

Malign hypertermi

OVERSIGTSARTIKEL

Klaus Peter Egede Glahn

Resumé

Malign hypertermi-følsomhed er en sjælden, dominant arvelig, farmakogenetisk tilstand, som kan føre til en livstruende hypermetabolisme i den tværstribede muskulatur. Malign hypertermi optræder uvarslet under anæstesi, når disponerede individer udsættes for potente inhalationsanæstetika og/eller succinylcholin. Tidlig diagnostik og hurtig intervention er helt afgørende, for at undgå at tilstanden udvikler sig fatalt. Da der ikke er nogen specifikke tegn på, at malign hypertermi er under udvikling, er diagnostikken helt afhængig af, at anæstesiologen er i stand til hurtigt at genkende et mønster i de tidlige kliniske symptomer. Dansk Malign Hypertermi Center ved anæstesiologisk afdeling, Amtssygehuset i Herlev har landsfunktion for udredning og diagnostik af malign hypertermi-følsomhed. Diagnostik af malign hypertermi-følsomhed benytter sig af in vitro-kontrakturtestning af levende tværstribet muskulatur. Den molekylærgenetiske baggrund for malign hypertermi er særdeles kompleks og det er i dag ikke muligt at foretage en egentlig genetisk diagnostik af malign hypertermi-følsomhed.

For langt de fleste mennesker, der bringes i fuld anæstesi, er vore dages anæstesimidler både ufarlige og let styrbare, men hos en lille gruppe mennesker kan en række af disse stoffer pludselig forandre en rutineanæstesi til en livstruende krise: malign hypertermi (MH).

MH-følsomhed er en sjælden, dominant arvelig, farmakogenetisk tilstand, der er lokaliseret til den tværstribede skeletmuskulatur. MH optræder i forbindelse med anæstesi, og MH-følsomme individer har almindeligvis ingen kliniske manifestationer, der gør det muligt at forudse deres særlige følsomhed forud for en anæstesi. Denne artikel går bag om de mekanismer, der ligger til grund for udviklingen af MH, og gennemgår bl.a. symptomer, behandling, forebyggelse, epidemiologi og de genetiske forhold.

Fysiologisk baggrund

Eftersom muskelcellers kontraktion og relaxation styres af koncentrationen af Ca^{2+} i cytoplasmaet, er deres funktion helt afhængig af en meget effektiv og præcis reguleringsmekanisme for Ca^{2+} . Denne reguleringsmekanisme er lokaliseret til det sacrotubulære system, som består af de transverse tubuli og reticulum sarcoplasmaticum (1-3).

Aktionspotentialet breder sig fra den neuromuskulære endeplade ud over muskelcellens overflade og ledes via de transverse tubuli ind i cellens indre, hvor dihydroypyridin (DHP)-receptorkomplekser i membranen synes at reagere med en strukturel forandring. DHP-receptoren ligger så tæt mod ryanodin (RYR1)-receptoren i membranen af reticulum sarcoplasmaticum, at en protein-protein-interaktion er mu-

lig. En konformations- eller positionsændring i DHP-receptoren påvirker således direkte RYR1-receptoren, som danner den primære kanal for Ca^{2+} -frigørelse fra reticulum sarcoplasmaticum (Fig. 1). Derved omsættes et aktionspotentiale i cellemembranen til en Ca^{2+} -frigørelse inde i cellen med kontraktionen af sarkomeret til følge (1, 4, 5).

Relaksationen af sarkomeret begynder, når Ca^{2+} atter pumpes aktivt tilbage i reticulum sarcoplasmaticum.

Malign hypertermi

En række stoffer – de såkaldte *trigger*-stoffer – som rutinemæssigt anvendes i forbindelse med indledning og vedligeholdelse af inhalationsanæstesi kan hos disponerede personer fremkalde MH.

Den bagvedliggende mekanisme synes at være en ændret åbning af RYR1-receptorens Ca^{2+} -kanal, hvorved der opstår en unormalt kraftig udstømning af Ca^{2+} til muskelcellernes cytoplasma (1, 4, 5). Den forhøjede Ca^{2+} -koncentration i cytoplasmaet resulterer i en vedvarende og ukoordineret kontraktion af sarkomererne. Samtidig aktiveres muskelcellens glykolyse, glykogenolyse og mitokondrier, alt imens sarkoplasmaets Ca^{2+} -pumpe forbruger ATP i et forsøg på at indlede relaxationen. Denne hypermetabole tilstand fører til udtømmning af cellens energidepoter og et stærkt øget O_2 -forbrug. Der dannes store mængder laktat, CO_2 og varme. Muskelcellens stofskifte bliver hovedsageligt anaerobt, og dens cellemembran mere permeabel, med udslip af bl.a. Ca^{2+} , K^+ , kreatinkinase og myoglobin til følge (1, 4, 6). Til slut går muskelcellen til grunde.

