

# MALIGN HYPERTERMI

## Historien om en allvarlig narkoskomplikation

**Kunskapen om malign hypertermi, ett livshotande tillstånd som kan utlösas av narkos, har under de senaste 30 åren utvecklats från spridda kliniska fallbeskrivningar till ett omfattande forskningsfält som spänner över molekylär biokemi, genetik och cellbiologi.**

**Flera namn har förknippats med sjukdomen, bl a den franske kirurgen Louis Ombrédanne, den amerikanske anestesologen Arthur Guedel och tysk veterinärmedicins Herztod; det senare inte en person, utan en beteckning för plötslig hjärtdöd hos halotankänsliga grisar.**

Eponymer för anesthesiologiska företeelser är det gott om. Det finns t ex tuber uppkallade efter Magill, Carlens och Brain, laryngoskopblad efter Macintosh och Miller, en svalgtub efter Guedel, narkossystem efter Mapleson och Bain, ventilationssystem efter Engström och Ruben, spinalnålar efter Antoni, Pitkin och Tuohy och metoder efter Apgar och Gray och Riding. Av dessa har anesthesiologerna Virginia Apgar [1] och Ivan Magill [2] tidigare presenterats i Läkartidningen.

Men visst finns det distinkt anesthesiologiska syndrom också, t ex aspirationspneumoni efter akut kejsarsnitt Mendelsons syndrom [3], malign hypertermi, pseudokolinesterasbrist och porfyrreaktioner på anestesimedel, men de har inte så ofta markerats med egennamn.

Flera namn har dock inom humanmedicinen förknippats med syndromkomplexet malign hypertermi: Ombrédanne 1922 [4], Guedel 1937, King och

Denborough 1973 [5] och Denborough 1982.

Syndromet malign hypertermi innebär snabbt uppträdande allvarlig hypertermi, i allmänhet med muskelrigiditet samt alltid med takypné, takykardi, hypoxi, hyperkarbi, metabol acidosis och arytmier, vilket slutligen leder till cirkulationskollaps och död. Allt detta kan utlösas av narkos (tydligast med vissa narkosmedelskombinationer som halotan-succinylkolin), men knappast av någonting annat – utom någon gång vid stress [6, 7].

Om man, som författaren, har förlorat en patient i den kliniska mardrömsbild som illustreras i nedanstående fallbeskrivning glömmar man det inte.

### Fallbeskrivning

Patienten var en 6-årig flicka med aplasi av höger öra [8]. Avsedd operation var insättande av en Silastic-protes. Narkosmedel var halotan och lustgas under spontanandning på tub efter intubation med muskelavslappning med succinylkolin. Narkosen inleddes med inhalation av halotan. Upprepade doser av muskelavslappande medel gav en ännu stelare käkmuskulatur, och det var endast med svårighet som trakea kunde intuberas.

Vid denna tidpunkt uttalades en misstanke om malign hypertermi, och rektal temperatur började registreras. Takykardi, takypné och en snabb temperaturstegring noterades. Muskelrigiditeten kvarstod i käkleden och noterades nu generellt. Den var särskilt uttalad i nedre extremiteterna. Slutligen, efter en period med bradykardi, uppstod asystoli. Efter återupplivningsåtgärder med yttre hjärtmassage, kontrollerad ventilation, adrenalin- och bikarbonattillförsel erhöles spontan cirkulation. Kylning i isbad ned till 37° företogs, isoprenalin- och manitolinfusion startades. En massiv metabol acidosis krävde stora mängder bikarbonat.

Flickan fördes till intensivvårdsavdelningen, där hon trots maximala intensivvårdsinsatser utvecklade bilden av ett hjärnödem. Muskelrigiditeten i de nedre extremiteterna var fortsatt oförändrad. Asystoli, som ej kunde hävas, inträffade senare under natten.

Detta var 1972, och jag hade två månaders narkoserfarenhet i bagaget. Äldre kolleger tillkallades dock på ett mycket tidigt stadium. Sett med den tidens kunskap var detta ett svårförklarligt och skrämmande kliniskt förlopp, sällsynt och knappast alls känt 1972 av narkosläkare i allmänhet. Misstanken om malign hypertermi restes i vårt fall på grundval av ett från USA nyligen anlänt ljudband, som ingick i en tillkallad kollegas prenumeration på en vidareutbildningsserie.

### Ombrédanne var först

Arthur Guedel ansågs länge vara den som först beskrev letal hypertermi i samband med narkos 1937 [9]. Guedels observationer [10] var helt hans egna och han hade gjort en noggrann litteraturuppföljning, dock inte av franskspråkig litteratur.

Den berömda franske barnkirurgen Louis Ombrédanne hade emellertid redan 1922 presenterat sina iakttagelser av sjukdomsbilden och dess orsak, benämnd »Influence de l'anesthésique de pâleur-hyperthermie chez les nourissons», vid en kongress för barnkirurger i Montreal. Hans beskrivning av anesthesiutlöst blekhet och hypertermi hos spädbarn fick omedelbart genomslag under namnet Ombrédannes sjukdom eller syndrom [11].

