Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und dem Zentrum für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf • Direktor: Prof. Dr. med. habil. A. E. Goetz

Bedeutung von 3,4- Methylendioxymethamphetamin („Ecstasy“) als Triggersubstanz der Malignen Hyperthermie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

(Dr. med.)

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Melanie Menge

aus Berlin

Hamburg 2005

meiner Familie

Widmung I
Abkürzungsverzeichnis IV
Abbildungsverzeichnis VI
Tabellenverzeichnis VIII

1 ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG 1

2 EINLEITUNG 2

2.1 3,4- METHYLENDIOXYMETHAMPHETAMIN-„ECSTASY“ 2
2.2 MALIGNE HYPERTHERMIE (MH) 9
2.2.1 Definition 9
2.2.2 Historischer Rückblick 9
2.2.3 Epidemiologie 11
2.2.4 Pathophysiologie 12
2.2.5 Klinik und Therapie 15
2.2.6 Genetik 21
2.2.7 Trigger 22
2.3 MDMA UND MALIGNE HYPERTHERMIE 24

3 MATERIAL UND METHODE 28

3.1 TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN 28
3.1.1 Versuchstiere 28
3.1.2 Versuchsdurchführung 28
3.1.3 In-vivo Experimente 31
3.1.3.1 Maligne Hyperthermie-Induktion mit MDMA 31
3.1.3.2 Schematische Darstellung des Versuchs 32
3.1.3.3 Therapie der MDMA-iduzierten MH-Episode mit Dantrolen 33
3.1.3.4 Versuchsende 33
3.2 STATISTISCHE AUSWERTUNG 34

4 ERGEBNISSE 35

4.1 MALIGNE HYPERTHERMIE-INDUKTION MIT MDMA 35
4.1.1 Zentralvenöser CO_2-Partialdruck 37
4.1.2 Zentralvenöser pH-Wert 39

4.1.3 Intravasale Körpertemperatur 41
4.1.4 Herzfrequenz 43
4.1.5 Mittlerer arterieller Blutdruck 45
4.1.6 Laktat-Wert 47
4.1.7 MDMA-Serumkonzentration 48
4.1.8 Weitere Messparameter 51
4.2 THERAPIE DER ECSTASY-INDUZIERTEN MH-EPISODE MIT DANTROLEN .. 53
4.2.1 Zentralvenöser CO_2-Partialdruck 54
4.2.2 Zentralvenöser pH-Wert 55
4.2.3 Intravasale Körpertemperatur 56
4.2.4 Herzfrequenz 57
4.2.5 Laktat-Wert 58
5 DISKUSSION 59
6 SCHLUSSFOLGERUNG 71
7 ZUSAMMENFASSUNG 72
8 LITERATURVERZEICHNIS 73
9 DANKSAGUNG 84
10 LEBENSLAUF 85
11 ERKLÄRUNG 86

AMV	Atemminutenvolumen
ATP	Adenosintriphosphat
BKA	Bundeskriminalamt
Ca^{2+}	Calcium
cAMP	cyclisches Aminophosphat
4-CmC	4-Chloro-m-Cresol
CPK	Creatininphosphokinase
DHPR	Dihydropyridin-Rezeptor
DA	Dopamin
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
DOI	1(2,5-Dimethoxy-4-Iodophenyl)-2-Aminopropan
D1/D2	Dopaminrezeptor
EMHG	European Malignant Hyperthermia Group
$etCO_2$	Endtidale CO_2-Konzentration
FiO_2	Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
HF	Herzfrequenz
5-HT	5-Hydroxytryptamin
HZV	Herzzeitvolumen
$1,4,5\text{-}IP_3$	1,4,5-Inositoltrisphosphat
IVKT	In-vitro Kontrakturtest
K^+	Kalium
LSD	Lysergsäure-diäthylamid
MAO	Monoaminooxidase
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MDA	3,4-Methylendioxyamphetamin
MDMA	3,4-Methylendioxymethamphetamin („Ecstasy“)
MH	Maligne Hyperthermie
MHN	malignant hyperthermia normal (keine MH-Veranlagung)
MHS	malignant hyperthermia susceptible (MH-Veranlagung)
Na^+	Natrium
NA	Noradrenalin
NAMHG	North American Malignant Hyperthermia Group
pCO_2	Kohlendioxid-Partialdruck
pO_2	Sauerstoff-Partialdruck
SaO_2	Sauerstoffsättigung

SBC	Standardbikarbonat
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
V_t	Tidalvolumen
ZVD	Zentraler Venendruck

Abbildung 1: Chemische Struktur von Phenylethylamin, Amphetamin, Methamphetamin, MDMA (3,4 Methylendioxymethamphetamin „Ecstasy“), MDEA (3,4- Methylendioxyethylamphetamin „Eve“), Serotonin und Dopamin ... 3

Abbildung 2: Schematische Darstellung der intrazellulären Kalziumregulation im normalen (a) und maligne Hyperthermie (MH) disponierten (b) Skelettmuskel. 14

Abbildung 3: Überblick über den experimentellen Versuchsaufbau 30

Abbildung 4: Schematische Darstellung des Ablaufs des in-vivo Versuchs 32

Abbildung 5: Vorderlauf eines MHS-Schweines vor MDMA-Gabe (links) und nach Gabe der 8mg*kg^{-1} MDMA-Dosis (rechts). 36

Abbildung 6: Zentralvenöser CO_2-Partialdruck von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 38

Abbildung 7: Zentralvenöser pH-Wert von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 40

Abbildung 8: Intravasale Körpertemperatur von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen.. 42

Abbildung 9: Herzfrequenz von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 44

Abbildung 10: Mittlerer arterieller Blutdruck von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 46

Abbildung 11: Laktat-Wert von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen……..…….47

Abbildung 12: Serumkonzentrationen von MDMA und MDA von MH-disponierten Schweinen (MHS) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 49

Abbildung 13: Serumkonzentrationen von MDMA und MDA von Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 50

Abbildung 14: Zentralvenöser CO_2-Partialdruck von MH-disponierten Schweinen (MHS) mit MDMA-induzierter MH-Krise nach Einleitung der standardisierten Therapie. 54

Abbildung 15: Zentralvenöser pH-Wert von MH-disponierten Schweinen (MHS) mit MDMA-induzierter MH-Krise nach Einleitung der standardisierten Therapie. 55

Abbildung 16: Intravasale Körpertemperatur von MH-disponierten Schweinen (MHS) mit MDMA-induzierter MH-Krise nach Einleitung der standardisierten Therapie. 56

Abbildung 17: Herzfrequenz von MH-disponierten Schweinen (MHS) mit MDMA-induzierter MH-Krise nach Einleitung der standardisierten Therapie. .. 57

Abbildung 18: Laktatkonzentration von MH-disponierten Schweinen (MHS) mit MDMA-induzierter MH-Krise nach Einleitung der standardisierten Therapie. .. 58

Tabelle 1: Symptome der akuten Intoxikation mit Ecstasy. 6

Tabelle 2: Symptomatische Maßnahmen in der Therapie von Ecstasy-Intoxikation 7

Tabelle 3: Überblick über die wichtigsten klinischen Früh-und Spätsymptome sowie laborchemische Parameter der malignen Hyperthermie 18

Tabelle 4: Therapeutische Maßnahmen bei Verdacht auf MH entsprechend der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin 20

Tabelle 5: Vergleich der klinischen Symptome von Maligner Hyperthermie und Ecstasy-Intoxikation 24

Tabelle 6: Anzahl der MHS- und MHN-Tiere, die das MH-Kriterium $pCO_2 \geq 75$ mmHg bei unterschiedlicher MDMA-Dosis erreichen 38

Tabelle 7: Anzahl der MHS- und MHN-Tiere, die das MH-Kriterium pH ≤ 7,2 bei unterschiedlicher MDMA-Dosis erreichen 39

Tabelle 8: Anzahl der MHS- und MHN-Tiere, die das MH-Kriterium Anstieg um ≥ 2 °C bei unterschiedlicher MDMA-Dosis erreichen..... 41

Tabelle 9: Weitere Versuchsparameter (Mediane und Variationsbreiten) bei 5 MHS-Schweinen nach Gabe von MDMA in ansteigender Konzentration 51

Tabelle 10: Weitere Versuchsparameter (Mediane und Variationsbreiten) bei 6 MHN-Schweinen nach Gabe von MDMA in ansteigender Konzentrationen 52

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die Maligne Hyperthermie ist eine in der Anästhesie gefürchtete akut eintretende Komplikation, welche durch bestimmte Triggersubstanzen ausgelöst werden kann. Vor dem Hintergrund zahlreicher Literaturangaben kann spekuliert werden, dass auch 3,4-Methylendioxymethamphetamin („Ecstasy“) ein Auslöser der Malignen Hyperthermie ist. Für diese Hypothese gibt es mehrere klinische und experimentelle Anhaltspunkte:

1. Der Verlauf des klinischen Erscheinungsbildes einer MH-Intoxikation ähnelt sehr der Symptomatik einer MH-Krise.

2. Das MH-spezifische Antidot Dantrolen wurde auch bei der Therapie der durch MDMA-Intoxikation hervorgerufenen Hyperthermie erfolgreich eingesetzt.

3. Bei Betrachtung des pathophysiologischen Mechanismus der MH wurde belegt, dass durch Überstimulation des Serotoninsystems eine MH-Krise ausgelöst werden kann. Ecstasy bewirkt ebenso eine serotonerge Überstimulation und kommt somit als Auslöser einer MH in Frage.

4. Es konnte eine direkte Wirkung von Ecstasy am humanen Skelettmuskel nachgewiesen werden. Dabei führte die alleinige Gabe von Ecstasy bei MHS-Muskeln zu einer ausgeprägten Kontrakturentwicklung, wohingegen bei MHN-Muskeln keine Kontraktur auslösbar war. Der Effekt war daher mit anderen Triggersubstanzen vergleichbar.

Aufgrund der vorliegenden klinischen Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse stellen wir die Hypothese auf, dass es sich bei Ecstasy um eine Triggersubstanz der MH handelt. Ziel dieser Arbeit war daher für Ecstasy die MH-Triggerpotenz zu klären und eine mögliche Kontraindikation bei MH-Disposition zu belegen oder auszuschließen.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurde in einem in-vivo Versuch MHS- und MHN–Schweinen MDMA in ansteigender Dosis appliziert und die Reaktion des Organismus im Hinblick auf die Entwicklung einer MH-Krise registriert.

2 Einleitung

2.1 3,4- Methylendioxymethamphetamin-„Ecstasy“

MDMA wurde erstmals von der Firma Merck im Jahre 1914 synthetisch hergestellt und als Appetitzügler patentiert, jedoch nie auf den Markt gebracht (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1996; Henry, 1992). Aufgrund seiner entaktogenen Wirkung („innere Berührung hervorbringend“) fand es bis in die 90er Jahre als adjuvantes Therapeutikum in der Psychotherapie Anwendung (Dinse, 1997).

Besonders in den letzten Jahren hat MDMA (3,4-Methylendioxymethamphetamin) als „Freizeit- oder Partydroge“ unter dem Namen „Ecstasy“ an Bedeutung gewonnen (Dinse, 1997). Epidemiologische Studien und Daten des Bundeskriminalamtes (BKA) lassen deutlich erkennen, dass die Zahl der Anwender von Ecstasy in den letzten Jahren stark angestiegen ist (von Schrenck, 1999). So stieg die Anzahl der erstauffälligen Konsumenten zwischen 1995 und 2001 von 2371 auf 5616 Fälle (Kunitz et al., 2003).

Eine Ecstasy-Tablette enthält in der Regel eine Menge von etwa 80mg-150mg MDMA und häufig Zusätze von anderen Substanzen und Drogen (Green et al., 2003; Jessica et al., 2004). Aufgrund der stimmungsaufhellenden, euphorisierenden und leistungssteigernden Wirkung wird die Droge in zunehmendem Maße vor allem von Jugendlichen im Alter von 15-25 Jahren konsumiert, besonders hoch ist der Anteil an Studenten. An einer Universität in den USA hatten bereits 1987 37% der Studenten mindestens einmal Ecstasy eingenommen (Peroutka, 1987; von Schrenck, 1999). Untersuchungen zufolge wurde 1995 in Großbritannien von ca. einer Million Konsumenten, in den Niederlanden von ca. einer halben Million Konsumenten ausgegangen (Dinse, 1997). Von den 1997 in Deutschland registrierten Konsumenten harter Drogen entfielen 15,3% auf erstmalige „Ecstasy“-Konsumenten. Von den Deutschen im Alter von 12-24 Jahren hatten etwa 4-5% zumindest einmal „Ecstasy“

genommen (Felgenhauer & Zilker, 1999). Mit dem steigenden Ecstasy-Konsum häufen sich zudem Berichte über schwere Intoxikationen mit letalem Ausgang (Kunitz et al., 2003; Thomasius et al., 2004).

Die chemische Struktur von Ecstasy (Abb.1) ist vom Phenylethylamin abgeleitet und besitzt Ähnlichkeiten mit Serotonin und Dopamin (von Schrenck, 1999). Durch Substitution an der aromatischen Ringstruktur und an der Seitenkette des Phenylethylamins entstehen das Amphetamin und seine Derivate. Ecstasy gehört definitionsgemäß zu den halluzinogenen Amphetaminen. Diese Eigenschaft entsteht durch Substitution des Methamphetamins an den aromatischen Ring. Methamphetamin gehört zu den an der Seitenkette substituierten Amphetaminen und ist ein vigilanzsteigerndes Weckamin.

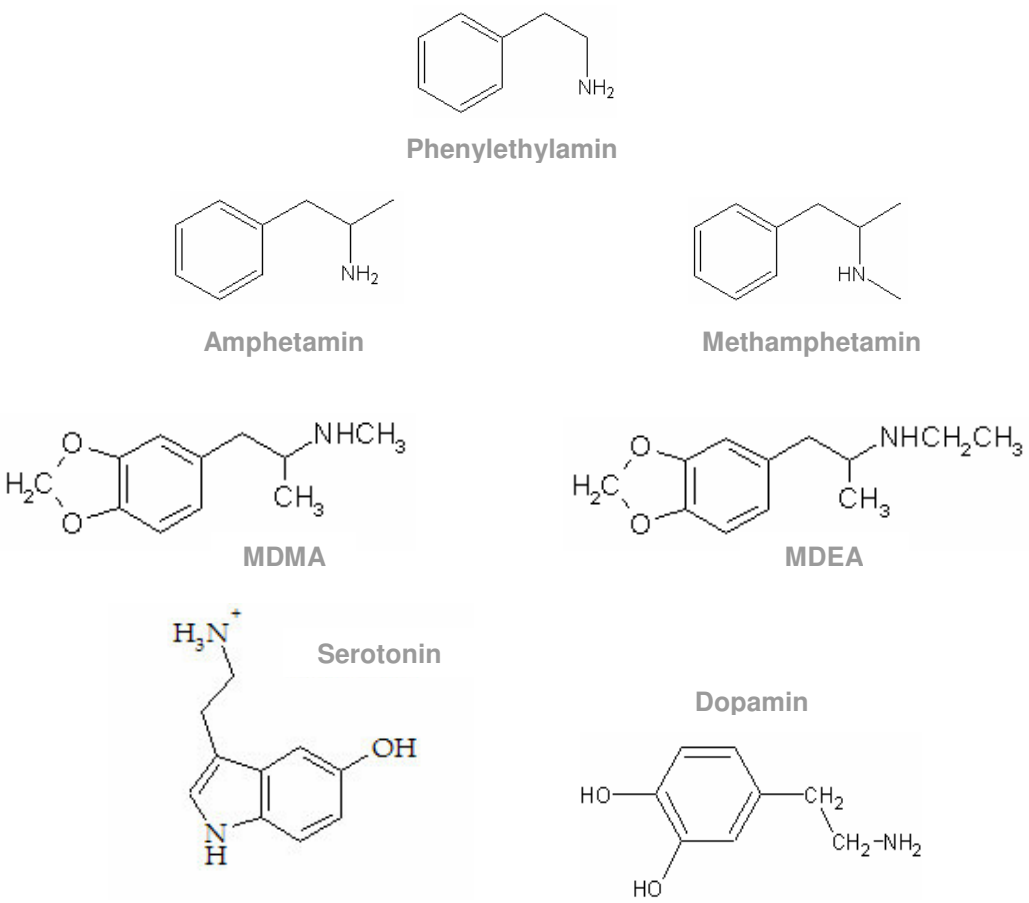

Abbildung 1: Chemische Struktur von Phenylethylamin, Amphetamin, Methamphetamin, MDMA (3,4-Methylendioxymethamphetamin „Ecstasy“), MDEA (3,4-Methylendioxyethylamphetamin „Eve“), Serotonin und Dopamin (modifiziert nach (Felgenhauer & Zilker,1999))

Amphetamine und Methamphetamine gehören zur Gruppe der Sympathomimetika. Durch eine indirekt dopaminerge und noradrenerge Wirkung haben sie in erster Linie einen stimulierenden Effekt auf das Zentralnervensystem und das Herzkreislaufsystem. Die Wirkung der klassischen halluzinogenen Amphethamin-Derivate beruht auf einer direkten serotonergen Reaktion. Ecstasy besitzt neben der dopaminergen Wirkung der Stimulanzien auch die serotonergen Wirkungen der klassischen Halluzinogene. Dieses einzigartige Wirkungsspektrum führte dazu, MDMA einer neuen Substanzklasse, den „Entaktogenen“ zuzuordnen (Felgenhauer & Zilker, 1999; Gouzoulis-Mayfrank et al., 1996; von Schrenck, 1999).

MDMA induziert eine Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt serotonerger Neuronen. Diese erfolgt durch drei verschiedene Mechanismen (Felgenhauer & Zilker 1999; Green et al., 1995; Thomasius et al. 2004):

1. MDMA wirkt primär auf die 5-Hydroxytryptamin (5HT)-Transporter in der präsynaptischen Membran und in den Vesikeln. Es bewirkt eine gesteigerte Serotonin-Ausschüttung in den synaptischen Spalt und dadurch eine indirekte Stimulation der postsynaptischen 5-HT_2-Rezeptoren. In mikromolaren Konzentrationen besitzt MDMA eine direkte Affinität am 5-HT_2-Rezeptor.

2. MDMA hemmt reversibel die Monoaminooxidase Typ A (MAO-A), ein Enzym des Serotoninabbaus.

3. MDMA blockiert direkt das „5-HT-re-uptake“-System.

Hinsichtlich eines Angriffes im dopaminergen System konnte beobachtet werden, das MDMA zu einer präsynaptischen Freisetzung von Dopamin führt (Callaway & Geyer, 1992). Weiterhin zeigt MDMA eine Affinität zum Dopaminwiederaufnahmemolekül sowie geringere Bindungsaffinitäten zu D2-Dopaminrezeptoren (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1996).

Während bei den Amphetaminstimulantien die sympathomimetischen Symptome ganz im Vordergrund stehen, sind diese bei den halluzinogenen Amphetaminen weniger stark ausgeprägt. Bei Ecstasy bestimmen die serotonergen Effekte auf Psyche und vegetatives Nervensystem das

Verhaltensbild (Felgenhauer & Zilker, 1999). In der akuten Intoxikation führt Ecstasy in der Regel zu einem positiven Stimmungszustand (Dinse, 1997; Thomasius et. al. 2004).

Zu den wichtigsten stimulierenden und halluzinogen-ähnlichen MDMA-Effekten gehören: Angstfreiheit im sozialen Kontakt, erhöhte Kommunikationsbereitschaft, gesteigertes Selbstbewusstsein, erhöhte Vigilanz, milde Euphorie, Entspannung, seelische Ausgeglichenheit, unerschöpfliche Energie und Antriebsteigerung sowie intensiveres Leben mit Wahrnehmungsveränderungen und verändertem Bedeutungserleben (u.a. Intensivierung akustischer und optischer Wahrnehmungen).

Neben diesen als angenehm empfundenen Wirkungen wurde jedoch auch über zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen von Ecstasy berichtet, welche auf eine exzessive serotonerge Stimulation zurückzuführen sind. Dabei kann sich eine Trias von zentralnervösen, vegetativen und neuromuskulären Störungen ergeben, welches für das *Serotonin-Syndrom* beschrieben ist (Ames & Wirshing, 1993; Felgenhauer & Zilker, 1999). Eine leichte Überdosierung ist gekennzeichnet von starker psychomotorischer Unruhe, Rededrang, Schlaflosigkeit. Bei mittleren bis schweren Intoxikationen entwickeln sich Panikreaktionen und delirante Bewusstseinsstörungen, welche anschließend in zerebrale Krämpfe bis hin zum Koma übergehen können. Die neuromuskulären Symptome sind Hyperreflexie, Koordinationsstörungen, Ataxie, Tremor, Erhöhung des Muskeltonus, Muskelfaszikulation und insbesondere Myoklonien (Dinse, 1997; Felgenhauer & Zilker, 1999). Die deutlichen vegetativen Begleiteffekte während der Akutwirkung von Ecstasy lassen sich zum großen Teil vom erhöhten Sympathikotonus ableiten. Es kommt zu einer Kreislaufaktivierung mit Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, zu Pupillenerweiterung, häufig auch zu Trismus (Verspannung der Kiefermuskulatur) und Mundtrockenheit. Flush, starkes Schwitzen und Übelkeit werden weniger beobachtet. Die Regulation der Körpertemperatur wird über serotonerge Mechanismen labilisiert und es kommt bereits unter Ruhebedingungen zu einem leichten Anstieg der Körpertemperatur (Thomasius et. al. 2004). Der Verlauf des klinischen Bildes der Ecstasy-Intoxikation ist in Tab.1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Symptome der akuten Intoxikation mit Ecstasy (modifiziert nach (Felgenhauer & Zilker, 1999)

Leichte Vergiftung:	**Intoxikation:**
Koordinationsstörungen	Fieber
Hyperreflexie	Rhabdomyolyse
Ataxie	akutes Nierenversagen
Tremor	Verbrauchskoagulopathie
Nystagmus	Multiorganversagen
Psychomotorische Unruhe	intrazerebrale/subarachnoidale Blutungen
Tachykardie	Chronische Angststörungen
Hypertonie	Fulminantes Leberversagen
Fieber	Depressionen
Dehydratation	chronisch paranoide Psychosen
Synkope	Suizid
***Serotonin-Syndrom*:**	
Verwirrtheit	
Halluzination	
Koma	
exzessiv hohes Fieber	
Hyperhidrosis	
Diarrhoe	
Tachykardie	
Blutdruckschwankungen	
Rigor	
Muskelfaszikulation	
Myoklonie	

Bei der Therapie einer Ecstasy-Intoxikation werden zunächst symptomatische Maßnahmen eingeleitet. Tab. 2 gibt einen kurzen Überblick über die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen.

Tabelle 2: Symptomatische Maßnahmen in der Therapie von Ecstasy-Intoxikation (Tab.2, modifiziert nach (Felgenhauer & Zilker, 1999)

Symptom		**Therapie**
Dehydratation	→	Flüssigkeits–/Elektrolytsubstitution
Erregungszustände/psychotisches Erleben	→	Benzodiazepine, Clomethiazol
zerebrale Krampfanfälle	→	Benzodiazepine
respiratorische Insuffizienz	→	Intubation und Beatmung
Rhabdomyolyse	→	alkalische Diurese
Akutes Nierenversagen	→	Hämodialyse
kardiovaskuläre Störungen	→	Antiarrhythmika, ß-Blocker, u.a.

Eine viel versprechende Therapieoption der Ecstasy-Intoxikation soll darüber hinaus die intravenöse Gabe von Dantrolen sein. Dantrolen ist ein spezifisches Antidot in der Therapie der Malignen Hyperthermie, welches in der Mehrzahl der Fälle die Ecstasy-induzierte Hyperthermie erfolgreich mildern konnte (Gerbershagen et al., 2004; Krause et. al., 2004; Webb & Williams, 1993).

