

UNIVERSITY HOSPITAL BRNO
FACULTY OF MEDICINE
MASARYK UNIVERSITY



DEPARTMENT OF **PAEDIATRIC**
ANAESTHESIOLOGY
AND INTENSIVE CARE MEDICINE

Maligní hypertermie - up to date

Dagmar Štěpánková

5. medzinárodný kurz CEEA , 27. - 29. 11. 2019 , Košice

F FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO

M U N I
M E D



Historický vývoj

60. léta - zavedení halotanu
- vznik pojmu „maligní hypertermie“
- mortalita 70-80%

70. léta - objev principu IVCT
- dantrolen jako kauzální lék

80. léta - dostupnost kapnografie
- pokles mortality na 20%

90. léta až dosud
- propofol (TIVA), moderní relaxancia
- detekce rizikových osob, erudice lékařů
- mortalita ve vyspělých zemích 0,2- 2%

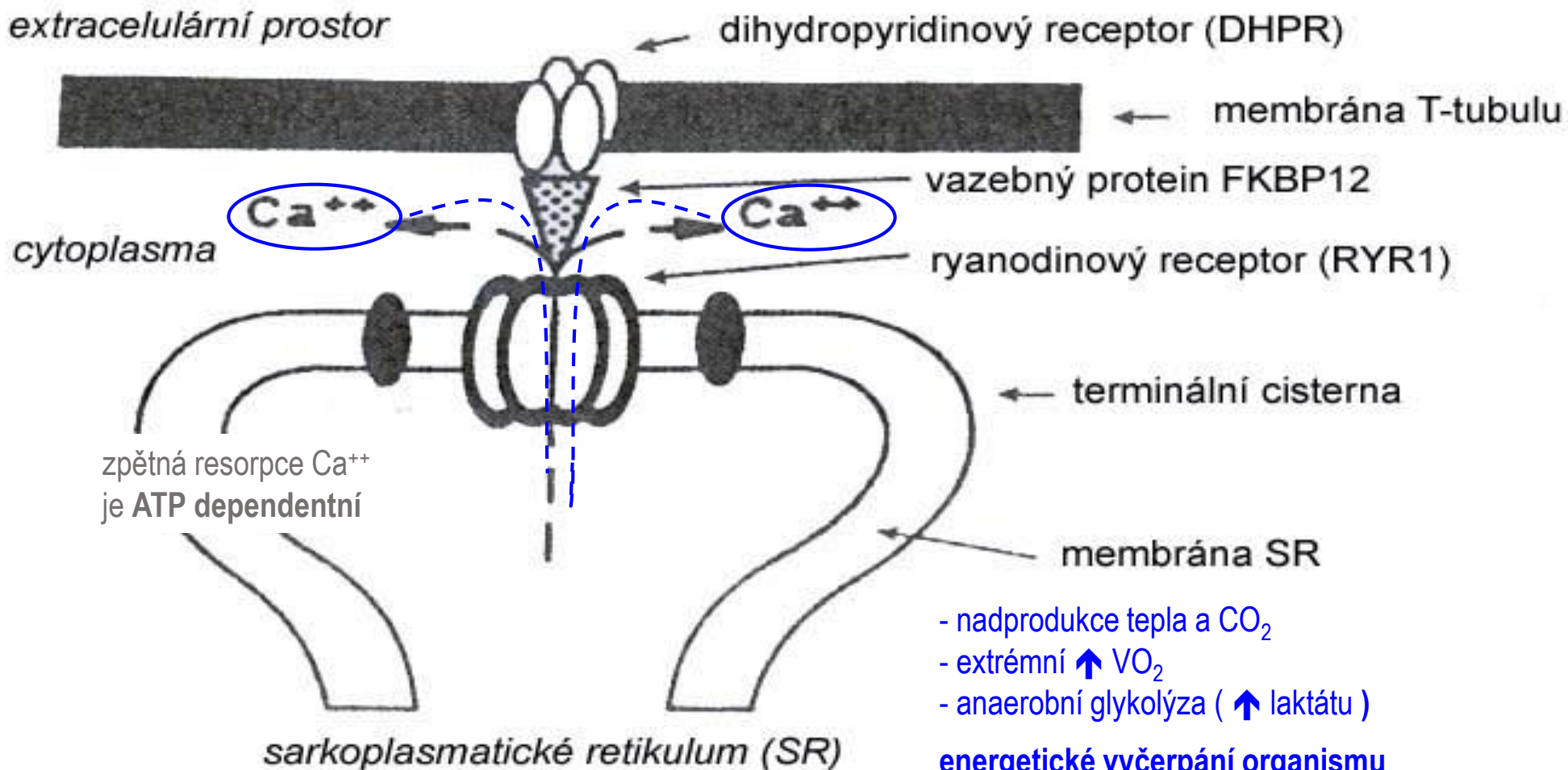
2010 a dále – rozvoj a praktická dostupnost molekulární genetiky
- ohromný překryv genotypů a fenotypů MH a rizikových myopatií