Det skal bemærkes, at eftersom hjertemuskelatur ikke indeholder RYR1-receptorer (men i stedet RYR2-recep-

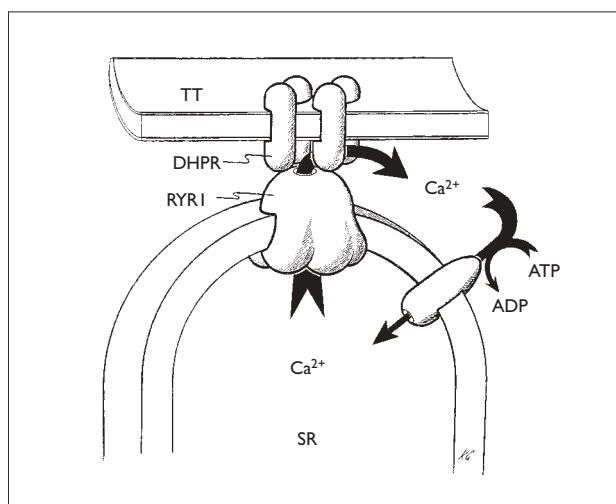


Fig. 1. Muskelcellens excitations-kontraktions-kobling. Aktionspotentialet ledes ind i muskelcellens indre via tubuli transversi (TT), hvor dihydroypyridin receptorkomplekser (DHP) i membranen påvirker ryanodinreceptorer (RYR1) i reticulum sarcoplasmaticum (SR), som åbner for udstømning af Ca^{2+} med kontraktion af muskelcellen til følge. Der indgår en række – ikke her viste – regulerende proteiner i processen.

Tabel 1. *Symptomer på malign hypertermi.*

	Kliniske tegn	Monitorede ændringer
Tidligt	Masseterspasme	
	Takypnø	Stigende <i>end-tidal</i> CO ₂
	Hurtig puls	Takykardi og evt. arytmier
Efterfølgende	Cyanose	Fald i SaO ₂
	Mørkt blod i såret	
	Uregelmæssig puls	Takyarytmier Høje T-takker på ekg
	Patienten er varm og svedig	Temperaturstigning
Sent	Generaliseret muskelrigiditet	
	Forlænget blødning	
	Mørk urin	
	Død	

torer), sker der ikke tilsvarende forandringer i myokardiecellernes Ca²⁺-regulering (4). De kardiale symptomer på MH er sekundære til de primære metaboliske forandringer i skeletmuskulaturen.

Klinik

Tilstanden kan vise sig allerede i forbindelse med indledningen af en anæstesi, langt inde i forløbet eller begynde op til 24 timer efter, at anæstesen er afsluttet.

Tidligere ukomplicerede anæstesier med *trigger*-stoffer udelukker på ingen måde MH, idet MH-følsomme individer har vist sig ofte at have gennemgået flere begivenhedsløse anæstesier med *trigger*-stoffer, før de ved en senere anæstesi får MH. MH synes kun at opstå i ca. en tredjedel af de tilfælde, hvor MH-følsomme individer udsættes for anæstesi med *trigger*-stoffer (7). Hvorfor det forholder sig således, og hvilke faktorer der har indflydelse på, om *trigger*-stofferne udløser MH, er endnu uklart.

Der er ingen specifikke tegn på, at MH er under udvikling. Diagnosen er afhængig af, at anæstetisten genkender et mønster i de tidlige kliniske tegn (Tabel 1), herunder specielt den tidsmæssige sammenhæng mellem de forskellige symptomer, og at andre årsager til disse symptomer udelukkes (Fig. 2).

Klinisk er tilstanden karakteriseret ved svær hypermetabolisme ledsaget af rigiditet af den tværstribede skeletmuskulatur (1, 3-5, 8). Hvis patienten er spontant ventilerende ses en voldsom stigning i ventilationen – såvel i frekvens som i *tidal*-volumen – ved kontrolleret ventilation, viser kapnografi en kraftig stigning i *end-tidal* CO₂.