In den letzten 10 Jahren wurden zahlreiche Fallberichte über schwere internistische/neurologische Komplikationen und Todesfälle durch Ecstasy veröffentlicht (von Schrenck, 1999; Thomasius et. al., 2004). Als häufigste akute Komplikation von Ecstasy wurde eine Störung der zentralen Thermoregulation im Sinne einer hyperthermen Temperaturentgleisung beobachtet (Felgenhauer & Zilker, 1999; Schmidt et al., 1990; Thomasius et. al., 2004; von Schrenck, 1999). Dabei handelt es sich um ein Syndrom, das der Malignen Hyperthermie (MH) ähnelt und durch Fieber, Störungen des kardiovaskulären Systems mit Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und arterieller Hypertonie, Hyperhidrosis und Muskelrigor gekennzeichnet ist. Weitere häufige vergleichbare Komplikationen einer Ecstasy-Intoxikation sowie einer MH-Krise sind Rhabdomyolyse, disseminierte intravasale Gerinnung und Nierenversagen, Hirnblutungen, Krampfanfälle sowie teilweise fuliminant verlaufende Hepatitiden. Diese dramatischen Akutkomplikationen scheinen zumindest zum Teil unabhängig von der eingenommenen Dosis zu sein (Thomasius et. al., 2004).

Die MH ist eine in der Anästhesie gefürchtete Komplikation welche durch bestimmte Triggersubstanzen und Medikamente ausgelöst wird. Aufgrund der komplexen Pathomechanismen der MH muß angenommen werden, dass neben den bekannten MH-Triggern (volatile Inhalationsanästhetika, Succinylcholin, etc.) mehr Substanzen und Medikamente existieren, die an der Auslösung einer MH beteiligt sind. Die Ähnlichkeiten der klinischen Symptomatik sowie der therapeutischen Ansätze einer Ecstasy-Intoxikation und einer MH haben zu der Frage geführt, ob ein Zusammenhang zwischen der Ecstasy-Intoxikation und der MH besteht.

2.2 Maligne Hyperthermie (MH)

2.2.1 Definition

Die Maligne Hyperthermie (MH) ist eine latente Anomalie, der ein genetischer Defekt der myoplasmatischen Kalziumhomöostase zugrunde liegt und die sich in einer hypermetabolen Stoffwechselentgleisung offenbart. Davon sind nicht nur Menschen, sondern auch viele Tierspezies betroffen. Bei disponierten Individuen können ganz unterschiedliche Faktoren das lebensbedrohliche MH-Syndrom auslösen, unter denen allerdings die im Rahmen der Allgemeinanästhesie verwendeten volatilen Inhalationsanästhetika und depolarisierenden Muskelrelaxantien eine entscheidende Rolle einnehmen (Roewer, 1991; Steinfath et. al., 2002; Wappler, 2001).

2.2.2 Historischer Rückblick

Die ersten Publikationen über ein im Zusammenhang mit einer Narkose beobachtetes Hyperthermiesyndrom gehen auf den Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts zurück. Dabei wurde die Problematik des „postoperativen Hitzschlags“ erstmals im November 1900 während eines Treffens der New York Academy of Medicine diskutiert (Brewer, 1900; Roewer, 1991). 1916 beschrieb Moschkowitz 12 Fälle von postoperativem Temperaturanstieg, die als „Hitzschlag“ interpretiert wurden (Moschkowitz, 1916). Im Jahre 1929 beobachtete Ombrédanne Anästhesie-induzierte postoperative Hyperthermien bei Kindern, welche letal endeten (Ombrédanne, 1929). 1960 stellten Denborough und Lovell erstmalig eine Verbindung zwischen der Narkose als auslösenden Faktor und einer genetischen Disposition für das Hyperthermie-Syndrom her (Denborough, 1998; Denborough & Lovell, 1960). Bei einem 21-jährigen Patienten trat während einer Halothan-Narkose ein Hyperthermiesyndrom auf. Dieser Patient hatte zuvor über derartige letale Hyperthermie-Zwischenfälle innerhalb seiner Familie berichtet, welche ebenfalls

durch eine Narkose induziert wurden. Die Beobachtung dieser familiären Häufung des Hyperthermiesyndroms führte zu der Annahme, dass es sich beim Menschen um eine erbliche Disposition mit autosomal-dominantem Erbgang, variabler Penetranz und unterschiedlicher Expressivität handeln müsse. Seitdem wird das als Maligne Hyperthermie (MH) bezeichnete Syndrom als eigenständiges genetisch determiniertes Krankheitsbild angesehen (Roewer, 1991; Steinfath et. al., 2002). 1966 wurde beobachtet, dass englische Landrassenschweine nach Gabe von Succinylcholin an einer fulminanten Hyperthermie verstarben (Hall et al., 1966). 1969 konnte ebenfalls ein letaler Ausgang nach Gabe von Halothan bei Schweinen nachgewiesen werden (Berman et al., 1970). Diese Befunde führten schließlich zur Entwicklung des für die MH-Forschung so wichtigen tierexperimentellen Schweinemodells und ermöglichten zahlreiche Untersuchungen zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Grund dafür waren die geringen Unterschiede klinischer und laborchemischer Parameter zwischen der menschlichen MH und der Hyperthermie-Reaktion beim Schwein (Ball & Johnson, 1993; MacLennan & Phillips, 1992; Steinfath et al., 2002). 1975 konnte Harrison einen wesentlichen Fortschritt in der MH-Therapie verzeichnen (Harrison, 1975). Die Gabe des peripheren Muskelrelaxanz Dantrolen führte beim Schwein zum Sistieren einer MH-Krise. Die Einführung des spezifischen Antidots Dantrolen in die Therapie der MH senkte die Letalitätsrate von 70-80% auf unter 10% (Kolb et al., 1982; Gerbershagen et al. 2003).

Die Möglichkeiten zur Feststellung einer MH-Disposition bestehen heute einerseits in der genetischen Diagnostik (Girard et al., 2004; Rueffert et al., 2002), andererseits aus dem in-vitro Kontrakturtest (IVKT), welcher 1970 erstmals die Unterscheidung zwischen MH-Anlageträgern (MHS=malignant hyperthermia susceptible) und Nicht-Anlageträgern (MHN=malignant hyperthermia normal) ermöglichte (Ørding et al., 1997; Steinfath et al., 2002). Für den IVKT ist die Durchführung einer offenen Muskelbiopsie erforderlich. Dabei wird den betroffenen Patienten eine Skelettmuskelprobe aus dem Oberschenkel entnommen. Die Testgrundlage basiert auf der Messung der Stärke der Muskelkontrakturentwicklung nach in-vitro Exposition mit Halothan (Ellis et al., 1971; Steinfath et al., 2002) oder Koffein (Kalow et al., 1970;

Steinfath et al., 2002). Dabei wurden unterschiedliche Konzentrationen der Testsubstanz ermittelt, bei denen eine Kontraktur ausgelöst wurde. Bei Entwicklung von pathologischen Muskelkontrakturen wird die Diagnose MHS gestellt, fehlende oder nicht ausreichende Kontrakturen führen zur Diagnose MHN (Wappler, 2001). Standardisierte Protokolle für die in vitro-Kontrakturtestung wurden 1984 durch die European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) und 1989 durch die North American Malignant Hyperthermia Group (Larach, 1989) erstellt und in die klinische Diagnostik eingeführt.

2.2.3 Epidemiologie

Die Maligne Hyperthermie kann sich bei allen Menschenrassen und in jeder Altersgruppe manifestieren, wobei jedoch eine Prädominanz des männlichen Geschlechts und des kindlichen bzw. jugendlichen Alters erkennbar ist (Steinfath & Wappler, 2000). Die Inzidenz MH-disponierter Patienten in der Gesamtbevölkerung ist bis heute nicht exakt ermittelt. Aufgrund der Problematik der MH-Evaluation, kommt es zu stark divergierenden Häufigkeitsangaben in der Literatur. Diese erklären sich aus der Verschiedenartigkeit der untersuchten Patientenpopulationen, den bevorzugten Narkoseformen, vor allem aber aus dem Fehlen einheitlicher Kriterien für die klinische Diagnose der MH (Steinfath et al., 2002).

In Nordamerika und Europa wird die Inzidenz von MH-Krisen bei Allgemeinanästhesien mit 1:15000 bei Kindern und 1:50000-1:150000 bei Erwachsenen angegeben (Wappler, 2001). Die Häufigkeit in England wird mit 1:50000-1:75000 beziffert (Ball & Johnson, 1993; Steinfath et al., 2002). Die Verwendung bekannter Triggersubstanzen, wie volatile Inhalationsanästhetika oder Succinylcholin ergab eine Inzidenz des MH-Syndroms von 1:84000 bzw. 1:62000 (Wappler, 2001). Für Deutschland errechnet sich aus den derzeitig vorliegenden Daten eine Inzidenz der MH-Veranlagung von mindestens 1:60000-1:80000 (Hartung et al., 1998). Geschätzt liegt die Inzidenz bei etwa 1:10000-20000 (Fiege & Wappler, 2003).

2.2.4 Pathophysiologie

Der genaue Mechanismus und genetische Defekt der MH konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Nach derzeitigem Forschungsstand kann davon ausgegangen werden, dass der MH eine Dysregulation der intrazellulären Kalziumhomöostase zugrunde liegt (Steinfath et al., 2002; Wappler, 2001). Dabei wird eine durch Trigger ausgelöste Fehlregulation mit hohen myoplasmatischen Kalziumkonzentrationen als gemeinsames, grundlegendes Ereignis der MH-Krisen angenommen (Gronert et al., 2000, Wappler, 2001). Zellen haben eine große extrazelluläre und eine begrenzte intrazelluläre Kalziumquelle im Sarkoplasmatischen Retikulum (SR) (Berridge, 1994). Zugang zum extrazellulären Kalzium besteht durch spannungs- und rezeptorabhängige Ionenkanäle. Die intrazelluläre Kalziumfreisetzung wird durch Dihydropyridin-, Ryanodin- und 1,4,5 IP_3–Rezeptoren reguliert (Berridge, 2005; Pessah et al., 1996). Bei der MH scheint vor allem eine Fehlregulation der Kalziumfreisetzung aus dem SR eine wichtige Rolle zu spielen. Untersuchungen zur Pathophysiologie der MH konzentrieren sich daher auf dieses Zellorganell (López et al., 1992; Mickelson & Louis, 1996).

In der ruhenden Muskelzelle liegt die zytoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration im nanomolaren, im Sarkolemm im millimolaren Bereich. Dieses Konzentrationsgefälle wird durch ATP-abhängige Ca^{2+}-Pumpen aufrechterhalten. Infolge einer Erregung der Skelettmuskelzellen durch ein Aktionspotential kommt es zur Aktivierung der im Transversaltubulussystem lokalisierten Dihydropyridin-Rezeptoren (DHPR). Diese erfahren eine Konformationsänderung und bewirken dadurch einen langsamen Ca^{2+}-Einstrom aus den terminalen Zisternen des Sarkolemm in das Zytoplasma, sowie eine Ryanodin-Rezeptor vermittelte Ca^{2+}-Freisetzung aus dem SR (Berridge, 2005; Mickelson & Louis, 1996; Pessah et al. 1996). Dort steuert Ca^{2+} als Kofaktor verschiedene Stoffwechselprozesse, vor allem aber die sich aus der Interaktion der kontraktilen Elemente Aktin und Myosin ergebende Muskelkontraktion. Der Rücktransport des Ca^{2+} aus dem Myoplasma erfolgt durch eine ATP-abhängige Ca^{2+}-Pumpe und führt zur Relaxation des Muskels (Roewer, 1991; Steinfath et al., 2002).

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass die Funktion des Ryanodin-Rezeptors bei MH-disponierten Menschen und Schweinen verändert ist (Mickelson & Louis, 1996; Wappler, 2001). So konnte nachgewiesen werden, das bei MH-Disposition eine geringere zytoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration zur Aktivierung des Ryanodin-Rezeptors notwendig ist (Nelson, 1983; Wappler, 2001). Dieser Effekt geht mit einer gesteigerten Affinität von spezifischen Liganden am Ryanodin-Rezeptor einher und vermittelt durch eine verlängerte Öffnungsphase eine vermehrte Ca^{2+}-Freisetzung aus dem SR ins Zytoplasma (Fill et al., 1990; Nelson et al., 1991). Hieraus resultiert neben einer längeren und verstärkten Interaktion der kontraktilen Elemente der Skelettmuskulatur auch eine stärkere Aktivierung der Ca^{2+}-abhängigen Stoffwechselleistungen (Fiege & Wappler, 2003) (Abb.2). Beides verursacht einen Hypermetabolismus mit Anstieg der Kohlendioxid- und Laktatkonzentration sowie eine Wärmeentwicklung und führt schließlich zu den daraus resultierenden MH-typischen Symptomen wie Hyperkapnie, Fieber und Azidose. Durch den Hypermetabolismus kommt es zur inadäquaten Sauerstoffversorgung der Zelle mit daraus folgender ATP-Verarmung. Laktatazidose und zunehmende Ca^{2+}-Akkumulation in den Mitochondrien wirken zytotoxisch, was sich durch eine zunehmende Membranpermeabilität mit Verlust der Zellintegrität äußert. Ohne therapeutische Maßnahmen führt dies zum irreversiblen Zelluntergang (Roewer, 1991; Steinfath et al., 2002).

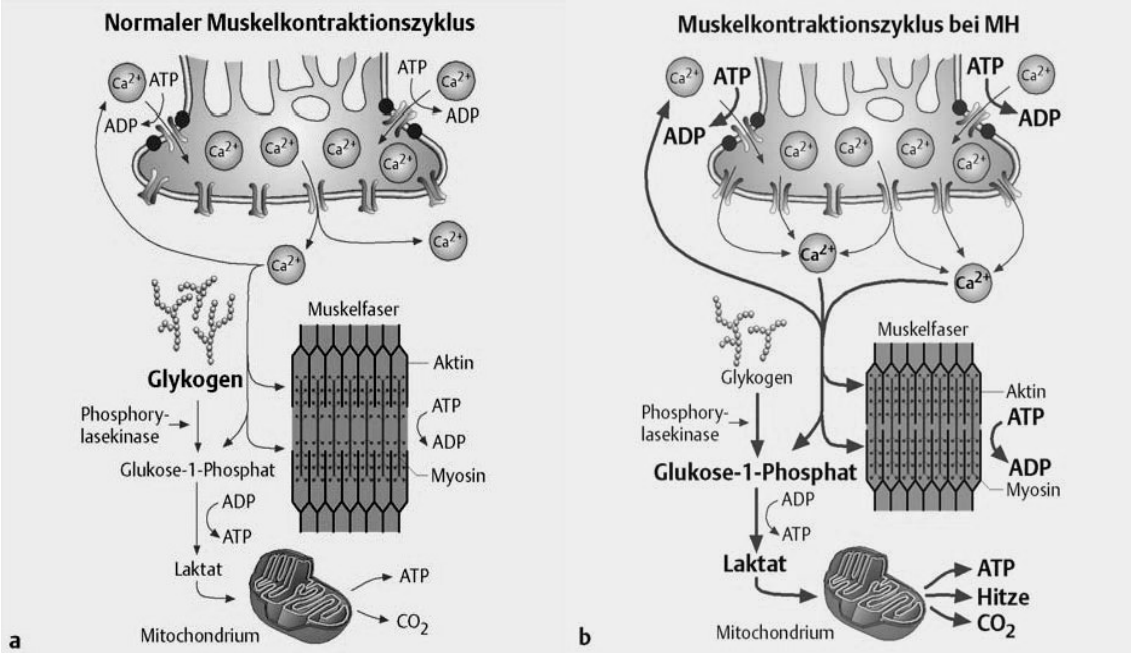

Abbildung 2: Schematische Darstellung der intrazellulären Kalziumregulation im normalen (a) und maligne Hyperthermie (MH) disponierten (b) Skelettmuskel. (Modifiziert nach (Steinfath et al., 2002), für Details siehe Text)

Neben der Fehlregulation der Ca^{2+}-Freisetzung über den Ryanodin-Rezeptor wurden Veränderungen bei einer Vielzahl von intrazellulären „Second-Messenger"-Systemen nachgewiesen, welche an der Regulation der zytoplasmatischen Kalziumkonzentration beteiligt sind (Fiege & Wappler, 2003). Eine Funktionsänderung des Ryanodin-Rezeptorkomplexes der Skelettmuskulatur und eine daraus resultierende Fehlregulation der intrazellulären Kalziumhomöostase mit erhöhten myoplasmatischen Kalziumkonzentrationen wurde für die „second-messenger" cAMP (cyclisches Aminophosphat) und 1,4,5-IP_3 (1,4,5-Inositoltriphosphat) nachgewiesen. Es wurden erhöhte cAMP-und 1,4,5-IP_3-Konzentrationen bei porcinen und humanen MHS-Muskelpräparaten im Vergleich zu MHN-Muskelpräparaten gemessen (Berridge, 1993; Scholz et al., 1993; Stanec & Stefano, 1984).

Eine weitere pathophysiologische Rolle bei der Entwicklung der MH wird dem Serotonin-System zugeschrieben (Wappler et al., 2001a).

Die Applikation von Halothan sowie $Serotonin_2$-Rezeptoragonisten führte bei Schweinen mit MH-Disposition zur Entwicklung einer MH-Episode mit

klassischen MH-Symptomen wie Anstieg von Muskeltonus, Plasmalaktat, venösen pCO_2 und Körpertemperatur. Zudem wurde ein Anstieg des freien physiologisch aktiven Serotonins im Plasma nachgewiesen (Gerdes et al., 1992; Wappler, 2001). Durch Prämedikation mit den spezifischen Serotonin$_2$-Antagonisten Ritanserin und Ketanserin konnte diese MH-Krise verhindert oder zumindest abgeschwächt werden (Löscher et al., 1990; Wappler et al., 2001a). Bei in-vitro Untersuchungen am isolierten humanen Skelettmuskel löste der Serotonin$_2$-Rezeptoragonist 1-(2,5-Dimethoxy-4-Iodophenyl)-2-Aminopropan (DOI) starke Kontrakturen an MHS-Muskelpräparaten aus (Wappler et al., 1996b), welche sowohl mit Ritanserin (Wappler et al., 1997a; Wappler et al., 1999b) als auch durch das spezifische MH-Therapeutikum Dantrolen antagonisiert werden konnten (Wappler et al., 1997).

Diese Befunde unterstützen die These, dass das serotonerge System an der Entwicklung einer MH-Krise beteiligt ist.

2.2.5 Klinik und Therapie

Die Symptomatik der malignen Hyperthermie ist in ihrer klinischen Ausprägung sehr variabel. Dabei reicht ihr Erscheinungsbild von der klassischen fulminanten Krise über abortive Verlaufsformen bis hin zu ungeklärten perioperativen Todesfällen bzw. Herzstillständen (Gronert et al., 2000; Fiege & Wappler, 2003). Derzeit ist letztlich unklar, in welchem Maße individuelle Eigenschaften (Alter, Empfindlichkeitsgrad, etc.) und Triggereigenschaften an der Auslösung des variablen klinischen Bildes der MH beteiligt sind. Die Leitsymptome der MH (Ellis et al., 1990; Fiege & Wappler, 2003) sind mehrfach beschrieben worden, jedoch sind nicht alle MH-spezifisch (Tab.3).

Die folgende Aufzählung soll einen Überblick über Früh-und Spätsymptome sowie Laborbefunde bei einer fulminanten MH-Krise geben (Urwyler & Hartung, 1994).

Frühsymptome:

- ***Kardial:*** Tachykardie, supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, Extrasystolen und/oder Herzstillstand treten in über 80 % der MH-Fälle auf. Sie sind aber differentialdiagnostisch vieldeutig und werden daher oft erst retrospektiv richtig eingeordnet (Roewer, 1991; Wappler, 2001).
- ***Pulmonal:*** Eine ansteigende CO_2-Produktion führt bei kontrolliert beatmeten Patienten zu einer Hyperkapnie, ein sensitives und spezifisches Frühzeichen der MH (Baudendistel et al., 1984; Steinfath et al., 2002). Auffällig ist auch die bei spontan atmenden bzw. nicht-relaxierten Patienten auftretende Hyperventilation.
- ***„Trismus“:*** Ein durch Succinylcholinexposition auftretender Masseterspasmus oder „Trismus“ (unvollständige Relaxation der Kiefermuskulatur) von länger als 90 Sekunden kann Hinweis auf eine MH sein und stellt ein weiteres wichtiges Frühzeichen der MH-Episode dar (Fiege & Wappler, 2003; Leary & Ellis, 1990).
- ***Muskelrigor:*** Ein generalisierter Muskelrigor tritt im Verlauf der MH-Krise häufig auf, ist jedoch nicht obligat (Steinfath et al., 2002).
- ***Flush:*** Das Hautkolorit imponiert zunächst als stark gerötet (Flush) und fleckig als Folge einer massiven Katecholaminausschüttung und geht sekundär sehr rasch in eine Zyanose als Zeichen der Hypoxämie über (Urwyler & Hartung, 1994).
- ***Zyanose*** und ***Schweißbildung*** kommen ebenfalls als erste unspezifische Symptome einer sich entwickelnden MH-Krise vor (Roewer, 1991).

Werden die Frühzeichen nicht erkannt oder differentialdiagnostisch fehlgedeutet, schreitet der hypermetabole Status voran.

Spätsymptome:

- ***Hypoxämie:*** Ein stark erhöhter Sauerstoffverbrauch sowie ein Abfall der Sauerstoffsättigung führen bei krisenhaftem Verlauf zu einer Hypoxämie (Gronert et al., 2000).

- ***Hyperthermie***: Die Hyperthermie entwickelt sich meist langsam und ist immer ein Spätsymptom. Zudem kann sie variabel ausgeprägt sein und ist selbst bei fulminant verlaufenden Krisen nicht regelhaft nachweisbar. Der Temperaturanstieg kann sehr rasch mit 1°C-Intervallen innerhalb von 5 Minuten erfolgen. Diese Steilheit des Anstieges ist äußerst signifikant und wichtiger für die Differentialdiagnose zu werten als ein aktueller Temperaturwert (Gronert et al., 2000; Urwyler & Hartung, 1994).

- ***Weitere Komplikationen:*** Hirnödem, Verbrauchskoagulopathie, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, komplexe Arrhythmien und schwerwiegende pulmonale Störungen.

Die Letalität des Syndroms beträgt unbehandelt zwischen 70 und 80%, der Tod tritt in der Regel in Form einer Hyposystolie bzw. Asystolie ein (Gerbershagen et al., 2003; Steinfath et al., 2002).

Laborbefunde:

Eine MH-Krise ist gekennzeichnet durch einen rapiden Anstieg des aeroben und anaeroben Stoffwechsels, welcher zu einer erhöhten Produktion von Wärme, Laktat und Kohlendioxid führt. Daraus entwickelt sich im Verlauf rasch eine metabolische und respiratorische Azidose (Wappler, 2001). Permeabilitätsstörungen verursachen innerhalb kürzester Zeit eine Hyperkaliämie und Hyperkalziämie. Die Rhabdomyolyse ist ein Zeichen für die Schwere der MH-Krise. Das Ausmaß der MH-Krise kann am Creatinphosphokinase- (CK) und Myoglobinämieverlauf gemessen werden (Urwyler & Hartung, 1994). Ein Anstieg der Transaminasen im Serum kann ebenfalls verzeichnet werden (Fiege & Wappler, 2003; Steinfath et al., 2002).