Maligní hypertermie:

Volatilní anestetika a **SCCH** vyvolají u disponovaných jedinců masivní uvolnění Ca iontů ze SR, které při poruše Ca kanálu (DHPR+RYR1) nelze dostat zpět. Výsledkem je hypermetabolismus, svalová rigidita, rabdomyolýza, MOF až srdeční zástava.

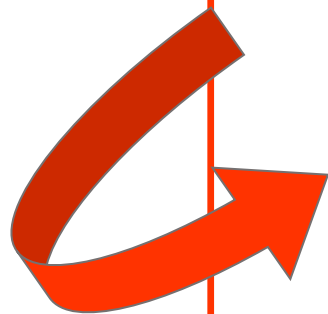


Patofyziologie MH



- nadprodukce tepla a CO_2
- extrémní $\uparrow VO_2$
- anaerobní glykolýza (\uparrow laktátu)

**energetické vyčerpání organismu
smíšená acidóza**

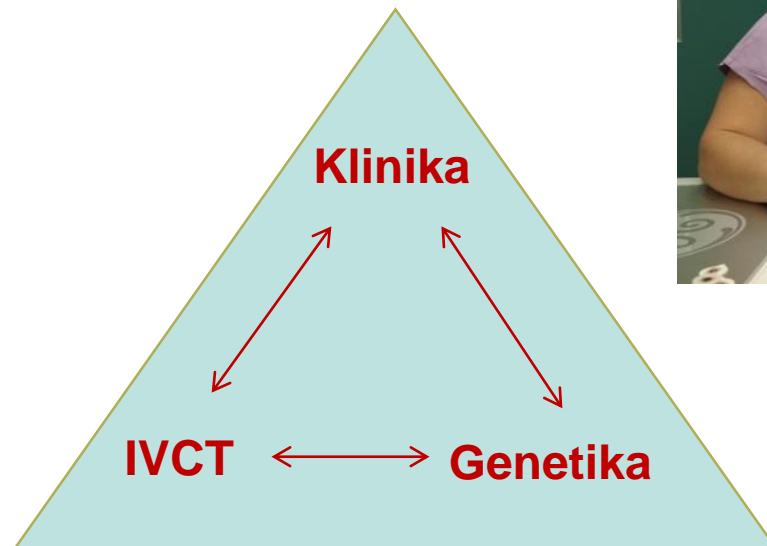


Centrum pro diagnostiku MH v Brně

Anesteticko -resuscitační klinika, **ARK FN USA**
IVCT laboratoř



Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, **KDAR FN Brno**



Oddělení klinické genetiky, **OLG FN Brno**



Hlášení pacienta do MH centra

... nejčastější důvody

1. Family history of malignant hyperthermia.
2. Adverse reaction to general anaesthesia where a trigger agent has been used, involving any combination of signs of increased metabolism (unexplained increase in carbon dioxide production, tachycardia, temperature increase), muscle rigidity, rhabdomyolysis, disseminated intravascular coagulation and/or death. Initial signs should be evident during anaesthesia or within 60 minutes of discontinuation of anaesthesia.
3. Family history of unexplained perioperative death.
4. Postoperative rhabdomyolysis after clinical exclusion of other myopathies.
5. Exertional rhabdomyolysis / recurrent rhabdomyolysis or persistently raised serum creatine kinase concentration of unknown cause (idiopathic hyperCKaemia) where no cause has been identified following neurological work-up.
6. Exertional heat stroke requiring hospital admission, where known predisposing factors have been excluded.
7. Myopathy and detection of an uncharacterised, rare, potentially pathogenic RYR1 variant.

