

# Behandling af hypertermi

Sofie Søndergaard Mørch<sup>1</sup>, Johnny Dohn Holmgren Andersen<sup>2</sup> & Morten Heiberg Bestle<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Nordsjællands Hospital

2) Anæstesiologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V06160461

Forhøjet kropstemperatur er et hyppigt fund og kan skyldes feber eller hypertermi. Selvom betegnelserne ofte bruges synonymt, dækker de over to forskellige tilstande med vidt forskellig ætiologi, betydning og behandling. Årsagerne til hypertermi er talrige, men da tilstanden bør behandles forskelligt afhængigt af den udløsende årsag, er det vigtigt at skelne mellem dem. I denne artikel beskrives de vigtigste årsager til hypertermi og forslag til behandling.

## TEMPERATURREGULERING, FEBER OG HYPERTERMI

Normal legemstemperatur er 36,0-37,5 °C med en døgnvariation på 0,5-1 °C. Kropstemperaturen styres fra hypothalamus, der modtager information fra perifere og centrale termoreceptorer og balancerer kroppens varmeproduktion og -afgift, således at kernetemperaturen holdes konstant omkring et såkaldt *set point*. Opretholdelsen af en stabil kropstemperatur er nødvendig for at undgå enzymatisk og cellulær dysfunktion [1-4].

Feber induceres af pyrogener. Ved feber er *set point* forskudt over normalområdet. Temperaturen er stadig tæt reguleret, men både de varmeproducerende og -afgivende processer er overaktiverede. Den øgede aktivitet er energikrævende for kroppen, idet en stigning på bare 1 °C øger iltforbruget med 11-13%. Indtil *set point* er nået, vil patienten fryse og evt. have kulderystelser [1, 2, 5-7].

Hypertermi skyldes (i modsætning til feber) en ukontrolleret temperaturstigning, hvor kroppens *set point* er uændret. Varmestigningen, som kan have enten endogen eller eksogen årsag, overskrider kroppens evne til at kompensere, hvorved hypertermien kan resultere i en livstruende høj kernetemperatur. Patienten vil føle sig overophedet og vil oftest fremstå blussende og svedende, idet kroppen forsøger at afgive varmen [2, 4, 6, 7].

Hypertermi diagnosticeres som regel ud fra anamnesen (symptomer, eksponering og medicinændringer). Til diagnostisk afklaring kan erindres, at antipyretika som regel giver et temperaturfald hos patienter med feber, mens det er uvirksomt ved hypertermi [2-4].

## ÅRSAGER TIL HYPERTERMI

Nedenfor ses en kort beskrivelse af de væsentligste årsager til hypertermi. Til diagnostisk afklaring kan **Figur 1** anvendes. De forskellige årsager til hypertermi og deres specifikke behandling er resumeret i **Tabel 1**.

### Hedeslag

Hedeslag (HS) er en akut, livstruende tilstand, der forekommer, når kernetemperaturen passerer et kritisk højt niveau, hvor kroppen ikke længere kan kompensere. Dette starter en kaskade af cellulære og systemiske reaktioner, der i sidste ende fører til HS og organsvigt. HS er en klinisk diagnose, hvor kardinalsymptomerne er hypertermi og dysfunktion af centralnervesystemet (CNS) [3, 20].

HS inddeles i to typer: 1) anstrengelsesudløst HS (EHS) og 2) klassisk HS (CHS). EHS forekommer, når varme, der er genereret ved muskelarbejde, akkumuleres hurtigere, end den kan afgives. Tilstanden rammer især yngre, fysisk aktive personer og er karakteriseret ved hurtig debut og en ofte meget høj kernetemperatur. CHS ses derimod fortrinsvis hos ældre, kronisk syge personer under en hedebylge [3, 8, 9, 20].

Så snart man har mistanke om HS, bør behandlingen påbegyndes, idet graden af vævsskade og celledød afhænger af temperaturen og varigheden af hypertermien. Behandlingen består i afkøling, stabilisering af patienten og håndtering af tilstødende komplikationer. Hyppige komplikationer er akut nyresvigt, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) og dissemineret intravaskulær koagulation (DIC) [3, 8, 9, 20].

Død ved HS skyldes multiorgansvigt. Prognosen forværres med stigende eksponeringsvarighed og temperatur. Morbiditeten reduceres kraftigt, hvis køling påbegyndes hurtigt [8, 9, 20].