Tabelle 3: Überblick über die wichtigsten klinischen Früh-und Spätsymptome sowie laborchemische Parameter der malignen Hyperthermie (modifiziert nach (Gronert et al., 2000)

Klinische Symptome:	**Laborbefunde:**
Früh:	
Muskelrigor/Masseterspasmus	Hyperkapnie
Tachykardie/Arrhythmie	Hyperkalziämie
Blutdruckinstabilität	Hyperkaliämie
	metabolische und respiratorische
Hyperventilation/Tachypnoe*	Azidose
Flush/Zyanose	erhöhte Laktatwerte
Schwitzen	erhöhte CK-Werte
	erhöhte Transaminasen
Spät:	Myoglobinurie/-ämie
Hypoxämie	
Hyperthermie	
sekundäre Schäden:	
DIC (disseminierte intravasale Gerinnung)	
zerebrale Schäden (Krampfanfälle)	
Hirnödem	
Rhabdomyolyse	
Nierenversagen	
Skelettmuskeldestruktion	
Herzkreislaufversagen	
* bei Patienten mit Spontanatmung	

Die abortive Verlaufsform der MH beschreibt eine klinische Situation, die mit oder ohne Masseterspasmus weitere Symptome einer möglichen MH-Triggerung erkennen lässt: metabole Azidose, deutlicher CK-Anstieg im Verlauf, Arrhythmien, Tachykardien (Urwyler & Hartung, 1994). Die typischen klinischen MH-Symptome der fulminanten Form können milder ausgeprägt sein bzw. fehlen (Ellis et al., 1990; Hackl et al., 1990). Daher werden abortive MH-Verläufe häufig auch nicht als solche erkannt und müssen differentialdiagnostisch von einer Vielzahl anderer hypermetaboler oder auch respiratorischer Zustände unterschiedlicher Genese, wie thyreotoxischer Krisen, Phäochromozytom, flache Anästhesieführung, Porphyrie, akute Histaminausschüttung, Hypovolämie und Hypoxie (Bronchospasmus,

Lungenembolie) und malignes neuroleptisches Syndrom abgegrenzt werden (Ranklev-Twetman, 1990; Urwyler & Hartung, 1994).

Aufgrund unspezifischer Symptome im MH-Erscheinungsbild kann die Früherkennung einer MH-Krise schwierig sein. Wird jedoch die Verdachtsdiagnose MH gestellt, muss die Therapie unverzüglich eingeleitet und konsequent durchgeführt werden (Steinfath et al., 2002).

An erster Stelle steht die sofortige Beendigung der Zufuhr von MH-Triggersubstanzen (Sevofluran, Desfluran, Isofluran, Enfluran, Halothan, Succinylcholin). Zur Sicherstellung einer triggerfreien Narkose wird der Narkoseverdampfer entfernt. Die kontrollierte Beatmung wird zur Aufrechterhaltung bzw. Normalisierung der Sauerstoffsättigung mit reinem Sauerstoff und einem Frischgasfluss von mindestens 10 l/min fortgeführt. Normwerte der endtidalen Kohlendioxidkonzentration werden durch Hyperventilation (ca. 3-4fache Erhöhung des Atemminutenvolumens) erreicht. Die Narkose wird mit Opiaten, Sedativa sowie ausschließlich nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien fortgeführt. Zur Sicherstellung der Diagnose einer MH-Krise müssen Blutproben entnommen werden (zentralvenöse Blutgasanalyse, Elektrolyte, Creatinkinase, Transaminasen, Laktat und Myoglobin). Die symptomatische Behandlung besteht hauptsächlich aus Oberflächenkühlung, der Korrektur der metabolischen Azidose mit Natriumbikarbonat, der Therapie der Hyperkaliämie mittels forcierter Diurese sowie der Gabe von Antiarrhythmika.

Tab. 4 gibt einen detaillierten Überblick über die einzelnen therapeutischen Maßnahmen bei Verdacht auf MH.

Tabelle 4: Therapeutische Maßnahmen bei Verdacht auf MH entsprechend der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (modifiziert nach (Wappler et al., 2002/3)

- Beendigung der Zufuhr von Triggersubstanzen
- Narkosegasverdampfer entfernen
- Frischgaszufluss von 10l/min.
- Sauerstofffraktion auf 1,0 stellen
- 3-4faches Erhöhen des Atemminutenvolumens
- Umstellung auf triggerfreie Narkose
- Schnellstmögliche Applikation von Dantrolen zu Bolus von 2,5 $mg*kg^{-1}$, Repetition bis klinischer Therapieerfolg zu verzeichnen ist, anschließend 10 $mg*kg^{-1}$ Dantrolen als kontinuierliche Infusion über 24h
- Möglichst rasches Beenden des chirurgischen Eingriffes

- *Ggf. Symptomatische Therapie:*

- Azidoseausgleich mit Natriumhydrogenkarbonat
- Antiarrhythmische Therapie mit ß- Blockern, evtl. Lidocain
- Elektrolytausgleich, Volumenzufuhr, forcierte Diurese
- Kühlung
- Postanästhesiologisch: Intensivmedizinische Überwachung

Die entscheidende Therapieempfehlung für die erfolgreiche Behandlung einer MH-Krise stützt sich jedoch wesentlich auf die schnellstmögliche intravenöse Applikation von Dantrolen. Initial wird Dantrolen als Bolus in einer Dosierung von zunächst 2,5 $mg*kg^{-1}$ appliziert (Kolb et al., 1982; Wappler et al., 2002/3). Diese Dosierung muß bis zum Sistieren der hypermetabolen Stoffwechsellage und aller MH-Symptome ggf. mehrmals und in 5-minütigen Abständen wiederholt werden. Bei erfolgloser Therapie mit Dantrolen in der Dosis >20 $mg*kg^{-1}$ ist die MH als Diagnose fraglich. Einer erfolgreichen Primärtherapie folgt eine kontinuierliche intravenöse Injektion von 10 $mg*kg^{-1}$ Dantrolen über 24h unter intensivmedizinischer Überwachung (Gerbershagen et al., 2003).

Dantrolen ist ein direkt wirkendes Muskelrelaxanz aus der Gruppe der Hydantoinderivate. Es verhindert die Freisetzung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum durch unspezifische Hemmung des Ryanodin-Rezeptors bzw. spezifisch über eine Dantrolenbindungsstelle am SR. Dabei wird die Ca^{2+}-Wiederaufnahme in die intrazellulären Speicher nicht beeinflusst. Die muskelrelaxierende Wirkung kommt durch Senkung der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration in Ruhe zustande (Krause et al., 2004; Parness & Palnitkar, 1995).

Durch die Einführung von Dantrolen im Jahre 1979 (Harrison, 1975) ergab sich erstmals eine spezifische Therapiemöglichkeit der MH, mit welcher die Zahl der Todesfälle von 70-80% in unbehandelten Fällen auf unter 10 % gesenkt werden konnte (Gerbershagen et al., 2003; Steinfath et al., 2002).

2.2.6 Genetik

MHS-Schweine entwickeln nach Exposition mit Halothan in über 95% der Fälle eine MH-Krise (Webb, 1980), beim Menschen ist die Wahrscheinlichkeit wesentlich geringer. Ursächlich hierfür könnte ein unterschiedlicher Vererbungsmodus der MH zwischen Mensch und Schwein sein.

Der MH beim Schwein liegt ein genetischer Defekt auf dem Chromosom 6 zugrunde, welcher autosomal–rezessiv vererbt wird (Ball & Johnson, 1993; Harbitz et al., 1990). Während beim Schwein nur eine einzige Punktmutation auf dem Ryanodin-Rezeptorgen (C1843-T) für das „porcine stress syndrome“ bzw. die MH verantwortlich gemacht wird (Ball & Johnson, 1993), präsentiert sich bei der menschlichen MH ein autosomal-dominanter Erbgang mit einer enormen genetischen Heterogenität (Wappler, 2001). Die korrespondierende Punktmutation im menschlichen Ryanodinrezeptor (C1840-T) liegt auf Chromosom 19 (Gillard et al., 1991). Diese wurde jedoch bisher nur in 2-7% der untersuchten Familien nachgewiesen und stellt damit kein spezifisches genetisches Charakteristikum für die MH beim Menschen dar (Fletcher et al., 1995; Steinfath et al., 1995, Wappler, 2001). Neben dieser Mutation sind bislang über 30 verschiedene Mutationen im Ryanodinrezeptorgen der

Skelettmuskulatur (RYR-1) bei MH-disponierten Patienten bekannt, die allerdings z.T. nur in einzelnen Familien oder mit einer jeweiligen Häufigkeit von um die 5% nachgewiesen wurden (Lynch et al., 1997; Phillips et al., 1994; Quane et al., 1997; Zhang et al., 1993).

2.2.7 Trigger

Die MH wird durch bestimmte Triggersubstanzen ausgelöst. Heute gilt als gesichert, das alle volatilen Inhalationsanästhetika (Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran und Desfluran) und depolarisierenden Muskelrelaxantien vom Typ des Succinylcholins zu den potentiellen MH-Triggersubstanzen zählen (Ellis et al., 1971; Gronert et al., 2000; Steinfath et al., 2002; Shulman et al., 1981; Wedel et al., 1993; Wedel et al., 1991).

Die Stoffklasse der Cresole erlangte in den letzten Jahren zunehmend an Interesse in der MH-Forschung. Cresole sind potente Aktivatoren der Ca^{2+}-Freisetzung aus dem SR über den Ryanodin-Rezeptor (Fiege & Wappler, 2003). Studien zufolge löst 4-Chloro-m-Cresol (4-CmC) in Muskeln von MHS-Schweinen Kontrakturen aus (Wappler et al., 1999a). Eine in-vivo Triggerpotenz von 4-CmC für die MH bei MHS-Schweinen konnte 1999 ebenfalls nachgewiesen werden (Iaizzo et al., 1999; Wappler et al., 1999a). In weiteren Untersuchungen führte die Gabe von 4-CmC auch bei humanen MHS-Muskelpräparaten zu Kontrakturen (Anetseder et al., 2000; Wappler et al., 1997b). Im Tierversuch war die Auslösung einer MH-Krise jedoch nur bei Gabe sehr hoher Dosen von Cresolen möglich. Der Konservierungsstoff Chlorocresol ist in einer Vielzahl von Arzneimitteln wie zum Beispiel Insulin-, Hormon- und Heparinpräparaten enthalten. Die Menge an Cresolen in diesen Präparaten ist jedoch ausgesprochen gering. Es bleibt daher ungeklärt, welche Cresol-haltigen Medikamente aufgrund eines hohen Gefahrenpotentials für MH-disponierte Individuen kontraindiziert sind (Fiege & Wappler, 2003).

Grundsätzlich werden Faktoren wie physischer und psychischer Stress für die Entstehung des MH-Krankheitsbildes mitverantwortlich gemacht. MH-disponierte Schweine reagieren bei Stress mit analogen Symptomen wie bei

der MH („*porcine stress syndrom*“) (Steinfath et al., 2002). Diese Beobachtung führte zu der Annahme dass psychischer Stress sowie körperliche Belastung in Verbindung mit erhöhter Umgebungstemperatur auch bei MH-disponierten Menschen eine MH-Episode triggern können („*human stress syndrom“)* (Wingard, 1974; Wappler, 2001). So konnte bei 10 von 12 Patientien, die nach starker physicher Belastung eine Rhabdomyolyse und zum Teil MH-typische Symptome entwickelt hatten, eine MH-Disposition nachgewiesen werden (Wappler et al., 2001b). Diese sowie neuere Kasuistiken unterstützen die These von einem sog. „Human Stress Syndrom“ (Fiege & Wappler, 2003; Wappler et al., 2001a).

Aufgrund der komplexen Pathomechanismen der MH muß angenommen werden, dass es weitere Triggersubstanzen und -faktoren gibt.

2.3 MDMA und Maligne Hyperthermie

Mit dem steigenden Ecstasy-Konsum häufen sich Kasuistiken über schwere Ecstasy-Intoxikationen. Das klinische Erscheinungsbild einer Ecstasy-Intoxikation ist vielfältig und uneinheitlich. Bei Betrachtung der Symptomatik fallen jedoch starke Ähnlichkeiten zu einer MH-Krise auf (Tab.5). Aufgrund dieser klinischen Hinweise wurde mehrfach ein Zusammenhang zwischen der MDMA-induzierten Hyperthermie und der klassischen MH vermutet.

Tabelle 5: Vergleich der klinischen Symptome von Maligner Hyperthermie und Ecstasy-Intoxikation (modifiziert nach (Wappler et al., 2001a)

Symptome	Maligne Hyperthermie	Ecstasy-Intoxikation
Fieber	+++	++
Tachykardie/Tachypnoe	+++	+++
Hyperventilation	+++	++
Rhabdomyolyse	+++	++
Myoklonie	—	(+)
Hyperreflexie	—	—
Muskelrigidität	+++	+++
CK	+++	+++
Zittern	—	+++
Bewusstseinsstörungen	(+)	+++
Verhaltensstörungen	(+)	++

Eine Gemeinsamkeit im Therapieansatz unterstützt diese Vermutung. Das MH-spezifische Antidot Dantrolen konnte in der Mehrzahl der Fälle erfolgreich zur Therapie der MDMA-induzierten Hyperthermie eingesetzt werden (Gerbershagen et al., 2003; Krause et al., 2004).

Die biochemische Abnormalität der MH beruht auf einer erhöhten Konzentration an Ca^{2+}-Ionen im Myoplasma. In Studien wurde beobachtet, dass Ecstasy

ebenfalls die humane myoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration erhöht. Die maligne Hyperthermie und die Ecstasy-induzierte Hyperthermie könnten somit durch den gleichen peripheren Wirkmechanismus ausgelöst werden. Dieser Mechanismus führt zu einem Anstieg des muskulären Metabolismus, einer gesteigerten Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und exzessivem Anstieg der myoplasmatischen Kalziumkonzentration, einer Aktivierung der Myosin-ATPase sowie einer gesteigerten Wärmeproduktion (Denborough & Hopkinson, 1997). Diese Gemeinsamkeit im peripheren Wirkmechanismus wird durch die erfolgreiche Therapie der klassischen MH und der MDMA-induzierten Hyperthermie mit dem peripher wirksamen Antidot Dantrolen unterstützt. Dantrolen senkt dabei effektiv die myoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration (Gerbershagen et al., 2003).

Darüber hinaus gibt es deutliche Hinweise über die Beteiligung des zentralen Nervensystems. Der Neurotransmitter Serotonin spielt in der Pathophysiologie der MH sowie im Wirkmechanismus von Ecstasy eine wichtige Rolle (Jessica et al., 2004, Wappler et al., 2001a).

Eine in-vivo Studie wies einen Anstieg des freien physiologisch aktiven Serotonins im Plasma entsprechend dem Anstieg von Muskeltonus, Plasmalaktat, venösen pCO_2 und Körpertemperatur während einer Halothan-induzierten MH-Episode beim Schwein nach. Die Entwicklung einer Halothan-induzierten MH beim Schwein konnte durch die Vorbehandlung mit einem spezifischen Serotonin$_2$-Antagonisten wie Ketanserin verhindert werden (Gerdes et al., 1992; Wappler et al., 2001a) .

Weiterhin konnte nach Gabe von Serotonin$_2$-Rezeptoragonisten bei Schweinen mit MH-Disposition eine MH-Krise ausgelöst werden. Mittels Prämedikation mit den spezifischen Serotonin$_2$-Antagonisten Ritanserin und Ketanserin konnte diese verhindert oder zumindest abgeschwächt werden. Die vorliegenden Untersuchungen bestärken somit die Annahme einer Beteiligung des Serotoninsystems bei der MH (Löscher et al., 1990; Wappler et al., 2001a).

Hypertherme Reaktionen sind nach Gabe von Medikamenten beobachtet worden, die die zentralnervösen Konzentrationen von Serotonin erhöhen (Nimmo et al., 1993). Zu diesen gehören u.a. Fluoxetin (neues nicht-trizyklische

Antidepressivum) als sogenannter selektiver Uptake-Inhibitor und Inhibitoren der Monoaminooxidase (Jessica et al., 2004; Nimmo et al., 1993; Schmidt et al., 1990). Die psychotrope Droge Lysergsäure-diäthylamid („LSD“), ein gemischter $Serotonin_1$ und $Serotonin_2$ Rezeptoragonist, wurde ebenfalls als Trigger einer MH bei MH-suszeptiblen Schweinen beschrieben (Löscher et al., 1990).

Bei in-vitro Untersuchungen am isolierten humanen Skelettmuskel löste der $Serotonin_2$-Rezeptoragonist 1-(2,5-Dimethoxy-4-Iodophenyl)-2-Aminopropan (DOI) starke Kontrakturen an MHS-Muskelpräparaten aus, jedoch nur schwache an MHN-Präparaten (Wappler et al., 1996b). Die Serotonin-induzierten Kontrakturen an Muskelpräparaten von MHS-Patienten liessen sich sowohl durch $Serotonin_2$-Rezeptorantagonisten wie Ritanserin als auch durch das spezifische MH-Therapeutikum Dantrolen antagonisieren (Wappler et al., 1999b; Wappler et al., 1997a).

Im Wirkmechanismus von Ecstasy kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung und gleichzeitig zu einer verminderten Wiederaufnahme von Serotonin (Dinse, 1997). Aufgrund dieser zentralnervösen serotonergen Überstimulation kommt Ecstasy als eine weitere Triggersubstanz der MH in Frage.

Die Ursache für die durch Ecstasy-Konsum ausgelöste Hyperthermie ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Tierexperimentelle Untersuchungen der letzten Jahre unterstützen die Vermutung, dass es durch Gabe von Ecstasy zu Störungen der Serotoninfunktion und somit zu Veränderungen der Thermoregulation kommen kann (Kunitz et al., 2003; Screaton et al., 1992). Neben der direkten Beeinflussung thermoregulatorischer Mechanismen über zentral serotonerge Synapsen bzw. einem Ungleichgewicht des dopaminergen und serotonergen Systems ist der „physische Stress“ zu berücksichtigen (Dinse, 1997; Nimmo et al., 1993; Wappler 2001; Wappler et al., 1996a). Die Ecstasy-induzierte Hyperthermie wird häufig in Verbindung mit ungenügender Flüssigkeitsaufnahme bei gesteigerter körperlicher Aktivität und hoher Umgebungstemperatur beobachtet. (Henry et al., 1992). Dies läßt an das „Human Stress Syndrom“ der MH erinnern, bei welchem es aufgrund dieser Umweltfaktoren zum Auslösen einer MH-Episode bei MH-disponierten Menschen kommen kann (Wappler, 2001; Wingard, 1974).

In-vitro Untersuchungen zufolge konnte eine direkte Wirkung von Ecstasy am humanen Skelettmuskel nachgewiesen werden. Dabei konnte gezeigt werden, das bei MHS-Muskelpräparaten Koffein-induzierte Kontrakturen bei deutlich niedrigeren Koffein-Konzentrationen auftraten, wenn zuvor dem Muskel Ecstasy zugeführt wurde (Klingler et al., 2000). Bei der alleinigen Gabe von Ecstasy kam es bei MHS-Muskeln zu einer ausgeprägten Kontrakturentwicklung, wohingegen bei MHN-Muskeln keine Kontraktur auslösbar war (Heffron et al., 2000). Das Kontrakturverhalten war vergleichbar wie nach Gabe von bekannten Triggersubstanzen der MH, bei welchen MHS-Muskeln niedrigere Konzentrationen der Substanz zur Kontrakturentwicklung benötigen als MHN-Muskeln.

Aufgrund der aufgeführten in-vivo und in-vitro Ergebnisse kann spekuliert werden, dass Ecstasy eine MH-Krise bei MH-disponierten Individuen auslösen kann.

3 Material und Methode

3.1 Tierexperimentelle Untersuchungen

3.1.1 Versuchstiere

Die Versuche wurden an genetisch determinierten MH-suszeptiblen Schweinen durchgeführt, da das Schwein als Versuchstier in der MH-Forschung ein seit 1966 etabliertes Modell darstellt. Mit Genehmigung durch die Tierschutzkommission wurden 6 Schweine mit genetisch reinrassiger MH-Disposition (MHS) sowie 6 Schweine ohne MH-Disposition (MHN) von der Versuchsstation Thalhausen (Technische Universität München) bezogen. Bei Versuchsdurchführung betrug das Körpergewicht der MHS-Tiere 14-22 kg (Alter 2-3 Monate), das der MHN-Tiere 19-21 kg (Alter 2-3 Monate). Die tierexperimentellen Untersuchungen und notwendigen Vorbereitungen wurden in den Räumlichkeiten der Versuchstierhaltung des UKE (Leiter: Dr. med. vet. Dimigen) durchgeführt. Nach Lieferung und bis zum Beginn der Untersuchungen wurden die Tiere unter standardisierten Bedingungen von Mitarbeitern der Versuchstierhaltung betreut, wobei zwölf Stunden vor Versuchsbeginn eine Nahrungskarenz mit Aqua ad libitum eingehalten wurde.

3.1.2 Versuchsdurchführung

Zu Beginn der tierexperimentellen Untersuchungen wurde die Narkose durch die intramuskuläre Gabe von 10 $mg*kg^{-1}$ Ketamin (Ketavet®, Pharmacia & Upjohn, Erlangen) eingeleitet. Nach 2-5 Minuten war bei den Tieren unter erhaltener Spontanatmung eine ausreichende Hypnose und Analgesie eingetreten. Für die weitere Präparation wurden die Tiere auf dem OP-Tisch in Rückenlage gebracht und ein EKG abgeleitet. Gleichzeitig wurde den Tieren über eine Maske 100% Sauerstoff angeboten sowie ein peripherer Venenzugang über eine Ohrvene angelegt. Nach weiterer Narkosevertiefung

durch intravenöse Applikation von 10 µg*kg^{-1} Fentanyl (Fentanyl - Janssen®, Janssen-Cilag, Neuss) und 10 mg*kg^{-1} Propofol (Disoprivan® 2%, Astra-Zeneca, Plankstadt) wurden die Tiere tracheotomiert und mittels blockbarem Endotrachealtubus intubiert. Die korrekte Lage des Tubus wurde mittels Auskultation beider Lungenflügel überprüft. Die kontrollierte Beatmung erfolgte mit einem Luft/Sauerstoff-Gemisch (FiO_2 0,4), einem Tidalvolumen (V_t) von 10 ml*kg^{-1} und einer Beatmungsfrequenz von 14-18/min (Narkosespirometer, Draeger, Lübeck). Die Allgemeinanästhesie wurde im weiteren Verlauf durch die kontinuierliche intravenöse Infusion von 50 µg*kg^{-1*}h^{-1} Fentanyl und 10 mg*kg^{-1*}h^{-1} Propofol aufrechterhalten. Es wurden keine Muskelrelaxanzien verabreicht. Physiologische Flüssigkeitsverluste wurden durch intravenöse Infusion einer bilanzierten Elektrolytlösung (Ringerlösung, 5-10 ml*kg^{-1*}h^{-1}) ausgeglichen.

In die V. jugularis interna wurde durch offene Präparation ein Drei-Lumen-Katheter zur kontinuierlichen Messung des zentralen Venendrucks (distales Lumen), zur Entnahme von Blutproben (mediales Lumen) sowie zur Applikation von Medikamenten und der Prüfsubstanz MDMA (proximales Lumen) gelegt. Ebenfalls durch offene Präparation erfolgte eine intraarterielle Katheterisierung der A. femoralis zur Entnahme von Blutproben für die Blutgasanalysen. Nach arterieller Kanülierung der A. femoralis der Gegenseite wurde über einen speziellen Monitor (PiCCO®, Pulsion Medical Systems, München) mittels Thermodilution und Pulswellenanalyse das Herzzeitvolumen, der invasive arterielle Blutdruck sowie die Körpertemperatur kontinuierlich gemessen. Während des gesamten Versuches wurde zusätzlich kontinuierlich die rektale Körpertemperatur gemessen. In Abb.3 ist der experimentelle Versuchsaufbau dargestellt.

Nach Einleitung der Narkose, Abschluss der Präparation und Katheterisierungen wurden in regelmäßigen Abständen Blutgasanalysen (pCO_2, pO_2, art./ven. SaO_2, SBC, pH) mittels eines Blutgasanalysators durchgeführt (Blutgasanalysator ABL625, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) sowie die Kalium-und Laktatkonzentrationen bestimmt. Abweichungen dieser Parameter wurden vor Versuchsbeginn korrigiert. Die Beatmungsfrequenz wurde so gewählt, dass die zentralvenös gemessene CO_2-Konzentration bis zum

Versuchsbeginn 44±2 mmHg betrug. Die Körpertemperatur wurde bei 38,5±0,3°C mittels einer Wärmedecke konstant gehalten. Sobald ein „steady state“ für mindestens 30 Minuten erreicht wurde, wurde der Ausgangsstatus für die Versuche erhoben.