Hlášení

1. Family history
2. Adverse events involving in carbonyl rigidity, Initial symptoms discontinued
3. Family history
4. Postoperative
5. Exertional creatinine, no calcium
6. Exertional factors
7. Myopathy variants

MALIGNÍ HYPERTERMIE – DOTAZNÍK K DNA ANALÝZE RYR1 GENU
(vyplní ošetřující lékař)

1. KOMPLIKACE PŘI / PO CELKOVÉ ANESTEZII SUSPEKTNÍ Z MH

- spasmus masseterů (trismus) po aplikaci suxamethonia
- tachykardie , arytmie
- hyperventilace, hyperkapnie
- ztuhlost svalů (rigidita), křeče
- zvýšená teplota, horečka
- DIC, poruchy srážlivosti
- MOF (multiorgánové selhání)
- vzestup svalových enzymů, otoky a bolesti svalů po anestezii
- tmavá moč (myoglobinurie) i několik dní po anestezii

2. KOMPLIKACE MIMO CELKOVOU ANESTEZII

- abnormální svalové bolesti, zduření, otoky svalů při nebo po fyzické zátěži
- EHI (exertional heat injury)
- Trnutí čelisti po kofeinu (černá káva, kofola, ...)

3. KLIDOVÉ ZVÝŠENÍ SVALOVÝCH ENZYMŮ A MARKERŮ

- CPK maximální hodnoty
- AST maximální hodnoty
- ALT maximální hodnoty
- LDH maximální hodnoty
- Myoglobin/s maximální hodnoty

4. SVALOVÁ SLABOST, SUSPEKTNÍ NEUROMUSKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ

Klinické příznaky, projevy, diagnóza (pokud je stanovena):

.....

5. RIZIKOVÉ FAKTORY PRO MALIGNÍ HYPERTERMIE V RODINĚ

- Ojedinelé nebo opakované úmrtí v rodině v souvislosti s operací a celkovou anestezii
- Závažné komplikace u členů rodiny v souvislosti s celkovou anestezii (viz výše)
- Svalové choroby v rodině (co nejpřesnější diagnóza, u kterých příbuzných)

Centra

... nejčastější důvody

where a trigger agent has been used, raised metabolism (unexplained increase in temperature increase <s></s>), muscle rigidity, hypotension, disseminated intravascular coagulation and/or death. Death may occur during anesthesia or within 60 minutes of emergence from anesthesia.

Exclusion of other myopathies.

Abdominal myolysis or persistently raised serum creatinine.

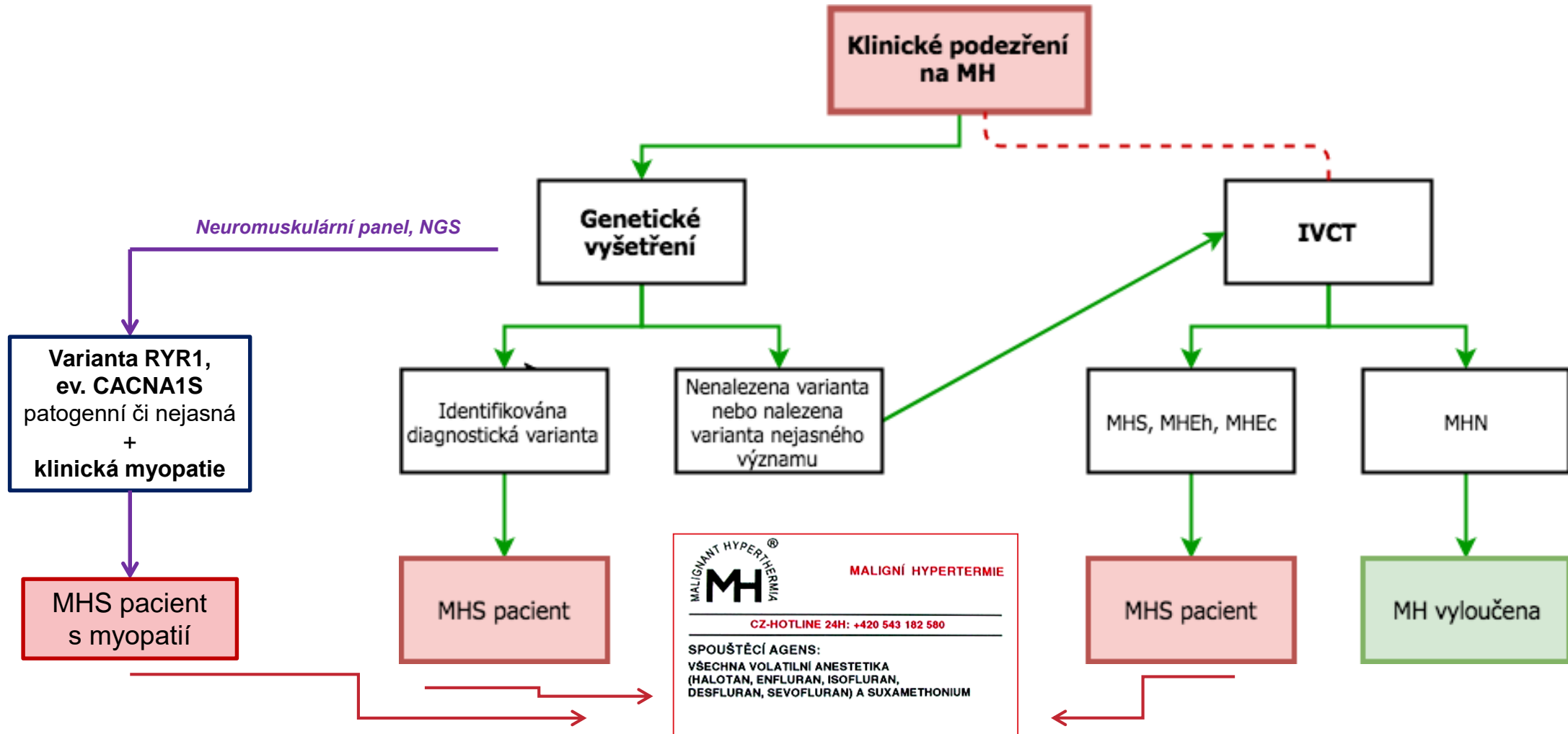
Idiopathic hyperCKaemia where no neurological work-up.

