

Narkose ved arvelige nevromuskulære sykdommer og malign hypertermi

Narkose og bedøvelse kan være forbundet med større risiko for komplikasjoner enn vanlig når man har en muskelsykdom.

Det er viktig at det tas hensyn til dette i forveien, også hos pasienter med bare lette symptomer. Slik kan risikoen for mange komplikasjoner reduseres betraktelig. Det skal understrekes at narkose og bedøvelse regnes som trygt for de fleste med muskelsykdom ved god planlegging. Narkoselegen og operatør bør samarbeide med hjerte-/lungespesialist og med nevrolog med kompetanse for nevro-muskulære sykdommer. Ved større inngrep bør også rehabiliteringen etter operasjonen planlegges i god tid.



Konkrete fakta som bør tas med i vurderingen før planlagt Operasjon/narkose:

Muskelsykdom:

Enkelte muskelsykdommer medfører en større risiko ved narkose enn andre. Av den grunn er det viktig å innhente presise opplysninger om diagnosen til den som skal opereres. Pasientens fysiske tilstand bør kartlegges på individnivå. Muskelsyke pasienter kan se veldig friske ut og dette kan medføre at sykdommen ikke tas alvorlig nok.

Anestesi og hjertet:

Noen pasienter med muskelsykdom (f.eks Duchenne og Beckers muskeldystrofi, Emery-Dreifuss-muskeldystrofi, Limb Girdle type 1B, 1C, 2F, 2G, 2H, dystrofia myotonica, periodiske paralyser, mitochondriesykdommer) kan også ha symptomer fra hjertet, eksempelvis kardiomyopati (svækkelse av hjertemusklene) eller ledningsproblemer (dette fører til uregelmessig hjerterytme). Slike symptomer kan være ubemerket i tidlig fase og kan komme frem eller øke under og etter narkose. Det bør derfor vurderes om hjertet skal undersøkes nærmere før planlagt narkose.

Anestesi og pusten:

En rekke muskelsykdommer kan påvirke musklene i mellomgulv og brystkasse som styrer pusten, noe som kan øke under og rett etter narkose. Pusten bør derfor være kartlagt før operasjonen.

Muskelavslappende midler

Muskelavslappende midler brukes ofte ved narkose. Hos pasienter med muskelsykdom har slike midler mer langvarig og mer uttalt effekt enn hos andre, noe som kan føre til at pasienten har behov for mer langvarig respiratorbehandling enn planlagt. Som tommelfingerregel kan man si at såkalte depolariserende muskelrelaksantia helst skal unngås ved arvelige nevromuskulære sykdommer (risiko for hyperkalemi og malign hypertermi lignende episoder). Så kalte ikke depolariserende muskelrelaksantia doseres som regel med omhu, fordi pasienter ved en rekke nevromuskulære sykdommer har sterkere effekt enn friske personer (eksempelvis SMA-pasienter). Med mindre det operative inngrepet krever dette, skal nedkjøling rundt operasjonen hos pasienter med nevromuskulære sykdommer helst unngås, fordi dette kan bidra til økende symptomer fra musklene (eksempelvis ved Pompes sykdom og myotone sykdommer).

Lokalbedøvelse

Lokal anestesi er oftest en god løsning hvis det lar seg kombinere med inngrepet som planlegges. Også lokalbedøvelse kan gi mer langvarig effekt enn hos muskelfriske personer.

Akutte operasjoner som ikke kan planlegges:

Når muskelsyke må opereres akutt ved for eks en ulykke, er det oftest ikke mulig til å gjøre mange forundersøkelser og innhente presise opplysninger om pasientens sykdom. Likevel er det viktig at anestesilegen får informasjon om pasientens muskelsykdom. På denne måten er man forberedt på at det muligens kan oppstå komplikasjoner og bruk av visse narkosemidler kan reduseres eller unngås.

Malign hypertermi

Malign eller ondartet hypertermi er en sjelden, men livstruende tilstand, som kan opptre som komplikasjon ved fullnarkose.

