

Maligne Hyperthermie

noch (k)ein Problem ?

Allgemeines

- ▶ Maligne Hyperthermie (MH) ist eine ernsthafte Komplikation bei der allgemeinen Narkose, die zum Tod führen kann.
- ▶ genetische Krankheit der Skelettmuskel
- ▶ betroffenen Hunde haben keine klinischen Anzeichen, solange ihnen keine auslösenden Substanzen verabreicht werden

- ▶ Auch 30 Jahre nach der Erstbeschreibung ist die Maligne Hyperthermie eine gefürchtete Narkosekomplikation beim Menschen
- ▶ Die MH ist vor allem aber beim Schwein als Porcine Stresssyndrom (PSS) bekannt geworden.

Dieser Gendefekt hat sich aufgrund der langjährigen züchterischen Selektion auf fleischreiche, fettarme Schweine in vielen Rassen angereichert. Betroffene Tiere weisen zwar einen höheren Fleisch- und geringeren Fettanteil auf, die Qualität dieses Fleisches ist allerdings häufig reduziert (sog. PSE-Fleisch).

- ▶ Zudem verenden die Tiere bei starken Stresseinwirkungen (Transport, Umstellungen, zu hohe Umgebungstemperaturen, etc.)
- ▶ oder erleiden dauerhafte Muskelschädigungen, durch die bei Muskelkontrakturen auftretende Hyperthermie und die Anhäufung schädigender Stoffwechselprodukte.
- ▶ Die maligne Hyperthermie wurde auch bei zahlreichen anderen Tierarten wie beispielsweise Katzen, Kaninchen, Pferden und Rindern beschrieben und eben auch beim Hund.

Genetische Veränderungen

- ▶ Sechs verschiedene Genorte auf verschiedenen Chromosomen konnten bislang mit der malignen Hyperthermie in Verbindung gebracht werden.
- ▶ In über 80% der Fälle ist eine Punktmutation des Ryanodin-Rezeptor codierten Gens RYR1 auf Chromosom 19 ursächlich beteiligt.

- ▶ Durch den Basenaustausch von einem Thymin durch ein Cytosin innerhalb des Gens an einer wichtigen, (sogenannten konservierten) Position, kommt es zu einer gestörten Funktion des Ryanodinrezeptors.
- ▶ Der Ryanodin Rezeptor bildet einen Teil des Kalziumfreisetzungskanals im sarkoplasmatischen Retikulum.

- ▶ Im Falle, einer Mutation im Rezeptor, kommt es nach dem Kontakt mit der auslösenden Substanz (Triggersubstanz) zur unkontrollierten Freisetzung der Kalziumionen Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und Störung der Wiederaufnahme der Kalziumionen.
- ▶ Dieses wird nun unkontrolliert freigesetzt und die erhöhte Kalziumkonzentration in der Muskulatur kann nicht mehr ins Gleichgewicht gebracht werden
- ▶ Dadurch kommt es zur verlängerten Muskelkontraktion ohne Muskelrelaxation und zu extremen Ansprüchen an O_2 , übermäßiger Produktion von CO_2 und Wärme (Hyperthermie) als Antwortreaktion des Organismus die Kalziumionen wieder aufzunehmen.

- ▶ Patienten mit einer Central–Core–Myopathie können ebenfalls eine MH–Disposition aufweisen. Diesen seltenen Muskelerkrankungen liegen häufig Mutationen des RYR1–Gens zugrunde.
- ▶ Ebenso wie der periodischen hypokaliämischen Lähmung oder der kaliumsensitiven Myotonie.
- ▶ Es gibt Evidenz dafür, dass eine Disposition für einen durch Sport ausgelösten Hitzschlag und Maligne Hyperthermie auf dieselbe genetische Anlage zurückzuführen ist

Triggersubstanzen

- ▶ Inhalationsnarkotika (Halothan, Isofluran, Sevofluran, Desfluran, Enfluran)
- ▶ depolarisierende Muskelrelaxantien (Succinylcholin)
- ▶ Hitze
- ▶ und Streß jeglicher Art !

Symptome

- ▶ Die betroffenen Hunde haben keine klinischen Anzeichen, solange ihnen keine auslösenden Substanzen (sog. Trigger) verabreicht werden.
- ▶ Nicht jeder Hund muss beim Erstkontakt mit einer Triggersubstanz reagieren –d.h. eine einmal problemlos überstandene Narkose ist kein Beweis, dass der Hund MH–negativ ist. Diese kann sich auch erst nach dem 4./5. Kontakt mit der Triggersubstanz manifestieren.

- ▶ Die klinische Symptomatik kann sich auf einzelne Muskelgruppen beschränken (z.B. Masseterspasmus) oder die gesamte Skelettmuskulatur erfassen (fulminante Krise).

- ▶ Bei der Verabreichung von flüchtigen Narkosemitteln und muskelentspannenden Medikamenten oder auch durch eine starke Kraftanstrengung oder Hitzestress kommt es zu einem krankhaften Ansteigen der Kalziumkonzentration in der Skelettmuskulatur

- ▶ Steigt die Ca^{2+} -Konzentration über die mechanische Schwelle, entsteht eine Muskelkontraktur, ein Spasmus.
- ▶ Es kommt zu Zellschädigungen und zu Austritt intrazellulärer Bestandteile wie Kalium, Myoglobin und Kreatinkinase.
- ▶ Das ganze kann lokal begrenzt und generell auftreten. (fulminante Krise)
- ▶ Vor dem Einsetzen der erhöhten Muskelspannung kann es zu besonders intensiven und lange andauernden Zuckungen der Muskulatur kommen.