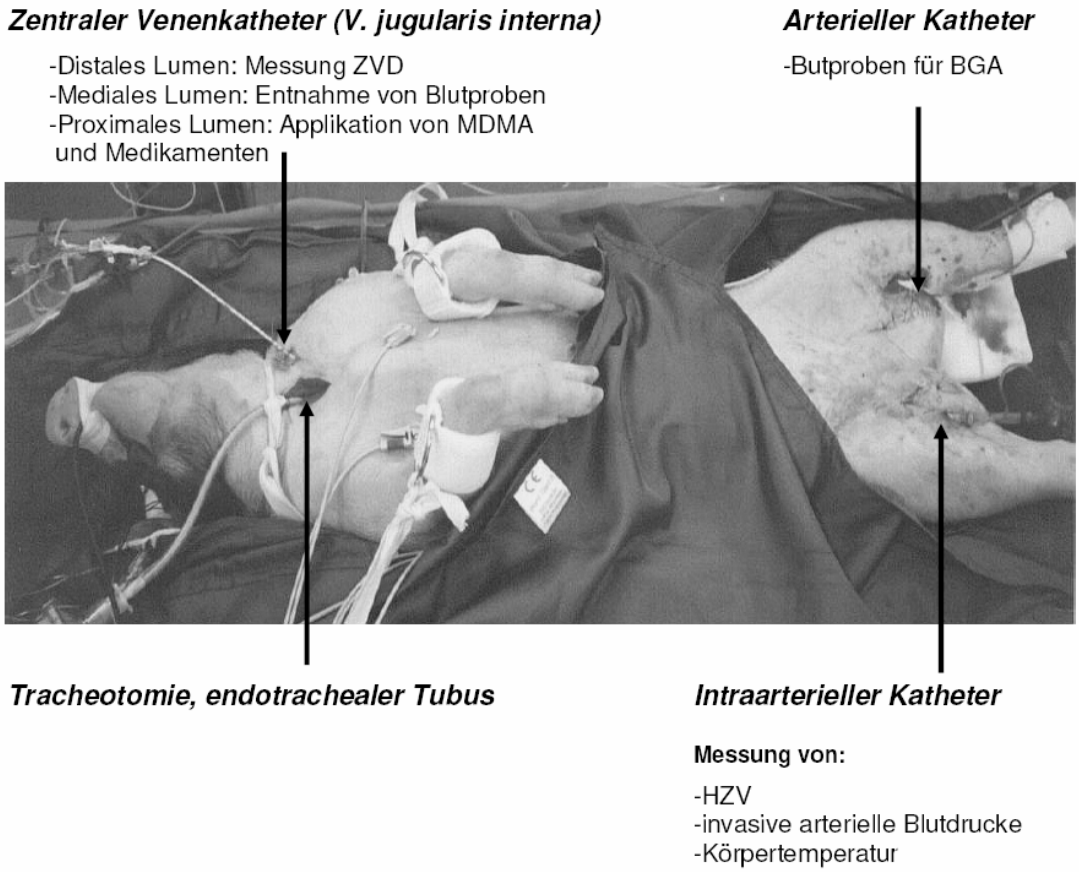

Abbildung 3: Überblick über den experimentellen Versuchsaufbau

3.1.3 In-vivo Experimente

3.1.3.1 Maligne Hyperthermie-Induktion mit MDMA

Das MDMA (3,4-Methylendioxymethamphetamin, Sigma-Aldrich Taukirchen) wurde für die intravenöse Applikation in isotonischer Kochsalzlösung gelöst. Nach Festlegung des Ausgangsstatus wurde zu Versuchsbeginn zunächst eine Dosis von 0,5 $mg*kg^{-1}$ MDMA intravenös injiziert. In Anlehnung an klinische Kriterien für die MH-Krise beim Menschen sowie an Vorversuchen, wurde die Entwicklung einer MH während dieser Versuche wie folgt definiert:

- **venöser $pCO_2 \geq 75$ mmHg**
- **venöser pH ≤ 7,20**
- **Körpertemperatur ≥ 2°C**

Für die Feststellung einer MH mussten dabei mindestens 2 der 3 Indikatoren gleichzeitig erfüllt werden. Die Beobachtungszeit betrug mindestens 20 Minuten.

Sofern die Tiere über einen Beobachtungszeitraum von 20 Minuten keine MH entwickelten, erfolgten weitere Injektionen von MDMA alle 20 Minuten in ansteigenden Dosierungen (1-2-4-8 und 12 $mg*kg^{-1}$) stets unter Beobachtung der MH-typischen Kriterien.

In 5-minütigen Abständen wurden Werte für das Herzzeitvolumen, die Herzfrequenz, den mittleren arteriellen Blutdruck, den zentralvenösem Druck und den endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruck kontinuierlich erfasst. Weiterhin wurden alle 5 Minuten arterielle und zentralvenöse Blutproben entnommen und für die Messung der venösen und arteriellen Blutgase (SaO_2, pO_2, pCO_2) der Säure-Base-Parameter (pH, Standardbikarbonat), der Serumelektrolytkonzentrationen (Natrium, Kalium) sowie des Laktatspiegels verwendet. Vor jeder MDMA-Gabe sowie 20 Minuten nach der Gabe der letzten Dosis wurden Blutproben entnommen, in denen die Konzentrationen von

MDMA und des aktiven Metaboliten MDA (3,4-Methylendioxyamphetamin) gaschromatographisch (Institut für Rechtsmedizin des UKE) bestimmt wurden.

In Abb. 4 ist der Versuchsablauf schematisch dargestellt.

3.1.3.2 Schematische Darstellung des Versuchs

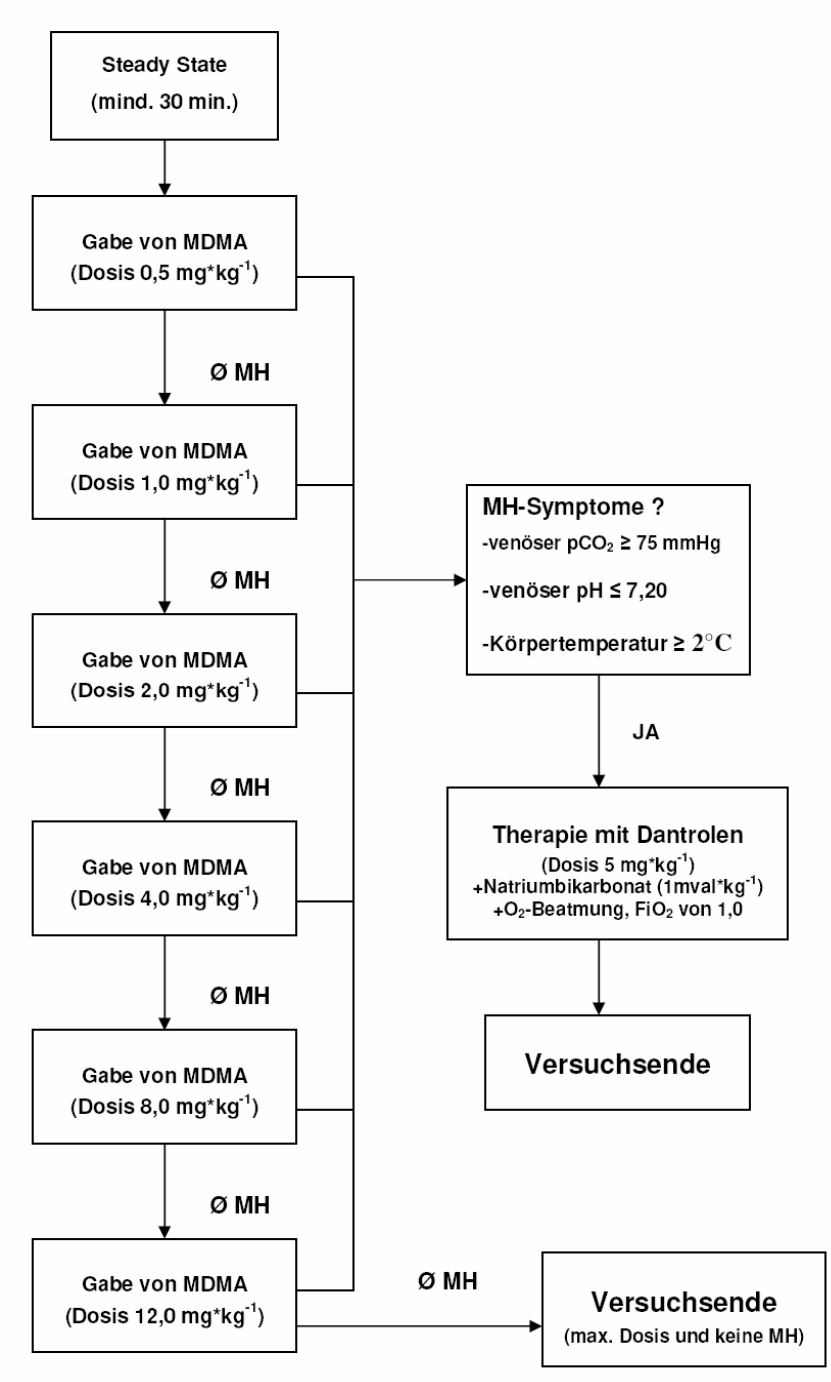

Abbildung 4: Schematische Darstellung des Ablaufs des in-vivo Versuchs

3.1.3.3 Therapie der MDMA-iduzierten MH-Episode mit Dantrolen

Im Falle einer Entstehung einer MH gemäß den oben definierten Kriterien wurde die weitere MDMA-Zufuhr beendet und unter weiterhin kontinuierlicher Überwachung ein Therapieversuch durch intravenöse Gabe von Dantrolen durchgeführt. Dabei wurde Dantrolen in einer Dosis von 5 $mg*kg^{-1}$ verabreicht. Als weitere therapeutische Maßnahmen wurde Natriumbikarbonat in einer Menge von 1 $mval*kg^{-1}$ intravenös injiziert sowie das Atemminutenvolumen verdoppelt und die Beatmung mit einem FiO_2 von 1,0 weitergeführt.

Während der gesamten Versuchsdauer wurde die Datenerhebung und Dokumentation unverändert fortgesetzt. Die Beobachtungszeit betrug mindestens 40 Minuten.

3.1.3.4 Versuchsende

Das Versuchsende wurde wie folgt definiert:

a) MH-Krise und Dantrolen-Therapie bis Normalisierung der MH-Kriterien.

b) Applikation der max. MDMA-Dosis von 12 $mg*kg^{-1}$, nach 20 Minuten Beobachtungszeit hatte sich keine MH-Krise entwickelt.

Nach Versuchsende wurden die Tiere durch 10%ige Magnesiumchloridlösung getötet und anschließend durch die Versuchstierhaltung des UKE entsorgt.

3.2 Statistische Auswertung

Die Daten der Versuche sind, sofern nicht anders angezeigt, als Mediane und Variationsbreiten angegeben. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) für Messwertwiederholung hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs. Der Gruppenvergleich erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test. Bei Vorliegen signifikanter Unterschiede wurde der post-hoc Test nach Scheffé durchgeführt. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Maligne Hyperthermie-Induktion mit MDMA

Die Untersuchungen zur Maligne-Hyperthermie-Induktion mit MDMA wurden bei insgesamt 6 MHS-und 6 MHN-Tieren durchgeführt. Von den 6 untersuchten MHS-Schweinen wurde ein Schwein aufgrund einer möglichen fehlerhaften Medikamentengabe von der Auswertung ausgeschlossen. Die Ausgangswerte aller gemessenen Parameter zeigten nach der Stabilisierungsphase keine Unterschiede zwischen den MHS- und MHN-Gruppen. Bis zu einer Gesamtdosis von 2 $mg*kg^{-1}$ MDMA zeigten sich keine Veränderungen der gemessenen Parameter in beiden Gruppen. Die Gabe von 4 $mg*kg^{-1}$ MDMA führte im Vergleich zum Ausgangsstatus zu geringen Veränderungen der Parameter sowohl bei den MHS- als auch bei den MHN-Schweinen mit dem Hinweis auf die Entstehung einer hypermetabolen Stoffwechselentgleisung. Die Werte lagen dabei unterhalb der Werte MH-typischer Symptome ($pCO_2 \geq 75$ mmHg, pH ≤ 7,2, Temperaturanstieg ≥ 2°C). Die Bolusgabe von 8 $mg*kg^{-1}$ MDMA löste bei allen MHS-Schweinen die Entwicklung eines MH-Syndroms aus. Dabei wurden mindestens zwei der drei definierten MH-Kriterien ($pCO_2 \geq 75$ mmHg, pH ≤ 7,2, Temperaturanstieg ≥ 2°C) von allen MHS-Tieren erreicht. Auch andere typische Symptome einer MH-Krise, wie Muskelzittern und Muskelrigidität konnten bei allen MHS-Schweinen nach der 8 $mg*kg^{-1}$ MDMA-Dosis beobachtet werden (Abb.5). Aufgrund der Entwicklung einer MH-Episode nach oben definierten Kriterien wurde keine weitere MDMA-Gabe bei der MHS-Gruppe durchgeführt.

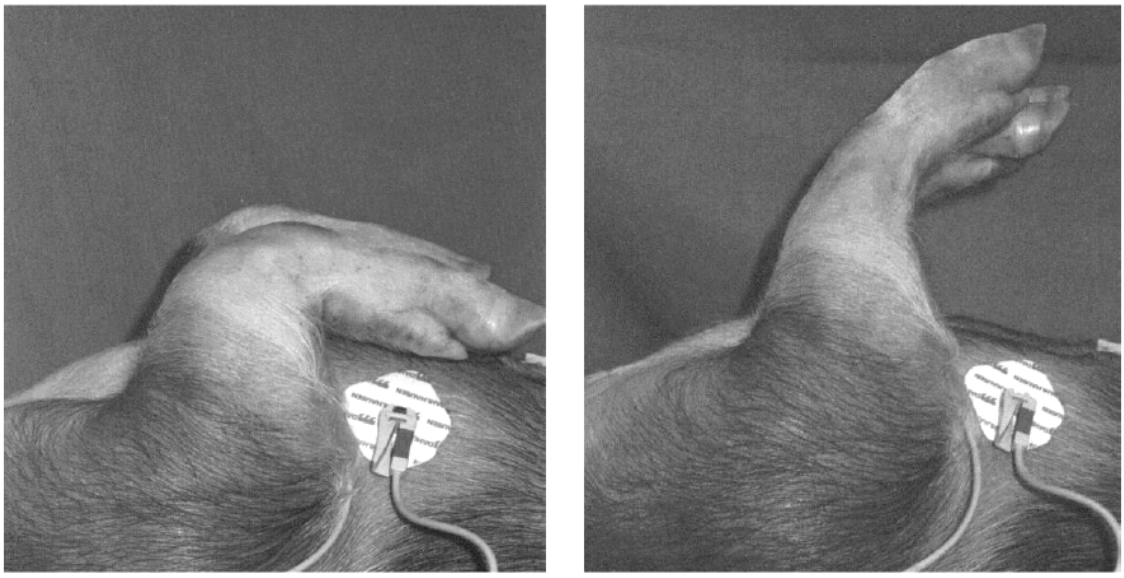

Abbildung 5: Vorderlauf eines MHS-Schweines vor MDMA-Gabe (links) und nach Gabe der 8mg*kg^{-1} MDMA-Dosis (rechts). Die rechte Abbildung zeigt eine ausgeprägte Muskelrigidität

Bei den MHN-Schweinen führte die Ecstasy-Gabe ebenfalls zu einer hypermetabolischen Stoffwechselentgleisung, jedoch konnte selbst nach Applikation von 12 mg*kg^{-1} MDMA bei keinem der MHN-Tiere eine MH-Krise nach definierten Kriterien beobachtet werden.

Die Einleitung der Therapie der MDMA-induzierten MH führte bei den MHS-Tieren zu einem raschen Rückgang der MH-typischen Symptome.

4.1.1 Zentralvenöser CO_2-Partialdruck

Die Ausgangswerte des zentralvenösen pCO_2 waren nach der Stabilisierungsphase in beiden Gruppen vergleichbar. Der pCO_2–Wert der MHS- und MHN-Gruppe betrug 44,4 mmHg (42,4-45,9 mmHg) bzw. 44,6 mmHg (41,5-47,9 mmHg). Bei der Gabe von 0,5, 1 und 2 $mg*kg^{-1}$ MDMA konnte zunächst ein stabiler Verlauf des pCO_2 sowohl bei den MHS- als auch bei den MHN-Tieren beobachtet werden.

Die Gabe von 4 $mg*kg^{-1}$ MDMA löste bei den MHS-Schweinen einen Anstieg des pCO_2 von initial 44,4 mmHg (42,4-45,9 mmHg) auf 51,9 mmHg (49,1-56,8 mmHg) aus. Der pCO_2 in der MHS-Gruppe stieg nach der Gabe der 8$mg*kg^{-1}$ MDMA-Dosis signifikant auf 79,2 mmHg (75,8-80,3mmHg) an. Damit war bei allen MHS-Tieren ein $pCO_2 \geq 75$ mmHg und somit ein MH-Kriterium nachweisbar.

Der pCO_2-Ausgangswert der MHN-Tiere von 44,6 mmHg (41,5-47,9 mmHg) stieg nach Gabe von 4 $mg*kg^{-1}$ MDMA auf 49,4 mmHg (45,7-56,5 mmHg), nach Gabe von 8 $mg*kg^{-1}$ MDMA auf 61,1 mmHg (56,3-68,1 mmHg) an. Weitere 20 Minuten später und nach der Dosierung von 12 $mg*kg^{-1}$ MDMA betrug der pCO_2-Wert in der MHN-Gruppe 62,4 mmHg (57,7-70,7 mmHg). Von keinem MHN-Tier wurde ein $pCO_2 \geq 75$ mmHg erreicht. Innerhalb der MHN-Gruppe kam es nach der Applikation von 8 $mg*kg^{-1}$ MDMA zu signifikanten Unterschieden im Vergleich zum Ausgangswert.

Über den Beobachtungszeitraum fanden sich für den pCO_2 signifikante Unterschiede zwischen der MHS- und der MHN-Gruppe ab einer Dosis von 8 $mg*kg^{-1}$ MDMA.

Tabelle 6: Anzahl der MHS- und MHN-Tiere, die das MH-Kriterium pCO_2 ≥ 75 mmHg bei unterschiedlicher MDMA-Dosis erreichen (n.b.=nicht bestimmt)

MDMA-Dosis	0,5 mg*kg^{-1}	1,0 mg*kg^{-1}	2,0 mg*kg^{-1}	4,0 mg*kg^{-1}	8,0 mg*kg^{-1}	12,0 mg*kg^{-1}
MHS	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	n.b.
NHN	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6

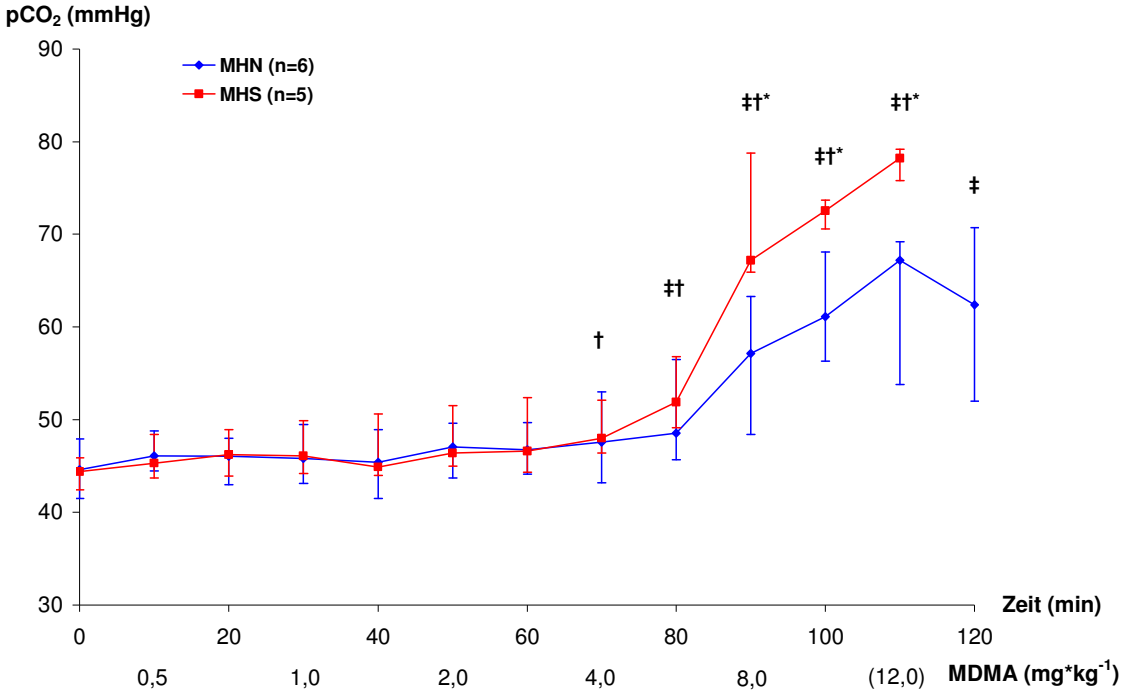

Abbildung 6: Zentralvenöser CO_2-Partialdruck von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 12mg*kg^{-1} MDMA wurde nur den MHN-Schweinen appliziert.
Median±Variationsbreiten. * p<0,05 MHS vs. MHN, † p<0,05 MHS vs. 0 Minuten, ‡ p<0,05 MHN vs. 0 Minuten.

4.1.2 Zentralvenöser pH-Wert

Der Ausgangswert des zentralvenösen pH-Wertes zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen und betrug für die MHS-Gruppe 7,44 (7,40-7,48), für die MHN-Gruppe 7,42 (7,38-7,44). MDMA in der Dosierung von 0,5, 1 und 2 mg*kg^{-1} führte zu keinen Veränderungen der pH-Werte in beiden Gruppen.

Die Dosis von 4 mg*kg^{-1} MDMA löste bei den MHS-Schweinen einen pH-Abfall auf 7,34 (7,28-7,40) aus. Nach der 8 mg*kg^{-1} MDMA-Dosis war dieser weiter auf 7,19 (7,15-7,23) gefallen. Dabei wurde von drei MHS-Tieren ein pH-Wert ≤ 7,20 erreicht. Signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppe wurden nach 4mg*kg^{-1} MDMA beobachtet.

Der pH-Wert der MHN-Tiere sank nach der 4 mg*kg^{-1} MDMA-Dosis auf 7,36 (7,33-7,39), nach 8 mg*kg^{-1} MDMA auf 7,27 (7,24-7,31). Der Endwert des pH-Wertes bei den MHN-Tieren betrug nach der Applikation der Höchstdosis von 12 mg*kg^{-1} MDMA 7,26 (7,22-7,29). Bei keinem Tier aus dieser Gruppe fiel der pH-Wert unter 7,20. Signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb der Gruppe wurden nach 4mg*kg^{-1} MDMA beobachtet.

Bezüglich des pH-Wertes fanden sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ab einer Dosierung von 8 mg*kg^{-1} MDMA.