Det øgede O₂-forbrug i muskulaturen fører til hypoksi, som viser sig ved faldende iltmætning på pulsoksimeteret. Der tilkommer hjertearytmier, specielt takyarytmier, og blodtryksinstabilitet som følge af den forstyrrede homeøostase.

På trods af at patienten sveder voldsomt, indtræder der efterhånden en ukontrollerbar temperaturstigning. Temperaturstigningen er dog ofte et relativt sent symptom.

Det skal bemærkes, at ingen symptomer er patognomoniske for MH.

Paraklinisk findes en blandet respiratorisk og metabolisk acidose, forhøjet S-laktat, S-kreatin-kinase, S-calcium, S-magnesium og S-kalium samt senere myoglobinuri (Fig. 3).

Hvis der ikke umiddelbart indledes behandling, kan tilstanden hurtigt udvikle sig livstruende. Patienten kan i løbet af minutter få ventrikelflimmer som følge af de svære elektrolytforstyrrelser, inden for timer gå til i fulminant lungeødem, få svær koagulopati, eller patienten kan inden for kortere eller længere tid dø som følge af hypoksiske neurologiske skader, cerebralt ødem eller nyresvigt. Ubehandlet er mortaliteten 60-80% (9).

Den hastighed, hvormed MH udvikler sig, er meget variabel.

MH, der begynder efter at anæstesen er afsluttet, udvikler de samme symptomer som MH, der opstår under en operation. Dette er væsentligt at erindre, da det betyder, at postoperativ feber, som ikke er forbundet med takypnø, takykardi og stigning i PaCO₂ ikke er tegn på MH.

Behandling

Behandlingen består i at stoppe tilførslen af *trigger*-stoffer. Hvis ikke dette umiddelbart fører til en bedring i tilstanden påbegyndes indgift af den specifikke antidot Dantrolen (dantrolen) samt symptomatisk behandling (Fig. 4 og Fig. 5). Dantrolen virker direkte muskelrelaxerende gennem en hæmning af Ca²⁺-frigørelsen fra reticulum sarcoplasmaticum uden at forårsage paralyse (8, 10). Påbegyndes behandlingen hurtigt, kan koncentration af Ca²⁺ i muskelcellens cytoplasma bringes ned til normalt niveau, og cellens stofskifte atter bringes under kontrol.

Dosis er 2 mg/kg hvert 5. min, indtil patienten retter sig.

Dantrolen i en mængde, der svarer til minimum første dosis ved behandling af en voksen, bør findes umiddelbart tilgængeligt på de anæstesiologiske afdelinger, der anvender *trigger*-stoffer. Samtidig med at behandlingen påbegyndes, rekvireres der yderligere dantrolen fra de nærmestliggende sygehuse, således at man opnår adgang til en totalmængde på 10 mg/kg patientvægt.

Dantrolen kan være levertoksisk i doser på over 10 mg/kg/døgn. På grund af interaktion med dantrolen er calciumantagonister kontraindiceret ved behandling af MH.

Peroral dantrolen forud for anæstesi kan ikke anvendes til at forebygge MH (1).

»Trigger«-stoffer

En lang række stoffer er i stand til at aktivere muskelcellens excitation-kontraktions-mekanisme, men kun de stoffer, der er i klinisk brug, og som kan udløse en MH-reaktion i klinisk relevante koncentrationer, benævnes *trigger*-stoffer.

Potente inhalationsanæstetika

De potente anæstesigasser Fluothane (halotan), Efrane (enfluran), Isofluran (isofluran), Forene (isofluran), Sevofluran (sevofluran) og Suprane (desfluran) er de *trigger*-stoffer, der oftest er involveret ved MH.

Den frekvens, hvormed de enkelte gasser er indblandet i fremkomsten af MH-tilfælde, afspejler i højere grad frekvensen af deres anvendelse i klinisk praksis end deres potentiale for at udløse MH (11). Det er værd at understrege, at alle de potente inhalationsanæstetika – også de nyeste – kan udløse MH hos følsomme individer.

N₂O

Der foreligger enkeltstående rapporter om MH-reaktioner, der er udløst af kvælstofforilte (N₂O) (12, 13), men rapportererne er kontroversielle. Ikke desto mindre har de medført, at N₂O anses for at være kontraindiceret til MH-følsomme individer, hvis det administreres uden for anæstesiologisk regi, fx i tandlægepraksis. Derimod er N₂O ikke kontraindiceret i anæstesiologisk brug med dagens monitoreringsstandarder, herunder specielt *end-tidal* CO₂.

