

# En 17 år gammel kvinne med akutt abdomen

Takykardi, økt endetidal CO<sub>2</sub> og muskelspasme under generell anestesi kan være tegn på utvikling av en livstruende tilstand. Anestesileger må ha kjennskap til denne og reagere momentant og adekvat for at en rammet pasient skal berge livet.

Se kommentar side 119 og kunnskapssprøve på [www.tidsskriftet.no/quiz](http://www.tidsskriftet.no/quiz)

En 17 år gammel kvinne av utenlandsk opprinnelse ble innlagt på sykehuset med akutt abdomen og mistanke om appendisitt. Det ble funnet indikasjon for laparoskopisk appendektomi. Hun var frisk og hadde tidligere gjennomgått en tonsillektomi i narkose uten komplikasjoner. Hun veide 58 kg.

Anestesi ble innledet med 0,15 mg fentanyl (opiat), 275 mg tiopental (barbiturat) som sovemiddel og 80 mg suksinylkolin som depolariserende muskelrelaksering. Ved forsøk på trakeal intubasjon var det ikke mulig å åpne pasientens munn. Hun fikk 20 mg suksinylkolin ekstra og intubasjonen lyktes. For muskelrelaksasjon under operasjonen fikk hun 5 mg vekuronium. Narkosen ble opprettholdt med sevofluran og fentanyl. Hun hadde initialt en hjertefrekvens på 101/min som steg til 130/min etter induksjon. I løpet av 20 minutter falt den til 100/min, systolisk blodtrykk holdt seg mellom 85–100 mm Hg, endetidal CO<sub>2</sub> var høy med 7,4 volumprosent og perifer oksygenmetning (SpO<sub>2</sub>) var 97%. Oesophagustemperatur var nå 38,5 °C, en grad høyere enn målt i akuttmottaket (fig 1, fig 2).

Masseterspasme etter suksinylkolin i kombinasjon med takykardi og forholdsvis høy endetidal CO<sub>2</sub> skal vekke anestesipersonalets oppmerksomhet. De vanligste differensialdiagnoser i denne situasjonen er for «lett» narkose, inadekvat smertelindring, mekaniske ventilasjonsproblemer, mulig allergisk reaksjon, frostanfall eller komplikasjon til laparoskopien.

Laparoskopisk abdominalkirurgi med CO<sub>2</sub>-pneumoperitoneum medfører transperitoneal resorpsjon av CO<sub>2</sub> til sirkulasjonen med hyperkarbi og respiratorisk acidose som resultat. CO<sub>2</sub>-pneumoperitoneum kombinert med Trendelenburgs leie gir dessuten komplekse kardiovaskulære endringer (1).

25 minutter ut i laparoskopien var endetidal CO<sub>2</sub> steget til 8,2 volumprosent, systolisk blodtrykk sunket til 80 mm Hg og SpO<sub>2</sub> til 87% til tross for økt minuttventilasjon (fig 1, fig 2). På mistanke om utvikling av malign hypertermi ble friskgasstrømmingen økt til 15 l/min med 100% oksygen, sevofluran seponert og erstattet med midazolambolus og deretter propofolinfusjon som sedasjon.

I tillegg fikk pasienten dantrolen 120 mg intravenøst, hun ble aktivt nedkjølt med isposer og det ble anlagt blærekateter og arteriekanyle for blodprøvetaking og kontinuerlig overvåking av blodtrykket. Kirurgen, som nå var i ferd med å avslutte operasjonen, ble informert og operasjonen avsluttet så raskt som mulig. Intraabdominal installasjon av isvann via trokaren ble ikke vurdert.

Ved mistanke om malign hypertermi er første skritt å stanse all tilførsel av triggerstoffer (2). Sevofluranfordamperen skal fjernes fra narkoseapparatet, alle apparatslanger byttes og CO<sub>2</sub>-absorberer fjernes/byttes. Anestesi opprettholdes med intravenøse anestesimidler og ikke-depolariserende muskelrelaksantia. Friskgasstilførsel i sirkelsystemet skal være minst 10 l/min, 100% oksygen og pasienten skal ventileres med 3–4 ganger normal minuttventilasjon for å kompensere for den økte CO<sub>2</sub>-produksjonen. Aktuelle blodprøver er arteriell blodgass, elektrolytter, kreatinkinase, transaminaser, laktat, myoglobin og koagulasjonsprøver. Ved mistanke om malign hypertermi må kirurgen informeres og operasjonen avsluttes raskest mulig.