Tabelle 7: Anzahl der MHS- und MHN-Tiere, die das MH-Kriterium pH ≤ 7,2 bei unterschiedlicher MDMA-Dosis erreichen (n.b.=nicht bestimmt)

MDMA-Dosis	0,5 mg*kg^{-1}	1,0 mg*kg^{-1}	2,0 mg*kg^{-1}	4,0 mg*kg^{-1}	8,0 mg*kg^{-1}	12,0 mg*kg^{-1}
MHS	**0/5**	**0/5**	**0/5**	**0/5**	**3/5**	**n.b.**
NHN	**0/6**	**0/6**	**0/6**	**0/6**	**0/6**	**0/6**

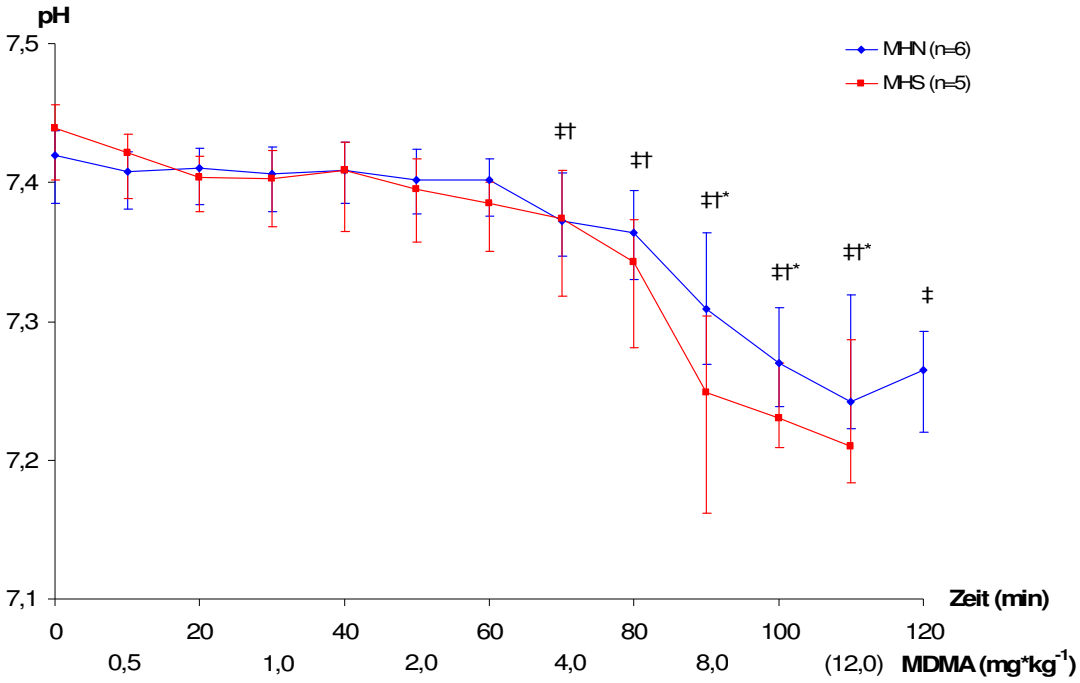

Abbildung 7: Zentralvenöser pH-Wert von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 12mg*kg^{-1} MDMA wurde nur den MHN-Schweinen appliziert.

Mediane±Variationsbreiten. * p<0,05 MHS vs. MHN, † p<0,05 MHS vs. 0 Minuten, ‡ p<0,05 MHN vs. 0 Minuten.

4.1.3 Intravasale Körpertemperatur

Der Ausgangswert der intravasalen Körpertemperatur der MHS-Schweine betrug 38,6 °C (38,4-38,9 °C) und war mit dem der MHN-Schweine von 38,5 °C (38,2-38,7 °C) vergleichbar.

Nach zunächst stabilem Verlauf kam es nach Gabe von 4 mg*kg^{-1} MDMA zu einem Anstieg der Körpertemperatur auf 39,2 °C (38,8-39,8 °C) in der MHS-Gruppe. Die Dosis von 8 mg*kg^{-1} MDMA führte zu einem raschen Anstieg der Körpertemperatur der MHS-Tiere auf 40,4 °C (39,6-41,2 °C). Bei drei MHS-Schweinen betrug der Anstieg der Körpertemperatur ≥ 2 °C.

In der MHN-Gruppe kam es nach der Dosis von 4 mg*kg^{-1} MDMA zu einem Anstieg der Körpertemperatur auf 38,7 °C (38,6-39,0 °C). Nach 8 mg*kg^{-1} MDMA betrug die Körpertemperatur 39,1 °C (38,8-39,6 °C), nach Gabe von 12 mg*kg^{-1} MDMA 39,8 °C (39,1-40,7 °C). Bei zwei MHN-Tieren wurde ein Anstieg der Körpertemperatur ≥ 2 °C beobachtet.

Signifikante Unterschiede sowohl innerhalb der Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert als auch zwischen den Gruppen wurden nach Applikation der 8mg*kg^{-1} MDMA Dosis verzeichnet.

Tabelle 8: Anzahl der MHS- und MHN-Tiere, die das MH-Kriterium Anstieg um ≥ 2 °C bei unterschiedlicher MDMA-Dosis erreichen (n.b=nicht bestimmt)

MDMA-Dosis	0,5 mg*kg^{-1}	1,0 mg*kg^{-1}	2,0 mg*kg^{-1}	4,0 mg*kg^{-1}	8,0 mg*kg^{-1}	12,0 mg*kg^{-1}
MHS	**0/5**	**0/5**	**0/5**	**0/5**	**3/5**	**n.b.**
MHN	**0/6**	**0/6**	**0/6**	**0/6**	**0/6**	**2/6**

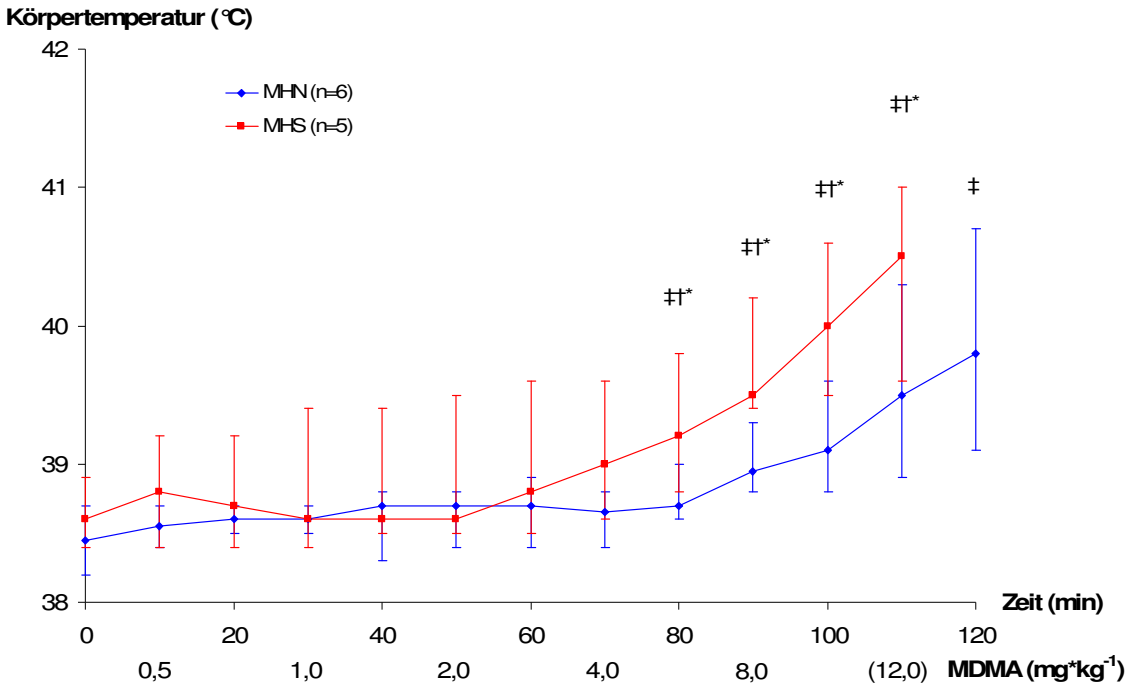

Abbildung 8: Intravasale Körpertemperatur von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 12mg*kg^{-1} MDMA wurde nur den MHN-Schweinen appliziert.
Mittelwerte±Variationsbreiten. * p<0,05 MHS vs. MHN, † p<0,05 MHS vs. 0 Minuten, ‡ p<0,05 MHN vs. 0 Minuten.

4.1.4 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz war nach Stabilisierungsphase in beiden Gruppen vergleichbar und betrug bei den MHS-Tieren 88 min^{-1} (67-106 min^{-1}), bei den MHN-Tieren 79 min^{-1} (58-106 min^{-1}). Nach Gabe der ersten Dosierungen von MDMA stieg die Herzfrequenz sowohl bei den MHS-Tieren als auch bei den MHN-Tieren stetig an.

Nach Gabe von 4 $mg*kg^{-1}$ MDMA war die Herzfrequenz in der MHS-Gruppe auf 180 min^{-1} (169-186 min^{-1}) angestiegen und verzeichnete einen weiteren Anstieg auf 215 min^{-1} (197-239 min^{-1}) nach Applikation von 8 $mg*kg^{-1}$ MDMA. Ab einer Dosierung von 4 $mg*kg^{-1}$ MDMA konnten signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert verzeichnet werden.

In der MHN-Gruppe führte die Gabe von 4 $mg*kg^{-1}$ MDMA zu einem Anstieg der Herzfrequenz auf 150 min^{-1} (121-200 min^{-1}). Nach Gabe von 8 $mg*kg^{-1}$ MDMA stieg die Herzfrequenz bei den MHN-Tieren weiter auf 175 min^{-1} (160-207 min^{-1}) an und erreichte nach der Höchstdosis von 12 $mg*kg^{-1}$ MDMA einen Wert von 182 min^{-1} (155-239 min^{-1}). Signifikante Unterschiede innerhalb der MHN-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert wurden ab der Dosis von 4 $mg*kg^{-1}$ MDMA beobachtet.

Die Herzfrequenz-Werte verzeichneten signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ab der Applikation von 8 $mg*kg^{-1}$ MDMA.

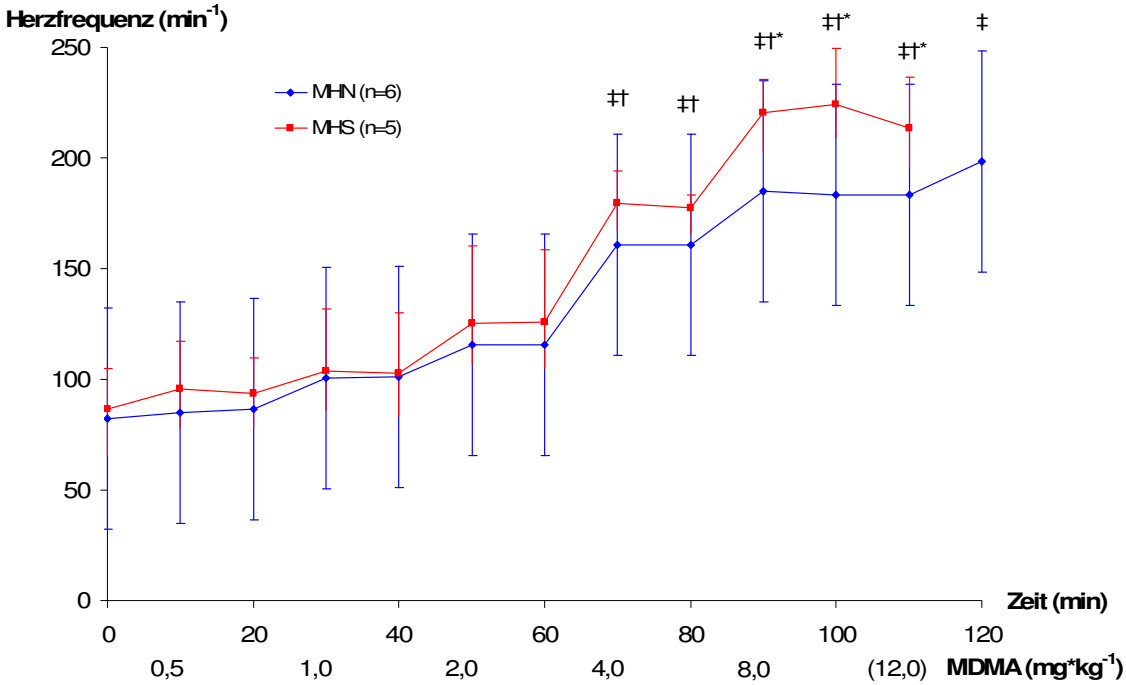

Abbildung 9: Herzfrequenz von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 12mg*kg^{-1} MDMA wurde nur den MHN-Schweinen appliziert.
Mittelwerte±Variationsbreiten. * p<0,05 MHS vs. MHN, † p<0,05 MHS vs. 0 Minuten, ‡ p<0,05 MHN vs. 0 Minuten.

4.1.5 Mittlerer arterieller Blutdruck

Die MAP-Werte mit 62 mmHg (49-71 mmHg) bzw. 58 mmHg (52-65 mmHg) in der MHS-bzw. MHN-Gruppe waren zu Versuchsbeginn vergleichbar.

Während der gesamten Beobachtungszeit kam es in der MHS-Gruppe zu keinen signifikanten Veränderungen des MAP im Vergleich zum Ausgangswert. So betrug der MAP-Wert bei den MHS-Schweinen nach der Gabe von 4 $mg*kg^{-1}$ MDMA 80 mmHg (55-89 mmHg), dieser verzeichnete jedoch wieder einen Abfall auf 71 mmHg (78-83 mmHg) nach der 8 $mg*kg^{-1}$ MDMA.

Bei den MHN-Tieren stieg der MAP nach Gabe von 4 $mg*kg^{-1}$ MDMA von initial 58 mmHg (52-65 mmHg) auf 85 mmHg (73-99 mmHg), nach 8 $mg*kg^{-1}$ MDMA auf 89 mmHg (75-107 mmHg). Nach MDMA-Applikation in einer Dosierung von 12 $mg*kg^{-1}$ betrug der MAP 93 mmHg (84-103 mmHg). Ab der Applikation von 4,0 $mg*kg^{-1}$ MDMA war der Anstieg des MAP innerhalb der MHN-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert signifikant.

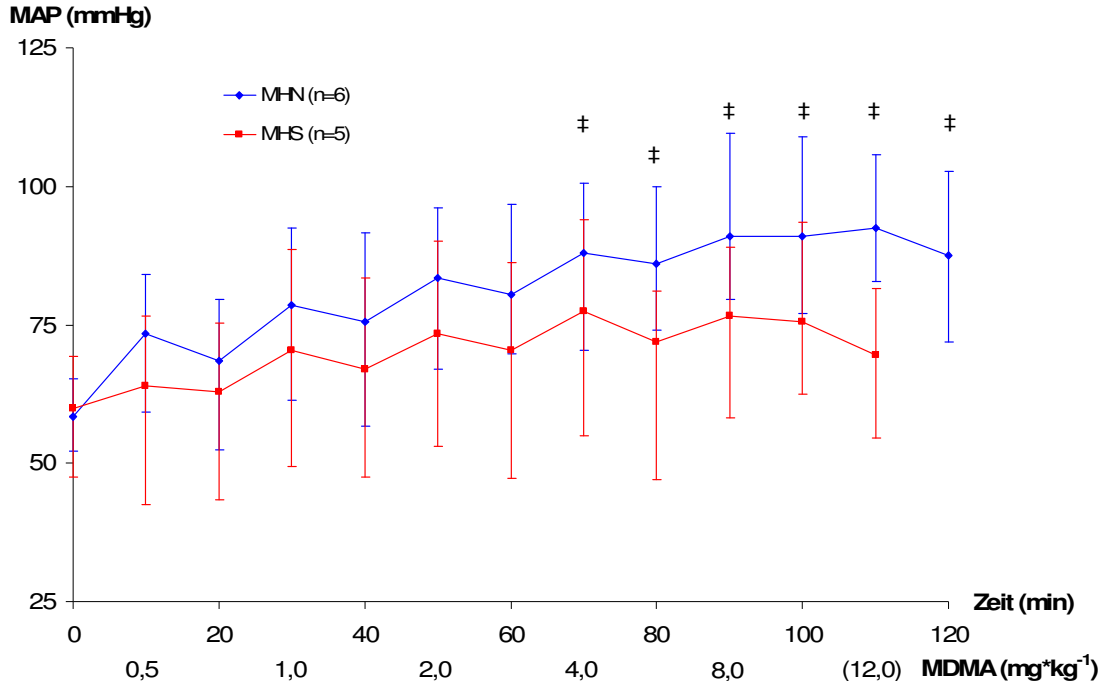

Abbildung 10: Mittlerer arterieller Blutdruck von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 12mg*kg^{-1} MDMA wurde nur den MHN-Schweinen appliziert.
Mediane±Variationsbreiten. ‡ $p<0,05$ MHN vs. 0 Minuten.

4.1.6 Laktat-Wert

Die Laktat-Werte vor Versuchsbeginn betrugen bei den MHS-Schweinen 0,8 mmol/l (0,5-2,1 mmol/l), bei den MHN-Schweinen 1,0 mmol/l (0,8-3,0 mmol/l). Am Versuchsende betrug der Laktat-Wert in der MHS-Gruppe 0,7 mmol/l (0,6-0,8 mmol/l), in der MHN- Gruppe 0,6 mmol/l (0,6-0,8 mmol/l).

Signifikante Änderungen in der Laktat-Konzentration wurden sowohl innerhalb als auch zwischen den Gruppen über den gesamten Versuchszeitraum nicht beobachtet.

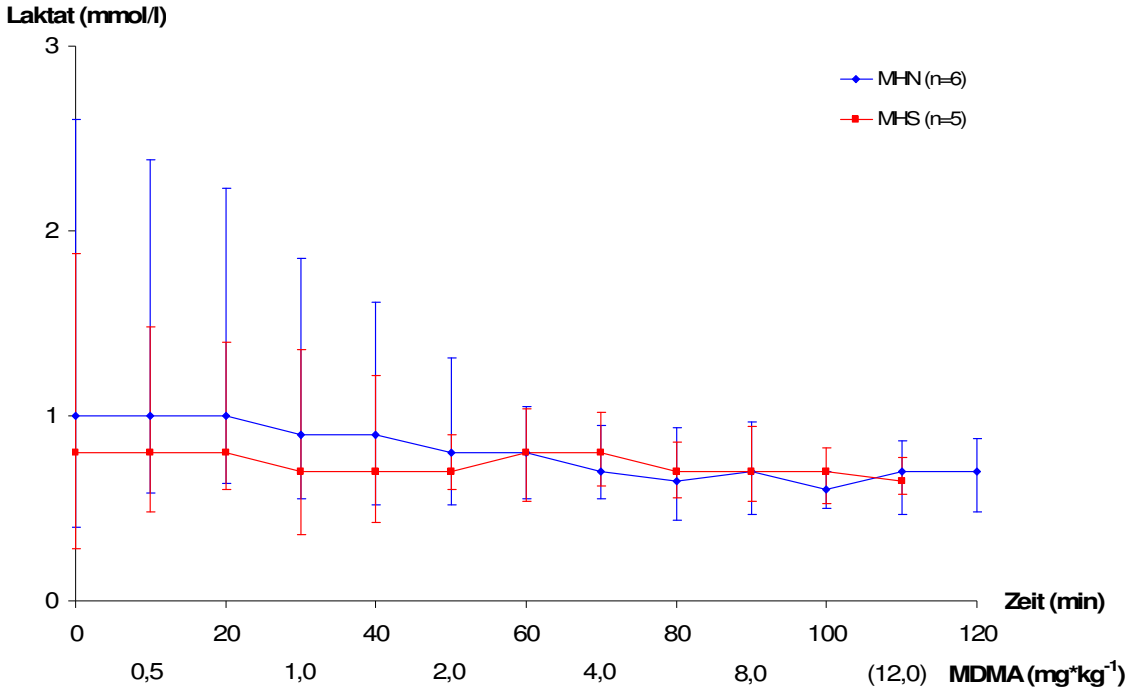

Abbildung 11: Laktat-Wert von MH-disponierten Schweinen (MHS) und Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 12 mg*kg^{-1} MDMA wurde nur den MHN-Schweinen appliziert.
Mediane±Variationsbreiten.

4.1.7 MDMA-Serumkonzentration

Die Serumkonzentrationen von MDMA und dem aktiven Metaboliten 3,4-Mehylendioxyamphetamin (MDA) waren zwischen den MHS-und MHN-Schweinen während der Versuchszeit vergleichbar.

Die Serumkonzentrationen, welche nach Gabe von 8mg*kg^{-1} MDMA eine MH-Krise bei den MHS-Schweinen auslösten, betrugen für MDMA 383 ng*ml^{-1} (236-485 ng*ml^{-1}), für MDA 83 ng*ml^{-1} (51-108 ng*ml^{-1}).

Bei den MHN-Tieren waren nach dieser MDMA-Dosis Serumkonzentrationen von MDMA 349 ng*ml^{-1} (297-471 ng*ml^{-1}), von MDA 74 ng*ml^{-1} (61-161 ng*ml^{-1}) nachweisbar. Nach der Applikation der Höchstdosis von12 mg*kg^{-1} MDMA bei den MHN-Tieren, wurde MDMA im Serum mit einer Konzentration von 1400 ng*ml^{-1} (1221-1442 ng*ml^{-1}) und MDA mit 439 ng*ml^{-1} (334-535 ng*ml^{-1}) gemessen.

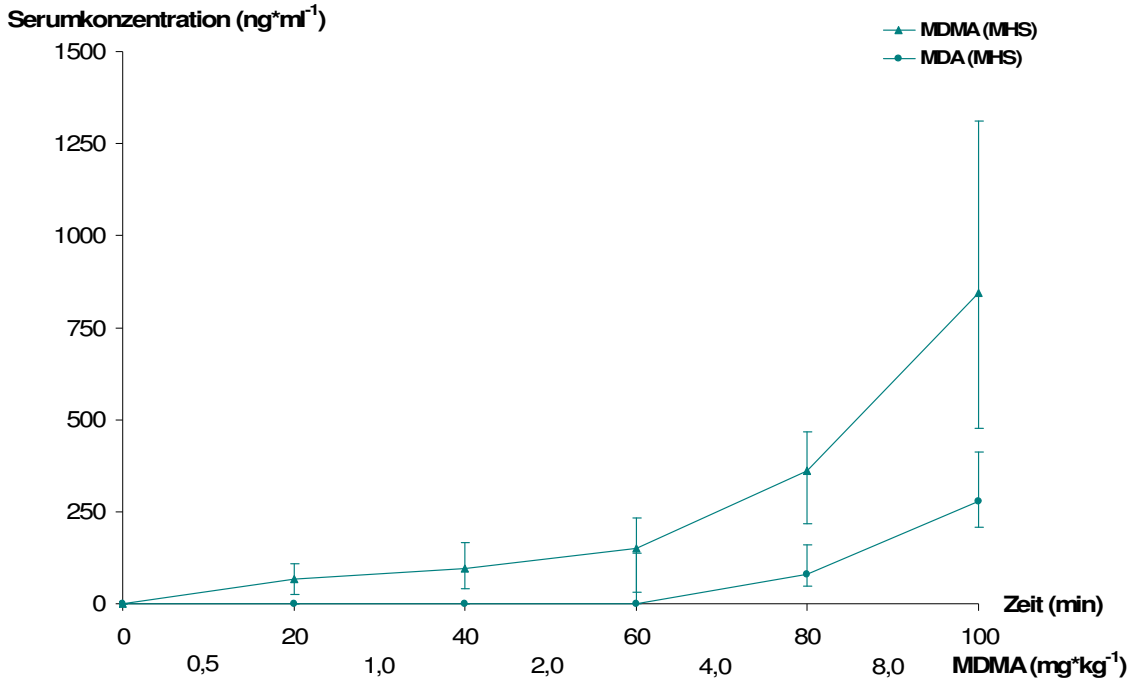

Abbildung 12: Serumkonzentrationen von MDMA und MDA von MH-disponierten Schweinen (MHS) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen.
Mediane±Variationsbreiten.