Neuromuskulært blokerende stoffer

Masseterspasmie efter indgift af succinylcholin er ofte den første indikation af, at en patient er MH-følsom. En øget tonus i m. masseter efter indgift af succinylcholin kan forekomme hos raske individer, især hos børn. Udtalt og specielt længerevarende sammentrækning af m. masseter (masseterspasmie) bør føre til mistanke om MH og udredning for dette (14).

Anæstesimidler, der ikke forårsager MH

Der er nu stor erfaring med rutinemæssig anvendelse af intravenøse anæstesimidler til MH-følsomme individer. Hverken barbiturater, benzodiazepiner eller propofol inducerer MH. Der har været teoretiske overvejelser om det hensigtsmæssige i anvendelsen af ketamin til MH-følsomme på grund af stoffets sympatomimetiske effekt. Der er dog ingen holdepunkter for at ketamin skulle kunne udløse MH (14).

Nondepolariserende neuromuskulært blokerende stoffer udløser ikke MH.

Diagnostik

Udredning af MH-følsomhed benytter sig af in vitro-kontrakturtestning (IVCT) af levende tværstribet muskulatur, der eksponeres for halothan og koffein, hver for sig (15-17).

Ved en åben muskelbiopsi udtages muskeltvæv bestående af 25-30 mm lange fiberbundter fra m. quadriceps femoris. Testen skal udføres umiddelbart efter, at muskeltvævet er udtaget. Denne fremgangsmåde indebærer, at patienten skal indlægges på det sygehus, hvor testen udføres. Ud over rejse og indlæggelse indebærer undersøgelsen sygemelding fra arbejde i en uges tid.

Med anvendelse af den protokol, som er udarbejdet af European Malignant Hyperthermia Group opnås en diagnostisk sensitivitet af IVCT på 99,0% og en specificitet på 93,6% (17, 18).

Bestemmelse af specificitet vanskeliggøres af, at antallet af fulminante tilfælde af MH er meget lille. Med dagens anæstesiologiske praksis og bevidsthed om eksistensen af MH afbrydes al tilførsel af *trigger*-stoffer så snart den blotte mistanke om MH er rejst. Det betyder, at langt de fleste kliniske tilfælde af MH er abortive og dermed usikre.

Da IVCT er en ganske invasiv undersøgelsesmetode er den ikke egnet som screeningsmetode.

Genetik

Allerede i forbindelse med den første egentlige beskrivelse af MH i 1960 (19) stod det klart, at der var tale om en arvelig tilstand.

Utilstrækkelig anæstesi eller analgesi
Utilstrækkelig ventilation eller friskgastilførsel
Fejl i cirkelsystemet
Høj end-tidal-CO₂ pga. laparoskopisk kirurgi
Infektion eller sepsis
Anafylaktisk shock
Fæokromocytom
Thyroideakrise
Cerebral iskæmi
Anden muskulær eller neuromuskulær sygdom

Fig. 2. Differentialdiagnoser til malign hypertermi.

Samtidig venøs og arteriel blodgasanalyse
S-kalium, S-calcium, S-magnesium og S-fosfat
S-kreatinin, S-kreatinkinase og leverprøver
Blodsukker og S-laktat
S- og urinmyoglobin

Fig. 3. Relevante prøver ved mistanke om malign hypertermi.

Initialt:
1. Stop tilførsel af inhalationsanæstetika og succinylcholin
Undgå at flytte patienten og skift ikke anæstesiapparat, men husk at koble fordampere ud af cirkelen
Skift til intravenøse anæstesimidler og evt. nondepolariserende muskelrelaxantia
2. Hyperventiler patienten med 100% O₂

Kausalt
(hvis ikke patienten straks retter sig på den initiale behandling):
Dantrolen i.v. 2 mg/kg hvert 5. min, indtil patienten retter sig
Rekvirer yderligere dantrolen fra de nærmeste sygehuse
Maksimal dosis 10 mg/kg (kan evt. overskrides)

Symptomatisk:
1. Natrium-bicarbonat 8,4% 1-2 mmol/kg ved svær acidose
2. Glukose 50%: 50 ml tilsat 50 IE Actrapid (insulin), i.v. mod hyperkaliæmi
3. Furosemid 40-80 mg eller mannitol 1 g/kg mod nyreinsufficiens
4. Propranolol 1-3 mg i.v. ved persisterende takykardi
5. Aktiv køling: isposer og overbrusning med koldt vand

Fig. 4. Behandling af malign hypertermi.