Ombrédanne återkom till denna tidiga föregångare till malign hypertermi i Revue Médicale Française 1929 [4]. Han hänvisar till kongressen i Montreal:

»När jag 1913 skrev 'Technique chirurgie infantile' använde jag fortfarande kloroform som narkosmedel, men 1922 i Montreal gav jag klara signaler om att operationer mot harmynthet i kloroformnarkos utsätter patienten mer än något annat för blekhet-hypertermi-syndromet.»

Ombrédanne redovisar flera egna fall, varav tre med dödlig utgång. De opererades alla mot harmynthet: två fall i kloroformnarkos, ett utan narkos. Han citerar dessutom 42 fall av »pâleur-hyperthermie», rapporterade av namngivna kolleger. Han noterar en väsentligt högre frekvens vid kloroformnarkos, men tillståndet kunde någon gång ock-

### Författare

LENNART K APPELGREN

docent, överläkare, anestesidivisionen, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

**ANNONS**

## Två tidiga observatörer



**Louise Ombrédanne**, ledande fransk barnkirurg som gav en tidig beskrivning av malign hypertermi [11].

**Louis Ombrédanne** (1871–1956) gjorde en för franska förhållanden snabb karriär i Paris: Externe 1893, Interne 1895, Prosecteur 1899, Chirurgie des hôpitaux 1902 och Professeur Aggrégé 1907. År 1925 efterträdde han Auguste Broca (inte han med Brocas area) på professorstolen. »la Chaire de Chirurgie Infantile et Orthopédie».

Hans nyskapande operationsmetoder och stora erfarenhet sammanfattas i många textböcker. Bland hans många innovationer inom rekonstruktiv kirurgi märks z-plastiker och »cross leg»-lambåer. Hans publikationer och presentationer omfattar alla delar av den dåtida barnkirurgin och barnortopedin.

**Arthur Guedel** (1883–1956) började sin läkarbana i Indianapolis genom att ge narkos på mottagningar och sjukhus. Under första världskriget tjänstgjorde han som narkosläkare vid en av de amerikanska medicinkåren vid fronten i Frankrike. Man var svårt underbemannad, och Guedel var därför tvungen att lära upp sina medhjälpare att ge eteranestesi, vilket så småningom ledde till en anestesiträningskola i Chaumont. Här lades grunden till Guedels kända beskrivning av de olika nivåerna i stadium 3, kirurgisk anestesi, med hjälp av bl a pupillreaktioner, vilket senare ledde till publiceringen av hans berömda eternarkoschema [13]. För att kunna ansvara för narkoserna på flera frontsjukhus förflyttade han sig snabbt mellan dessa och blev känd som »The motorcycle anesthetist» [43].

Åter tillbaka i Mellanvästern efter kriget återgick Guedel till sitt arbete som praktiserande anesthesiolog. Här mötte han svårigheter att få tillräckligt med narkosarbete, vilket var ett uttryck för en långvarig och hätsk konflikt om vem som skulle ge narkoser, läkare eller sjuk-



**Arthur Guedel** var mobil narkosläkare vid fronten och blev kallad »the motorcycle anesthetist». Efter TE Keys: The history of surgical anesthesia. New York: Dover, 1963.

sköterskor [44]. I denna konflikt tog Guedel naturligt nog parti för läkare som narkosgivare på operationssalen och utvecklade av anesthesiologin på laboratoriet, säkert påverkad av sin vän, rådgivare och diskussionspartner Ralph Waters.

I den mångåriga vänskapen mellan Waters och Guedel, som odlades till större delen per brev eftersom de aldrig arbetade på samma sjukhus, diskuterades nya anestesimedel och anestestekniker. Mest känt är deras samarbete kring utvecklingen av en endotrakealtub med uppblåsbar kuff, till vilken prototyperna från början tillverkades för hand av Guedel, som omsorgsfullt provade ut kuffstorlek och kuffläge på tuben. Det finns många historier kring provningarna och demonstrationerna av dessa tuber. En är att vid ett tillfälle Guedels egen hund »Airway» sövdes, intubades, sänktes ned i ett stort akvarium, togs upp, extuberades, väcktes, ruskade på sig och tågade ut ur demonstrationssalen svansviftande.

Guedel och Waters publicerade sina erfarenheter 1928 [45, 46]. Deras arbete hindrade dem dock inte att 1930 helhjärtat acceptera Ivan Magills röda gummitub [2] som så mycket bättre än deras egen.

Under 1930-talet skrevs och utgavs Guedels klassiska bok »Inhalation anesthesia. A fundamental guide» [10], som vann internationell popularitet under många år. Då hade Guedel av hälsoskäl redan flyttat västerut till Los Angeles. Angina, artrit och en syrgaskrävande lungsjukdom med emfysem tvingade honom att 1941 dra sig tillbaka från kliniskt arbete. Men trots sjukdomen förblev hans hem ett gästfritt hus att samlas i. Hans workshops i hemmet på onsdags- eftermiddagarna är ännu ihågkomna av äldre kliniker som de absoluta höjdpunkterna i deras utbildning.

så uppträda vid eternarkos, vid lokalanestesi eller vid operation utan någon form av anestesi.