### Malign hypertermi

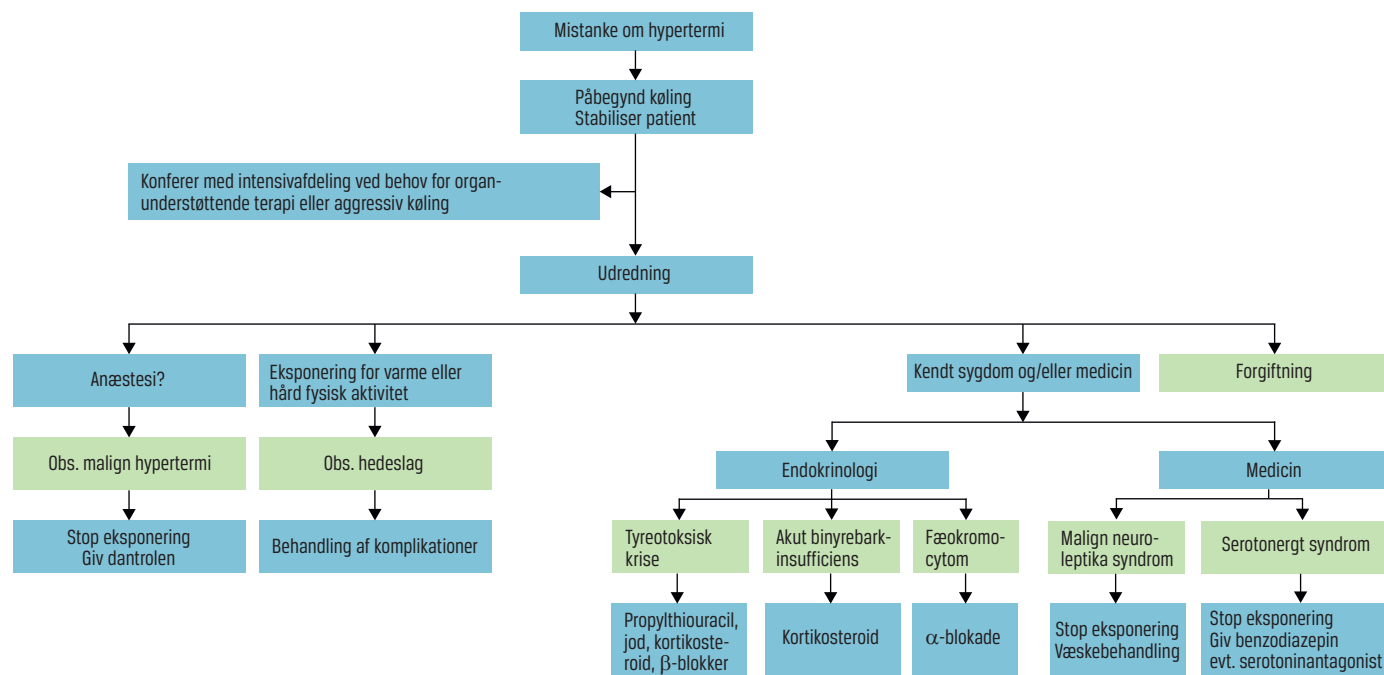
Malign hypertermi (MH) er en livstruende tilstand, der kan opstå under anæstesi, hvor en MH-følsom patient udsættes for inhalationsanæstetika eller succinylcholin.

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hypertermi er et uspecifikt symptom, der ses ved en række farlige, men ikke så hyppige tilstande.
- ▶ Svær hypertermi er en akut tilstand, hvor hurtig afkøling er essentiel for at mindske morbiditet og mortalitet.
- ▶ Øvrig behandling er symptomatisk, indtil årsagen til hypertermien er fundet, og kausal behandling kan iværksættes.

FIGUR 1

Forslag til udredning og indledende behandling af patienter med hypertermi.



Tilstanden er dominant arvelig og fører til svær hypermetabolisme i den tværstribede skeletmuskulatur med stort O<sub>2</sub>- og energiforbrug og tilsvarende stor produktion af CO<sub>2</sub>, laktat og varme. Symptomerne viser sig ved muskelrigiditet, hypertermi og autonom instabilitet, f.eks. arytmier og shock. Endvidere ses hyperkapni og acidose, som kan forårsage organskade og -svigt [6, 7, 21, 22].

