcholin oder Curare) und durch Inhalationsnarcotica (Halothan) ausgelöst (Korten, 1972).

Da lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen nur sehr spärlich im Gegensatz zu einer Vielzahl klinischer Beobachtungen vorliegen und auf Grund von klinischen Anfragen der Pathologe immer häufiger um Stellungnahme gebeten wird, sollen im folgenden die wichtigsten morphologischen Befunde der malignen Hyperthermie an eigenen Beispielen dargestellt werden.

Untersuchungsmaterial und Ergebnisse¹

Fall 1

Bei einem 32jährigen männlichen Patienten wurde nach einem Motorradunfall wegen einer Sprengung des rechten Schultergelenkes in Allgemeinanaesthesie eine Cerclage des rechten Acromioclaviculargelenkes durchgeführt. Ein Jahr später erfolgte unter Succinyl-Halothan-Narkose die Entfernung der Cerclage. Die Gesamtdauer der Narkose betrug etwa 85 min. Nach Ausleiten der Narkose entwickelte sich das Bild der malignen Hyperthermie mit Temperaturanstieg auf fast 41° C, allgemeiner Cyanose und Tachycardie. Trotz sofort eingeleiteter physikalischer Therapie zur Senkung der Körpertemperatur (Eisauflagerungen) und Procainmedikation zur Regulation des cellulären Calciumhaushaltes starb der Patient an einem nicht zu behebenden asystolischen Herzstillstand. Unmittelbar postmortal wurde eine Muskelbiopsie aus dem linken M. Quadriceps entnommen und später die Obduktion durchgeführt.

Fall 2

Ein 26jähriger männlicher Patient wurde wegen einer akuten Appendicitis operiert. Die Succinyl-Halothan-Narkose dauerte etwa 60 min. Während der Operation bzw. gegen Operationsende traten die Zeichen der malignen Hyperthermie mit Tachycardie, peripherer Cyanose und langsamen Temperaturanstieg auf 40,5° C auf. Nach intensiver Abkühlung des Patienten und Infusion eisgekühlter Glucose kam es zur Regression des Syndroms. Die CPK-Werte stiegen auf 20500 mU an. Postoperativ kam es zu einer Hämoglobininurie. 9 Tage post opera-

¹ Eine ausführliche klinische Darstellung der Fälle erfolgt an anderer Stelle.

tionem wurde in Lokalanästhesie eine Muskelbiopsie aus dem rechten Gastrocnemius entnommen.

Fall 3

Ein 32-jähriger männlicher Patient wurde wegen Appendicitisverdacht operiert und eine Succinylcholin-Lachgas-Halothan-Narkose durchgeführt.

Etwa 30 min nach Narkosebeginn kam es plötzlich zur Tachycardie, Cyanose der Lippen und einem Temperaturanstieg (38,5° C rectal). Die Operation wurde beschleunigt beendet. In den nachfolgenden postoperativen Stunden sank die Temperatur wieder. 2 Tage postoperativ wurde eine Muskelbiopsie aus dem linken Quadriceps entnommen. Am 4. postoperativen Tag trat plötzlich eine Anurie auf. Nach Dialysebehandlung normalisierte sich der Befund langsam.

Fall 4

Einige Monate später wurde auch bei dem Bruder des Patienten Nr. 3 (gesunder, 42-jähriger Mann) im Anschluß an eine elektromyographische Untersuchung eine Muskelbiopsie aus dem linken Quadriceps entnommen, nachdem sich klinisch ein Hinweis auf eine latente Myopathie ergeben hatte.

Methoden

Die Muskelproben wurden unmittelbar nach der Entnahme schonend in mehrere kleine Teile zerlegt und nach folgenden Methoden bearbeitet:

Histologie. Formalinfixation 4%ig, Paraplasteinbettung; Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson.

Histochemie. Die auf kleinen Korkplättchen mittels Cryoform (Intern. Equipment Co, Mass) aufgeklebten Stückchen wurden sofort in flüssigem Stickstoff tiefgefroren (−160° C) und mit dem Kryostaten geschnitten.

Untersucht wurden folgende Enzyme: oxydative Enzyme (DPNH, SDH), Phosphorylase nach Takeuchi, ATPase bei pH 9,4, 4,6 und 4,2 (Einzelheiten zur Methodik s. Dubowitz und Brooke, 1973), unspezifische Esterasen einschließlich der Acetylcholinesterasen, Fettfärbungen mit Oil red, PAS, Trichrom nach Engel-Cunningham und Hämatoxylin-Eosin.

Elektronenmikroskopie. Kleine Gewebstücke wurden in 5%igem Glutaraldehyd fixiert, in gepufferter Saccharoselösung gewaschen und in Osmium nachfixiert. Nach Dehydratation in Aceton und Alkohol erfolgte die Einbettung in Araldit (Durecupan). Semi- und Ultradünnschnitte wurden mit dem LKB-Ultratome angefertigt. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden mit dem EM 9 (Zeiss) durchgeführt.

Obduktionsbefund (1. Fall, S.Nr. 99/73)

An Herz, Lungen, Nieren und Leber konnten die üblichen Befunde nach länger andauernder Reanimation nachgewiesen werden: fleckförmige Hämorrhagien an den Lungen-, Herz- und Leberoberflächen, ein intraalveoläres und interstitielles Lungenödem, subepicardiale, intramurale und subendocardiale Hämorrhagien als Zeichen der intrathorakalen Herzmassagen, sowie unspezifische hypoxydotische Schädigungen am Kleinhirn wie subakute Körnerzellnekrosen und Purkinjezellen-Schwellungen. Allgemeine Cyanose.

Skelettmuskulatur

Histologisch (Abb. 1 a, b) fanden sich in sämtlichen 4 Fällen Areale mit Fasern unterschiedlichen Kalibers und Form, die oft mehrere, z.T. zentral liegende Kerne aufwiesen. Gelegentlich wurden auch kleine, atrophische, abgerundete oder elongierte (abgeplattete) Fasern beobachtet. An mehreren Stellen wiesen sämtliche Fasern eines Areales eine Neigung zur Abrundung auf. Im 1. Fall waren auch aufgesplittete Fasern sowie solche mit homogenen, unregelmäßig gestalteten cytoplasmatischen Einschlüssen (inclusion bodies) vorhanden. Das interstitielle Bindegewebe war stellenweise leicht verbreitert. Nennenswerte entzündliche Infiltrate lagen nicht vor. Darüber hinaus konnten in den Biopsien des 2., besonders aber des 3. Falles zahlreiche akute Muskelfasernekrosen beobachtet werden. Die befallenen Fasern waren geschwollen und schollig zerfallen, und z.T. von feinen und groben Vacuolen durchsetzt.