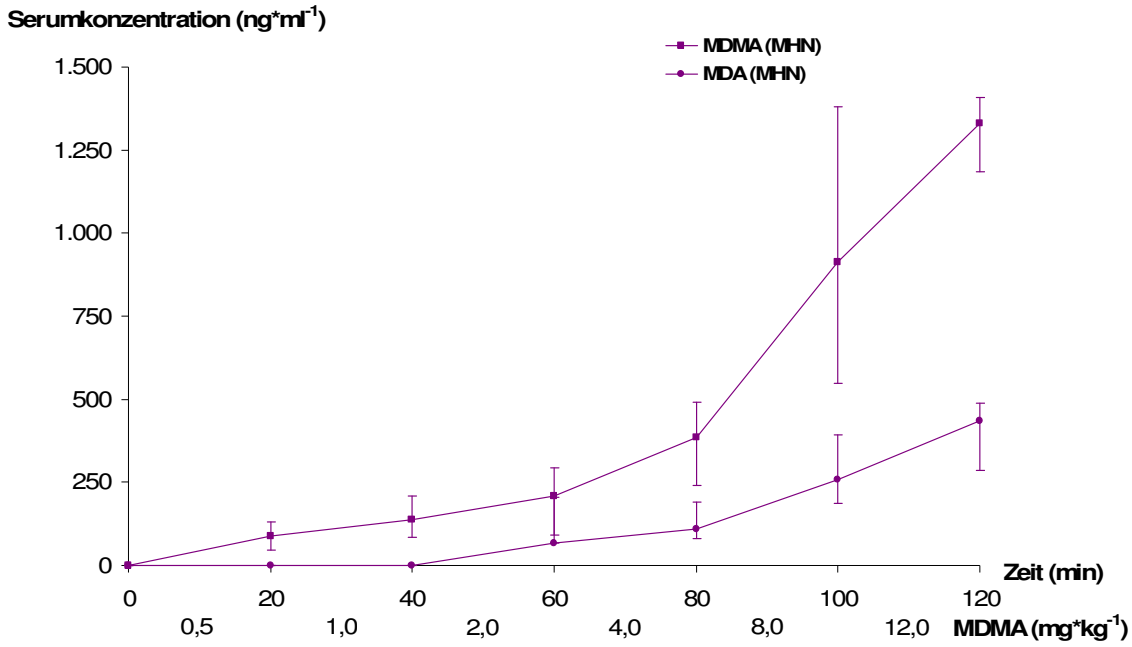

Abbildung 13: Serumkonzentrationen von MDMA und MDA von Schweinen ohne MH-Disposition (MHN) nach kumulativer Gabe ansteigender MDMA-Dosen. 12 mg*kg^{-1} MDMA wurde nur den MHN-Schweinen appliziert.
Mediane±Variationsbreiten.

4.1.8 Weitere Messparameter

Die Werte des zentralvenösen Druckes, des endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruckes, des Sauerstoffpartialdruckes sowie der Standardbikarbonat- und Kalium-Konzentration sind für die MHS-Gruppe in Tab. 9, für die MHN-Gruppe in Tab. 10 aufgeführt.

Tabelle 9: Weitere Versuchsparameter (Mediane und Variationsbreiten) bei 5 MHS-Schweinen nach Gabe von MDMA in ansteigender Konzentration

Zeit (min)		**20**	**40**	**60**	**80**	**100**	**120**
MDMA ($mg*kg^{-1}$)	**0**	**0,5**	**1**	**2**	**4**	**8**	**n.b.**
ZVD (mmHg)	**2** (1-4)	**4** (2-6)	**3** (1-6)	**2** (1-3)	**2** (0-3)	**3** (0-5)	**n.b.**
et CO_2 (mmHg)	**40,2** (37,0-45,0)	**42,0** (41,0-43,0)	**42,8** (41,0-45,0)	**45,6** (44,0-49,0)	**53,4** (50,0-58,0)	**75,3** (70,0-79,0)	**n.b.**
pO_2 (mmHg)	**42,0** (28,6-51,3)	**44,6** (30,8-52,9)	**48,0** (32,0-56,5)	**57,7** (39,5-72,7)	**64,6** (47,9-74,5)	**60,3** (42,5-75,0)	**n.b.**
SBC (mmol/l)	**28,9** (26,8-31,2)	**27,3** (26,4-28,5)	**27,9** (25,6-30,4)	**27,4** (25,4-29,7)	**26,4** (23,4-28,4)	**24,8** (23,0-25,9)	**n.b.**
Kalium (mmol/l)	**4,6** (4,6-4,7)	**4,5** (4,4-4,6)	**4,3** (4,2-4,5)	**4,4** (4,2-4,5)	**4,3** (4,0-4,6)	**4,5** (4,0-4,9)	**n.b.**

ZVD=Zentralvenöser Druck; pO_2=zentralvenöser O_2–Partialdruck; etCO_2=endtidale CO_2-Konzentration; SBC=Standard-Bicarbonat

Tabelle 10: Weitere Versuchsparameter (Mediane und Variationsbreiten) bei 6 MHN-Schweinen nach Gabe von MDMA in ansteigender Konzentrationen

Zeit (min)	**0**	**20**	**40**	**60**	**80**	**100**	**120**
MDMA ($mg*kg^{-1}$)	**0**	**0,5**	**1**	**2**	**4**	**8**	**12**
ZVD (mmHg)	**4** (1-10)	3 (0-7)	**3** (1-6)	**2** (0-8)	**4** (2-9)	**4** (2-9)	**3** (2-3)
et CO_2 (mmHg)	**37,5** (34,0-41,0)	**41,1** (39,0-45,0)	**42,5** (40,0-45,0)	**44,2** (40,0-47,0)	**48,8** (46,0-54,0)	**56,3** (49,0-65,0)	**62,7** (59,0-66,0)
pO_2 (mmHg)	**41,0** (37,6-49,4)	**46,9** (41,5-54,3)	**54,5** (50,1-62,9)	**57,7** (52,6-64,8)	**64,9** (56,5-75,0)	**62,6** (53,6-71,6)	**64,0** (57,8-71,0)
SBC (mmol/l)	**27,2** (26,5-28,5)	**27,3** (26,4-28,5)	**27,4** (26,7-28,5)	**27,4** (26,0-28,4)	**26,1** (23,9-27,1)	**24,7** (22,6-26,8)	**24,6** (23,3-25,9)
Kalium (mmol/l)	**4,4** (3,9-4,8)	**4,3** (4,0-4,6)	**4,2** (3,9-4,5)	**4,1** (3,9-4,4)	**4,1** (3,7-4,3)	**4,2** (3,8-4,6)	**4,4** (4,0-4,6)

ZVD=Zentralvenöser Druck; pO_2=zentralvenöser O_2–Partialdruck; etCO_2=endtidale CO_2-Konzentration; SBC=Standard-Bicarbonat

4.2 Therapie der Ecstasy-induzierten MH-Episode mit Dantrolen

Sobald es zu einer MH-Episode nach den oben definierten Kriterien in der MHS-Gruppe kam, wurde die weitere MDMA-Zufuhr sofort beendet und unter weiterhin kontinuierlicher Überwachung ein Therapieversuch eingeleitet. Die standardisierte Therapie der MDMA-induzierten MH, bestehend aus Dantrolen- und Natriumbikarbonat-Gabe sowie Hyperventilation und kontrollierter Beatmung mit reinem Sauerstoff führte zu einer raschen Besserung sowohl aller definierter MH-Kriterien (pCO_2, pH, °C) als auch der anderen typischen MH-Symptome (Muskelzittern und -rigidität).

4.2.1 Zentralvenöser CO_2-Partialdruck

Unmittelbar nach Beginn der Therapie kam es zu einem tendenziellen Absinken des zentralvenösen pCO_2. Etwa 15 Minuten nach Einleitung der Therapie mit Dantrolen konnte ein signifikantes Absinken des zentralvenösen pCO_2 von 79,2 mmHg (75,8-80,3 mmHg) auf 47,5 mmHg (39,6-54,4 mmHg) beobachtet werden.

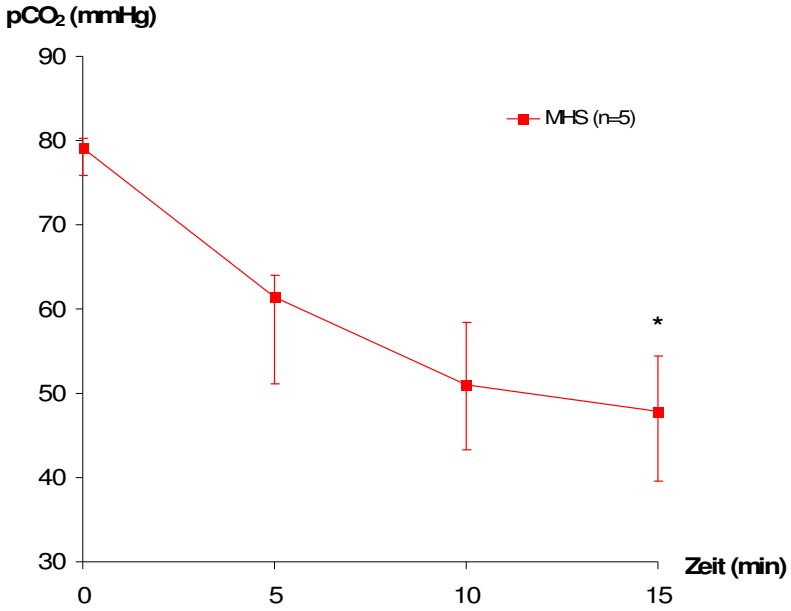

Abbildung 14: Zentralvenöser CO_2-Partialdruck von MH-disponierten Schweinen (MHS) mit MDMA-induzierter MH-Krise nach Einleitung der standardisierten Therapie.
Mediane±Variationsbreiten. * $p<0,05$ Therapiebeginn vs. 15 Minuten nach Therapie.

4.2.2 Zentralvenöser pH-Wert

Der pH-Wert verzeichnete nach Gabe von Dantrolen einen signifikanten Anstieg von 7,19 (7,15-7,23) vor Therapie auf 7,40 (7,34-7,50) nach Therapie.

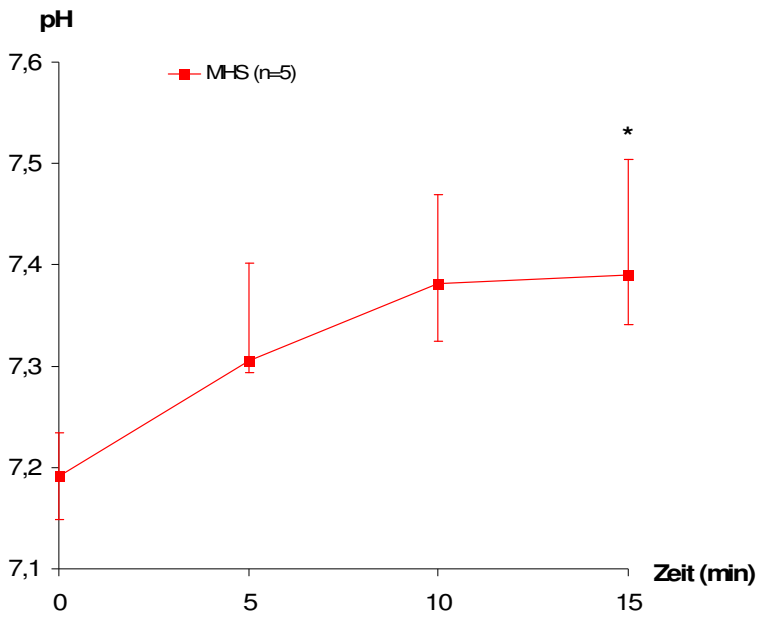

Abbildung 15: Zentralvenöser pH-Wert von MH-disponierten Schweinen (MHS) mit MDMA-induzierter MH-Krise nach Einleitung der standardisierten Therapie.
Mediane±Variationsbreiten. * $p<0,05$ Therapiebeginn vs. 15 Minuten nach Therapie.

4.2.3 Intravasale Körpertemperatur

Die Körpertemperatur mit einem Wert von 40,4°C (39,6-41,2°C) am Versuchsende wurde durch Gabe von Dantrolen innerhalb von 15 Minuten nicht beeinflusst. Dabei wurde ca. 15 Minuten nach Therapieeinleitung eine maximale Körpertemperatur von 40,0 °C (39,3-40,9 °C) verzeichnet.

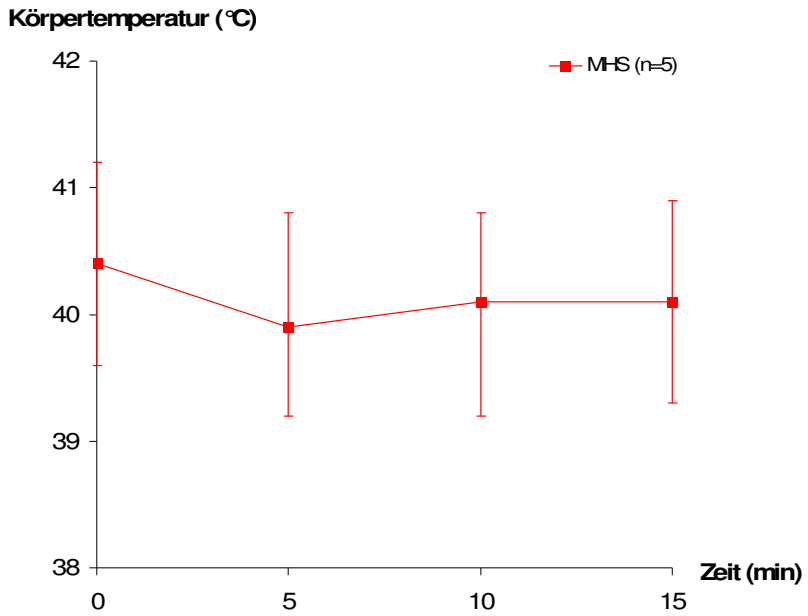

Abbildung 16: Intravasale Körpertemperatur von MH-disponierten Schweinen (MHS) mit MDMA-induzierter MH-Krise nach Einleitung der standardisierten Therapie.
Mediane±Variationsbreiten.

4.2.4 Herzfrequenz

Bei der Herzfrequenz konnte ein signifikantes Absinken von 215 min^{-1} (197-239 min^{-1}) vor Therapie auf 145 min^{-1} (127-168 min^{-1}) nach Dantrolen-Therapie beobachtet werden.

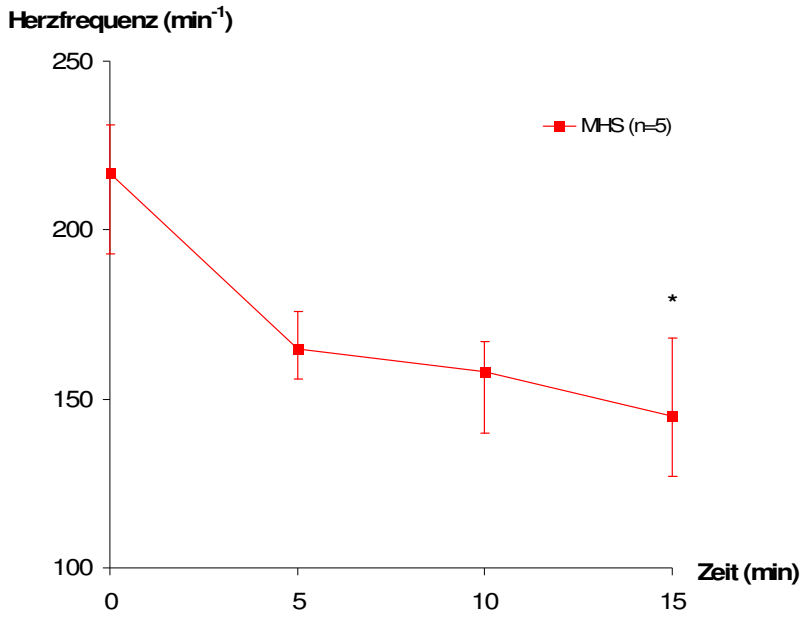

Abbildung 17: Herzfrequenz von MH-disponierten Schweinen (MHS) mit MDMA-induzierter MH-Krise nach Einleitung der standardisierten Therapie.
Mediane±Variationsbreiten. * p<0,05 Therapiebeginn vs. 15 Minuten nach Therapie.

4.2.5 Laktat-Wert

Der Laktat-Wert mit 0,675 mmol/l (0,6-0,8 mmol/l) am Versuchsende betrug nach Gabe von Dantrolen 0,925 mmol/l (0,8-1,1 mmol/l).

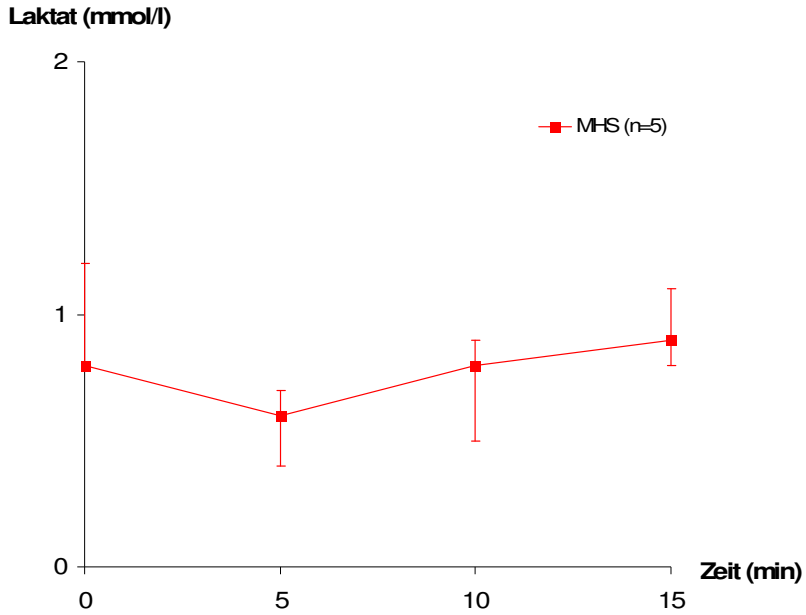

Abbildung 18: Laktatkonzentration von MH-disponierten Schweinen (MHS) mit MDMA-induzierter MH-Krise nach Einleitung der standardisierten Therapie.
Mediane±Variationsbreiten.

5 Diskussion

Die Maligne Hyperthermie ist eine während der Anästhesie auftretende, potentiell lebensgefährliche Komplikation (Roewer, 1991). Ursächlich ist eine genetisch determinierte Myopathie, deren genauer Mechanismus abschließend jedoch nicht eindeutig geklärt ist. Nach derzeitigem Wissensstand kann lediglich davon ausgegangen werden, dass der MH eine Fehlregulation der intrazellulären Kalziumhomöostase mit hohen myoplasmatischen Kalziumkonzentrationen zugrunde liegt (Gronert et al., 2000; Steinfath et al., 2002). Der „Dihydropyridin-Ryanodin-Rezeptorkomplex“ der Skelettmuskulatur, der einen wesentlichen Einfluss auf die myoplasmatische Kalziumregulation ausübt, wird als hauptverantwortlicher Strukturkomplex für das MH-Syndrom angesehen (Steinfath et al., 2002). Zahlreichen Untersuchungen zufolge, ist die Regulationsfunktion des Ryanodin-Rezeptors des Skelettmuskels bei MH-disponierten Menschen und Schweinen verändert (Mickelson & Louis, 1996; Wappler, 2001). Der daraus resultierende Effekt ist eine vermehrte Ca^{2+}-Freisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum (SR) ins Zytoplasma (Nelson et al., 1991). Es kommt zu einer verstärkten Interaktion der kontraktilen Elemente der Skelettmuskulatur und als Konsequenz der myoplasmatischen Kalziumüberladung zu einer hypermetabolen Stoffwechselentgleisung (Fiege & Wappler, 2003). Das klinische Bild einer MH-Episode kann dabei sehr vielfältig sein, wobei Hyperkapnie, Fieber, Azidose und Herzrhythmusstörungen zu den typischen Symptomen gehören (Steinfath et al., 2002). Neben den Veränderungen des Ryanodin-Rezeptors wurden in intrazellulären „Second-Messenger“-Systemen wie dem Inositolphosphatstoffwechsel, dem cAMP-System sowie dem Serotonin-System verschiedene Veränderungen bei der MH-Veranlagung festgestellt (Fiege & Wappler, 2003).

In der Vergangenheit wurde in der Klinik und in zahlreichen experimentellen Studien Triggersubstanzen gefunden, welche eine MH-Episode auslösen können. Es gilt als gesichert, dass alle volatilen Inhalationsanästhetika wie

Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran oder Desfluran sowie depolarisierende Muskelrelaxanzien vom Typ des Succinylcholins bei Menschen und Schweinen die Entwicklung einer MH-Krise triggern können (Ducart et al., 1995; Gronert et al. 2000; Shulman et al., 1981; Wedel et al., 1993; Wedel et al., 1991). Auch für 4-Chloro-Cresol, einem Konservierungsstoff zahlreicher Arzneimittel, wurde sowohl für MH-disponierte Schweine als auch MH-disponierte Menschen eine MH-Triggerpotenz nachgewiesen (Anetseder et al., 2000; Iaizzo et al., 1999; Wappler et al., 1997b; Wappler et al., 1999a).

In früheren Untersuchungen und Einzelfalldokumentationen wurden darüber hinaus immer wieder Hinweise gefunden, dass es sich auch bei Ecstasy um eine Triggersubstanz der MH handeln könnte (Denborough & Hopkinson, 1997; Heffron et al., 2000; Klingler et al., 2000).

Der Konsum der weit verbreiteten Modedroge 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA, „Ecstasy“) hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen (Dinse, 1997; Weir, 2000). In den Jahren 1995 bis 2001 wurde die Anzahl der erstauffälligen Ecstasy-Konsumenten mit 2371 bzw. 5616 Fällen dokumentiert. Allein in der BRD stieg die Zahl der erstauffälligen Konsumenten im Jahr 2001 um 15,7% gegenüber dem Vorjahr an (Kunitz et al., 2003). Ecstasy wird meistens in Tablettenform in Einzeldosen von 80-150 mg hergestellt und in Umlauf gebracht (Green et al., 2003; Jessica et al., 2004). Ein hohes Risiko des Ecstasy-Konsums besteht in den akuten Intoxikationserscheinungen (Dinse, 1997; Felgenhauer & Zilker, 1999). In den letzten 10 Jahren ist die Zahl der Berichte über internistische Notfälle in Zusammenhang mit Ecstasy-Abusus erheblich gestiegen (Fiege & Wappler et al., 2003). Das Spektrum umfasst renale und hepatische Dysfunktionen, Gerinnungsstörungen mit hämorrhagischen und/oder thrombotischen Komplikationen sowie kardiozirkulatorischen Störungen mit Herzrhythmusstörungen, arterieller Hypertonie oder plötzlichem Herztod (Dinse, 1997).

Daneben wurde über zahlreiche Fälle berichtet, bei denen durch MDMA ein Hyperthermie-Syndrom ausgelöst wurde (Dar & McBrien, 1996; Kunitz et al., 2003; Thomasius et. al., 2004; von Schrenck, 1999). Dieses Syndrom mit

Hyperkapnie, Fieber, Azidose, Tachykardie, arterieller Hypertonie und Herzrhythmusstörungen sowie Muskelrigor ist mit dem klinischen Bild einer klassischen MH-Episode vergleichbar (Dinse, 1997; Kalant, 2001; Steinfath et al., 2002). Das MDMA-induzierte Hyperthermie-Syndrom endet nicht selten letal (von Schrenck, 1999), so wurden bis heute mehr als 30 solcher Fälle beobachtet (Gill et al., 2002; Kalant, 2001). Eine Störung der zentralen Thermoregulation im Sinne einer hyperthermen Temperaturentgleisung und damit assoziierter Rhabdomyolyse sowie disseminierter intravasaler Koagulopathie zählen zu den häufigsten in der Literatur beschriebenen letalen Komplikationen einer Ecstasy-Intoxikation (Dinse, 1997; Steinfath et al., 2002; Thomasius et al., 2004).