Når mistanken om MH opstår, skal det udløsende agens straks seponeres. Ventilation og oxygenering optimeres, og komplikationer behandles symptomatisk. Ved høj kropstemperatur bør køling iværksættes. Behandling med dantrolen reducerer mortaliteten betydeligt og bør påbegyndes hurtigst muligt [6, 21-23].

I Danmark foregår udredning på Dansk Malign Hypertermi Center på Herlev Hospital. Se desuden [22].

### Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS) er en livstruende tilstand, der induceres af centralt virkende dopaminantagonister. MNS ses typisk hos patienter, der er i behandling med antipsykotika og i sjældnere tilfælde visse kvalmestillende præparater samt ved ophør med eller udtræning af dopaminagonist [6, 7, 22-24].

Der beskrives fire karakteristiske kliniske elementer: hypertermi, rigiditet, bevidsthedsændringer og autonom instabilitet. Hvert element ses hos 97-100% af

patienterne og udvikles typisk over 1-3 dage. Dødeligheden estimeres til 10-20% [3, 6, 23, 24].

Behandlingen består i at fjerne den udløsende agens, organunderstøttende behandling samt behandling af komplikationer. I sværere tilfælde kan man forsøge medicinsk behandling med dantrolen, bromocriptin eller amantadin. Hvis dette ikke virker, og tilstanden varer op mod en uge, kan elektrokonvulsiv terapi overvejes. Ved høj kropstemperatur køles patienten [6, 7, 24].

### Serotonergt syndrom

Serotonergt syndrom (SS) er en tilstand, der skyldes overstimulation af serotoninreceptorer i hjernen. Tilstanden debuterer med pludseligt ændret bevidsthedsniveau, autonom hyperaktivitet (takykardi, hypertermi, diaforese) og neuromuskulære symptomer (hyperkines, rigiditet, hyperrefleksi), som tilsammen udgør den klassiske triade ved syndromet. SS kan spænde fra en benign til en livstruende tilstand, præget af DIC, rhabdomyolyse, ARDS, nyresvigt og metabolisk acidose [6, 7, 10].

Syndromet ses typisk efter overdosering, men kan udløses af en hvilken som helst kombination af stoffer, som tilsammen øger den serotonerge neurotransmission [3, 10].

Diagnosen er klinisk. Til diagnostisk hjælp kan *Hunter toxicity criteria decision rules* anvendes [10].

TABEL 1

Oversigt over årsager og behandling ved hypertermi [4, 7-19].

Kategori	Sygdom	Typiske symptomer ud over hypertermi	Behandling ud over køling og stabilisering
Miljø	Klassisk hedeslag	CNS-dysfunktion	Behandling af komplikationer
Adfærd	Anstrengelsesudløst hedeslag	CNS-dysfunktion	Behandling af komplikationer
Medicininduceret	Malign hypertermi	Hyperkapni, takykardi, rigiditet	Eksponeringsafslutning Dantrolen
	Malign neuroleptikasyndrom Serotonergt syndrom	CNS-dysfunktion, autonom instabilitet, rigiditet CNS-dysfunktion, autonom hyperaktivitet, neuromuskulære symptomer	Eksponeringsafslutning Evt. medicinsk behandling Eksponeringsafslutning Sedation med benzodiazepiner Evt. serotoninantagonist
Endokrinologi	Tyrotoksisk krise	CNS-dysfunktion og kardiovaskulær dysfunktion	Propylthiouracil, jod, kortikosteroider, $\beta$ -blokkere
	Binyrebarkinsufficiens Fækromocytom	Abdominalia, kvalme/opkastning, shock Palpitationer, hovedpine, øget svedproduktion, anfaldsvis hypertension	Kortikosteroid $\alpha$ -blokade Kirurgi
Forgiftninger	-	-	Eksponeringsafslutning Symptomatisk behandling Evt. antidot

CNS = centralnervesystemet.

TABEL 2

Differentieringen mellem malignt neuroleptikasyndrom og serotonergt syndrom kan være vanskelig<sup>a</sup> [7, 10, 24].

	Malignt neuroleptikasyndrom	Serotonergt syndrom
Debut <sup>a</sup>	Dage-uger	Inden for 24 t.
Udvikling <sup>a</sup>	Snigende	Hurtig
Symptomer	Rigiditet, akinesi	Hyperrefleksi, hyperkinesi, myoklonus
	Ændret bevidsthedsniveau	Ændret bevidsthedsniveau
	Autonom instabilitet	Autonom instabilitet
	Hypertermi	Hypertermi
Udløsende agens <sup>a</sup>	Dopaminantagonister	Serotonerge midler

a) Parameter med væsentlig forskel på de 2 syndromer.