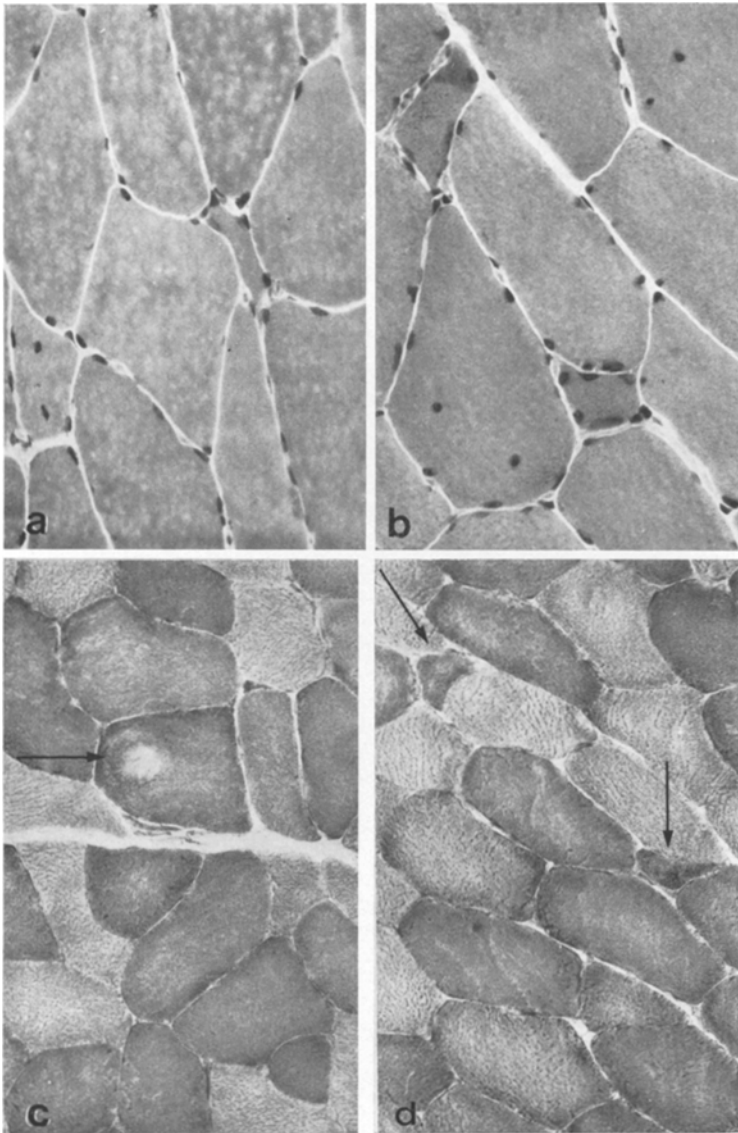


Abb. 1. (a) Fall 2. In verschiedenen Arealen des Muskelexcidates teils hyper-, teils hypo- bis atrophische Muskelfasern. (b) Fall 4 (Risiko-Patient mit latenter Myopathie; Serum-CPK 133 mU, EMG „myopathisch“). Kaliberschwankung und Atrophien der Fasern mit mehreren zentral gelegenen Kernen. Kryostatschnitte, H.E. $64 \times$. (c) und (d) Fall 4 (Risiko-Patient). Deutliche Darstellung der Kaliberschwankung der Muskelfasern. (c) „targetoid fiber“; (d) zwei hypotrophische Fasern vom Typ I. Kryostatschnitte DPN-H, $40 \times$

Enzymhistochemisch (Abb. 1c; 2a, b) ergab sich zunächst bei allen 4 Beobachtungen ein normales Reaktionsmuster der myofibrillären ATPase bei pH 9,4, 4,6 und 4,2 ohne Verlust des Inversionsmusters. Der Reaktionsausfall der oxydativen Enzyme ließ bei den Fällen mit akuten Muskelfasernekrosen (2 und 3) erkennen, daß sowohl Typ I- als auch Typ II-Fasern befallen

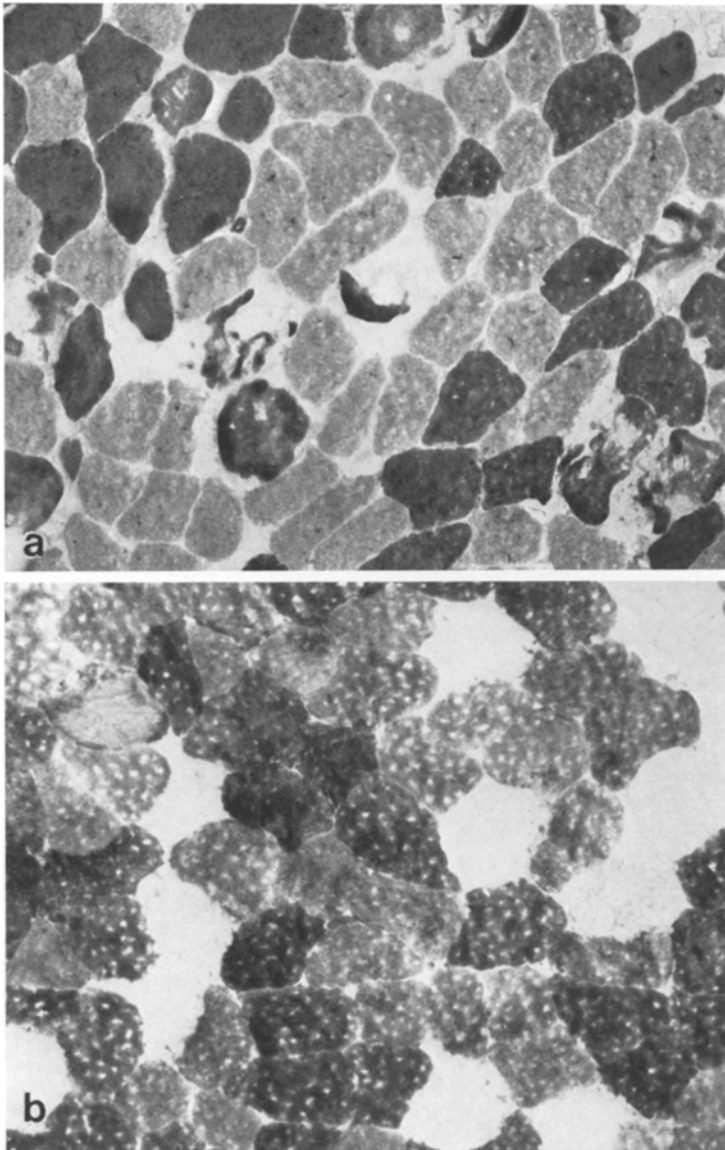


Abb. 2. (a) Fall 3. ATPase-Reaktion (pH 9.4). Rhabdomyolytische Veränderungen in beiden Fasertypen. (b) Fall 3. Pathologische Phosphorylase-Reaktion (weiß in der Abb.) in zahlreichen, morphologisch intakt aussehenden Fasern. Kryostatschnitte, $40\times$