De første mutationer hos mennesker, der kunne knyttes til MH var mutationer i den del af kromosom 19, der koder for RYR1-receptoren. Efterhånden som flere familier blev undersøgt, blev det hurtigt åbenlyst, at den molekylærgenetiske baggrund for MH er særdeles kompleks, og at der er tale om genetisk heterogenitet (20). I dag er der fundet mere end 20 forskellige mutationer fordelt på fire kromosomer, som hver især synes at give anledning til MH.

Falsk positive IVCT-resultater vanskeliggør i høj grad de genetiske studier. Trods den genetiske heterogenitet tyder de hidtidige undersøgelser på, at MH altid har en dominant autosomal arvegang (21).

Kompleksiteten af MH på det molekylærgenetiske om-

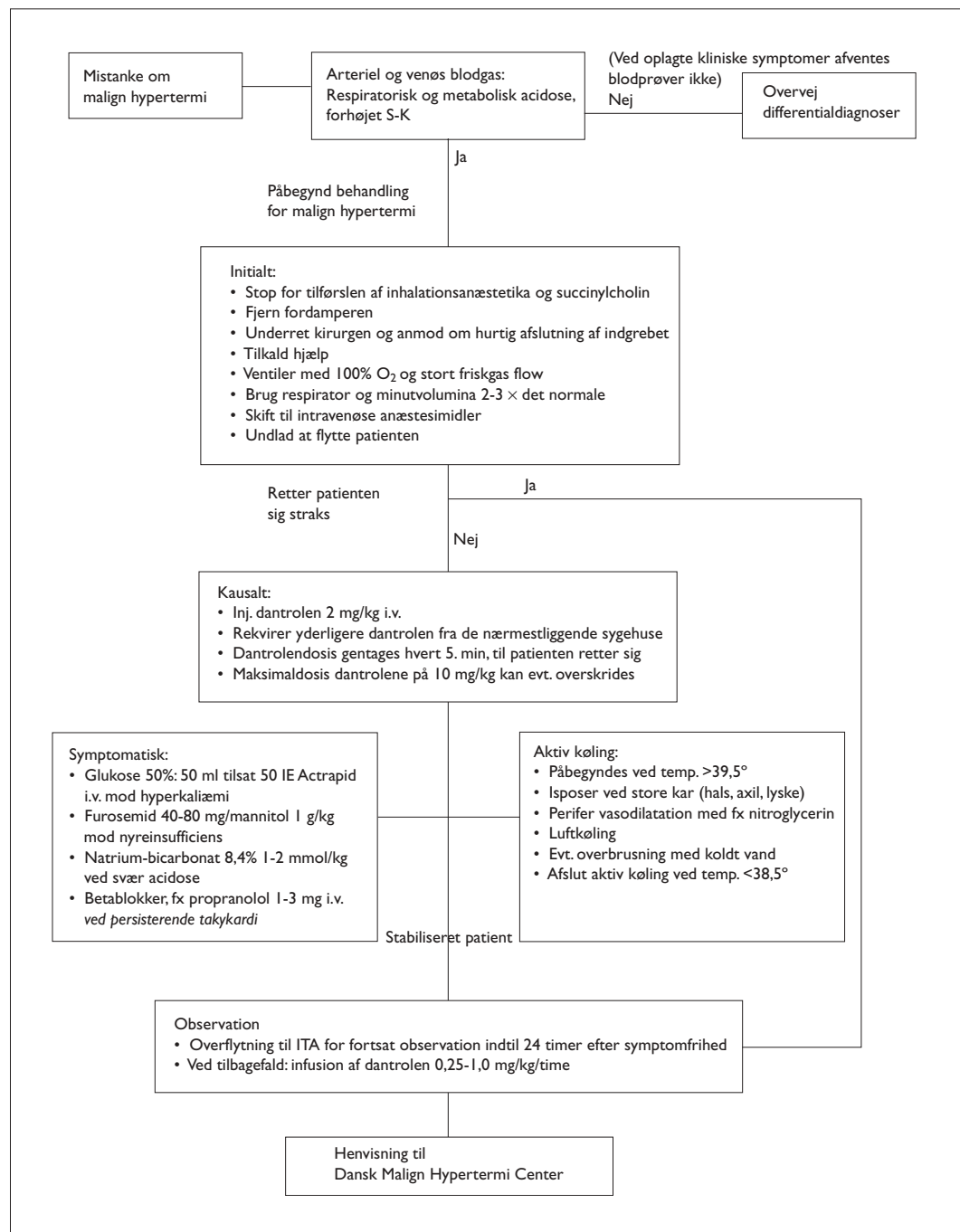


Fig. 5. Flowsheet for behandling af malign hypertermi.