Family history of malignant hyperthermia on admission, where known predisposing factors.

Characterised, rare, potentially pathogenic RYR1



Diagnostický algoritmus



Diagnostický plán ... po domluvě s rodinou

- Konzultace s MH centrem, **individuální přístup**
- **Genetika** - dobrá dostupnost, malá invazivita (stačí poslat krev)
 - zlepšující se metodika, rok od roku více mutací
 - **výtěžná pro** cca polovinu MHS pacientů, tj. **20-25% hlášených**
- **IVCT** - vysoká senzitivita i specifita
 - **jasný výsledek pro každého vyšetřeného**
 - velká **invazivita** (odběr svalů = operace)
 - technická náročnost (speciální laboratoř)
 - limitace věkem (hmotností), komorbiditou

Zvažujeme:

míru MH rizika, závažnost prodělaných MH projevů, rychlost zotavení, dostupnost metody, časový aspekt - často plánovaný chirurgický výkon !!! přání poučeného pacienta ...



Diagnostika MH v ČR v číslech

Počet hlášení v souvislosti s MH celkem 269

IVCT celkem 225: 57 MHS, 10 MHEc, 37 MHEh, 121 MHN

genetická dg celkem 172: 90 MHS, 82 MHN

152 MH rodin celkem

68 Pozitivních rodin

84 Negativních rodin

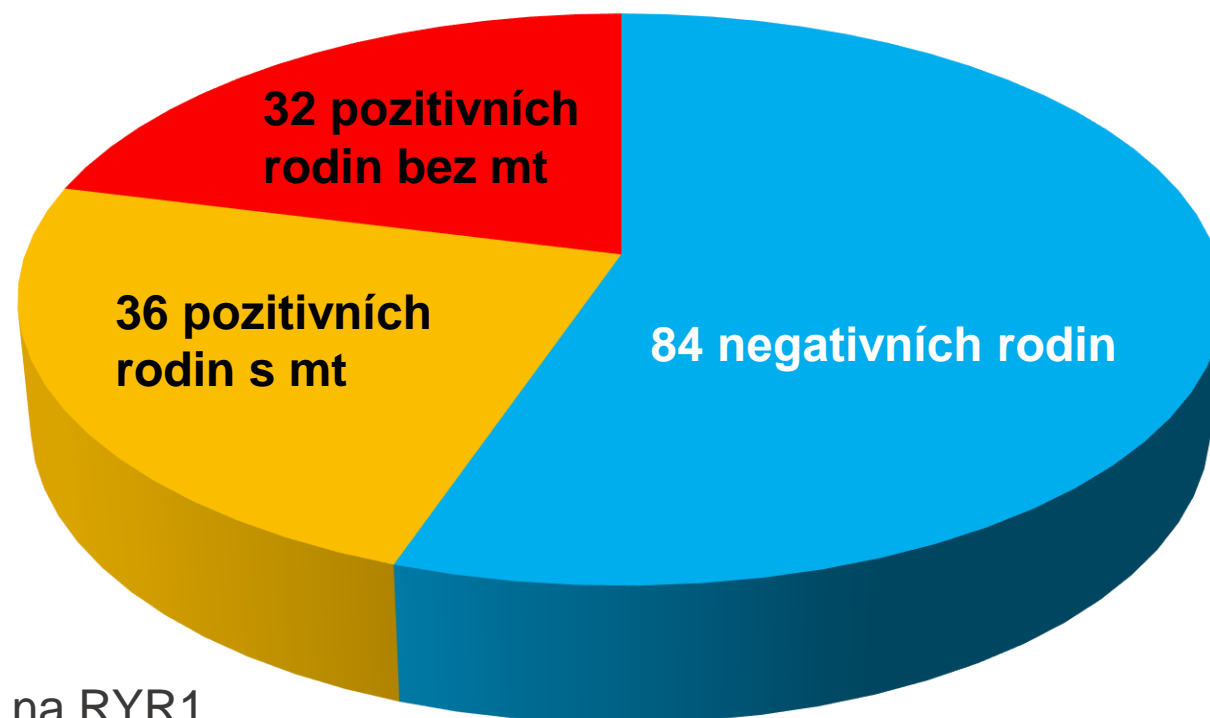
53 % geneticky informativních

(ve světě dle literatury cca 60-70 %)

V české populaci prokázáno:

12 diagnostických variant RYR1 z celkem 48 na RYR1,

0 (??) diagnostických ze 2 na CACNA1S

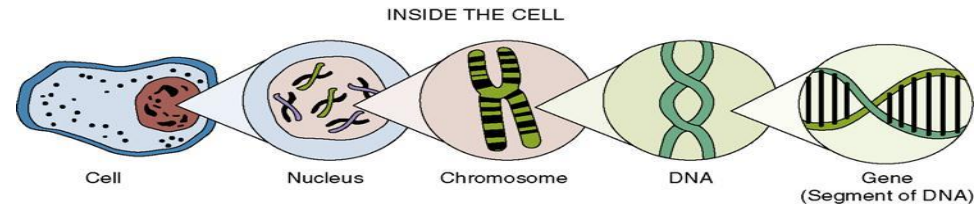


Jak k nám poslat pacienta ?

- 1. Podezření na MH ...** lékař, který je vyslovil nahlásí pacienta do Diagnostického centra MH v Brně a dodá veškerou dokumentaci + vyplněný **Dotazník k DNA Analýze RYR1 genu.**
- 2. Předá rodině kontakt na nás.**