Louis Ombrédanne var en mångsidig man, inte bara inom kirurgin. Han konstruerade bl a en eterinhalator 1908 [12], som användes på kontinenten långt in på 1950-talet. I Rumänien fanns den i bruk på sina håll ännu på 1960-talet [P Nitescu, pers medd, 1996]. I minnesrunan över Ombrédanne [11] beskrevs inhalatorn som »ce bon vieux masque exécuté primitivement avec des boîtes de conserves, eté un des meilleurs ambassadeurs de l'ingéniosité français, utilisé sur toute la planète». Det var verkligen en superlativ lovsång över en från början hemsnickrad apparat (Figur 1), gjord av »konservburkar» av uppfinnaren själv i den verkstad i källaren där han annars tillverkade anatomiska modeller för demonstration vid sina berömda lördagsföreläsningar över ortopediska ingrepp.

### Guedels schema fortfarande en klassiker

Arthur Guedel är känd för sin detaljerade och kliniskt mycket användbara beskrivning av narkosstadierna vid eternarkos. Guedels schema [13] är fortfarande i stort sett tillämpligt, även om man sedan länge slutat använda dietyleter som inhalationsmedel.

Guedel redovisade 1937 i sin bok »Inhalation anesthesia» [10] sex egna fall av postoperativ hypertermi, samlade över 20 år och alla sövda med eter. Temperaturen steg postoperativt snabbt och progressivt från 104°F (40°C), då den började registreras, till 108–110°F (42,2–43,3°C). Döden inträffade inom de första 24 timmarna. Obduktion visade hjärnödem.

Varken Guedel eller tidigare Ombrédanne har noterat muskelrigiditet. En fråga är om hög temperatur dolde sig bakom uttrycket »värmeslag» och muskelrigiditet bakom »eteretani» och »eter-konvulsioner», samtliga begrepp som användes under 1900-talets första decennier. I ett referat av en diskussion i New York Academy of Medicine 1900 presenterade Gibson ett tiotal fall av kloroformnarkos [14], där takykardi, takypné och kraftigt stigande temperatur under eller strax efter operationen ledde till döden inom några timmar. Man tolkade orsaken som »heat stroke» i oventilerade och mycket varma operationssalar i den heta, fuktiga New York-sommaren.

Pinson beskrev i British Medical Journal 1927 tre etersövda fall med takypné, temperaturstegring och »konvulsioner», varav två slutade med cirkulationsstillstånd [15].

Varför hade då inte flera fall av malign hypertermi observerats före 1960-

talet, då rapporteringen så småningom tog verklig fart [9, 16, 17]? Hade de helt enkelt inte rapporterats? Eller var det de preparat bestående av potenta halogenerade kolväten, bl a halotan, som började användas i slutet av 1950-talet som kom att utlösa malign hypertermi? Kan detta ha varit orsaken till den verkligt ökade frekvensen av malign hypertermi, med en tydligare klinisk bild, speciellt i kombination med depolariserande muskelavslappande medel, som sågs i början av 1960-talet?

### De första hypertermifamiljerna identifieras

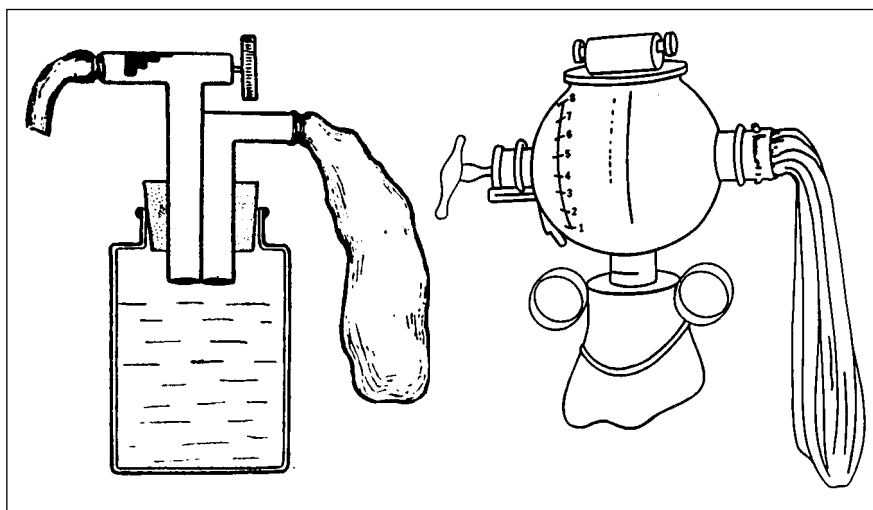
George W Locher kom i mars 1955 som den förste utbildade anestesiologen till sjukhuset i den lilla staden Wausau i norra Wisconsin. En av hans första uppgifter blev att på begäran ge spinalanestesi vid ett kejsarsnitt. Patienten hade haft flera familjemedlemmar som dött under narkos. Anestesiin förlöpte väl. Tre år senare sövde Locher en ung kvinna akut efter ett extremitetstrauma. Kvinnan fick hög feber, takypné och till slut hjärtstillestånd, trots försök till kylning. Locher fann i efterhand att denna kvinna var syster till kvinnan med snittet i spinalanestesi. Så rullades hela släkthistorien upp.