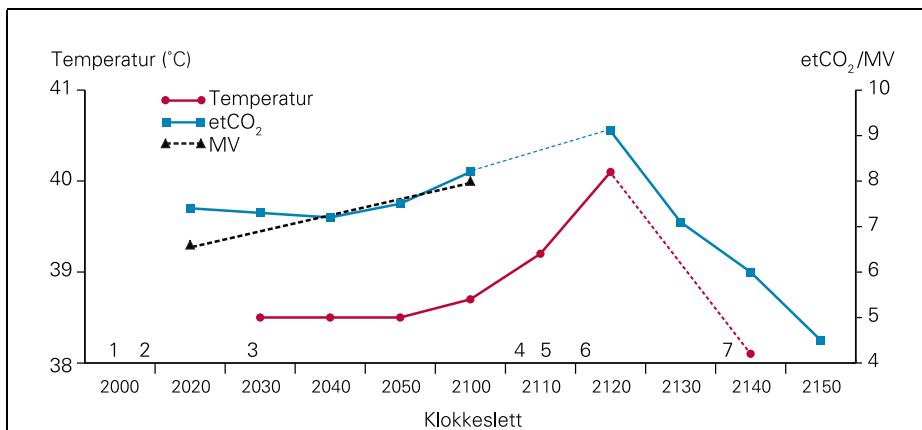
Dantrolen (Dantrium) er det eneste medikamentet som virker mot malign hypertermi. Det må gis så raskt som mulig, første dose på 2,5 mg/kg. Dantrolendosen titreres etter effekt på endetidal CO<sub>2</sub> og takykardi opptil 10 mg/kg eller mer (3, 4). Er det ikke mulig å stabilisere pasientens tilstand med 10–20 mg/kg dantrolen i løpet av 20–30 minutter, må diagnosen malign hypertermi trekkes i tvil (ramme 1) (4).

Andre primære tiltak er symptomatisk behandling av hypertermi (aktiv kjøling), acidose (bufferløsninger), hyperkalemi (glukoseinsulin-infusjon) og myoglobinuri (alkalinisering av urin).

Det bør etableres flere intravenøse tilganger i store perifere vener, arteriekanyle, sentralvenøst kateter og blærekateter.

Fem minutter etter start av dantroleninfusjon sank endetidal CO<sub>2</sub> fra 9,2 volumprosent til 7,1 volumprosent, og i løpet av 10 minutter kunne hun ventileres til normal endetidal CO<sub>2</sub>. Temperaturen steg videre til 40,1 °C for deretter å synke til 38,1 °C i løpet av 20 minutter (fig 1).

Etter at hun var stabilisert, ble hun flyttet til intensivavdelingen for videre behandling. Pasienten fikk ny temperaturstigning to ti-



**Figur 1** Verdier for temperatur, endetidal CO<sub>2</sub> (etCO<sub>2</sub>) og minuttventilasjon (MV) registrert under oppholdet på operasjonsstuen. 1 = inn på operasjonsstuen, 2 = anestesistart, 3 = laparoskopistart, 4 = seponering av sevofluran, 5 = dantrolen gitt, operasjon slutt, 6 = kjøling med isposer og 7 = ut fra operasjonsstue

mer etter første dantrolendose og en ny dose ble gitt. I alt fikk hun 850 mg dantrolen fordelt på seks doser over tre dager, som gir en dosering på 4,9 mg/kg/døgn. Tredje postoperative dag ble hun ekstubert og flyttet til sengepost uten sekvele. Det ble funnet forhøyet preoperativ serum-kreatinkinase (819 U/l), som steg til over 41 000 U/l i operasjonsdøgnet, for deretter å falle (fig 3).

Anamnestisk var det ingen andre i familien som hadde hatt noen form for komplikasjoner til generell anestesi.

Etter første stabilisering av pasienten er det anbefalt enten å gi dantrolen 1 mg/kg hver 4.–6. time eller å starte en dantroleninfusjon 10 mg/kg/døgn i 36 timer (3, 4).

Etter gjennomgått malign hypertermi må pasient og pårørende informeres om sykdommen, og familiemedlemmer bør sendes til utredning.

## Diskusjon

Alle anestesileger hører under utdanningen om malign hypertermi. Det kan ikke vurderes ut fra preoperative rutineprøver eller undersøkelser om en pasient vil utvikle dette. Selv tidligere upåfallende narkoser utelukker ikke muligheten for å utvikle tilstanden, slik tilfellet var hos vår pasient (5). Med dagens anestesiteknikker er insidensen av fulminant malign hypertermi svært lav og risikoen for ikke å assosiere de tidligste symptomene med tilstanden tilsvarende stor (2).