waren. Auch die übrigen teils hyper-, teils hypo- bis atrophischen Fasern gehörten beiden Typen (I und II) an. Gelegentlich waren zentrale Aufhellungen nach Art von „targetoids“ zu beobachten.

Die *Phosphorylase-Reaktion* war in den Fällen 2 und 3 eindeutig pathologisch. Neben bzw. zwischen normal reagierenden Fasergruppen zeigten zahlreiche Muskelfasern eine hellgelbe Farbe. Dieser Befund war nicht nur bei akut-nekrotischen Fasern, sondern teilweise

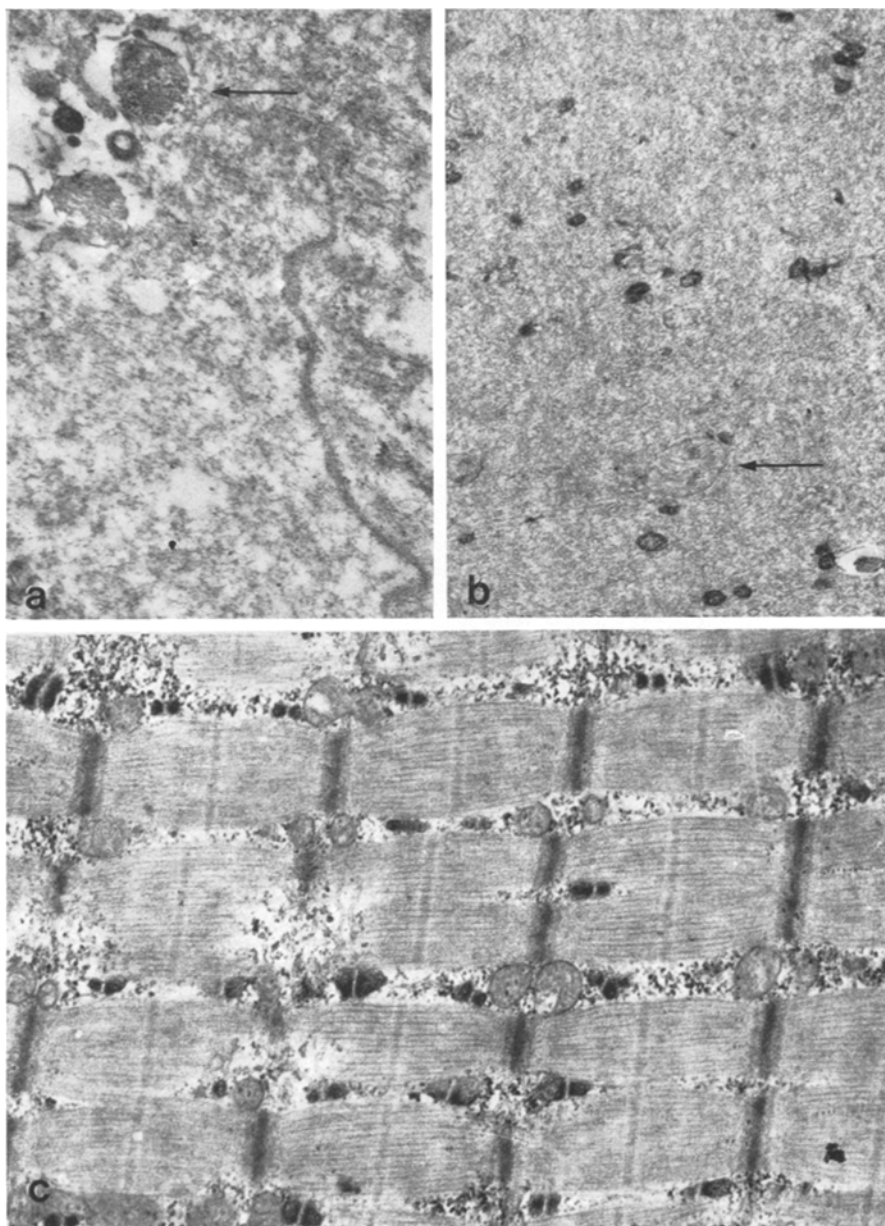


Abb. 3a—c. Fall 3. (a) Akute Muskelfasernekrose mit erhaltener Basalmembran. Kristalline Strukturen in einem rundlichen Körper (degeneriertes Mitochondrium s. Pfeil). (b) Inmitten von akut-nekrotischen Fasern zahlreiche rund-ovale Strukturen. Wahrscheinlich Triad-Reste. Einzelne geschwollene Mitochondrien (Pfeil). (c) Hypertrophie der Triads in einer sonst unauffälligen Muskelfaser. 20000 \times