I ca. 70-80% av tilfellene med malign hypertermi så skyldes dette mutasjoner i såkalt Ryanodin-1-reseptor (RYR1)- genet. Slike mutasjoner er arvelig og anlegget for sykdommen bringes videre fra foreldre til halvparten av barna (autosomal dominant arvegang). Omtrent halvparten av pasientene med central-core myopati og multiminicore-myopati har mutasjoner i RYR1-genet. Men også andre genmutasjoner (eksempelvis Dihydropyridin-reseptor-mutasjoner) og muskelsykdommer (periodisk hypokalemisk paralyse, King-Denborough-Syndrom) kan disponere til malign hypertermi. Man kan også være disponert til malign hypertermi uten å være muskelsyk. Dessuten kan pasienter med Duchenne-/Becker-muskeldystrofi og pasienter med myotonia congenita eller dystrofia myotonica utvikle sykdomsbilder som ligner malign hypertermi. Forutsetningen for å utvikle sykdomstilstanden er foruten genetisk disposisjon at det gies spesielle narkosesubstanser som så fører til at musklens stoffskifte øker voldsomt. Det er viktig at narkoselegen kjenner til denne tilstanden, og det er en stor fordel hvis man vet at pasienten kan være i faresonen for å utvikle denne komplikasjonen. Pasienter med mistenkt malign hypertermi kan utredes med en spesiell test (in vitro kontrakturtest, eventuelt molekylargenetiske tester) som kan forutsi om man er i faresonen for å utvikle denne komplikasjonen. I tilfeller der diagnosen bekreftes vil utredning av familiemedlemmer være aktuelt.



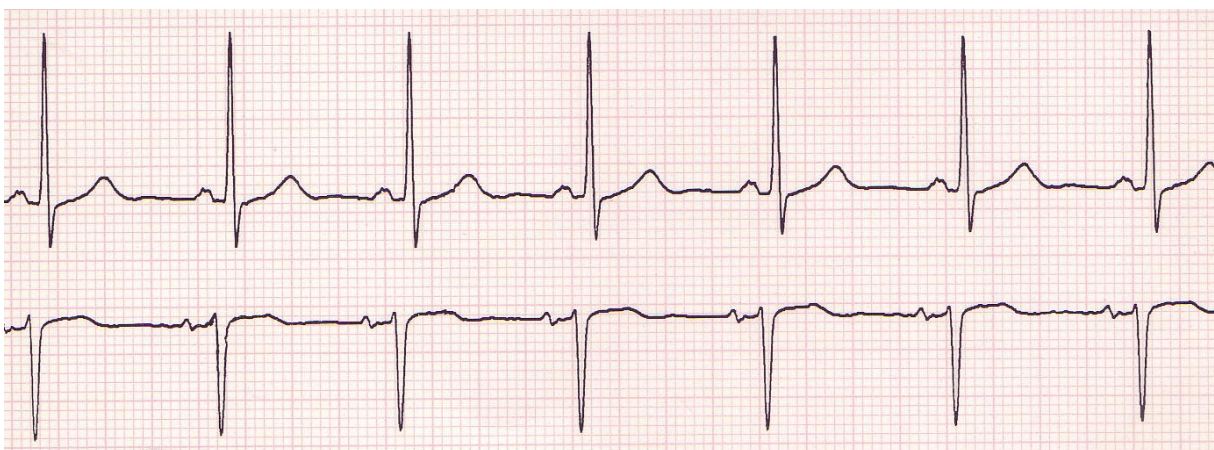
Hyppigheten til den genetiske disposisjonen angis med ca. 1:3000 – 1:10000 og ved en av ca. 5000-100000 narkoser opptrer denne komplikasjonen, særlig hos unge menn. Mange pasienter som utvikler denne komplikasjonen har allerede hatt narkose tidligere uten at det var tegn på malign hypertermi.

Narkosesubstanser som kan fremprovosere malign hypertermi (blant annet halothan og succinylcholin) brukes sjeldnere i dag, slik at malign hypertermi i alt har blitt sjeldnere enn for noen år siden. Ikke minst har bedre kunnskap om tilstanden og mulighet til medikamentell behandling ført til at dødeligheten har gått ned fra 90 % til under 5 %.

Symptomer

Symptomene kommer ofte ganske omgående når man starter narkosen. Pasienten utvikler stivhet i kroppen, ofte med kjevesperre som første tegn. Deretter stiger kroppstemperaturen kraftig. Sykdommen rammer bare den såkalte skjelettmuskulatur, hjertemuskulaturen blir ikke påvirket direkte. I verste fall kan et sykdomsutbrudd føre til multiorgansvikt og pasienten kan dø, hvis den ikke behandles med en gang.

I noen tilfeller kan tilstanden være begrenset på kramper i tyggemuskelen (m. masseter) eller bare vise seg ved at urinen blir mørkt etter narkosen (myoglobinuri). Symptomene kan også oppstå i avsvakket grad eller snikende i løpet av flere timer. I så fall kan de forveksles med andre sykdomstilstander (sepsis, malignt nevroleptika-syndrom).