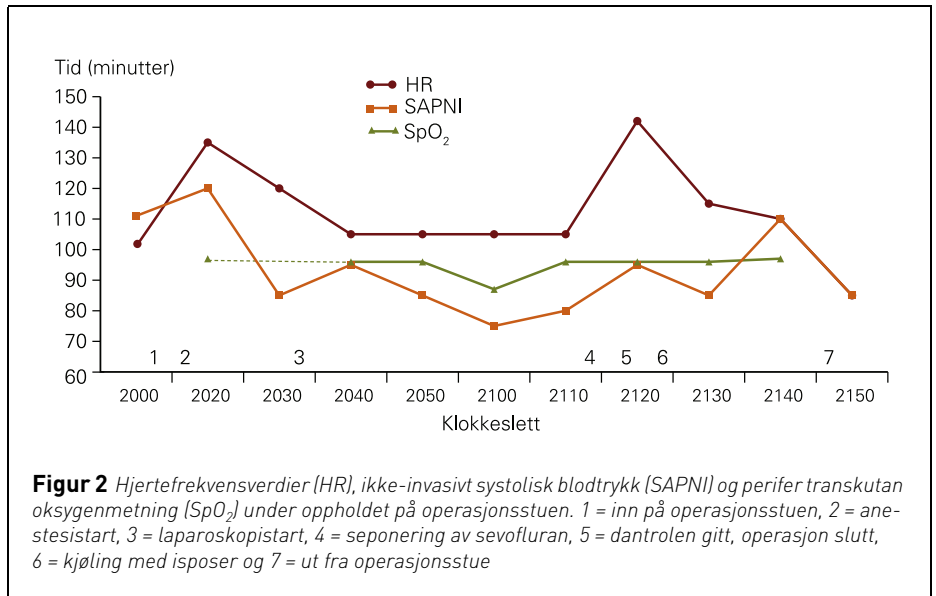
Malign hypertermi ble første gang beskrevet i Norge av Stovner og medarbeidere som beskrev fem fatalt forløpende tilfeller i 1972 (6). Den er sist omtalt i Tidsskriftet i 2005 av Haugen og medarbeidere (7). Tilstanden er en autosomt dominant arvelig metabolsk myopati som skyldes en mutasjon i *ryanodinreseptor 1*-genet (2). Ryanodinreseptor 1 styrer kalsiumkonsentrasjonen i det sarkoplasmatiske retikulum. Endringene fører til sviktende regulering av kalsiumkonsentrasjonen og derav følgende patologisk muskelkontraktilitet. Sluttresultatet blir en hypermetabolsk tilstand med økt produksjon av CO<sub>2</sub> og laktat. Sykdommen kan utløses av alle volatile, halogenerede anestetika og depolariserende muskelrelaksantia.

### Symptomer og funn

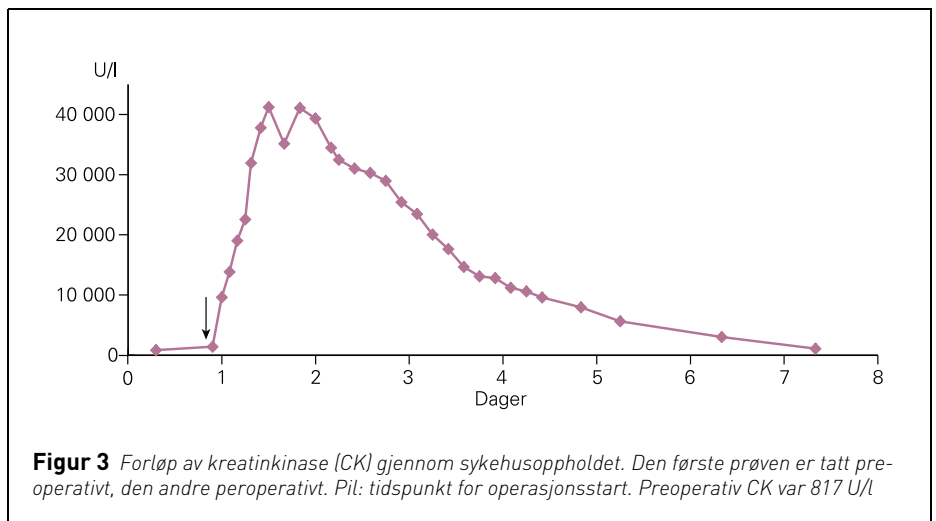
Det er stor variasjon i hvor raskt symptomer opptrer. Det kan skje i løpet av ti minutter etter tilførsel av triggersubstanser eller mange timer senere (7).