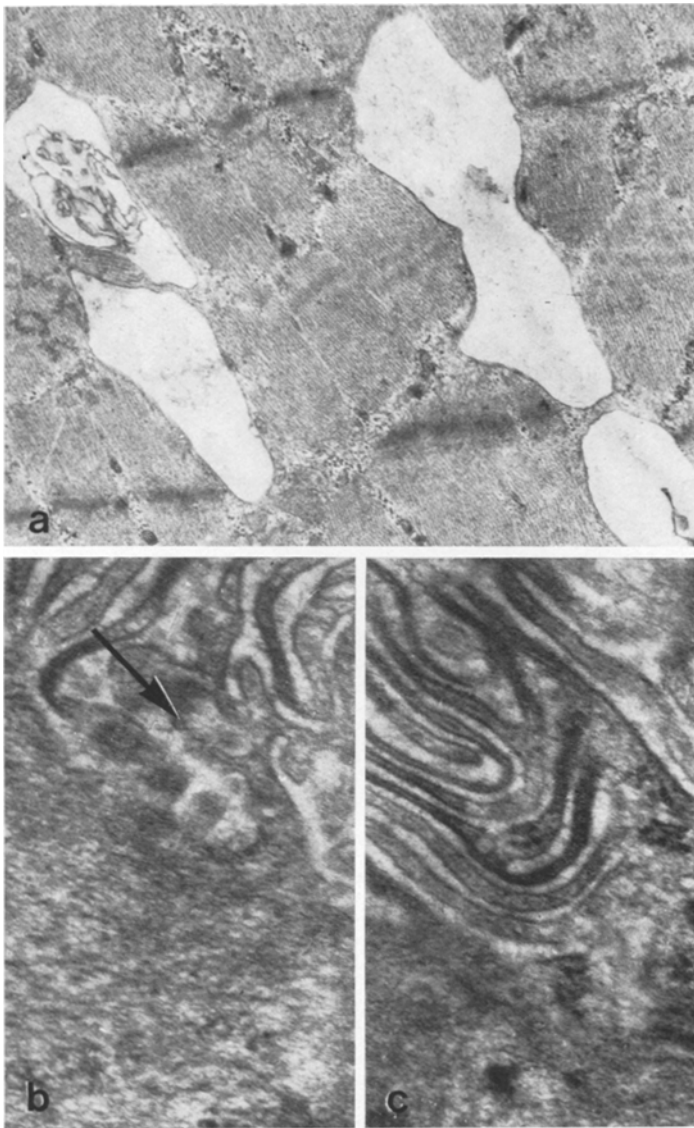


Abb. 4a—c. Fall 3. Erweiterung der Zisternen des sarkoplasmatischen Reticulums mit einzelnen Membranresten (a) $20000\times$. (b) und (c) Gewundene Strukturen unterhalb der Basalmembran aus dem Sarkolemm entstammend. $60000\times$

auch bei morphologisch sonst unauffälligen, mitunter lediglich etwas geschwellenen Fasern zu erheben.

Die *Esterase-Reaktion*, die PAS- und Oil red-Färbungen ergaben keine Besonderheiten.

Elektronenmikroskopisch (Abb. 3, 4, 5) konnten nur im Fall 3 pathologische Befunde erhoben werden. Sie bestanden 1. in einer akuten Rhabdomyolyse, 2. in einer Erweiterung der Zisternen des sarkoplasmatischen Reticulums und 3. in einer eigentümlichen Einrollung bzw. Wucherung des Sarkolemm.

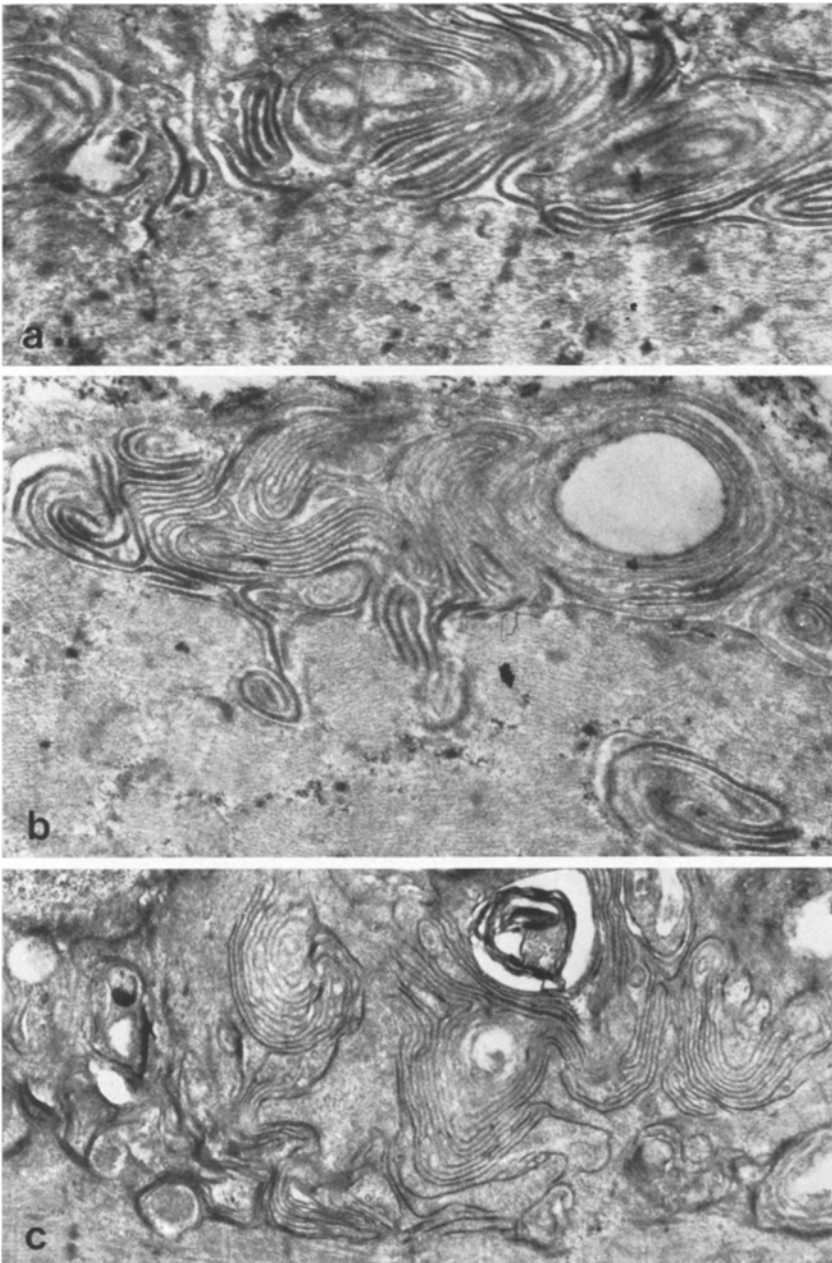


Abb. 5a—c. Fall 3. Ausschnitte aus drei Muskelfasern (a). Eigentümliche Einrollung des Sarkolemmis bis in das Faserinnere (b). In (c) eine Myelinfigur inmitten der gewundenen Formationen. (a) und (b) $20000\times$; (c) $10000\times$

Ad 1. Hier handelt es sich um totale Muskelfasernekrosen mit Erhaltenbleiben nur der Basalmembran. Das nekrotische Material war feinkörnig, ihm beigemischt waren einige elektronendichte rundliche Formationen, bei denen es sich möglicherweise um Reste von Triads

handelte. In einer solchen zerstörten Faser konnte eine kristalline Struktur in einem runden Körper beobachtet werden, bei dem es sich offenbar um ein degeneriertes Mitochondrium handelte.