Behandlingen består i ophør med den/de udløsende agens, organunderstøttende behandling, sedation med benzodiazepiner og evt. administration af en serotoninantagonist. Svært hyperterme patienter indlægges på intensivafdeling og vil ofte have behov for neuromuskulær blokering og køling [6, 10].

Differentieringen mellem MNS og SS kan være vanskelig. I **Tabel 2** er de to tilstande sammenholdt.

#### Tyreotoksisk krise

Tyreotoksisk krise (TK) er en livstruende eksacerbation af tyreotoksikose og er ofte forudgået af akut sygdom eller operation. Ved TK ses der typisk hypertermi, CNS-dysfunktion (delirium, agitation, psykose, kramper), kardiovaskulær dysfunktion og gastrointestinale symptomer. Diagnosen er klinisk, men støttes ved laboratoriemålinger med lavt niveau af thyroideastimulerende

hormon samt forhøjet niveau af trijodthyronin ( $T_3$ ) og/eller thyroxin ( $T_4$ ) [11-14].

Trods behandling er mortaliteten 10-30%, og patienterne skal derfor monitoreres tæt og behandles intensivt. Niveaulet af cirkulerende hormon kan sænkes med propylthiouracil, som virker antityroidt, efterfulgt mindst en time senere af jod, som dæmper hormonudskillelsen. Kortikosteroider hæmmer omdannelsen af  $T_4$  til det mere potente  $T_3$ , og betablokkere dæmper takykardi. Desuden behandles der med organstøttende terapi – herunder væske, ilt og om nødvendigt køling [11-14].

#### Akut binyrebarkinsufficiens

Akut binyrebarkinsufficiens udvikles i løbet af timer til dage og ses oftest hos patienter, som har kendt binyrebarkinsufficiens og har undladt at indtage deres substitutionsterapi eller ikke har øget dosis ifm. sygdom eller operation [14-17].

Symptomerne ved akut binyrebarkinsufficiens er uspecifikke og omfatter abdominalia, kvalme, opkastning, hypertermi, dehydrering og hypotension progredierende til cirkulatorisk kollaps. Biokemisk er der hyponatriæmi, hyperkaliæmi og forhøjet kreatininniveau. Endelig diagnostik udsættes til efter det akutte forløb. Behandling med intravenøst givet kortikosteroid bør startes, så snart mistanken er rejst. Prognosen er god, hvis behandlingen iværksættes i tide [14-17].

#### Fækromocytom

Fækromocytom (FK) er en katekolaminproducerende tumor. Hypertermi ved FK skyldes dels en hypermetabolisk tilstand, dels nedsat evne til varmeafgivelse pga.

karkontraktion. FK er ofte svær at diagnosticere, men symptomtriaden bestående af palpitationer, hovedpine og øget svedproduktion bør rejse mistanken. Symptombilledet domineres i øvrigt af hypertension, som oftest kommer i anfald, der typisk varer under en time. Senere bliver anfaldene hyppigere, længere og med mere udtalte symptomer. Komplikationer i forbindelse med FK er hjertesvigt, lungeødem, arytmier og intrakranial blødning. Diagnosen stilles ved urinundersøgelse, og den eneste kurative behandling er kirurgi. Indtil operationen stabiliseres patienten med alfablokade evt. efterfulgt af betablokade [14, 18, 19].

*Pheochromocytoma multistystem crisis* (PMC) defineres som multiorgansvigt med hypertermi over 40 °C, encefalopati og vaskulær hyper- eller hypotension. Patienter med PMC har generelt store, adrenalinproducerende tumorer, som kræver hurtig kirurgisk intervention [14, 18, 19].

### Forgiftninger

Visse forgiftninger kan manifestere sig som hypertermi. De generelle behandlingsprincipper ved forgiftninger med hypertermi er afbrydelse af eksponering, køling og organunderstøttende behandling. Mht. videreudredning og behandling henvises til speciallitteratur samt til Giftlinjen, der tilbyder telefonisk rådgivning døgnet rundt [25-27].

### BEHANDLING AF HYPERTERMI

Den generelle behandling af alle patienter med alvorlig hypertermi består af køling, stabilisering og håndtering af eventuelle komplikationer.

Stabiliseringen af vitale parametre adskiller sig ikke fra vanlig praksis og omfatter primært væske- og iltbehandling. Ved behov for organunderstøttende terapi konfereres patienten med en intensivafdeling.