Efter flera år av osäkerhet och funderingar i den relativa isoleringen i Wausau blev Locher uppmärksam på Denboroughs och Lovells artikel i *Lancet* 1960 [18]. Han fick också kontakt med Denborough i Melbourne. Han kunde då kartlägga Wausau-familjens många dödsfall i samband med narkos/operation genom flera generationer [19, 20]. Familjen följdes sedan upp med bl a enzym- och muskelbiopsitester.

Locher gav i fortsättningen narkos till andra familjemedlemmar, men nu efter noggrann preoperativ utredning och med val av säkra narkosmedel. Så småningom fick han också tillgång till dantrolen.

Detta var den andra stora familjen med malign hypertermi i släkten som kunde kartläggas (Figur 2).

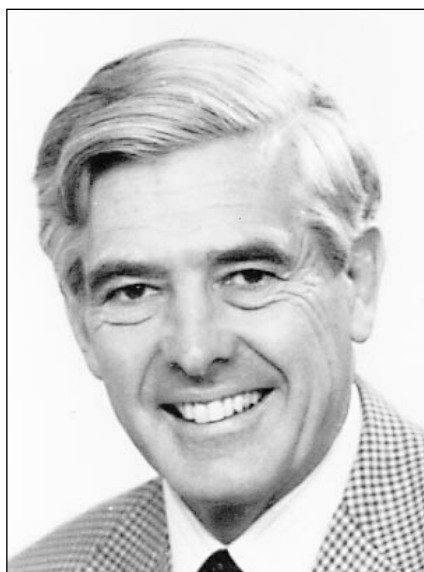
På andra sidan klotet fanns alltså en ung man i Melbourne, Australien, med fotledsfraktur. Han var inte rädd för operationen i sig, men väl för eternarkosen, eftersom han hade haft många släktingar som dött under eternarkos. Han gick med på narkos endast om eter inte kom till användning. Han sövdes med halotan och lustgas efter inledning med barbiturat; takykardi, blodtrycksfall och stigande temperatur tillstötte. Narkosen avbröts, operationen avslutades hastigt, patienten kylades med is och efter ett mycket förlängt uppvaknande återhämtade han sig. Han var då den ende i sin släkt som överlevt hypertermi i samband med narkos.



Figur 1. Prototypen (t v) för Ombrédannes eterinhalator, tillverkad för hand av »konservburkar». Ombrédanne fäste stor vikt vid tillförseln av syrgas/luft, vilket skedde via ett stegvis reglerbart luftintag. Jämför den färdigutvecklade inhalatorn till höger [12].

Invärtesmedicinaren och biokemisten Michael Denborough och anestesiprofessorn RRH Lovell vid Royal Melbourne Hospital rapporterade fallet i *Lancet* [18]. I efterhand kan man konstatera att eter här byttes mot ett nytt narkosmedel, halotan, som möjligen var ännu mer potent än dietyleter avseende risken för malign hypertermi.

Man granskade då omständigheterna kring den unge mannens i narkos avlidna släktingar. Det rörde sig om tio dödsfall, samtliga friska yngre människor som undergått relativt små ingrepp i narkos med etylklorid i kombination med eter eller enbart eter. Gemensamma drag var snabbt stigande temperatur, konvulsioner och död. Man fann en ärftlighetsgång förenlig med en autosomal dominant gen, möjligen med växlande penetrans (Figur 2) [21].



Michael A Denborough, född 1929, är professor i biokemi och molekylär biologi vid John Curtin School of Medical Research, Australian National University i Canberra. Han publicerade 1960 den första moderna rapporten om malign hypertermi som en familjär sjukdom.