Ad 2. An mehreren Stellen waren — und zwar schon in den Semidünnschnitten — grobe Vacuolen erkennbar, die keinen Fetttropfen, sondern eindeutig erweiterten Zisternen des sarkoplasmatischen Reticulums entsprachen. Sie waren z.T. durch eine Membran glatt abgegrenzt, elektronenoptisch leer; nur gelegentlich konnten in ihnen Reste von tubulo-sacculären Strukturen oder Myelinfiguren oder noch einzelne Glykogengranula (Artefakt?) beobachtet werden.

Ad 3. Im Randgebiet von mehreren sonst unauffälligen Fasern konnten unterhalb der intakten Basalmembran eigentümliche, bizarre aus z.T. konzentrisch angeordneten Lamellen bestehende Strukturen nachgewiesen werden. Die lamellenartigen Strukturen drängen stellenweise auch in die Faserinnere ein und fanden sich mitunter in unmittelbarer Nähe von Triads. Eine direkte Beziehung mit der Basalmembran bzw. eine Öffnung in den extracellulären Raum war jedoch nicht nachweisbar.

Bei stärkerer Vergrößerung erwiesen sich diese Strukturen als direkt aus dem Plasmalemma entstandene Formationen, wobei sie in ihrem Anfangsstück z.T. einen cytoplasmatischen Inhalt einschlossen. Durch die weitere Einrollung und das Zusammenkleben beider Lamellen wurde der innere Abstand geringer, wobei fast eine Verschmelzung auftrat. Bei diesem Befund handelte es sich nicht um die üblichen Myelinfiguren, sondern offenbar um eine Wucherung mit Einrollung des Sarkolemm *sensu strictu*, d.h. der Plasmamembran. Nur an einer umschriebenen Stelle war inmitten einer solchen Struktur eine sichere „Myelinfigur“ erkennbar. Gelegentlich wurden auch einzelne geschwollene Mitochondrien sowie Glykogengranula gefunden. An den übrigen Organellen war lediglich eine leichte Hypertrophie der Triads festzustellen. Sie erschienen stellenweise auch zahlenmäßig vermehrt zu sein. Der Fettgehalt in Form von Lipidtröpfchen war in beiden Fasertypen regelrecht. Die untersuchten Capillaren wiesen eine deutliche pinocytotische Aktivität auf.

Diskussion

Pathogenese

Nach den pathogenetischen Vorstellungen, vor allem kanadischer Pharmakologen (Britt u. Kalow, 1970, 1973; Britt, 1972, 1974) ist der Ablauf bei der Entstehung und Manifestation der malignen Hyperthermie folgender (Abb. 6):

Inhalationsnarkotica, vor allem Halothan und/oder Muskelrelaxantien [Succinylcholin, Curare, aber auch Lachgas (Ellis *et al.*, 1974) wirken auf defekte Ca-speichernde Membranen ein und bewirken eine massive Ausschüttung von Ca^{++} in das Cytoplasma der Muskelzellen. Durch den intracellulären Anstieg von Ca^{++} kommt es zu einer vermehrten und anhaltenden Kontraktion der Muskelfasern, zu einer erhöhten Produktion von Milchsäure und zur Beschleunigung des Zellstoffwechsels mit ansteigendem Sauerstoffverbrauch. Dadurch ist klinisch einerseits die zunehmende Hypoxie und andererseits auch der Temperaturanstieg erklärbar. Weiterhin wird vermehrt Glykogen in Glucose umgewandelt — es resultiert eine Glykogenverarmung. Ferner besteht ein hoher ATP-Verbrauch, der zu einer verstärkten Permeabilität der Zellmembran führt. Dies hat zur Folge, daß extracelluläres Ca^{++} wieder in die Zelle hineinfließt und dadurch der Circulus vitiosus unterhalten wird. Infolge der erhöhten Permeabilität kommt es zum Austritt von Kalium-, Phosphor- und Magnesium-Ionen sowie zur Freisetzung von Myoglobin und Enzymen, wobei der Creatinphosphokinase (CPK) eine besondere diagnostische Rolle zukommt. Im Serum können dabei Werte von mehreren 1000 internationalen Einheiten CPK gemessen werden (Normalwerte bis zu 50 i.E.). Ferner können die Transaminase- und die Laktatdehydrogenase-Werte ansteigen (Britt, 1974; Ehehalt, 1973). Daß ein biochemischer Defekt vorliegt, wird auch durch zahlreiche pharmakologische Untersuchungen — die zur Identifikation von Risiko-Patienten angewandt werden, s.u. — bestätigt. Jüngst haben zudem dänische Autoren (Haase u. Resko-Nielsen *et al.*, 1974) mitgeteilt, daß bei diesen Patienten eine verminderte Aktivität der S-ATPase (digoxine sensitive ATPase) in den Erythrocytenmembranen vorliegt — ein Befund, der auf

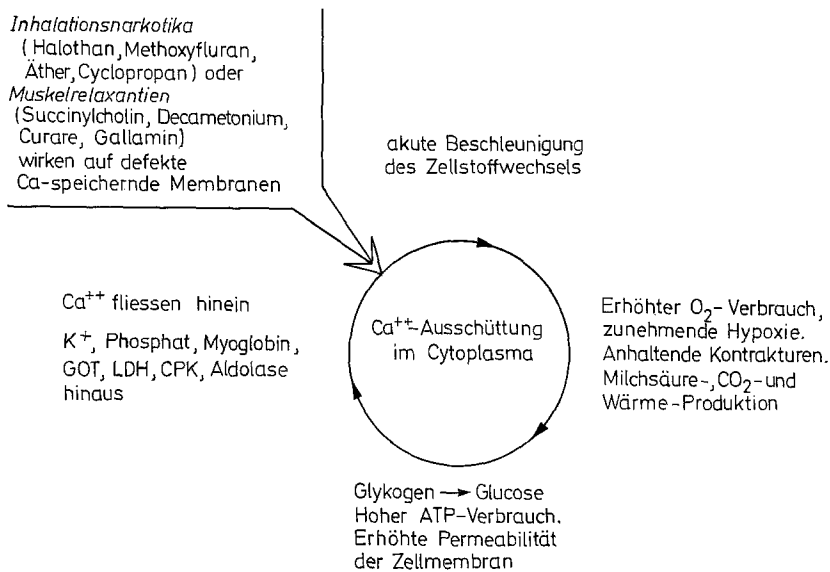


Abb. 6. Schematische Darstellung über Entstehung und Ablauf der malignen Hyperthermie, entwickelt aus den pathogenetischen Vorstellungen von Britt (1972)

einen Defekt *sämtlicher* Zellmembranen des Organismus mit erhöhter Permeabilität derselben hinweist.