Køling bør påbegyndes hurtigst muligt, idet prognosen forværres med højere temperatur og stigende eksponeringstid. Da varmeudviklingen er ureguleret, kan tilstanden hurtigt blive fatal.

De fleste studier, hvor man beskriver køling ved hypertermi, omhandler patienter med HS og herfra ekstrapoleres til de øvrige tilstande. Anbefalingerne hidrører fra kasuistikker, observationelle studier og nogle få systematiske review.

Grundlæggende anbefales to metoder. Køling i isbad og køling ved fordampning. Isbad egner sig især til unge og i øvrigt raske patienter. Køling ved fordampning foregår ved, at patienten ligger afklædt og sprayes med vand, mens der blæses varm luft over hudoverfladen for at maksimere fordampningen. Denne teknik anbefales til ældre eller svage patienter, idet teknikken er mindre belastende for kredsløbet samt muliggør monitorering og resuscitering. Infusion af kolde væsker samt applicering af ispakker i lyske, armhuler og nakke kan ikke stå

alene, men kan anvendes som supplement til ovenstående to metoder [9, 20, 23, 28-30]. På intensivafdelinger er hypertermi en kendt indikation for dialyse.

Der er ikke tilstrækkelig evidens til at anbefale køling med intravaskulære kølesystemer, noninvasive eksterne kølesystemer eller *lavage* af kropskaviteter [29].

Måltemperaturen, ved hvilken man kan afbryde kølingen, er ikke fastslået, men i de fleste studier har man anvendt en måltemperatur på 38-39 °C [9, 29].

### KONKLUSION

Hypertermi er en farlig tilstand, som kan ses ved en række uafhængige sygdomme, der hver især ikke er hyppige, men alvorlige og vigtige at have in mente ved mødet med hyperterme patienter. Tilstanden øger iltforbruget og kan således forværre en eksisterende hjerte- eller lungeinsufficiens. Svær hypertermi er livsfarlig, idet langvarig kerntemperatur over 40 °C kan forårsage skader i hjernen [4].

Det er vigtigt hurtigt at afklare årsagen til hypertermien, så kausal behandling om muligt kan iværksættes. Ved svær hypertermi er hurtig køling essentiel. Der er flere metoder til dette, hvor køling i isbad anbefales til yngre og raske, mens køling ved fordampning er bedst egnet til ældre og kronisk syge patienter. Øvrig behandling er symptomatisk og sigter mod at undgå eller mindske komplikationer.

### SUMMARY

Sofie Søndergaard Mørch, Johnny Dohn Holmgren Andersen & Morten Heiberg Bestle:

Treatment of hyperthermia  
Ugeskr Læger 2017;179:V06160461

Hyperthermia is an uncontrolled elevation of body temperature exceeding the body's ability to dissipate heat. Hyperthermia can result in dangerously high core temperatures and can rapidly become fatal. Common causes include heat stroke, malignant hyperthermia, serotonin syndrome, neuroleptic syndrome, a few endocrine emergencies as well as numerous intoxications. Rapid diagnosis and prompt cooling are pivotal, since the condition triggers a cascade of metabolic events which may progress to irreversible injury or death. Ice-water immersion and evaporative cooling are the methods of choice.

**KORRESPONDANCE:** Sofie Søndergaard Mørch.

E-mail: sofiesmorch@gmail.com

**ANTAGET:** 13. juni 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. Cannon JG. Perspective on fever: the basic science and conventional medicine. *Complement Ther Med* 2013;21(suppl 1):S54-S60.
2. Dinarello CA, Borat R. Fever. Kasper D, Fauci A, Hauser S et al, red. *Harrison's principles of internal medicine*. McGraw-Hill Education, 2015.
3. Niven DJ, Laupland KB. Pyrexia: aetiology in the ICU. *Crit Care* 2016;20:247.