Die Therapie der akuten Ecstasy-Intoxikation erfolgt symptomatisch. Therapeutisch wichtig sind eine effektive physikalische Kühlung und eine gezielte Volumen-und Elektrolytsubstitution. Bei respiratorischer Insuffizienz erfolgt die Intubation und kontinuierliche Beatmung mit reinem Sauerstoff sowie Verdopplung des Atemminutenvolumens. Die metabolisch azidotische Stoffwechsellage wird mittels alkalischer Diurese durch Gabe von Natriumbikarbonat ausgeglichen. Kardiovaskuläre Störungen werden mit Antiarrhythmika, ß-Blocker, u.a. behandelt. Benzodiazepine finden Anwendung in der Therapie auftretender Erregungszustände, Psychosen sowie zerebralen Krampfanfällen (Dinse, 1997; Felgenhauer & Zilker, 1999). Der zusätzliche medikamentöse Einsatz von Dantrolen im Rahmen der MDMA-Intoxikation wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Barrett, 1992; Dinse, 1997). Dantrolen gehört zu den peripher wirkendenden Muskelrelaxanzien. Es greift am sarkoplasmatischen Retikulum der Muskelzelle an und blockiert die Kalziumfreisetzung aus dem Sarkoplasma bei ungestörter Kalziumwiederaufnahme (Kolb et al., 1982; Krause et al., 2004; Parness & Palnitkar, 1995). Einige Autoren gehen von einer zentralen Ursache bei der Hyperthermie aus und sehen somit keine Indikation für das peripher wirkende Dantrolen (Dinse, 1997; Tehan, 1993). Außerdem sind auch Todesfälle bei Körpertemperaturen um 42°C trotz Dantrolen-Gabe beschrieben worden (Campkin & Davies, 1992; Dinse, 1997). Andere Untersucher jedoch

befürworten diesen Therapieansatz, da Dantrolen in zahlreichen Fällen bei der MDMA-hervorgerufenen Hyperthermie mit Erfolg eingesetzt wurde (Dar & McBrien, 1996; Singarajah & Lavies, 1992; Webb & Williams, 1993).

Aufgrund des vergleichbaren Therapieansatzes sowie der ähnlichen klinischen Erscheinungsbilder der klassischen MH und der MDMA-induzierten Hyperthermie wurde spekuliert, dass es sich bei Ecstasy um eine Triggersubstanz der MH handelt. Der Konsum von Ecstasy würde ein hohes Gefährdungspotential für diese Patientengruppe darstellen. Bei Entwicklung eines MDMA-induzierten Hyperthermie-Syndroms sollten sich diese Patienten zur eigenen Sicherheit einer MH-Diagnostik unterziehen. Der in-vitro Kontrakturtest (IVKT) mit Halothan und Koffein ist gegenwärtig das Standardverfahren zur Diagnostik der MH-Veranlagung. Bei bestehender MH-Disposition wäre der Konsum von Ecstasy strikt kontraindiziert.

Ziel dieser Arbeit war es, eine MH-Triggerpotenz von Ecstasy bei MH-disponierten Schweinen zu belegen oder auszuschließen und damit den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ecstasy und der MH weiter zu klären.

In der vorliegenden Untersuchung wurden in-vivo Untersuchungen an genetisch determinierten MH-suszeptiblen Schweinen (MHS) und an Kontrollschweinen ohne genetischen Defekt (MHN) durchgeführt. Dabei wurde allen Tieren in ansteigenden Dosierungen Ecstasy injiziert und die auftretenden MH-typischen Effekte beobachtet. Das klinische Erscheinungsbild der MH ist variabel und macht die klinische Diagnose daher oft schwierig. In der Literatur gibt es keine verbindliche Definition bezüglich typischer klinischer MH-Kriterien. In Anlehnung an die Expertenmeinung (Gronert et al., 2000; Roewer, 1991), wurden die Kriterien während dieses Versuches wie folgt definiert: ein Anstieg des venösen $pCO_2 \geq 75$ mmHg, ein Abfall des venösen pH ≤ 7,20 und ein Anstieg der Körpertemperatur ≥ 2°C. Für die Feststellung einer MH mussten dabei mindestens 2 der 3 Indikatoren gleichzeitig erfüllt werden. Bei Entwicklung einer MH-Krise wurde eine sofortige Therapie mit Dantrolen-Applikation eingeleitet und der Erfolg dieser Therapiemaßnahme dokumentiert.

In dem vorliegenden in-vivo Versuch wurde eine MH-Triggerpotenz von Ecstasy bei MH-disponierten Schweinen nachgewiesen. Die kumulative Gabe von ansteigenden MDMA-Dosen führte bei allen MHS-Schweinen zur Auslösung einer MH. Dabei erfüllten alle MHS-Schweine 15 Minuten nach Gabe der Dosis von 8mg*kg^{-1} MDMA die oben definierten MH-Kriterien. Andere Symptome welche für das Erscheinungsbild einer MH-Krise charakteristisch sind wurden bei den MHS-Schweinen ebenfalls beobachtet. Dabei waren Muskelzittern und Muskelrigidität besonders ausgeprägt. Über den ganzen Versuchszeitraum hin entwickelten alle MHS-Tiere eine Tachykardie, der mittlere arterielle Blutdruck blieb stabil.

Im Gegensatz zu den MHS-Schweinen wurden von keinem MHN-Tier die Kriterien für eine MH-Krise erfüllt. In der MHN-Gruppe löste MDMA ebenfalls einen Hypermetabolismus aus, dieser war im Vergleich zur MHS-Gruppe jedoch moderat. Bei den MHN-Tieren kam es nach Ecstasy-Gabe ebenfalls zum Anstieg der Herzfrequenz. Jedoch war die Tachykardie bei den MHN-Tieren von geringerem Ausmaß im Vergleich zu den MHS-Tieren. Eine Hyperkapnie und Azidose war bei den MHN-Tieren nur gering ausgeprägt. Lediglich 2 MHN-Tiere entwickelten einen Anstieg der Körpertemperatur ≥ 2°C.

Während die klinische Symptomatik eine Triggerpotenz von Ecstasy bei der MH belegt, ist die Frage nach der Pathophysiologie hingegen unbeantwortet.

Neben den Störungen der Ca^{2+}-Freisetzung über den Ryanodin-Rezeptor wurden Veränderungen in intrazellulären „Second-Messenger"-Systemen bei der MH festgestellt und als Erklärung für die Ca^{2+}-Regulationsstörung diskutiert. Sowohl im Inositolphosphatstoffwechsel, im cAMP-System als auch im Serotonin-System konnten in den vergangenen Jahren verschiedene Veränderungen bei Disposition zur MH nachgewiesen werden (Fiege & Wappler, 2003).

MH-relevante Second-Messenger welche die Funktion des Ryanodin-Rezeptorkomplexes der Skelettmuskulatur verändern und somit zur Fehlregulation der intrazellulären Kalziumhomöostase mit erhöhten myoplasmatischen Kalziumkonzentrationen führen sind u.a. cAMP (cyclisches

Aminophosphat) und 1,4,5-IP_3 (1,4,5-Inositoltriphosphat). So konnten bei MH-suszeptiblen porcinen und humanen Skelettmuskelpräparaten im Vergleich zum MHN-Skelettmuskel höhere Konzentrationen von cAMP und 1,4,5-IP_3 nachgewiesen werden (Berridge, 1993; Scholz et al., 1993; Stanec et al., 1984). Diese erhöhten Konzentrationen könnten wiederum zum Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration führen (Tonner et al., 1995).

Bei Betrachtung der Pathophysiologie sowohl bei der klassischen malignen Hyperthermie als auch bei der MDMA-induzierten Hyperthermie erlangte der Second-Messenger Serotonin in den letzten Jahren zunehmend an Aufmerksamkeit (Green et al., 1995; Thomasius et al., 2004; Wappler, 2001).

Bei Schweinen erfolgte im Rahmen einer Halothan-induzierten MH ein Anstieg der Serotonin-(5HT)-Konzentration im Plasma. Zugleich traten typische MH-Symptome wie Hyperkarbie, Anstieg der Körpertemperatur, Laktatanstieg und Muskelrigor auf (Gerdes et al., 1992). Es konnte beobachtet werden, dass bestimmte Substanzen eine MH-Episode auslösten, welche bekanntlich auf Serotoninrezeptoren wirken (Nimmo et al., 1993). Bei in-vivo Untersuchungen führte die Zufuhr des 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten 1-(2,5-Dimethoxy-4-Iodophenyl)-2-Aminopropan (DOI) und des gemischten 5-HT_{1A}-und 5-HT_{2A}-Rezeptoragonist Lysergsäure-diäthylamid („LSD“) bei MH-disponierten wachen Schweinen neben Verhaltensstörungen wie Grimassieren, Schreien und starrem Blick zusätzlich zur Auslösung einer MH mit Fieber, Muskelrigor und hypermetabolen Stoffwechselveränderungen (Löscher et al., 1990). Bei den MHN-Tieren kam es lediglich zu Verhaltensstörungen und zu einer spontanen Rückbildung der Symptomatik. Daher wurden diese Substanzen als Trigger der MH eingestuft. Durch Stimulation der $5HT_{1A}$-Rezeptoren mit spezifischen Agonisten wurden Verhaltensstörungen induziert, typische Symptome einer MH wurden dabei nicht beobachtet. Aus dieser Beobachtung wurde gefolgert, dass die Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors für die Entwicklung der MH-Krise verantwortlich ist (Wappler et al., 2001a) . Daneben löste die in-vitro-Exposition von DOI an MHS-Muskelpräparaten starke Kontrakturen aus, wohingegen an MHN-Muskelpräparaten nur schwache Kontrakturen verzeichnet wurden (Wappler et al., 1996b). In weiteren in-vivo Experimenten konnte demonstriert

werden, das Serotonin-induzierte MH-Symptome durch Prämedikation mit den 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin und Ritanserin verhindert oder zumindest abgeschwächt werden konnten (Löscher et al., 1990; Wappler et al., 2001a). Auch Serotonin-induzierte Kontrakturen an humanen MHS-Muskelpräparaten liessen sich sowohl durch Ritanserin als auch durch Dantrolen antagonisieren (Wappler et al., 1997; Wappler et al., 1997a; Wappler et al., 2001a).

Neben einer MH-Induktion durch 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten sowie einem direktem Effekt am 5-HT_{2A}-Rezeptor in der Skelettmuskulatur wurde über zahlreiche Fälle berichtet bei denen physische (z.B. beengte Transporte) und psychische (z.B. Gruppenisolierung) Stresssituationen ebenfalls zur Auslösung einer MH-Krise beim MH-disponiertem Schwein führten (Gronert et al., 2000; Steinfath et al., 2002). Das Auftreten des sog. „Porcine-Stress-Syndrom“ mit Serotonin-Freisetzung ist mit einer Anästhetika-induzierten MH vergleichbar. Auch beim MH-disponierten Menschen können psychischer Stress und körperliche Belastung eine MH-Krise im Sinne eines „Human-Stress-Syndrom“ triggern (Wappler, 2001; Wingard, 1974). In einer Studie entwickelten Patienten eine Stress-induzierte Rhabdomyolysen nach physicher Belastung. In 10 von 12 dieser Fälle wurde eine MH-Disposition festgestellt (Fiege & Wappler, 2003).

Der Nachweis von 5-HT-Rezeptoren in porciner und humaner Skelettmuskulatur, eine MH-Induktion durch 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten an wachen Schweinen und eine erhöhten Sensibilität von MHS-Individuen gegenüber Stresssituationen, bei denen auch Serotonin freigesetzt wird, unterstützen die These, dass das serotonerge System an der Entwicklung einer MH-Krise beteiligt ist.

Es gilt als gesichert, dass die psychoaktive Substanz MDMA in die zentralnervöse Neurotransmitterhomöostase eingreift. Der Hauptwirkmechanismus beruht dabei v.a. auf einer Interaktion mit dem serotonergen System. Zu einem geringeren Teil ist auch das dopaminerge System beteiligt (Dinse, 1997; Felgenhauer & Zilker, 1999). Pharmakologische Studien zeigen, das Ecstasy indirekt zu einer Ausschüttung und starken Wiederaufnahmehemmung der endogenen Transmitter Serotonin (5-HT),

Dopamin (DA) und Noradrenalin (NA) im ZNS führt. Die halluzinogene Wirkung von MDMA wird dem indirekten Agonismus an 5-HT_2-Rezeptoren zugeschrieben, erst im mikromolaren Bereich besitzt MDMA auch eine direkte Affinität zu 5-HT_2-Rezeptoren (Green et al., 1995; Gouzoulis-Mayfrank et al., 1996; Ricaurte et al., 1992).

Die Ecstasy-induzierte Hyperthermie wird häufig in Verbindung mit inadäquater Flüssigkeitsaufnahme bei gesteigerter körperlicher Aktivität und hoher Umgebungstemperatur beobachtet (Henry et al., 1992). Dies läßt an das „Human Stress Syndrom“ der MH erinnern, bei welchem es aufgrund dieser Umweltfaktoren zum Auslösen einer MH-Episode bei MH-disponierten Menschen kommen kann (Wappler, 2001; Wingard, 1974). Jedoch liegen ebenfalls Berichte vor, bei denen ohne diese Faktoren eine Hyperthermie nach Ecstasy-Konsum ausgelöst wurde. In den vorliegenden Fällen steht daher eher die direkte Beeinflussung thermoregulatorischer Mechanismen über zentrale serotonerge Synapsen bzw. ein Ungleichgewicht des dopaminergen- und serotonergen Systems im Vordergrund (Kunitz et al., 2003).

Diese Daten unterstützen die Hypothese, dass das Serotonin-System am Wirkmechanismus von Ectsasy beteiligt sein könnte.

Neben dem zentralen Wirkmechanismus von Ecstasy, gekennzeichnet durch die Interaktion mit dem serotonergen System, konnte zudem eine periphere Wirkung nachgewiesen werden.

In einer in-vitro Untersuchung wurde eine direkte Wirkung von Ecstasy am humanen Skelettmuskel beobachtet. Dabei traten bei MHS-Muskelpräparaten Koffein-induzierte Kontraktuern bei deutlich niedrigeren Koffein-Konzentrationen auf, wenn zuvor dem Muskel Ecstasy zugeführt wurde (Klingler et al., 2000). Die alleinige Gabe von Ecstasy induzierte eine Verstärkung von Koffein-induzierten Kontrakturen in MHS-Muskelpräparaten, wohingegen keine Kontrakturentwicklung am MHN-Muskel beobachtet werden konnte (Heffron et al., 2000).

Die biochemische Abnormalität der MH beruht auf einer erhöhten Konzentration an Ca^{2+}-Ionen im Myoplasma. In einer Studien wurde beobachtet, dass Ecstasy

die humane myoplasmatische Ca^{2+}-Konzentration erhöht (Denborough & Hopkinson, 1997).

Die erfolgreiche Therapie der MDMA-induzierten Hyperthermie mittels dem peripher wirkendem Muskelrelaxanz Dantrolen unterstüzt die Hypothese, dass Ecstasy eine periphere direkte Wirkung am Skelettmuskel besitzt.

In dieser Arbeit führte die MDMA-Induktion bei den MHS-Tieren zu Muskelrigor und –faszikulationen. Muskuläre Alterationen konnten bei den MHN-Tieren nicht beobachtet werden. Anhand der Beobachtungen kann von einer direkten peripheren Wirkung von Ecstasy am Skelettmuskel ausgegangen werden. Diese Hypothese kann mit dieser in-vivo Studie jedoch nicht belegt werden. Das Kontrakturverhalten der MHS-Muskulatur nach MDMA-Exposition wurde nicht in-vitro untersucht und kann somit nicht mit früheren Ergebnissen verglichen werden.

Die Ecstasy-Intoxikation im Sinne einer exzessiven serotonergen Überstimulation wurde Berichten zufolge des Öfteren mit dem „Serotonin-Syndrom“ in Verbindung gebracht. Für das „Serotonin-Syndrom“ wurde eine Trias von zentralnervösen, vegetativen und neuromuskulären Störungen beschrieben (Ames & Wirshing, 1993; Felgenhauer & Zilker, 1999). Die Auslösung des „Serotonin-Syndroms“ erfolgt über zentrale Stimulation serotonerger Rezeptoren (Wappler et al., 2001a). Neben klinischen Sypmtomen wie Hyperthermie, Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Rigor, Muskelfaszikulation und Myoklonie, welche mit Symptomen einer MH vergleichbar sind, konnten zudem verstärkt Veränderungen des mentalen Status mit Verhaltensänderungen, Verwirrtheit und Halluzination beobachtet werden (De la Tore et al., 2004).

Ob es sich bei dem klinischen Erscheinungsbild einer Ectstasy-Intoxikation um eine Serotoninüberstimulation im Sinne eines „Serotonin-Syndroms“ handelt, kann mit dieser Arbeit jedoch nicht abschließend geklärt werden.

Der Einsatz des peripher wirksamen Muskelrelaxanz Dantrolen in der Therapie der MDMA-induzierten Hyperthermie wurde mehrfach kontrovers diskutiert und angezweifelt, da bei der MDMA-induzierten Hyperthermie von einer zentralen

Temperaturregulationsstörung ausgegangen wurde (Barrett, 1992; Dinse, 1997). Die in-vitro Untersuchungen am humanen Skelettmuskel mit deutlicher Kontrakturentwicklung des MHS-Muskels nach MDMA-Exposition wiesen eine periphere Wirkung von Ecstasy am Skelettmuskel nach (Heffron et al., 2000). In der Vergangenheit wurden Fälle beschrieben, bei denen Dantrolen zum erfolgreichen Therapeutikum bei humanen Ecstsay-Intoxikationen wurde (Dar & McBrien, 1996; Singarajah & Lavies, 1992). Der Nachweis einer peripheren Wirkung von Ecstasy sowie die erfolgreichen Therapien der MDMA-induzierten Hyperthermien mittels Dantrolen führten in dieser Studie ebenfalls zum Einsatz von Dantrolen.

Da die Gabe von Ecstasy bei den MHS-Tieren eine MH-Krise nach definierten Kriterien auslöste wurde ein Therapieversuch mit Dantrolen eingeleitet. Dieser führte zum Teil zu einem raschen Rückgang der MH-typischen Symptome innerhalb von 15 Minuten Beobachtungszeit.

Die Ergebnisse dieser Studie sowie vorherige Untersuchungsergebnisse unterstützen die Hypothese, dass es sich bei Dantrolen um ein effektives Antidot für ein Ecstasy-induziertes Hyperthermie-Syndrom handelt.

Es gibt Hinweise dafür, dass bei der Ecstasy-Intoxikation kein direkter Zusammenhang zwischen Ingestions-Dosis und Schwere der Komplikation besteht (Thomasius et al., 2004). Ergebnisse aus Serum- und Plasmaanalysen lassen eher den Schluß zu, dass die interindividuelle Variationsbreite im Hinblick auf MDMA sehr groß ist (Campkin & Davies, 1993; Henry et al.; 1992). Dabei variiert die Dosis, die bei Abhängigen zur erwünschten Drogenwirkung führt, zwischen 100 mg und 1000 mg (Felgenhauer & Zilker, 1999). Fatale Hyperthermie-Reaktionen wurden nach Einnahme von ein bis zehn Tabletten Ecstasy beobachtet, wobei die exakte MDMA-Dosis nicht genau bestimmt werden konnte (Kalant, 2001). Dieser Aspekt lässt die Frage aufkommen, ob es aufgrund toxischer Verunreinigungseffekte bei der Tablettenherstellung zu dieser interindividuellen Variationsbreite hinsichtlich unterschiedlicher MDMA-Dosen kommen könnte. In der Literatur erweist sich dieser Aspekt jedoch von untergeordneter Relevanz, denn in toxikologischen Analysen wurde bei betroffenen Patienten fast ausnahmslos hochreines MDMA nachgewiesen

(Brown & Osterloh, 1987; Hayner & McKinney, 1986). In einer Studie wurde freiwilligen Probanden reines MDMA in den Dosen 50 mg, 75 mg bzw. 125 mg verabreicht. Die Serumkonzentrationen von MDMA betrugen nach Gabe dieser Dosen 106 ng*ml^{-1}, 131 ng*ml^{-1} bzw. 236 ng*ml^{-1} (Kalant, 2001; Mas et al., 1999). In 22 Todesfällen, bei denen ein Ecstasy-Konsum nachgewiesen wurde, konnten MDMA-Blutkonzentrationen von <100 bis 3700 ng*ml^{-1} dokumentiert werden, so dass Mischintoxikationen unwahrscheinlich erscheinen (Gill et al., 2002).

In Anlehnung an diese Befunde wurden in dem vorliegenden in-vivo-Experiment die Mengen der zu applizierenden MDMA-Dosen so kalkuliert, dass diese mit klinisch relevanten MDMA-Serumkonzentrationen von Ecstasy-Konsumten aus früheren Untersuchungen vergleichbar waren. Diese Überlegung führte zu der Applikation von Ecstasy in den Dosen 0,5 bis 12 mg*kg^{-1}.

Die MDMA-Dosis von 8mg*kg^{-1} im Schweinemodell war mit der Ingestion von 4-8 Ecstasy-Tabletten beim Erwachsenen vergleichbar; abhängig vom Reinheitsgrad der Tablette. Die MDMA-Serumkonzentration der MHS-Tiere betrug nach der Gabe der 8mg*kg^{-1} MDMA 913±133 ng*ml^{-1}. Diese Konzentrationen von MDMA waren ebenfalls mit denen von Probanden vergleichbar, welche Ecstasy eingenommen hatten (Mas et al., 1999). Die Auslösung der MH erfolgte in der vorliegenden Studie somit durch klinisch relevante Dosierungen.

Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist MDMA eine Triggersubstanz der MH beim genetisch determinierten Schwein. Die Übertragung der Ergebnisse dieser in-vivo Studie auf den Menschen kann durch folgende Punkte unterstützt werden.

Das Schweinemodell gehört seit Jahren zu einem etablierten Modell in der MH-Forschung. Grund dafür sind die hohe genetische Ähnlichkeit sowie die geringen Unterschiede klinischer und laborchemischer Parameter zwischen der menschlichen MH und der Hyperthermie-Reaktion beim Schwein.

Die Wahl der korrekten Dosierung von Ecstasy erfolgte in Anlehnung an vorherige Befunde. In der vorliegenden in-vivo Studie war die applizierte

MDMA-Dosierung mit Dosierungen vergleichbar, welche beim Menschen in früheren klinischen Untersuchungen zur Auslösung einer MH-Krise führte. Die Auslösung der MH-Krise erfolgte in dieser Arbeit somit durch klinisch relevante Dosierungen.

Seit Jahren wurde im UKE das Schweinmodell zur MH-Forschung erfolgreich eingesetzt. Die Wahl der Versuchsmethodik erfolgte in Anlehnung an frühere Erfahrungen mit dem Schweinmodell. Der Versuchsablauf dieser Arbeit lief unter standardisierten Bedingungen ab. Zur Narkosedurchführung wurden Substanzen eingesetzt (Ketamin, Fentanyl, Propofol), für welche eine MH-Triggerpotenz ausgeschlossen ist. Somit konnte eine MH-Auslösung durch die Allgemeinanästhesie bei den Schweinen ausgeschlossen werden.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse und früheren Beobachtungen kann vermutet werden, dass MDMA auch beim Menschen mit MH-Veranlagung eine MH-Krise induzieren kann.

6 Schlussfolgerung

Es besteht der begründete Verdacht, dass Ecstasy bei disponierten Menschen eine MH triggern kann. Diese Hypothese wird durch die bislang beschriebenen Kasuistiken von Patienten mit Ecstasy-induzierter Hyperthermie unterstützt.

Aufgrund dieser Hypothese lassen sich möglicherweise einige Todesfälle bei Ecstasy-Intoxikationen erklären. Für den MHS-Patienten folgt daraus, dass er sich durch den Ecstasy-Konsum einem hohen Gefahrenpotential aussetzt. Die Ecstasy-Einnahme wäre somit bei MH-disponierten Patienten streng kontraindiziert.