Morphologie

Während bzw. als Folge dieser akuten biochemischen Veränderung kommt es morphologisch zu einer hochgradigen Schwellung der Muskelfasern, z.T. zum Aufplatzen der Zellmembran und zum feinkörnigen Zerfall. Die Reaktion für die myofibrilläre ATP-ase zeigt, daß die roten und weißen Muskelfasern (Typ I und II) gleichermaßen befallen werden. Die Muskelfasern können in der akuten Phase fast vollständig zerstört werden, wobei lediglich die Basalmembran erhalten bleibt. Das Bild entspricht vollkommen dem einer akuten Rhabdomyolyse. Jedoch sind Zahl und Ausdehnung der Muskelfasernekrosen von Fall zu Fall recht unterschiedlich. Elektronenoptisch sind Vacuolen, Schwellung des sarkoplasmatischen Reticulums, Lipidgranula, aber auch normale Befunde erhoben worden (Gordon *et al.*, 1973; Ellis, 1973; Gjengstø und Myking, 1974; Zinganell *et al.*, 1972; ausführliche Literaturübersicht bei Mortier und Mortier, 1975).

Das Auftreten von eigentümlichen kristallinen Strukturen, die offenbar in Mitochondrien liegen, entspricht wahrscheinlich den gewöhnlichen parakristallinen, mitochondrialen Einschlüssen, die häufig bei verschiedenartigen Myopathien gefunden werden können (s. Jerusalem und Ketelsen, 1971) und nicht Viruspartikeln, wie dies von einigen Autoren vermutet wurde (s. Schiller und Mair, 1974). Die eigentümlichen gewundenen Formationen, die unterhalb der Basalmembran an der Peripherie einiger Muskelfasern liegen, möchten wir nicht als gewöhnliche Myelinfiguren — wie sie recht häufig bei zugrundegehenden Muskelfasern zu erkennen sind — sondern eher als eine Proliferation von Membranen,

die entweder dem Sarkolemm *sensu strictu* (d.h. der Plasmamembran) oder dem sarkoplasmatischen Reticulum resp. den Membranen des tubulären Systems entstammen. Sie sind den „laminated membranous bodies“ (whorled bodies) ähnlich, die bei der Vincristin-Neuromyopathie beim Menschen und beim Tier beobachtet wurden (Anderson *et al.*, 1967; Bradley, 1970; s.a. Mair und Tomè, 1972). Ob aus diesen Strukturen infolge weiterer degenerativer Vorgänge echte Myelinfiguren entstehen, bleibt offen. In unserem Fall zumindest erscheint die Entstehung dieser lamellären Formationen aus degenerierten Mitochondrien unwahrscheinlich. Die in ihrer Mitte gelegentlich auffindbaren Mitochondrien sind vielmehr als einverleibte Organellen zu deuten, genauso wie dies mit Glykogenpartikeln geschehen kann.

Die Erweiterung der Zisternen des sarkoplasmatischen Reticulums ist ein unspezifischer Befund (Mair und Tomè, 1972), der bei zahlreichen Myopathien beobachtet werden kann, insbesondere jedoch bei solchen, die auf Grundlage einer Elektrolytstörung entstehen (periodische hyperkaliämische Lähmung — s. MacDonald *et al.*, 1968; Engel, 1973), bei der Myotonie-Gruppe (s. Schröder und Becker, 1972) sowie bei einer neuen, jüngst identifizierten benignen kindlichen Myopathie (Jerusalem *et al.*, 1973). Gleiche Befunde sind von Brucker *et al.* (1973) an isolierten Organellen von Leber-, Herz- und Skelettmuskelzellen hyperpyretischer Schweine beobachtet worden. Insofern erscheint dieser Befund in unserer Beobachtung und im Zusammenhang mit den lamellären Wucherungen von besonderem Interesse, denn dadurch wird die pathogenetische Auffassung unterstützt, daß diese pharmakogenetische Erkrankung möglicherweise durch eine Störung der Calcium-speichernden Membran entsteht. Denn das tubuläre System ist nichts anderes als eine Invagination des Sarkolemm und ist — zusammen mit dem sarkoplasmatischen Reticulum — eng mit der Impulsübertragung bzw. mit der Ausschüttung von Ca-Ionen gekoppelt.

Zu betonen ist, daß in den eigenen Fällen stets eine völlig normale ATPase-Reaktion bei allen drei verschiedenen pH-Werten beobachtet werden konnte. Somit können wir die Befunde von Schiller (1973), Bernhardt und Schiller (1973) nicht bestätigen. Gleiches gilt auch für die Befunde von Isaacs *et al.* (1973), die histochemisch die Zeichen einer neurogenen Atrophie mit Reinnervation (Type grouping) feststellten; dies lag in unseren Fällen nicht vor. Die von la Cour *et al.* (1973) beobachtete Aussprossung und Neubildung der motorischen Endplatten könnte allerdings auf eine Beteiligung des peripheren Nervensystems hinweisen. Interessant erscheint die bei der Phosphorylase-Reaktion auftretende hellgelbe, eindeutig pathologische Farbe einzelner, im übrigen sonst unauffälliger Muskelfasern, die offenbar der Ausdruck einer frühzeitigen biochemischen Schädigung ist. Ein ähnlicher Befund kann oft bei der Muskeldystrophie Typ Duchenne beobachtet werden.