råde udelukker i øjeblikket en DNA-baseret diagnostisk test for MH-følsomhed. Men i større familier, hvor flere familiedømmer er undersøgt med IVCT, og hvor der er fundet en mutation, som følger det samme mønster, er det for nyligt blevet muligt på genetisk basis at stille diagnosen MH-følsom hos familiedømmer, der bærer mutationen (22). Derimod vil frikendelse for MH-følsomhed ikke blive mulig, førend vores viden om alle de mulige genetiske årsager til MH er langt større end i dag.

Neuromuskulære sygdomme og MH

Det er sandsynligt, at arvelige mutationer i de gener, der koder for proteiner, der indgår i excitations-kontraktions-

koblingen fører til subkliniske og kliniske muskelsygdomme, afhængig af den enkelte mutations funktionelle betydning.

De diagnostiske kriterier for en række neuromuskulære sygdomme er vagt defineret, og tilstandene er vanskelige at adskille. Der synes at være en glidende overgang mellem subklinisk og klinisk manifesterede forstyrrelser og en varierende association til MH.

Det er derfor heller ikke overraskende, at der af og til findes klinisk manifesterede symptomer på myopati hos patienter, som er MH-følsomme uden anden kendt neuromuskulær sygdom. Symptomerne kan være hedeslag, rhabdomyolyse, kronisk forhøjet kreatinkinase eller muskelsmerter, som optræder uafhængigt af anæstesi.

Hos de personer, hvor ikkemuskulære årsager til anstrengelsesudløst hedeslag eller rhabdomyolyse ikke kan udelukkes, bør udredning for MH derfor overvejes (1, 14).

Nogle kliniske myopatiser disponerer muligvis for MH (23). *Central-core disease* (CCD) er så nært beslægtet med MH, at alle familiemedlemmer i familier med CCD bør anses for MH-følsomme, indtil det modsatte er vist (4).

Hos patienter med kendt myopati eller neuromuskulær sygdom bør anvendelsen af succinylcholin helt undgås pga. risikoen for hjertestop som følge af pludselig stigning i S-kalium. Brugen af *trigger*-stoffer samt den per- og postoperative monitorering bør overvejes grundigt.

Maligt neuroleptikasyndrom

En sjælden, men potentielt livstruende komplikation til anvendelsen af neuroleptika er maligt neuroleptika-syndrom (MNS). Der er meget stor variation i de kliniske manifestationer af MNS, men hovedsymptomerne er feber, muskelfrigiditet og forhøjet S-kreatin-kinase. Tilstanden har således kliniske ligheder med MH, men patofysiologien ved MNS er ukendt og synes at være en anden end ved MH (1).

Dantrolen kan anvendes i behandlingen af MNS efter samme fremgangsmåde som ved behandlingen af MH. Akut elektrokonvulsiv terapi (ECT) kan være indiceret ved behandling af MNS, inklusive den hertil rutinemæssige anvendelse af succinylcholin sammen med et barbiturat (1, 8).

Epidemiologi

Opgørelser over incidensen af MH i forbindelse med anæstesi varierer meget. Dette afspejler formentlig en varierende anæstesiologisk praksis i forskellige lande og på forskellige tidspunkter. Men forskelle i diagnostiske kriterier samt en vis variation i befolkningens genetiske sammensætning kan være medvirkende årsager til disse variationer.

Frekvensen af formodet MH i Danmark under anæstesier, hvor der anvendes *trigger*-stoffer, er opgjort til 1:4.200, mens frekvensen af fulminant MH under anvendelse af *trigger*-stoffer er 1:62.000 (24).

I Danmark udføres der skønsmæssigt 400.000-450.000 anæstesier per år. Det er usikkert i hvor mange, der anvendes *trigger*-stoffer, men det drejer sig formentlig om under en tredjedel, og denne andel er faldende.