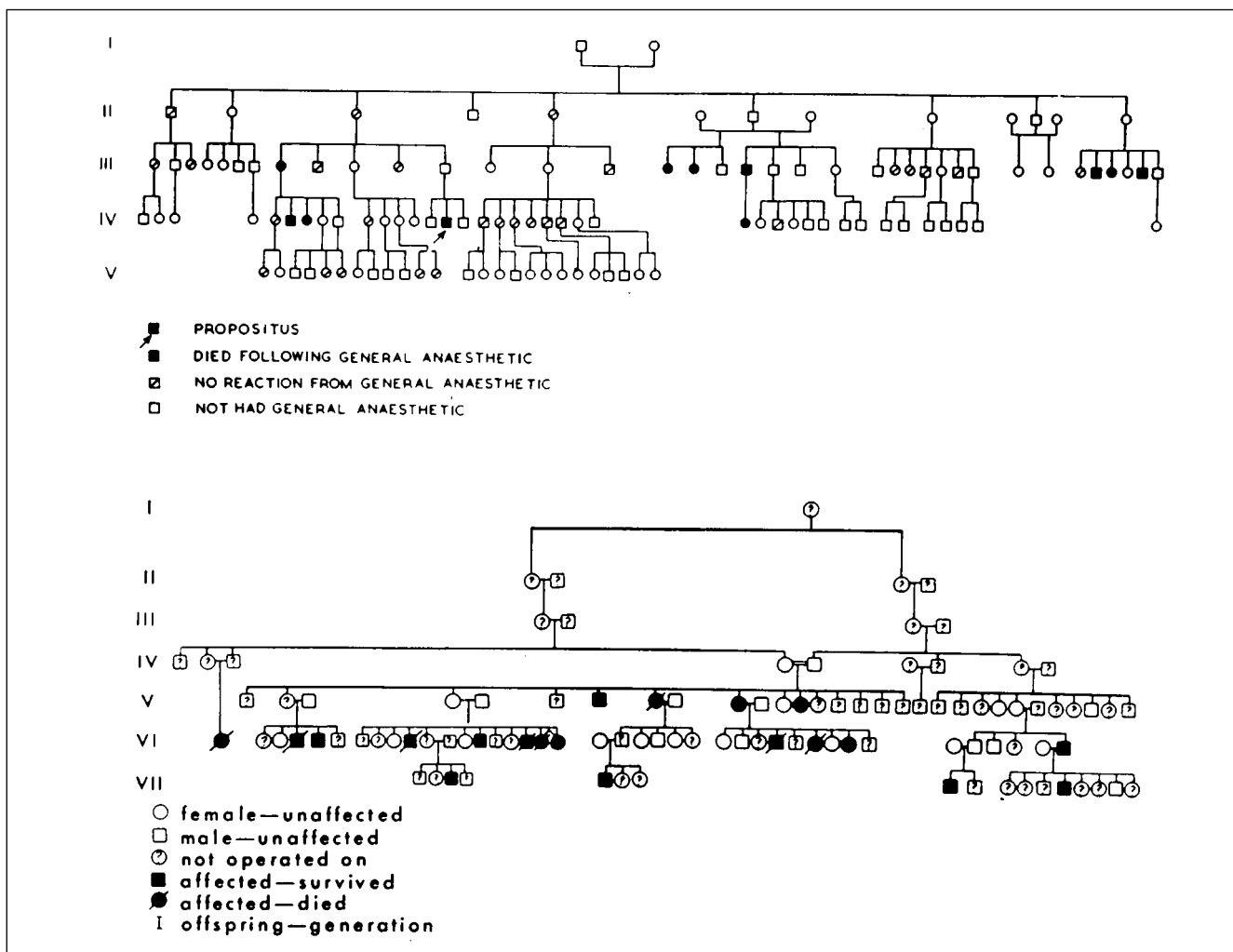
År 1970 [22] följdes familjen upp ytterligare med CPK(kreatinfosfokinas)-bestämningar i serum, en metod som Isaacs och Barlow i Johannesburg då hade funnit användbar för screening av familjer med malign hypertermi [23]. Denna CPK-stegring, måttlig hos anlagsbärare och extrem efter episoder av utvecklad malign hypertermi, visade att malign hypertermi var en ärftlig form av myopati.

Vid ett symposium 1978 i Denver, Colorado, framlades ett förslag att namnge malign hypertermi som »Denborough's myopathy» [24]. Man ansåg dock att tiden hade gått ifrån eponymer som namn för sjukdomar och fastslog till slut »malignant hyperthermia» som etymologiskt mer korrekt än »malignant hyperpyrexia», en benämning som använts sedan 1966. Denboroughs syndrom som eponym för familjär malign hypertermi antogs vid den femte internationella kongressen om neuromuskulära sjukdomar i Marseilles 1982 [Michael Denborough, pers medd, 1996].

### Fortsatt forskning i Australien

Gruppen vid Royal Melbourne Hospital fortsatte att intressera sig för malign hypertermi, dess biokemi och hereditet, under 1960- och 1970-talen. Under arbetet med att kartlägga fall och familjer med malign hypertermi i Australien och Nya Zeeland identifierades två olika myopatiformer [25], varav en – den familjära – redan har exemplifierats här med de två familjerna från Wausau respektive Melbourne.

Den andra myopatiformen, som kom att benämnas King–Denboroughs syndrom – blev en helt ny sjukdom, som har en unik historia. Bland alla då kän-



**Figur 2.** Släkttavlor för de två första familjerna, vars ärftlighet för malign hypertermi undersökts. Överst Melbourne-familjen [21]. Ärftlighetsmönstret är autosomalt dominant, dock med ofullständig penetrans; se farmodern (exponerad för kloroform utan att utveckla malign hypertermi) till den unge man (svart kvadrat med pil) som beskrivs i artikeltexten. Underst Wausau-familjen [20], som uppvisar samma ärftlighetsmönster som i den övre släkttavlan. Observera de stora barnaskarorna med upp till 14 barn och med ca 50 procents genomslag för malign hypertermi.

da fall av malign hypertermi i Australien och Nya Zeeland urskildes gemensamma karakteristika hos fem pojkar, som alla hade utvecklat malign hypertermi och varav endast en överlevt.

Av dessa fem gick det att få fram tillräckliga data om fyra pojkar mellan 10 och 13 år från olika familjer. Inga andra liknande fall var kända i familjerna. Graviditeterna hade varit helt utan anmärkningar, men pojkarna hade utvecklats långsamt och var kortväxta för åldern. Gemensamma drag var kryptorkism, pectus incarnatum, spinala deformiteter med torakal kyfos och uttalad ländlordos, vingscapulae, hypoplastisk nedre mandibel, tätsittande tänder i un-

derkäken, antimongoloidt ställda ögonlock, blefaroptos, låg anläggning av öronen och »web neck» (pterygium colli). Till detta kom en subklinisk myopati med CPK-stegring hos den ende överlevande pojken.