Prädisposition

Eine besondere Bedeutung kommt den Befunden zu, die für das Vorliegen einer latenten subklinischen Myopathie — die eine potentielle Voraussetzung für das Auftreten dieser Narkosekomplikation ist — sprechen. Seit der Erstbeschreibung des Syndroms durch Denborough u. Mitarb. (1960, 1962) ist bekannt, daß das Leiden autosomal dominant vererbbar ist und somit familiär gehäuft mit Todesfolge auftreten kann (King und Denborough, 1973; King *et al.*, 1972; Wedley und Jaffe, 1973; Lavard *et al.*, 1972). Morphologische und enzymhistochemische „Anomalien“ sind sowohl bei den Patienten selbst als auch bei vielen ihrer Angehörigen beobachtet worden, ohne daß es gelungen ist, diese Befunde einer be-

kannten oder bestimmten Muskelerkrankung zuzuordnen. Diese Patienten sind in der Regel vom athletischen Habitus oder umgekehrt, leiden oft unter mehr oder weniger ausgeprägten Skelettdeformitäten. Recht häufig tritt deshalb diese Komplikation bei orthopädischen Eingriffen auf. Die Vermutung, es handle sich um Patienten mit einer Myotonie, hat sich nicht bestätigen lassen. Von seltenen Ausnahmen abgesehen (Morley *et al.*, 1971), ist die maligne Hyperthermie tatsächlich weder bei Myotonikern noch bei Patienten mit irgendeiner klinisch gesicherten bzw. bekannten Myopathie aufgetreten (s.a. Thompson und Tallack, 1973). Parallelen bieten sich mit der paroxysmalen Myoglobininurie (idiopathische Rhabdomyolyse) an, ein oft familiär vorkommendes, akut einsetzendes Syndrom unklarer Genese, das Kinder und Jugendliche befällt und einen milden sowie einen schweren („toxischen“) Verlauf haben kann (Ghatak *et al.*, 1973). Die morphologischen Befunde sind unspezifisch (Einzelfaserhypo- resp. -atrophien, Kaliber- und Formveränderungen einzelner Fasern, Kernzentralisation, Kernketten, „targetoids“ u.a.) und sprechen lediglich für eine nicht normale Muskulatur. Sie korrelieren aber gut mit den elektromyographischen und laborchemischen Befunden, insbesondere mit den pathologischen Creatinphosphokinase-Werten, die bei allen diesen Patienten stets vorhanden sind und als ein gemeinsamer zuverlässiger Indicator für die Identifikation von Risiko-Patienten gedeutet wird (Isaacs und Barlow, 1973a, b). Ob die zur Identifikation von Risikopatienten (Trägern) von Kalow *et al.* (1970) und Ellis und Harriman (1973) vorgeschlagenen pharmakologischen in vitro-Testuntersuchungen an excidierten Muskelstreifen eine breite Anwendung finden werden, erscheint fraglich wegen der Aufwendigkeit der Methode. Einfacher sind zweifellos die Bestimmung der Serum-Creatinphosphokinase-Werte (CPK), die elektromyographische Untersuchung und die Muskelbiopsie. Zu empfehlen ist bei Risiko-Familien die Ausstellung eines ärztlichen Attestes, in dem auf die Gefahren dieser Narkosekomplikation hingewiesen wird (Wedley und Jaffa, 1973). In einem eigenen Fall wurde so verfahren. Dadurch konnte sehr wahrscheinlich das Auftreten einer malignen Hyperthermie bei einem Familienmitglied eines unserer Fälle vermieden werden (Faber *et al.*, 1975).

Die technische Mitarbeit von Frau F. Lorenz und Frl. A. Wandke sei dankbar hervorgehoben.

Literatur

- Anderson, P. J., Song, S. K., Slotwiner, P.: The fine structure of spheromembranous degeneration of skeletal muscle induced by vincristine. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **26**, 15—24 (1967)
- Bernhardt, D., Schiller, H.: Maligne Hyperthermie in Allgemeinanaesthesie. Abnorme histochemische und elektronenoptische Muskelbefunde in Kombination mit pathologischen Serum-CPK-Werten als Beweis für das Vorliegen einer primären Myopathie. *Anaesthesist* **22**, 367—372 (1973)
- Bradley, W. G.: The neuromyopathy of vincristine in the guinea pig. An electrophysiological and pathological study. *J. neurol. Sci.* **10**, 133—162 (1970)
- Britt, B. A.: Zur Behandlung der malignen Hyperthermie. *Anaesthesist* **21**, 201—205 (1972)
- Britt, B. A.: Malignant Hyperthermia: a pharmacogenetic disease of skeletal and cardiac muscle. *New Engl. J. Med.*, May 1974, 1140—1142
- Britt, B. A., Kalow, W.: Malignant hyperthermia: aetiology unknown. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **17**, 316—330 (1970)