Incidensen af MH-følsomhed i den danske befolkning er ikke kendt. Dette skyldes bl.a., at alle de tilgrundliggende mutationer ikke er kendt, at ikke alle danskere udsættes for anæstesi med *trigger*-stoffer, og at ikke alle anæstesier med *trigger*-stoffer udløser MH hos disponerede individer.

Dansk Malign Hypertermi Center

Dansk Malign Hypertermi Center ved anæstesiologisk afdeling, Amtssygehuset i Herlev, har landsfunktion for udredning og diagnostik af MH i Danmark og varetager herunder familieopsporing af disponerede individer, rådgivning af patienter og medicinsk personale om MH og undervisning i behandling og forebyggelse af MH. Desuden forestås vedligeholdelse af Dansk Malign Hypertermi Register, hvori alle danskere med formodet eller diagnosticeret MH-følsomhed er registreret.

Malign hypertermi-følsomhed er en farmakogenetisk tilstand, som kan føre til livstruende komplikationer under rutineanæstesi. Malign hypertermi optræder uvarslet og kræver hvert år dødsopfre rundt om i verden.

Tidlig diagnostik og hurtig intervention er afgørende for forløbet.

Udredning af disponerede individer er ressourcekrævende, men vigtig for at forebygge dødsfald.

Personer med kendt MH-følsomhed informeres specielt om vigtigheden af at oplyse om deres MH-følsomhed til læger og tandlæger, der behandler dem og om altid at bære det udstedte advarselskort på sig. Desuden oplyses de om, at MH ikke giver anledning til en særlig eller ændret levevis (der kan dog være specielle forholdsregler hos personer med klinisk manifesterede myopatiser).

Gennem dette arbejde er det lykkedes at undgå fatale tilfælde af MH i de seneste 15 år i Danmark.

Perspektiver

Udviklingen går i retning af, at flere og flere anæstesier i Danmark gennemføres uden brug af *trigger*-stoffer og dermed uden risiko for MH. Dette indebærer dog samtidig en risiko for, at opmærksomheden omkring MH aftager, indtil der igen optræder et fatalt forløbende tilfælde af MH herhjemme. Det er derfor vigtigt, at anæstesiologer og anæstesi-sygeplejersker fortsat er i stand til umiddelbart at genkende symptomerne på MH og påbegynde en rationel behandling.

Voksende kendskab til de strukturelle og fysiologiske mekanismer, der indgår i den komplicerede styring af Ca²⁺-koncentrationen i muskelcellen, er sammen med kendskab til fordelingen af MH-følsomhed i større familier forudsætningerne for en målrettet genetisk forskning, der er rettet mod at finde alle de mutationer, der giver anledning til MH.

Såvel den genetiske forskning som udviklingen af nye og i MH-henseende sikre anæstesimidler går stærkt. Kun fremtiden kan vise, hvilken af disse udviklinger der først gør nutidens invasive og ressourcekrævende undersøgelser til diagnostik af MH-følsomhed overflødige.

Summary

Klaus Peter Egede Glahn:
Malignant hyperthermia.

Ugeskr Læger 2003; 165: 1763-8.

Malignant hyperthermia susceptibility is a rare pharmacogenetic muscular disorder that may lead to potentially fatal complications in routine anesthesia. Malignant hyperthermia is triggered by volatile anesthetics and succinylcholine.

In this article the pathophysiology of malignant hyperthermia, its signs, symptoms and treatment as well as safe an-

esthetic agents for individuals susceptible to malignant hyperthermia are discussed.

Although progress is made in our knowledge of the genetics behind malignant hyperthermia, muscle biopsy and in vitro contracture testing is still the only way to diagnose malignant hyperthermia susceptibility in the vast majority of cases.

Danish Malignant Hyperthermia Center at the Anesthetic Department of Herlev University Hospital, DK-2730 Herlev, takes care of all testing for malignant hyperthermia in Denmark and keeps a registry of all Danes with known or suspected susceptibility to malignant hyperthermia.

Reprints: *Klaus Peter Egede Glahn*, Dansk Malign Hypertermi Center, Anæstesiologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev.

Antaget den 8. januar 2003.

Amtssygehuset i Herlev, Anæstesiologisk Afdeling, Dansk Malign Hypertermi Center.