Ett nytt kongenitalt syndrom med myopati, avvikande utseende i ansiktet, multipla missbildningar och 100 procents genomslag för malign hypertermi hade identifierats, som kom att få namnet King-Denboroughs syndrom [5].

Flera studier av King-Denboroughs syndrom har senare tillkommit [26-29]. Det har också påpekats att det typiska utseendet vid syndromet visar många likheter med Noonans syndrom [30]. Medelst CPK-bestämningar och studium av genomgångna narkoser har man emellertid ansett sig kunna utesluta att barn med Noonans syndrom, som dessutom har medfödda hjärtmissbildningar, skulle ha en myopati med sammanhängande ökad benägenhet för malign hypertermi [31, 32].

### Toronto – ett kunskapscentrum

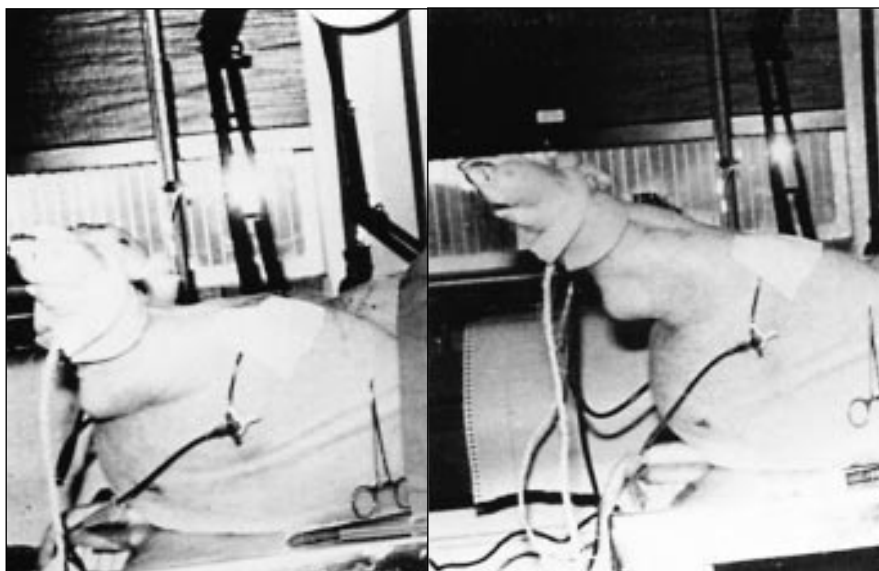
Vid ett kanadensiskt anesthesiologmöte i Toronto i början av 1966 konstaterade mötesordföranden, anestesipro-

fessorn Gordon [16], att malign hypertermi måste vara ett mycket sällsynt tillstånd att döma av rapporteringen dithills. Kunskapen om denna allvarliga komplikation till anestesi hade mestadels spritts muntligt, snarare än genom de fåtal tryckta rapporter som då fanns. Efter ett upprop vid mötet i Toronto framkom spontant 13 nya fall.

Detta möte stimulerade till ett fortsatt intresse för sjukdomen. Några år senare hade Torontogruppen med Britt och Kalow i spetsen kännedom om 170 fall [17] med så detaljerade data att de kunde läggas till grund för en fortfarande mycket värdefull och ofta citerad statistisk bearbetning.

Från Sverige hade Hallén och Swensson 1967 bidragit med fyra egna fall [33]. Vid sidan om de egna fallbeskrivningarna, där vikten av att korrigera den massiva acidosen betonades, gjordes en genomgång av tolv fall från litteraturen. Hallén och Swensson hade då en för vårt land och även internationellt sett stor erfarenhet av detta livshotande tillstånd.

Tillsammans med Locher gjorde Britt och Kalow en uppföljning av den stora familjen i Wausau, Wisconsin, först med kliniska data [20], senare med



**Figur 3.** Bakkropp av Landrace-gris till vänster före exponering för halotan, till höger efter administration av halotan. Bakbenen har sträckts genom att muskelrigiditet har utvecklats med övervikt för sträckarna i höft-, knä- och fotleder [41].

CPK-bestämningar och muskelbiopsi-analys. Denna analysmetod, som introducerades 1970 av Britt och Kalow [34], är ett in vitro-test med registrering av kontraktionerna i en bit skelettmuskel uppspänd i det klassiska farmakologiska badet, som perfunderas med stigande koncentrationer av kaffein med och utan löst halotan. Kontraktur vid lägre kaffeinhalt och i närvaro av halotan indikerar malign hypertermi. Detta test gör en identifiering av anlagsbärare möjlig; det har fått stor betydelse både i kartläggningen av drabbade familjer och i genetisk rådgivning vid malign hypertermi.

År 1991 står anestesiologyen Britt som medförfattare till ett arbete om en potentiell orsak till human malign hypertermi: utbyte av arginin-614 mot cystein i ryanodinreceptorn i skelettmuskel, vars gen är knuten till malign hypertermi hos svin och människa [35]. Studiet av malign hypertermi har alltså under en tidsperiod av 30 år utvecklats från spridda kliniska fallbeskrivningar till modern molekylär biokemi, genetik och cellbiologi.