4. [www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults?source=search\\_result&search=Pathophysiology+and+treatment+og+fever+in+adults&selectedTitle=9%7E150](http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults?source=search_result&search=Pathophysiology+and+treatment+og+fever+in+adults&selectedTitle=9%7E150) (6. maj 2017).
5. Blum FC, Biros MH. Fever in the adult patient. I: Marx JA, Hockberger RS, Walks RM et al, red. Rosen's emergency medicine, 2014:119-123.
6. Gomez CR. Disorders of body temperature. *Handb Clin Neurol* 2014;120:947-57.
7. Sigurd B. Hypertermi og hypotermi. Vilstrup H, de Muckadell OBS, Haunsø S, red. Medicinsk kompendium. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2009:2684-8.
8. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med* 2002;346:1978-88.
9. Leon LR, Bouchama A. Heat stroke. *Compr Physiol* 2015;5:611-47.
10. [www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity?source=search\\_result&search=serotonine-syndrome&selectedTitle=1%7E106](http://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity?source=search_result&search=serotonine-syndrome&selectedTitle=1%7E106) (6. maj 2017).
11. Jameson JL, Mandel SJ, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. Kasper D, Fauci A, Hauser S et al, red. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Education, 2015.
12. Laurberg P. Glandula thyroideas sygdomme. Vilstrup H, de Muckadell OBS, Haunsø S, red. Medicinsk kompendium. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2009:2200-46.
13. [http://www.uptodate.com/contents/thyroid-storm?source=search\\_result&search=thyroide+storm&selectedTitle=1%7E64](http://www.uptodate.com/contents/thyroid-storm?source=search_result&search=thyroide+storm&selectedTitle=1%7E64) (6. maj 2017)
14. Tenner AG, Halvorson KM. Endocrine causes of dangerous fever. *Emerg Med Clin North Am* 2013;31:969-86.
15. Arit W. Disorders of the adrenal cortex. Kasper D, Fauci A, Hauser S et al, red. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Education, 2015.
16. Christensen NJ. Binyrebarkens sygdomme. Vilstrup H, de Muckadell OBS, Haunsø S, red. Medicinsk kompendium. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2009:2088-117.
17. [www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-evaluation-of-adrenocortical-tumors?source=search\\_result&search=adrenocortical+tumorer&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-evaluation-of-adrenocortical-tumors?source=search_result&search=adrenocortical+tumorer&selectedTitle=2%7E150) (12. feb 2017).
18. Christensen NJ. Fæokromocytom. Vilstrup H, de Muckadell OBS, Haunsø S, red. Medicinsk kompendium. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2009:2118-25.
19. Neumann HPH. Pheochromocytoma. Kasper D, Fauci A, Hauser S et al, red. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Education, 2015.
20. Bouchama A, Dehbi M, Chaves-Carballo E. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. *Crit Care* 2007;11:R54.
21. [www.uptodate.com/contents/malignant-hyperthermia-clinical-diagnosis-and-management-of-acute-crisis?source=search\\_result&search=malignant+hyperthermia&selectedTitle=1%7E61](http://www.uptodate.com/contents/malignant-hyperthermia-clinical-diagnosis-and-management-of-acute-crisis?source=search_result&search=malignant+hyperthermia&selectedTitle=1%7E61) (6. maj 2017).
22. Glahn KP. Udredning af malign hypertermi-følsomhed. *Ugeskr Læger* 2016;178:V11150939.
23. Platt M, Vicario S. Heat illness. I: Marx JA, Hockberger RS, Walks RM et al, red. Rosen's emergency medicine, 2014:1896-905.
24. [www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?source=search\\_result&search=neuroleptic+malignant+syndrome&selectedTitle=1%7E56](http://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?source=search_result&search=neuroleptic+malignant+syndrome&selectedTitle=1%7E56) (6. maj 2017).
25. Jacobsen P, Dalhoff K, Ebbenhøj NE. Forgiftninger. Vilstrup H, de Muckadell OBS, Haunsø S, red. Medicinsk kompendie. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2009:2783-2830.
26. Mycyk MB. Poisoning and drug overdose. Kasper D, Fauci A, Hauser S et al, red. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Education, 2015.
27. Samuelsson A. Forgiftninger. I: Larsson A, Rubertsson S, red. Intensiv medicin. FADL's Forlag 2013:549-87.
28. [www.uptodate.com/contents/severe-nonexertional-hyperthermia-classic-heat-stroke-in-adults?source=search\\_result&search=severe+nonexertional+heat+stroke&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/severe-nonexertional-hyperthermia-classic-heat-stroke-in-adults?source=search_result&search=severe+nonexertional+heat+stroke&selectedTitle=1%7E150) (12. feb 2017).
29. Gaudio FG, Grissom CK. Cooling methods in heat stroke. *J Emerg Med* 2016;50:607-16.
30. Hadad E, Rav-Acha M, Heled Y et al. Heat stroke: a review of cooling methods. *Sports Med* 2004;34:501-11.