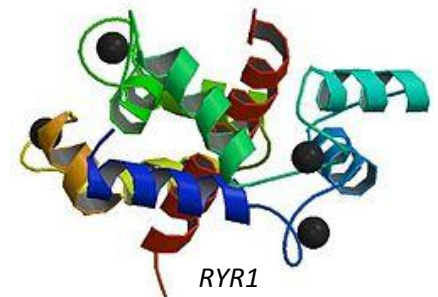


EKG, sinusrytme

Tidlige tegn på malign hypertermi under narkosen er økt kulstoffdioksidkonsentrasjon (hyperkapnie) i blodet, økt hjerterefrekvens (takykardi), muskelstivhet, kramper i tyggemusklene, surstoffmangel og overvekt av syre i kroppen (metabolisk acidose). Økt kroppstemperatur (hypertermi) oppstår først relativt seint, likeså uregelmessig hjerterytme, lavt blodtrykk, muskelskade (rabdomyolyse) og frisettelse av kalium i kroppen (hyperkalemi).

Årsak

Sykdommen skyldes forstyrret regulering av kalsiummengden i musklene, noe som påvirker musklenes evne til å trekke seg sammen. Denne reguleringen styres blant annet av den såkalte ryanodinreseptor 1 (RYR1). Hos malign hypertermi-følsomme individer kan RYR1 være åpen for lenge. Dette medfører forlenget sammentrekking av muskulaturen, slik at kroppen bruker store mengder energi på å forsøke og gjenopprette normal funksjon noe som frigjør masse varme. Dette måles som økt kroppstemperatur eller hypertermi som det heter på fagspråket. Hos noen individer kan dette også føre til heteslag.



Substanser som kan fremprovosere malign hypertermi, er inhalasjonsanestetika (narkosegass) og depolariserende muskelrelaksantier (Succinylcholin). Men også forgiftninger, rusmidler eller fysisk aktivitet kan som kofaktor bidra til sykdomsutbrudd. Andre narkosemidler (opioider, sovemidler, benzodiazepiner, ikke-depolariserende muskelrelaksantier) regnes som sikre og kan brukes ved personer som har disposisjon til malign hypertermi.

Malign hypertermi kan opptre ved central core myopati og multiminicore-myopati. Dette er medfødte myopatiser med ofte kun lette muskelsymptomer. Omtrent halvparten av disse pasientene er disponert for malign hypertermi. Men man kan også være disponert for malign hypertermi uten å være muskelsyk. Både pasienter med central-core-myopati og pasienter med disposisjon til malign hypertermi uten muskelsykdom har ofte forandringer i RYR1-genet på kromosom 19 (dette utgjør ca. 70-80% av tilfellene med malign hypertermi), men også andre genmutasjoner (eksempelvis Dihydropyridin-

reseptor-mutasjoner) og muskelsykdommer (periodisk hypokalemisk paralyse, King-Denborough-Syndrom) kan disponere til malign hypertermi. Man mener at også aktivitetsbetinget heteslag har samme genetisk årsak som malign hypertermi. Pasienter med Duchenne- og Becker-muskeldystrofi kan utvikle sykdomsbilder som ligner til malign hypertermi og skal av den grunn helst ikke få narkose med depolariserende muskelrelaksansier eller inhalasjonsanestetika, likeså pasienter med kanalsykdommer som myotonier og dystrofia myotonica type 1 og 2.

Utredning

Det finnes en såkalt in vitro-kontraktur-test (IVKT, IVCT) som regnes som gullstandard ved utredning av malign hypertermi så langt. Testen har en sensitivitet på 94 %, og en spesifitet på 99 %, den er altså veldig pålitelig. Ulempen er at testen krever en fersk vevsbit av muskulaturen og at den gjennomføres bare ved få spesialiserte laboratorier. Muskelvevsbiten skal ved avslutning av testingen ikke være eldre enn 5 timer (!). Testen gjennomføres ved at denne vevsbiten utsettes i reagensglasset både for halotan og koffein etter et fast protokollskjema. Hos pasienter med tendens til malign hypertermi oppstår det oftest en kontraksjon av muskelvevsbiten ved begge substanser. De betegnes da som "MH-susceptible". Hvis det oppstår kontraksjon etter kun en av testsubstansene, betegnes de som "MH-equivocal". Også slike pasienter regnes som sannsynlige risikopasienter ved narkose. Det er ikke etablert tilbud om slik utredning i Norge for tiden. Nærmeste mulighet til kontrakturtest er ved Universitetssykehuset i Lund i Sverige.

Selv om koffein i reagensglasset fører til muskelkontraksjon, er pasientene ved inntak av vanlig kaffe eller te ikke utsatt for risiko.