De tidligste tegn er vanligvis stigning i endetidal CO<sub>2</sub> eller hyperventilasjon og takykardi (2). Hos vår pasient steg endetidal CO<sub>2</sub> fra start av anestesi og lot seg ikke kompensere ved økning i minuttventilasjonen. Takykardien kom først etter at endetidal CO<sub>2</sub> var steget til over 8 volumprosent.

Muskelrigiditet og særlig masseterspasme kan også være tidlige symptomer. Masseterspasme i forbindelse med intubasjon blir ofte oppfattet som et symptom på for dårlig



**Figur 2** Hjerterefrekvensverdier (HR), ikke-invasivt systolisk blodtrykk (SAPNI) og perifer transkutan oksygenmetning (SpO<sub>2</sub>) under oppholdet på operasjonsstuen. 1 = inn på operasjonsstuen, 2 = anestesi start, 3 = laparoskopistart, 4 = seponering av sevofluran, 5 = dantrolen gitt, operasjon slutt, 6 = kjøling med isposer og 7 = ut fra operasjonsstue



**Figur 3** Forløp av kreatinkinase (CK) gjennom sykehusoppholdet. Den første prøven er tatt preoperativt, den andre peroperativt. Pil: tidspunkt for operasjonsstart. Preoperativ CK var 817 U/l

**Tabell 1** Klinisk skår for gradering av sannsynlighet for malign hypertermi hos vår pasient. De kliniske indikatorene 1–4 gir maksimalt 15 poeng, indikator 5 maksimalt 3 poeng og andre indikatorer maksimalt 10 poeng. Avhengig av antall poeng graderes sannsynligheten for malign hypertermi på en skala fra 1 til 6. 1 = 0 poeng (usannsynlig) og 6 = over 50 poeng (svært sannsynlig)

Klinisk indikator	Poeng
1. Rigiditet	
Masseterspasme ved anestesi med bruk av suksinylkolin	15
2. Muskelnedbrytning	
CK > 20 000 U/l etter anestesi med suksinylkolin	15
3. Respiratorisk acidose	
etCO <sub>2</sub> > 7,2 volumprosent ved adekvat kontrollert ventilasjon	15
4. Temperaturøkning	
Uforholdsmessig rask økning i temperatur	15
5. Kardial affeksjon	
Uforholdsmessig høy takykardi	3
Andre indikatorer	
Rask reversering av malign hypertermi tegn på metabolsk/respiratorisk acidose etter intravenøs dantrolen	5
Total skår	68

## Ramme 1

### Fakta om dantrolen

- Dantrolen er et hydantoinderivat, syntetisert i 1967 som et antibiotikum
- Virker muskelrelakserende ved å hemme kalsiumfrigjøringen fra det sarkoplasmatiske retikulum og derved senke intracellulært kalsium
- Dantrolens effekt på malign hypertermi hos menneske ble første gang beskrevet i 1982
- Dantrolen har ført til en markant reduksjon i letalitet ved malign hypertermi
- Initialdose 2,5 mg/kg, kan gjentas hvert 5.-10. minutt inntil endetidal CO<sub>2</sub> er normalisert eller til en totaldose på 10 mg/kg
- Svært rask effekt på endetidal CO<sub>2</sub> og hjertefrekvens
- Rask normalisering av blodgassverdier og alle symptomer på økt stoffskifte
- Dantrolen har få alvorlige bivirkninger, vanligst er muskelslapphet, tretthet, svimmelhet, hodepine og magesmerter
- Dantrolen som profylakse til pasienter med kjent malign hypertermi anbefales ikke, da det er mulig å gjennomføre en narkose uten bruk av triggerstoffer
- Alle anesthesiavdelinger må ha tilgjengelig startdose av dantrolen
- Anesthesiavdelinger bør samarbeide om lagerhold av dantrolen

muskelrelaksasjon pga. for liten dose muskelrelaksantium, slik som i vårt tilfelle. Vår pasient veide 58 kg og fikk 80 mg suksinylkolin, hvilket vanligvis gir mer enn god nok muskelrelaksasjon.

Kombinert respiratorisk og metabolsk acidose, svetting, fallende perifer oksygenmetning og utvikling av eksantem kommer som et resultat av den kraftige økte metabolismen.

Hypertermi kan være et sent symptom, selv om det var det som ga navn til tilstanden. Den kan også komme raskt med en temperaturstigning på 1 °C per fem minutter og den kan opptre helt uten temperaturstigning (3).