- ▶ Eine fulminante MH-Krise ist nicht allein durch diese Muskelsymptome, sondern auch durch die Auswirkungen auf den Gesamtorganismus gekennzeichnet

- ▶ Azidose,
- ▶ CO₂ Anstieg
- ▶ Herzfrequenzerhöhung
- ▶ Blutdruck sinkt rasch ab
- ▶ Hypoxie,
- ▶ Hyperkaliämie
- ▶ Hyperthermie

- ▶ unbehandelt führt die MH durch rasches Fortschreiten der Symptome meistens zum Tod.

- ▶ Ohne geeignete Gegenmaßnahmen kommt es selbst nach dem Abschalten der reizauslösenden Faktoren zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks, unregelmäßigem Puls gefolgt von Herzstillstand mit tödlichem Ausgang.

Vererbung

- ▶ Die Vererbung der malignen Hyperthermie beim Hund erfolgt autosomal dominant.
- ▶ Das bedeutet, dass bereits **eine einzige veränderte Genkopie** ausreichend ist, um eine maligne Hyperthermie zu entwickeln.

- ▶ Aufgrund dessen, dass MH-betroffene Tiere ohne klinische Symptome sind, kann es durchaus sein, dass die MH über die gesamte Lebenszeit nicht diagnostiziert wird.
- ▶ Umso wichtiger ist es, Merkmalsträger durch die genetische Testung zu identifizieren.

- ▶ Bei dominanten Erbgängen, reicht bereits das Vorhandensein einer einzelnen veränderten Genkopie des RYR1-Gens aus, um an maligner Hyperthermie zu erkranken.
- ▶ Der Defekt wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an die Nachkommen weitergegeben. Selbst durch die Verpaarung mit einem MH-freien Hund, gehen zu 50 % Merkmalsträger (affected) aus der Zucht hervor.
- ▶ Dementsprechend ist von solchen Verpaarung dringend abzuraten.

Nachfolgende Genotypen können gegeben sein

▶ N / N

MH-frei (clear)

Der Hund besitzt 2 normale Gene und kann kein krankes RYR1-Gen an seine Nachkommen weitergeben.

▶ N / MH



MH-Merkmalsträger (affected)

Der Hund besitzt 1 normales und 1 verändertes RYR1-Gen. Die Veränderung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit unter Reizauslösung zu Krankheitssymptomen führen.

Das veränderte Gen wird mit 50%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.

▶ MH / MH

MH-Merkmalsträger (affected)

Der Hund besitzt 2 veränderte RYR1-Gene.

Die Veränderung wird unter Reizauslösung zu Krankheitssymptomen führen.

Die veränderten Gene werden mit 100%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben

Therapie

- ▶ Stressreduktion –
- ▶ v.a. praeoperativ, aber auch im täglichen Umgang mit dem Hund
- ▶ Im Falle einer Narkose:
- ▶ Sofortige Beendigung der Anästhesie !!!
- ▶ Kühlen des Organismus (cave: OP-Leuchten, Metalltisch!)

- ▶ Verabreichung von Dantrolen i.v. (Antidot)
- ▶ Dantrolen hemmt die Ca^{2+} -Ausschüttung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum im Muskel und wirkt der Störung direkt am Entstehungsort entgegen.
- ▶ Dadurch wird der Nervenreiz und die Kontraktion des Skelettmuskels entkoppelt.
- ▶ Primäre Erregbarkeit und Nervenübertragung wird nicht beeinflusst.

- ▶ Durch die MH kommt es zu einer verstärkten Calcium-Freisetzung und einer verminderten Calcium-Speicherung und damit zu einem plötzlichen Calcium-Anstieg in der Muskelzelle.
- ▶ Das führt zu einer Stoffwechselsteigerung und zu einem Säureanstieg.
- ▶ Dantrolen hemmt die Calcium-Freisetzung in der Muskelzelle. Dadurch wird eine maligne Hyperthermie wieder rückgängig gemacht oder abgemildert.

- ▶ Damit das Mittel wirkt, muss es so früh wie möglich eingesetzt werden. Die Calcium-Speicher der Muskelzelle dürfen noch nicht vollständig entleert und die Muskeldurchblutung muss noch ausreichend sein.
- ▶ Durch rechtzeitige Gabe können fulminante Krisen durchaus erfolgreich behandelt werden.
- ▶ Dennoch ist die MH nach wie vor eine häufige Ursache des Narkosetods
- ▶ (80% Mortalität)

- ▶ MANAGEMENT:
- ▶ Erkennen der MH-betroffenen Tiere mittels Gentest!
- ▶ Bei den mit MH betroffenen Hunden müssen alternative Anästhetika gewählt werden
- ▶ (KEINE Inhalationsnarkosen!)
- ▶ Ruhige und überlegte Prämedikation, präoperativ

- ▶ Belastung bei Hitze ist zu vermeiden (Wärmelampen bei der OP !!!)
- ▶ Vorsicht bei Belastung v.a. in den Sommermonaten
- ▶ Bestimmte Futtermittel können ebenfalls eine MH auslösen – z.B. Echter Hopfen !!!
- ▶ Deshalb auch Vorsicht bei versch. Beruhigungspräparaten (Baldrian und Melisse sind oft mit Hopfen kombiniert)

Konsequenzen

- ▶ MH tritt an sich selten auf (1: 3000)
 - ▶ Dunkelziffer liegt allerdings weit höher, eben weil MH Träger gesund sind, solange sie nicht mit Triggersubstanzen konfrontiert werden
 - ▶ Es ist leicht, Träger zu erkennen – mittels Gentest (Blut) und aus der Zucht auszuschneiden.
 - ▶ Durch die autosomal dominante Vererbung könnte es ganz schnell zum Problem werden
- ...

In Österreich wird der Test seit 2010
für Greyhounds zwingend
vorgeschrieben.

Bislang waren alle getesteten Hunde
reinerbig frei von MH