Två av pionjärerna i studiet av malign hypertermi är fortfarande mycket aktiva inom området: Beverley Ann Britt, professor i anesthesiology och farmakologi vid University of Toronto, och Michael Denborough, professor i biokemi och molekylär biologi vid John Curtin School of Medical Research, Australian University, Canberra.

### Hypertemi finns även hos gris

Ytterligare ett eponym för malign hypertermi kan läggas till de andra. Det

är det syndrom, ibland känt som »porcine stress», som i Tyskland beskrivs under namnet Herztod-syndromet [36], dvs plötslig hjärtdöd hos svin i kombination med utbredda förändringar i skelettmuskel. Syndromet, som utlöses av stress t ex i samband med transporten till slakt och proceduren vid själva slakten, igenkändes tidigt och var ekonomiskt viktigt, eftersom reaktionen i skelettmuskel ledde till ett blekt vattnigt kött av dålig kvalitet [37].

Benägenheten att utveckla malign hypertermi uppträder hos vissa svinraser – bl a Landrace, Poland China och

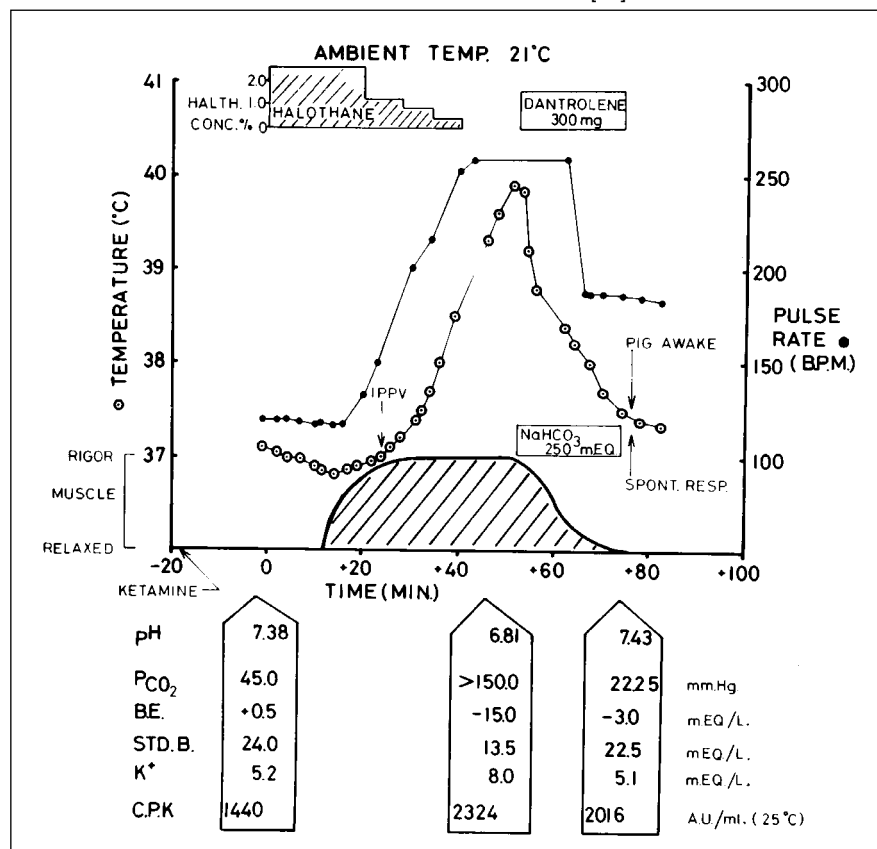
Piértrain. Ärtflighetsmönstret liknar det humana. Hypertermikänsliga grisar av vissa stammar av Landrace är det mest studerade djurslaget, men det finns beskrivningar av malign hypertermi hos t ex giraffer. Syndromet hos giraff har dock aldrig hunnit få något speciellt namn.

Gris föreslogs först av Hall 1966 [38] som en möjlig djurmodell för malign hypertermi; tillståndet utlöstes då av halotan i kombination med succinylkolin. Hall testade senare [39] flera inhalationsmedel på hypertermikänsliga grisar och fann att bl a kloroform utlöste hypertermi (jämför Ombrédannes kloroform). Denna experimentella grismodell (Figur 3) har betytt mycket för det detaljerade utforskandet av malign hypertermi.

### Dantrolen – ett muskelrelaxerande medel

Sökandet efter ett specifikt medel att användas både vid utvecklad malign hypertermi och som profylax vid narkos, om benägenheten för malign hypertermi är känd, engagerade den sydafrikanske anestesiologyen Gaisford Harrison från Kapstaden. Harrison tes-

**Figur 4.** Diagram över experiment med dantrolen vid malign hypertermi hos Landrace-gris. Notera muskelrigiditet, takykardi, hyperkapné och kombinerad respiratorisk och metabol acidosis under hypertermin, med normalisering efter avstängning av halotanet och infusion av dantrolen [41].



**ANNONS**

tade 1971 procain [40] och, något senare, dantrolen [41] på Landrace-grisar känsliga för malign hypertermi (Figur 4).