Molekylargenetisk kan det ved positiv IVCT gjøres videre undersøkelser for å finne mutasjonen. Dette er i utgangspunktet enkelt, siden man bare trenger en blodprøve. Men problemet med dette er, at mange forskjellige mutasjoner og genforandringer kan føre til malign hypertermi, slik at det per dagens dato ikke ansees som meningsfullt å gjennomføre slike undersøkelser som søketest (screening). Dersom en slik mutasjon blir funnet hos en pasient, bør imidlertid også pårørende få tilbud om molekulargenetisk undersøkelse.

Hvilke personer skal utredes?

Kontrakturtesten anbefales hos pasienter som har hatt malign hypertermi ved narkose, dessuten til de nærmeste slektningene (søsken, foreldre, barn), hvis man ikke kjenner til mutasjonen som ligger bak sykdommen. Også hos pasienter med alvorlige kramper i tyggemusklene under narkose (masseterspasmer) eller ved masseterspasmé pluss tegn på skade i muskelceller (myoglobinuri) anbefales kontrakturtesten.

Molekylargenetisk testing kan være aktuelt hos personer med bekreftet episode med malign hypertermi og/eller positiv kontrakturtest, dessuten ved slektninger av personer med positiv kontrakturtest og kjent MH-mutasjon. Til vanlig testes man først på hyppige mutasjoner i RYR1 og CACNA1S-genet. I tilfelle negative funn kan det vurderes å gå videre med sekvensanalyse av disse genene. På denne måten finner man ansvarlig genmutasjon hos ca. 70-80% av pasientene. Genetisk undersøkelse på andre forandringer i andre gener gjøres per i dag bare hos familier hvor flere familiemedlemmer fra 2 generasjoner har hatt tegn på malign hypertermi. Dette fordi analysene er svært kompliserte og kostbare (linkage-analyse på andre MH-loci).



Narkose ved disposisjon til malign hypertermi

Hos pasienter med MH-risiko (genetisk predisposisjon, muskelsykdom med høy risiko for malign hypertermi) kan det brukes lokal eller regional bedøvelse istedenfor fullnarkose, hvis dette er forenlig med planlagt operasjon. Trengs det likevel fullnarkose, unngås det potensielle triggersubstanser (succinylcholin, inhalasjonsanestetika) og narkosen gjennomføres fortrinnsvis ved å gi narkosemidlene rett i blodårene (intravenøs anestesi). Narkoseapparatet må skylles med rent surstoff før bruket, slik at alt narkosegass er fjernet.

Behandling

Malign hypertermi behandles fremfor alt ved å avbryte narkosegasstilførselen umiddelbart. Det gies 100% surstoff og man prøver å filtrere bort så mye kullstoffdioksid som mulig, hvis apparatet tillater dette. Så vidt narkosen må fortsettes, gis det narkosemidler rett i blodårene (intravenøs narkose). Dessuten gis det medikamentet Dantrolen, som er meget effektivt, rett i blodårene. Oftest må Dantrolen gies flere ganger.

Kaliumspeilet i blodet må monitoreres, likeså blodtrykket. Eventuelt trenger pasienten økt væsketilførsel og behandling av hjerterytmeforstyrrelser. I tilfelle økt kroppstemperatur kjøles pasienten ned, blant annet ved å gi drypp med kald væske og ved å skylle blæren med kald væske. Pasienten overvåkes etter narkosen på intensivpost. For å unngå dannelse av blodpropp behandles pasientene til vanlig med heparin.

Kilder:

Klingler W. et al: "Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders". *Neuromuscular Disorders* vol 15, no 3, March 2005: 195-206.

Neuromuskuläre Erkrankungen und Anästhesie, Patienteninformation, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Prof. Frank Lehmann-Horn, Oktober 2010

"Komplikasjoner ved narkose ved Central Core disease (CCD)" - artikkel av overlege dr med Jan Aasly, St. Olavs hospital, *Muskelnytt* nr 1, 2006.

<http://www.emhg.org/> - nettsida til europeisk MH-organisasjon

GeneReviews [Internet]. Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, et al., editors. Seattle (WA): [University of Washington, Seattle](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC118520/). Malignant Hyperthermia Susceptibility.

Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia, Urwyler A. et al, for the European malignant hyperthermia group, *British journal of anaesthesia* 86-2, 283-7 (2001).

Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. K. P. E. Glahn et al., *British Journal of Anaesthesia*, 105 (4): 417-20 (2010).

Nevromuskulært Kompetansesenter
Nevrologisk og Nevrofysiologisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
Postboks 33 Langnes, 9038 Tromsø
Tlf 77 62 72 17
nmk@unn.no
www.unn.no/nmk