Hos vår pasient steg temperaturen til 40,1 °C i løpet av en time. Det gikk fem minutter fra man stoppet sevofluran til dantrolen ble gitt. Aktiv kjøling med isposer i lysker og armhuler ble startet like etter. Temperaturen falt deretter i løpet av 20 minutter til 38,1 °C. Hvis kirurgien skulle ha pågått enda en tid, ville det ha vært et alternativ å konvertere til åpen kirurgi for å avslutte den ekstra CO<sub>2</sub>-belastningen som pneumoperitoneum medfører, og eventuelt iverksett intraabdominal kjøling med isvann.

Før dantrolen ble tatt i bruk, var malign hypertermi assosiert med en letalitet på over 80 % (4). I en nylig publisert studie som omfattet 291 pasienter med malign hypertermi, fikk åtte (2,7 %) pasienter hjertestans. Fire av disse (1,4 %) døde. Median alder på de som døde var 20 år, og det var en sammenheng mellom muskuløs kroppsbygning, disseminert intravaskulær koagulasjon og død. Tiden fra innledning av anestesi til høyeste endetidal CO<sub>2</sub>-verdi var lengre hos pasientene som fikk hjertestans sammenliknet med resten av materialet. Selv om det er få som dør av malign hypertermi i dag, viser denne studien at risiko for død er størst hos unge, friske mennesker som gjennomgår kirurgi med moderat risiko, og at det er en sammenheng mellom hvor raskt tilstanden blir mistenkt, tiltak iverksett og død (8).

Tabell 1 viser at det er ingen tvil om at vår pasients tilstand skyldtes malign hypertermi (9).

### Utredning og screening

Det er bare in vitro kontrakturtest som med sikkerhet kan påvise om det foreligger disposisjon for malign hypertermi. Testen er beskrevet av Haugen og medarbeidere (7). Denne testen blir ikke utført i Norge, men aktuelle pasienter kan henvises til Gunilla Islander, Anestesi- og intensivvårds kliniken ved universitetssykehuset i Lund, Sverige, for å få utført testen. En slik utredning koster ca. kr 20 000 eksklusive reise- og oppholdsutgifter.

Genetisk screening kan ikke erstatte in vitro kontrakturtest, men kan brukes for screening av familiemedlemmer hos en malign hypertermi-sensitiv person med påvist mutasjon på *ryanodinreseptor 1*-genet (10).

Central core disease, en sjelden nevrologisk sykdom, er assosiert med sensitivitet for malign hypertermi (3). Malignt nevroleptikasyndrom og ecstasyutløst hypertermi har mange likhetstrekk med malign hypertermi og er blitt behandlet med dantrolen med god effekt (4).

Ved generell anestesi til malign hypertermi-sensitive pasienter må man bruke et «rent» anesthesiapparat der slanger og CO<sub>2</sub>-absorberer (kalken) må være helt rene og gassfordamperen være fjernet. Selv den minste forurensning i slanger, kalk og gassfordamper kan utløse malign hypertermi hos disponerte pasienter. Regional anestesi bør brukes der det er mulig. Det anbefales ikke å gi dantrolen profylaktisk, da det i dag kan gjennomføres generelle anestasier uten bruk av triggerstoffer (2).

### Yvonne Karin Martin

yvonne.martin@ahus.no  
Anesthesiavdelingen  
Akershus universitetssykehus  
1478 Lørenskog

### Nils Smith-Erichsen

Anesthesiavdelingen  
Akershus universitetssykehus  
og  
Fakultetdivisjon Akershus universitetssykehus  
Universitetet i Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Horvath KD, Whelan RL, Lier B et al. The effects of elevated intraabdominal pressure, hypercarbia, and positioning on the hemodynamic responses to laparoscopic colectomy in pigs. *Surg Endosc* 1998; 12: 107-14.
2. Wappler F. Malignant hyperthermia. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 632-52.
3. Rosenberg H, Davis M, James D et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 21.
4. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M et al. Dantrolene – a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59: 364-73.
5. Bendixen D, Skovgaard LT, Ørding H. Analysis of anaesthesia in patients suspected to be susceptible to malignant hyperthermia before diagnostic in vitro contracture test. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 480-4.
6. Stovner J, Gjengstø H, Innes RK. Anestesiindusert malign hypertermi i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1972; 92: 1256-60.
7. Haugen T, Toft M, Muller CR et al. Malign hypertermi – en arvelig og potensielt livstruende tilstand. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2792-4.
8. Larach MG, Brandom BW, Allen GC et al. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006: a report from The North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesthesiology* 2008; 108: 603-11.
9. Larach MG, Rosenberg H, Larach DR et al. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility by clinical signs. *Anesthesiology* 1987; 66: 547-50.
10. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T et al. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001; 86: 283-7.

Manuskriptet ble mottatt 10.1. 2008 og godkjent 14.5. 2008. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.

>>>