Litteratur

- Schulte am Esch J, Scholz J, Wappler F. Malignant hyperthermia. Berlin: Pabst Science Publishers, 2000.
- MacLennan DH, Phillips MS. Malignant hyperthermia. *Science* 1992;256:789-94.
- Mickelson JR, Louis CF. Malignant hyperthermia: excitation-contraction coupling, Ca²⁺ release channel and cell Ca²⁺ regulation defects. *Physiol Rev* 1996;76:537-92.
- Loke J, MacLennan DH. Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca²⁺ release channels. *Am J Med* 1998;104:470-86.
- Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2000;23:4-17.
- Fitts RH. Cellular mechanisms of muscle fatigue. *Physiol Rev* 1994;74:49-94.
- 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.
- Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN. Malignant hyperthermia. I: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Fifth edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:1033-52.
- Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. *Can Anaesth Soc J* 1970;17:293-315.
- Parness J, Palnitkar SS. Identification of Dantrolene binding sites in porcine skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 1995;270:18465-72.
- Ørding H. Investigation of malignant hyperthermia susceptibility in Denmark. *Dan Med Bull* 1996;43:111-25.
- Duncan GH, Moore P. Nitrous oxide and the dental patient: a review of adverse reactions. *J Am Dent Assoc* 1984;108:213-9.
- Waite PD, Ballard JB, Yon A. Malignant hyperthermia in a patient receiving nitrous oxide. *J Oral Maxillofac Surg* 1985;43:907-9.
- Hopkins PM. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 2000;85:118-28.
- European Malignant Hyperpyrexia Group. A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. *Br J Anaesth* 1984;56:1267-9.
- Ørding H. Diagnosis of susceptibility to malignant hyperthermia in man. *Br J Anaesth* 1988;60:287-302.
- Ørding H. 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. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:955-66.
- Fletcher JE, Rosenberg H, Aggarwal M. Comparison of European and North American malignant hyperthermia diagnostic protocol outcomes for use in genetic studies. *Anesthesiology* 1999;90:654-61.
- Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960;2:45.
- Deufel T, Golla A, Iles D et al. Evidence for genetic heterogeneity of malignant hyperthermia susceptibility. *Am J Hum Genet* 1992;50:1151-61.
- Islander G, Bendixen D, Ranklev-Twetman E et al. Results of in vitro contracture testing of both parents of malignant hyperthermia susceptible probands. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:579-84.
- 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.
- Iaizzo PA, Lehmann-Horn F. Anesthetic complications in muscle disorders. *Anesthesiology* 1995;82:1093-6.
- Ørding H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesthesiology* 1985;64:700-4.

Nakkefold og næseben – prænatal screening for Downs syndrom

STATUSARTIKEL

Stud.med. Sidsel Svennekjær & Lillian Skibsted

Risikoen for at få et barn med Downs syndrom tiltager med kvindens alder, og i Danmark har man valgt, at kvinder ≥ 35 år tilhører en risikogruppe, og alle gravide i denne aldersgruppe tilbydes derfor en moderkage- eller fostervandsprøve.

Prævalensen af Downs syndrom er ca. 12-13 pr. 10.000 fødsler hos gravide uden nogen form for prænatal diagnostik. Dette svarer til, at der ville fødes 85 børn med Downs syndrom om året i Danmark, hvis der ikke blev tilbudt prænatal diagnostik.

I Danmark diagnosticeres ca. 46 fostre med Downs syndrom pr. år ved UL-scanning, og der fødes ca. 60 børn med Downs syndrom om året. Forskellen i det forventede antal

fødte børn med Downs syndrom og fostre med Downs syndrom skyldes, at en tredjedel af fostrene med Downs syndrom vil dø intrauterint efter 12. graviditetsuge. Dette medfører en hyppighed af Downs syndrom på 1:800-1.000 levendefødte børn i Danmark. Hvis alle kvinder ≥ 35 år tog imod tilbudet om invasiv prænatal diagnostik, ville kun 20% af fostrene med Downs syndrom blive fundet, og 80% ville blive født af yngre kvinder (1). Der er derfor et behov for at udvikle en hurtig og sikker screeningsmetode til kvinder under 35 år.

Der findes for øjeblikket flere metoder til screening for Downs syndrom og misdannelser. Ved en falsk positiv-rate på 5% giver en screening alene på baggrund af kvindens alder en sensitivitet på 30% for at finde fostre med Downs syndrom. Sensitiviteten stiger til 60-70% ved en kombination af moderens alder og en andentriester-tripeltest. Ved en