Die Ecstasy-Gabe führte in dieser Studie auch bei den MHN-Schweinen zur Auslösung einer hypermetabolen Stoffwechselentgleisung. Diese fiel im Gegensatz zu den MH-disponierten Tieren jedoch deutlich milder aus. Um auch in dieser Personengruppe das Risiko einer möglichen Ecstasy-induzierten hypermetabolen Stoffwechselentgleisung zu mindern, wäre u.a. eine ausführliche Aufklärung über die medizinischen Komplikation des Ecstasy-Konsums insbesondere für die junge Bevölkerung wichtig und wünschenswert.

Der Therapieversuch mit Dantrolen innerhalb der MHS-Gruppe war in dieser Studie erfolgreich. Die Bereitstellung von Dantrolen in der Anästhesie und Notfallmedizin für MHS-Patienten sowie in allen medizinischen Bereichen welche Patienten mit Ecstasy-Intoxikation behandeln, wäre ein konsequenter neuer Ansatz in der Therapie der Ecstasy-Intoxikation, wobei die Letalität des Hyperthermiesyndroms möglicherweise vermindert werden könnte.

7 Zusammenfassung

In der vorgestellten Studie wurden in-vivo Untersuchungen an Schweinen mit Disposition zu Maligner Hyperthermie (MHS) und Schweinen ohne Disposition zu Maligner Hyperthermie (MHN) durchgeführt. Dabei wurde beiden Gruppen in ansteigender Dosis 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA) appliziert.

Es sollte geklärt werden, ob MDMA eine MH-Triggersubstanz bei MHS-Schweinen ist. Dabei konnten die folgenden Ergebnisse gewonnen werden:

1. „Ecstasy“ ist ein Trigger der Malignen Hyperthermie beim suszeptiblen Schwein. Die in dieser Untersuchung verwendeten kumulativen Ecstasy-Konzentrationen waren mit denen von Menschen eingenommene Konzentrationen vergleichbar. Somit besteht der Verdacht, das „Ecstasy“ auch bei MH-suszeptiblen Menschen eine Maligne Hyperthermie triggern könnte. Ein Konsum von Ecstasy ist daher für MHS-Patienten absolut kontraindiziert.

2. Die Therapie des „Ecstasy“-induzierten Hyperthermiesyndroms mittels der Gabe von Dantrolen verlief in diesem Experiment erfolgreich. Als Fazit für die Praxis folgt daraus, dass bei Patienten mit MDMA-Intoxikation ein Therapieversuch mit Dantrolen indiziert ist.

3. Zur Verbesserung der Sicherheit von MH-disponierten Patienten sollte sich dieser Personenkreis nach MDMA-induziertem hypermetabolischem Syndrom einer MH-Diagnostik mit dem Halothan-und Koffein-in-vitro Kontrakturtest unterziehen.

4. Die MHN-Schweine reagierten ebenfalls mit einer hypermetabolen Stoffwechselentgleisung auf die Ecstasy-Applikation, die jedoch deutlich milder verlief. Es wurden keine MH-typischen Kriterien im Sinne einer MH-Krise erfüllt.

8 Literaturverzeichnis

Ames D, Wirshing WC (1993) Ecstasy, the serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome-a possible link? J Am Med Assoc 269:869-870

Anetseder M, Ritter L, Horbaschek H, Hartung E, Roewer N (2000) The impact of 4-chloro-m-cresol in heparin formulas on malignant hyperthermia: in vitro and in vivo. Acta Anaesthesiol Scand 44(3):338-342

Ball SP, Johnson KJ (1993) The genetics of malignant hyperthermia. J Med Genet 30:89-93

Barrett PJ (1992) Ecstasy and dantrolene. BMJ 305:1225

Baudendistel L, Goudsouzian N, Cote C, Strafford M. (1984) End-tidal CO_2-monitoring. Its use in the diagnosis and management of malignant hyperthermia. Anaesthesia 39:1000-1003

Berman MC, Harrison GG, Bull AB, Kench JE (1970) Changes underlying halothane-induced malignant hyperpyrexia in Landrace pigs. Nature 225:653-655

Berridge MJ (1993) Inositol triphosphate and calcium signalling. Nature 361:315-325

Berridge MJ (1994) The biology and medicine of calcium signalling. Mol Cell Endocrinol 98:119-124

Berridge MJ (2005) Unlocking the secrets of cell signalling. Ann Rev Physiol 67:1-21

Brewer G. (1900) Heat-stroke as a post-operative complication. J Am Med Assoc 35:1685

Brown C, Osterloh J (1987) Multiple severe complications from recreational ingestion of MDMA (“Ecstasy”). J Am Med Assoc 258:780-781

Callaway CW, Geyer MA (1992) Stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in the nucleus accumbens of rat. Eur J Pharmacol 214:45-51

Campkin NT, Davies UM (1992) Another death from Ecstacy. J R Soc Med 85:61

Campkin NJ, Davies UM (1993) Treatment of ‘ecstasy’ overdose with dantrolene. Anaesthesia 48:82-83

Dar KJ, McBrien ME (1996) MDMA induced hyperthermia: report of a fatality and review of current therapy. Intensive Care Med 22:995-996

De la Tore R, Farre M; Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, Segura J, Cami J (2004) Human pharmacology of MDMA: pharmacocinetics, metabolism and disposition. Ther Drug Monit 26:137-144

Denborough M, Lovell R (1960) Anaesthetic deaths in a family. Lancet 2:45

Denborough MA, Hopkinson KC (1997) Dantrolene and “ecstasy”. Med J Aust 166:165-166

Denborough M (1998) Malignant hyperthermia. Lancet 352:1131-1136

Dinse H (1997) Ecstasy (MDMA)-Intoxikation. Ein Überblick. Anaesthesist 46:697-703

Ducart A, Adnet P, Renaud B, Riou B, Krivosic-Horber R (1995) Malignant hyperthermia during sevoflurane administration. Anesth Analg 80:609-611

Ellis FR, Harriman DG, Keaney NP, Kyei-Mensah K, Tyrrell JH (1971) Halothane-induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. Br J Anaesth 43:721-722

Ellis FR, Halsall PJ, Christian AS (1990) Clinical presentation of suspected malignant hyperthermia during anaesthesia in 402 probands. Anaesthesia 45:838-841

Felgenhauer N, Zilker T (1999) Intoxikation mit Amphetaminen und Designer-Drogen. Internist 40:617-623

Fiege M, Wappler F (2003) Maligne Hyperthermie-Update 2002. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 38:478-482

Fill M, Coronado R, Mickelson JR et al. (1990) Abnormal ryanodine receptor channels in malignant hyperthermia. Biophys J 57:471-475

Fletcher JE, Rosenberg H, Lizzo FH (1989) Effects of droperidol, haloperidol and ketamine on halothane, succinylcholine and caffeine contractures: implications for malignant hyperthermia. Acta Anaesthesiol Scand 33:187-192

Fletcher JE, Tripolitis L, Hubert M, Vita GM, Levitt RC, Rosenberg H (1995) Genotype and phenotype relationships for mutations in the ryanodine receptor in patients referred for diagnosis of malignant hyperthermia. Br J Anaesth 75:307-310

Gerbershagen M, Fiege M, Krause T, Agarwal K, Wappler F (2003) Dantrolen. Pharmakologische und therapeutische Aspekte. Anaesthesist 52:238-245

Gerdes C, Richter A, Annies R, Loscher W (1992) Increase of serotonin in plasma during onset of halothane-induced malignant hyperthermia in pigs. Eur J Pharmacol 220:91-94

Gill JR, Hayes JA, De Souza IS, Marker E, Stajic M (2002) Ecstasy (MDMA) deaths in New York City: a case series and review of the literature. J Forensic Sci 47:121-126

Gillard EF, Otsu K, Fujii J et al. (1991) A substitution of cysteine for arginine 614 in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia. Genomics 11:751-755

Girard T, Treves S, Voronkov E, Siegemund M, Urwyler A. (2004) Molecular gentic testing for malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 100(5): 1076-1080.

Gouzoulis-Mayfrank E, Hermle L, Kovar KA, Sass H (1996) [Die Ebtaktogene „Ecstasy“ (MDMA), „EVE“ (MDE) und andere ringsubstituierte Methamphetaminderivate. Eine neue Stoffklasse unter den illegalen Designerdrogen? Nervenarzt 67:369-380

Green AR, Mechan AO, Elliott JM, O‘Shea E, Colado MI (2003) The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”). Pharmacol Rev 55:463-508

Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN (2000) Malignant Hyperthermia. In: Miller RD (5th ed.) Anesthesia. Churchill Livingstone,New York. p 1033-1052

Hackl W, Mauritz W, Schemper M, Winkler M, Sporn P, Steinbereithner K (1990) Prediction of malignant hyperthermia susceptibility: statistical evaluation of clinical signs. Br J Anaesth 64:425-429

Hall LW, Woolf N, Bradley JW, Jolly DW (1966) Unusual reaction to suxamethonium chloride. Br Med J 2:1305

Harbitz I, Chowdhary B, Thomsen PD et al. (1990) Assignment of the porcine calcium release channel gene, a candidate for the malignant hyperthermia locus, to the 6p11--q21 segment of chromosome 6. Genomics 8:243-248

Harrison GG (1975) Control of the malignant hyperpyrexic syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. Br J Anaesth 47:62-65

Hartung E, Anetseder M, Olthoff D et al. (1998) Die regionale Verbreiterung der Veranlagung zur Malignen Hyperthermie in Deutschland; Stand 1997. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 33:238-243

Hayner GN, McKinney H (1986) MDMA the dark side of ecstasy. Journal of Psychactive Drugs 18:341-347

Heffron JJA, Casey HM, Lehane M (2000) MDMA effects on normal and malignant hyperthermia susceptible human muscle. In: Proceedings of the 19th Annual Meeting of the European Malignant Hyperthermia Group. Hamburg, Germany 2000, p 30

Henry JA (1992) Ecstasy and the dance of death. BMJ 305:5-6

Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S (1992) Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). Lancet 340:384-387

Iaizzo PA, Jacobson BA, Nagao K, Gallagher WJ (1999) 4-chloro-m-cresol triggers malignant hyperthermia in susceptible swine at doses greatly exceeding those found in drug preparations. Anesthesiology 90(6):1723-1732

Jessica R, Oesterheld MD, Scott C, Armstrong MD, Kelly L, Cozza MD (2004) Ecstasy: Pharmacodymamics and Pharmacokinetic Interactions. Psychosomatics 45:84-87

Kalant H (2001) The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. In CMAJ 917-928

Kalow W, Britt BA, Terreau ME, Haist C (1970) Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. Lancet 2:895-898

Klingler W, Bauer C, Lehmann-Horn F (2000) Ecstasy facilitates a deregulation of skeletal muscle Ca^{2+}-ion homoeostasis. In: Proceedings of the 19th Annual Meeting of the European Malignant Hyperthermia Group. Hamburg,Germany 2000, p22

Kolb ME, Horne ML, Martz R (1982) Dantrolene in human malignant hyperthermia:a multicenter study. Anesthesiology 56:254-262

Krause T, Gerbershagen M, Fiege M, Weisshorn R, Wappler F (2004) Dantrolene-a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. Anaesthesia 59(4):364-373

Kunitz O, Ince A, Kuhlen R, Rossaint R (2003) Ausgeprägte Hyperthermie und Rhabdomyolyse nach Ecstasy (MDMA).Intoxikation. Anaesthesist 52:511-515

Larach MG (1989) Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia Group. Anesth Analg 69:511-515

Leary NP, Ellis FR (1990) Masseteric muscle spasm as a normal response to suxamethonium. Br J Anaesth 64:488-492

López JR, Gerardi A, Lopez MJ, Allen PD (1992) Effects of dantrolene on myoplasmic free Ca^{2+} measured in vivo in patients susceptible to malignant hyperthermia. Anesthesiology 76:711-719

Löscher W, Witte U, Fredow G, Ganter M, Bickhardt K (1990) Pharmacodynamic effects of serotonin (5-HT) receptor ligands in pigs: stimulation of $5\text{-}HT_2$ receptors induces malignant hyperthermia. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 341:483-493

Lynch PJ, Krivosic-Horber R, Reyford H et al. (1997) Identification of heterozygous and homozygous individuals with the novel RYR1 mutation Cys35Arg in a large kindred. Anesthesiology 86:620-626

MacLennan DH, Phillips MS (1992) Malignant hyperthermia. Science 256:789-794

Mas M, Farre M, de la Torre R et al. (1999) Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. J Pharmacol Exp Ther 290:136-145

Mickelson JR, Louis CF (1996) Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, Ca^{2+} release channel, and cell Ca^{2+} regulation defects. Physiol Rev 76:537-592

Moschkowitz A (1916) Postoperative heatstroke. Surg Gynecol Obstet 23:443-451

Nelson TE (1983) Abnormality in calcium release from skeletal sarcoplasmic reticulum of pigs susceptible to malignant hyperthermia. J Clin Invest 72:862-870

Nelson TE, Lin M, Volpe P (1991) Evidence for intraluminal Ca^{2+} regulatory site defect in sarcoplasmic reticulum from malignant hyperthermia pig muscle. J Pharmacol Exp Ther 256:645-649

Nimmo SM, Kennedy BW, Tullett WM, Blyth AS, Dougall JR (1993) Drug-induced hyperthermia. Anaesthesia 48:892-895

Ombrédanne L (1929) De L´influence de l´anesthetique-employé dans la genèse des accidents post-opératoires de paleur-hyperthermie obsérvés chez les nourrissons. Rév Med Fr 10:617

Ørding H, Brancadoro V, Cozzolino S et al. (1997) 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. The European Malignant Hyperthermia Group. Acta Anaesthesiol Scand 41:955-966

Parness J, Palnitkar SS (1995) Identification of dantrolene binding sites in porcine skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. J Biol Chem 270:18465-18472

Peroutka SJ (1987) Incidence of recreational use of 3,4-methylenedimethoxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”) on an undergraduate campus. N Engl J Med 317:1542-1543

Pessah IN, Lynch C, Gronert GA (1996) Complex pharmacology of malignant hyperthermia. Anesthesiology 84:1275-1279

Phillips MS, Khanna VK, De Leon S, Frodis W, Britt BA, MacLennan DH (1994) The substitution of Arg for Gly2433 in the human skeletal muscle ryanodine

receptor is associated with malignant hyperthermia. Hum Mol Genet 3:2181-2186

Quane KA, Ording H, Keating KE et al. (1997) Detection of a novel mutation at amino acid position 614 in the ryanodine receptor in malignant hyperthermia. Br J Anaesth 79:332-337

Ranklev-Twetman E (1990) Malignant hyperthermia: the clinical syndrome. Acta Anaesthesiol Belg 41:79-82

Ricaurte GA, Martello AL, Katz JL, Martello MB (1992) Lasting effects of (+-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on central serotonergic neurons in nonhuman primates: neurochemical observations. J Pharmacol Exp Ther 261:616-622

Roewer N (1991) Maligne Hyperthermie heute. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 26:431-449

Rueffert H, Olthoff D, Deutrich C, Meinecke CD, Froster UG (2002) Mutation screening in the ryanodine receptor gene (RYR1.) in patients susceptible to malignant hyperthermia who show definite IVCT results: identification of three novel mutations. Acta Anaesthesiol Scand 46:692-698

Schmidt CJ, Black CK, Abbate GM, Taylor VL (1990) Methylenedioxymethamphetamine-inducd hyperthermia and neurotoxicity are independently mediated by 5-HT_2 receptors. Brain Res 529:85-90

Scholz J, Steinfath M, Roewer N, Patten M, Troll U, Schmitz W, Scholz H, Schulte am Esch J (1993) Biochemical changes in malignant hyperthermia susceptible swine: cyclic AMP, inositol phosphates, alpha1, beta 1-and beta 2-adrenoceptors in skeletal and cardiac muscle. Acta Anaesthesiol Scand 37:575-583

Screaton GR, Singer M, Cairns HS, Trasher A, Sarner M, Cohen SL (1992) Hyperpyrexia and rhabdomyolysis after MDMA (“ecstasy”) abuse. Lancet 339:677-678

Shulman M, Braverman B, Ivankovich AD, Gronert G (1981) Sevoflurane triggers malignant hyperthermia in swine. Anesthesiology 54:259-260

Singarajah C, Lavies NG (1992) An overdose of ecstasy. A role for dantrolene. Anaesthesia 47:686-687

Stanec A, Stefano G (1984) Cyclic AMP in normal and malignant hyperthermia susceptible individuals following exercise. Br J Anaesth 56:1243-1246

Steinfath M, Singh S, Scholz J et al. (1995) 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 73:35-40

Steinfath M, Wappler F(2000) Maligne Hyperthermie. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 35:147-172

Steinfath M, Wappler F, Scholz J (2002) Maligne Hyperthermie. Allgemeine, klinische und experimentelle Aspekte. Anaesthesist 51:328-347

Tehan B (1993) Ecstasy and dantrolene. BMJ 306:146

Thomasius R et. al. (2004) AWMF-Behandlungsrichtlinien: Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain, Amphetamine, Ecstasy und Halluzinogene. Fortschr Neurol Psychiat 72:679-695

Tonner PH, Scholz J, Richter A, Loscher W, Steinfath M, Wappler F, Wlaz P, Hadji B, Roewer N, Schulte am Esch J (1995) Alterations of inositol polyphosphates in skeletal muscle during porcine malignant hyperthermia. Br J Anaesth 75:467-771

Urwyler A, Hartung E (1994) Die Maligne Hyperthermie. Anaesthesist 43:557-569

von Schrenck T (1999) Internistische Komplikationen nach Ecstasy. Dt Ärztebl 40:617-623

Wappler F, Roewer N, Köchling A, Braune H, Reissinger T, Schulte am Esch J (1996a) Fulminant malignant hyperthermia associated with ketoacidotic diabetic coma. Intensive Care Med 22(8):809-812

Wappler F, Roewer N, Kochling A, Scholz J, Loscher W, Steinfath M. (1996b) Effects of the serotonin2 receptor agonist DOI on skeletal muscle specimens from malignant hyperthermia-susceptible patients. Anesthesiology 84: 1280-1287.

Wappler F, Scholz J, von Richthofen V, Fiege M, Kochling A, Lambrecht W, Schulte am Esch J (1997) Attenuation of serotonin-induced contractures in skeletal muscle from malignant hyperthermia susceptible patients with dantrolene. Acta Anaesthesiol Scand 41:1312-1318

Wappler F, Scholz J, Oppermann S, von Richthofen V, Steinfath M, Schulte am Esch J (1997a) Ritanserin attenuates the in vitro effects of the 5-HT_2 receptor agonist DOI on skeletal muscles from malignant hyperthermia-susceptible patients. J Clin Anesth 9:306-311

Wappler F, Scholz J, von Richthofen V, Fiege M, Steinfath M, Schulte am Esch J (1997b) 4-chloro-m-cresol-induced contractures of skeletal muscle specimen from patients at risk for malignant hyperthermia. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 32:541-548

Wappler F, Scholz J, Fiege M et al. (1999a) 4-chloro-m-cresol is a trigger of malignant hyperthermia in susceptible swine. Anesthesiology 90:1733-1740

Wappler F, Scholz J, Fiege M et al. (1999b) 5-HT2 receptor antagonist-mediated inhibition of halothane-induced contractures in skeletal muscle specimens from malignant hyperthermia susceptible patients. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 360:376-381

Wappler F (2001) Malignant hyperthermia. Eur J Anaesthesiol 18:632-652

Wappler F, Fiege M, Schulte am Esch J (2001a) Pathophysiological role of the serotonin system in malignant hyperthermia. Br J Anaesth 87:794-798

Wappler F, Fiege M, Steinfath M et al. (2001b) Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. Anesthesiology 94:95-100

Wappler F, Schulte am Esch J, Olthoff D, Anetseder M, Roewer N, Schulte-Sasse U. (2002/3) Leitlinie zur Therapie der malignen Hyperthermie. Anästhesiol Intensivmed 43:50-54

Webb AJ (1980) The halothane test: a practical method of eliminating porcine stress syndrome. Vet Rec 106:410-412

Webb C, Williams V (1993) Ecstasy intoxication: appreciation of complications and the role of dantrolene. Anaesthesia 48:542-543

Wedel DJ, Iaizzo PA, Milde JH. (1991) Desflurane is a trigger of malignant hyperthermia in susceptible swine. Anesthesiology 74:508-512

Wedel DJ, Gammel SA, Milde JH, Iaizzo PA. (1993) Delayed onset of malignant hyperthermia induced by isoflurane and desflurane compared with halothane in susceptible swine. Anesthesiology 78:1138-1144

Weir E (2000) Raves: a review of the culture, the drugs and the prevention of harm. CMAJ 162:1843-1848

Wingard DW (1974) Malignant hyperthermia: a human stress syndrom? Lancet 2:1450-1451

Zhang Y, Chen HS, Khanna VK et al. (1993) A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. Nat Genet 5:46-50.

9 Danksagung

Danken möchte ich:

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. J. Schulte am Esch,

(ehemaliger Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf)

Herrn Prof. Dr. med. F. Wappler,

(Lehrstuhl für Anästhesiologie II der Universität Witten/Herdecke, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie des Krankenhauses Mehrheim-Köln)

für die Betreuung während meiner Arbeit als Doktorandin. Seine uneingeschränkte Hilfsbereitschaft, die fachliche Unterstützung, seine Motivation und Geduld haben die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht.

Herrn PD. Dr. med. M. Fiege,

der mich mit seinen gehaltvollen Ideen und der Anregungen beim Literaturstudium jederzeit unterstützt hat.

Herrn Dr. M. Gerbershagen, Frau Dr. K. Kolodzie und Herrn Dr. R. Weißhorn,

für ihren fachlichen Rat und die nette Zusammenarbeit.

Den **Medizinisch-Technischen Assistentinnen,**

die durch ihre praktische Hilfe zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. J. Dimigen und seinen Mitarbeiterinnen,

für seine Hilfestellungen bei der Durchführung der tierexperimentellen Untersuchungen.

meinen Freunden,

die immer ein offenes Ohr für mein „Leiden“ hatten und mich jederzeit motivierten.

meinen Eltern,

ohne die ich nicht so weit gekommen wäre. Für die finanzielle und seelische Unterstützung in allen Lebenslagen gilt Ihnen ganz besonderer Dank.

Melanie Menge

Geburtsdatum:	29.11.1977
Geburtsort:	Berlin
Schulabschluß:	Juni 1997
	Abitur am Bertha-von-Suttner-Gymnasium, Berlin
Hochschulstudium:	
1997-1999	Studium der Medizin an der Humboldt-Universität zu Berlin
2000-2002	Studium der Medizin an der Universität Hamburg
Herbst 2005*	voraussichtlich 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Vollapprobation
Nebentätigkeit:	
2002-2004	Tätigkeit als studentische Hilfskraft auf der Anästhesiologischen Intensivstation des ELIM KH, Hamburg
Klinische Ausildung:	
2002-2003	Studienbegleitende Famulaturen in Anästhesiologie, Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie und Radiologie
2004-2005	Praktisches Jahr in Chirurgie, Innere Medizin, Anästhesiologie (Deutschland und Südafrika)
Wissenschaftliche Tätigkeit:	
Juli-August 2002	Tierexperimentelle Studie zur Bedeutung von 3,4-Methylendioxymethamphetamin („Ecstasy“) als Triggersubstanz der Malignen Hyperthermie. (Doktorvater: Prof. Dr. F. Wappler, Klinik für Anästhesiologie, Krankenhaus Merheim, Köln, Lehrstuhl für Anästhesiologie II der Universität Witten//Herdecke)
Auslandserfahrungen:	
1999-2000	Australien: Sprachstudium an der *University of New South Wales, Sydney* Famulatur-Allgemeinmedizin/Erste Hilfe *Central Australian Aboriginal Clinic, Alice Springs*
Sep.-Okt. 2002	Nepal: Famulatur: Innere Medizin, Chirurgie, Radiologie *Kanti-Children-Hospital, Kathmandu*
2004-2005	Südafrika: PJ-Chirurgie: *Chris Hani Baragwanath Hospital, Johannesburg* PJ-Innere Medizin: *Groote Schuur Hospital, Kapstadt* PJ-Anästhesiologie, *Groote Schuur Hospital, Kapstadt*

11 Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die 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.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Prüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.