Dantrolen fungerar muskelrelaxerande, oberoende av nervändplattan, genom en verkningsmekanism inne i skelettmuskeln som direkt motverkar den störda kalciumjontransportrelaterade processen vid malign hypertermi [6, 7]. Dantrolen, givet under längre tid per os vid muskelspasmer, har visat sig ge leverskador och används inte längre. Kvar står dock användningen vid malign hypertermi.

Dantrolen är mycket svårslösligt och tillhandahålls därför i sterila flaskor som pulver med tillsats av bl a mannitol och buffertsalter för beredning av lösning för infusion. Dantrolen för infusion (Dantrium) skall finnas tillgängligt som beredskapspreparat vid varje sjukhus med narkosgivning, antingen i eget förråd eller från närliggande sjukhus.

### Nu är sjukdomen behandlingsbar

Åren från 1970 blev mycket fruktbara i studiet av malign hypertermi. En detaljerad bild av ett helt nytt sjukdomskomplex tog form, rik på kliniska iakttagelser och med tillgång både till in vitro-test och till en relativt pålitlig och lätthanterlig experimentell modell på gris. Kunskaperna ökade om preoperativ diagnostik av malign hypertermi, om valet av narkosmedel för säkra narkoser, om strategier för att handlägga patienter med säker eller misstänkt malign hypertermi, om genetisk rådgivning och om specifik behandling med dantrolen [6, 7]. Mortaliteten i malign hypertermi har därigenom drastiskt sjunkit från 80 procent till nu under 10 procent.

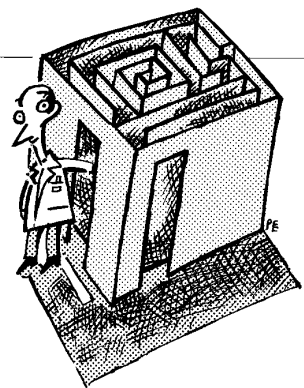
Så har denna för de tidiga rapportörerna så mystiska och skrämmande sjukdom fått en förklaring och en behandling anpassad till etiologin [35, 42].

### Referenser

4. Ombrédanne L. De l'influence de l'anesthésique employé dans la genèse des accident post-opératoires de pâleur-hyperthermie observés chez les nourrissons. *Revue Médicale Française* 1929; 10: 617-8.
5. King JO, Denborough MA. Malignant hyperpyrexia and myopathy. *J Pediatr* 1973; 83: 37-40.
6. Gronert GA. Malignant hyperthermia [översikt med 427 referenser i bokstavsordning]. *Anesthesiology* 1980; 53: 395-423.
8. Appelgren LK, Löf B. Malign hypertermi - två fall. *Svensk anesthesiologisk förening. Stockholm: Svenska Läkaresällskapets riksstämman 1975. Opuscula Medica* 1977; 22: 150 [engelskt abstract].
9. Gordon RAA, Britt BA, Kalow W, eds. International symposium on malignant hyperthermia. Toronto, May 14-15, 1971. Springfield: Charles Thomas, 1973.

10. Guedel AE. Inhalation anesthesia. A fundamental guide. New York: Macmillan, 1937.
11. Fèvre M. Louis Ombrédanne 1871-1956. *Nécrologie. Presse Médicale* 1957; 65: 99-100.
12. Ombrédanne L. Un appareil pour l'anesthésie par l'éther. *Gaz des Hôpitaux* 1908; 81: 1095-1100.
16. Gordon RA. Malignant hyperpyrexia during general anaesthesia. *Canadian Anaesthetists' Journal* 1966; 13: 415-48.
17. Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: A statistical review. *Canadian Anaesthetists' Journal* 1970; 17: 293-315.
18. Denborough MA, Lovell RRH. Anaesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960; 2: 45.
19. Henschel EO, Locher WG. The Wausau story - malignant hyperthermia in Wisconsin. In: Henschel EO, ed. *Malignant hyperthermia: Current concepts*. New York: Appleton-Century-Croft 1977: 3-7.
20. Britt BA, Locher WG, Kalow W. Hereditary aspects of malignant hyperthermia. *Canadian Anaesthetists' Journal* 1969; 16: 89-98.
21. Denborough MA, Forster JFA, Lovell RRH, Maplestone PA, Villiers PA. Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 1962; 34: 395-6.
24. Kalow W. Concluding remarks. In: Aldrete JA, Britt BA, eds. *The second international symposium on malignant hyperthermia*. New York: Grune & Stratton, 1978: 553-5.
33. Hallén B, Swensson SA. Hypertermi, muskelspasm och metabolisk acidos vid generell anestesi. *Läkartidningen* 1967; 64: 4687-91.
34. Kalow W, Britt BA, Terreau ME, Haist C. Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1970; 2: 895-8.
41. Harrison GG. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Brit J Anaesth* 1975; 47: 62-5.
43. Calverley RK. Arthur E Guedel (1883-1956). In: Ruprecht J, Lieburg MJ, Lee JA, Erdmann W, eds. *Anaesthesia. Essays on its history*. Berlin: Springer, 1985: 49-53.

*En fullständig referenslista kan erhållas från Lennart Appelgren, Anestesiavdelningen, Sahlgrenska sjukhuset, 413 45 Göteborg.*



**enligt  
min  
erfarenhet**

## Läkartidningens serie 1990-1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11-50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av  
Enligt min erfarenhet

Namn .....

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med  
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:  
08-20 76 19