- Britt, B. A., Kalow, W., Gordon, A., Humphrey, J. G., Rewcastle, N. B.: Malignant hyperthermia: an investigation of five patients. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **20**, 431—467 (1973)
- Brucker, R. F., Williams, C. H., Popinigis, J., Galvez, T. L., Vail, W. J., Taylor, C. A.: In vitro studies on liver mitochondria and skeletal muscle sarcoplasmic reticulum fragments isolated from hyperpyrexia swine. In: *International Symposium on Malignant Hyperthermia*, ed. by Gordon, R. A., Britt, B. A., Kalow, W. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas Publ. 1973
- Cour, la D., Juul-Jensen, P., Reske-Nielsen, E.: Central and peripheral mechanisms in malignant hyperthermia. In: *International Symposium on Malignant Hyperthermia*, p. 380—386, ed. by Gordon, R. I., Britt, B. A., Kalow, W. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas Publ. 1973
- Denborough, M. A., Forster, J. F. A., Lovell, R. R. H., Maplestone, P. A., Villiers, J. D.: Anaesthetic deaths in a family. *Brit. J. Anaesth.* **34**, 395—396 (1962)
- Denborough, M. A., Lovell, R. R. H.: Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* **1960II**, 45
- Dubowitz, V., Brooke, M. H.: *Muscle biopsy. A modern approach.* London-Philadelphia-Toronto: W. B. Saunders Co. Ltd. 1973
- Ehehalt, V.: Fallbericht einer frühzeitig erkannten „malignen Hyperthermie“. *Anaesthesist* **22**, 377—378 (1973)
- Ellis, F. R.: Coexisting biochemical and muscle abnormalities. In: *International Symposium on Malignant Hyperthermia*, p. 350—354; ed. by Gordon, R. A., Britt, B. A., Kalow, W. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas Publ. 1973
- Ellis, F. R., Clarke, I. M. C., Appleyard, T. N., Dinsdale, R. C. W.: Malignant hyperpyrexia induced by nitrous oxide and treated with dexamethasone. *Brit. med. J.* **4**, 270—271 (1974)
- Ellis, F. R., Harriman, D. G. F.: A new screening test for susceptibility to malignant hyperpyrexia. *Brit. J. Anaesth.* **45**, 638 (1973)
- Engel, A. G.: Vacuolar Myopathies. Multiple etiologies and sequential structural studies. In: *The striated muscle*. Ed. by Pearson, C. M., Mostofi, F. K. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1973
- Faber, P., Gullotta, F., Koenen, F. W.: Klinische und morphologische Befunde bei maligner Hyperthermie. Fallbericht mit Familienuntersuchung. (Im Druck) *Dtsch. med. Wschrft.*
- Ghatak, N. R., Erenberg, G., Hirano, A., Golden, G. S.: Idiopathic rhabdomyolysis in children. *J. neurol. Sci.* **20**, 253—268 (1973)
- Gordon, R. A., Britt, B. A., Kalow, W. (editors): *International Symposium on Malignant Hyperthermia.* Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas Publ. 1973
- Gjengstø, H., Myking, A. O.: Maligne Hyperpyrexie durch Allgemeinanaesthesie mit möglicher Verbindung zu primärer Muskelkrankheit. Ein Bericht über 2 Fälle. *Anaesthesist* **20**, 306—309 (1971)
- Haase, J., Reske-Nielsen, E., Kelstrup, J., Hanel, H.: Malignant hyperthermia in a danish family. Clinical, serological and lightmicroscopical investigations. IIIrd Inter. Congress on Muscle Diseases (Newcastle upon Tyne, Sept. 1974), No. 334. Amsterdam: Excerpta Medica 1974
- Isaacs, H., Barlow, M. B.: Malignant hyperpyrexia. Further muscle studies in asymptomatic carriers identified by creatinine phosphokinase screening. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **36**, 228—243 (1973)
- Isaacs, H., Barlow, M. B.: Malignant hyperpyrexia occurring in a second Johannesburg family. *Brit. J. Anaesth.* **45**, 901—906 (1973)
- Isaacs, H., Frere, G., Mitchell, J.: Histological, histochemical and ultramicroscopic findings in muscle biopsies from carriers of the trait for malignant hyperpyrexia. *Brit. J. Anaesth.* **45**, 860—868 (1973)
- Jerusalem, F., Engel, A. G., Gomez, M. R.: Sarcotubular myopathy. A newly recognized, benign, congenital, familial muscle disease. *Neurology (Minneapolis)* **23**, 897—906 (1973)
- Jerusalem, F., Ketelsen, U. P.: Ultrastrukturelle mitochondriale Anomalien bei Myopathien und ihre diagnostische Bedeutung. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **39**, 217—227 (1971)
- Kalow, W., Britt, B. A., Terreau, M. E., Haist, C.: Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* **1970II**, 895—898

- King, J. O., Denborough, M. A.: Malignant hyperthermia in Australia and New Zealand. *Med. J. Aust.* **1**, 525—528 (1973)
- King, J. O., Denborough, M. A., Zapf, P. W.: Inheritance of malignant hyperpyrexia. *Lancet* **1972***1*, 365—370
- Korten, K.: Maligne Hyperthermie. *Ärztl. Mitt. (Köln)* **69**, 3279—3281 (1972)
- Lavard, D. G., Rice, C. P., Robinson, R., Spencer, R. W., Westhead, R. A.: Malignant hyperthermia. A study of an affected family. *Brit. J. Anaesth.* **44**, 93—96 (1972)
- Macdonald, R. D., Rewcastle, N. B., Humphrey, J. G.: The myopathy of hyperkalemic periodic paralysis. *Arch. Neurol.* **19**, 274—283 (1968)
- Mair, W. G. P., Tomé, F. M. S.: Atlas of the ultrastructure of diseased human muscle. Edinburgh and London: Churchill Livingstone 1972
- Morley, J. B., Lambert, T. F., Kakulas, B. A.: A case of hyperpyrexia with myotonia congenita. IInd Intern. Congress on Muscle Diseases (Perth, Nov. 1971), No. 237. Amsterdam: Excerpta Medica 1971
- Mortier, W., Mortier, R.: Maligne Hyperthermie. Histologische, histochemische und elektronenoptische Befunde. In: Fortschritte in Erkennung und Behandlung der Muskelkrankheiten. Symposium in Hinterzarten, Mai 1974. Freiburg i.Br.: Gutenbergdruckerei R. Oberkirch, im Druck
- Relton, J. E. S., Britt, B. A., Steward, D. J.: Malignant hyperpyrexia. *Brit. J. Anaesth.* **45**, 269—275 (1973)
- Reske-Nielsen, E., Haase, J., Kelstrup, J.: Malignant hyperthermia in a danish family. III. Electron-microscopical study of probable congenital misconstruction of the sarcomere. IIIrd Intern. Congress on Muscle Diseases (Newcastle upon Tyne, Sept. 1974). No. 334. Amsterdam: Excerpta Medica 1974
- Schiller, H. H.: Histochemical abnormalities of muscle in malignant hyperpyrexia (MH). *Z. Neurol.* **203**, 265—269 (1973)
- Schiller, H. H., Mair, W. G. P.: Ultrastructural changes of muscle in malignant hyperthermia. *J. Neurol. Sci.* **21**, 93—100 (1974)
- Schröder, J. M., Becker, P. E.: Anomalien des T-Systems und des sarkoplasmatischen Reticulums bei der Myotonie, Paramyotonie und Adynamie. *Virchows Arch. Abt. A* **357**, 319—344 (1972)
- Thompson, D. E. A., Tallack, J. A.: Coexistent muscle disease and malignant hyperpyrexia. In: Intern. Symposium on Malignant Hyperthermia, ed. by Gordon, R. A., Britt, B. A., Kalow, W.; pp. 309—318. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas Publ. 1973
- Wedley, J. R., Jaffe, E. C.: Malignant hyperpyrexia and the dental outpatient. *Anaesthesia* **28**, 146—154 (1973)
- Zinganell, K., Kreutz, F. H., Suchenwirth, R.: Enzymveränderungen, Myoglobininurie und Muskelnekrosen nach maligner Hyperpyrexie. *Z. prakt. Anästh.* **7**, 161—167 (1972)

Prof. Dr. F. Gullotta
Institut für Neuropathologie
der Universität
D-5300 Bonn-Venusberg
Bundesrepublik Deutschland

Prof. Dr. B. Helpap
Pathologisches Institut
der Universität
D-5300 Bonn-Venusberg
Bundesrepublik Deutschland