- 3. Edukace rodiny, stanovení individuálního diagnostického postupu (osobně, telefonicky)**
- 4. Většinou začínáme genetikou, pacient má 2 možnosti**
 1. Může se dostavit přímo na **Oddělení lékařské genetiky FN Brno**, kde je genetické diagnostické centrum pro MH. Další informace a termíny konzultace pro pacienty domluvíte na tel. č. 532 234 490.
 2. Může se dostavit na **pracoviště lékařské genetiky v místě bydliště**. Seznam pracovišť lékařské genetiky k nalezení zde: <https://new.slg.cz/pracoviste/kg/>
- 5. Žádanka není nutná**, postačuje lékařská zpráva z pracoviště, které suspicion na MH stanovilo a e-mail z Centra MH, kde byla potvrzena indikace k vyšetření.
- 6. Klinický genetik** vyplní s pacientem indikační dotazník, informovaný souhlas pacienta a příslušnou žádanku k molekulárně genetickému vyšetření. Zajistí odběr krve a odešle materiál k DNA analýze do laboratoře OLG FN Brno. *Adresa: Oddělení lékařské genetiky FN Brno – PDM, Černopolní 9, 613 00 Brno*
- 7. Výše uvedené dokumenty: Dotazník k DNA Analýze RYR1 genu, Žádanka k molekulárně genetickému vyšetření a Informovaný souhlas pacienta** jsou k dispozici volně ke stažení na <https://www.fnbrno.cz/detska-nemocnice/oddeleni-lekarske-genetiky/dokumenty-ke-stazeni/t4146>



Kde a čo hľadáme?



Gene	Locus		Protein	Diagnóza
RYR 1	19q13.1	AD, AR	Skeletal muscle ryanodin receptor	Central Core Disease (CCD) Multi-minicore Disease (MmD) Centronuclear Myopathy (CNM) Congenital Fibre Type Dysproportion (CFTD) Malignant Hypertermia (MH) MH-associated myopathies Periodic Paralysis (PP)
CACNA1S	1q32.1	AD, AR	L-type Ca channel alpha 1S subunit	Periodic Paralysis (PP) Congenital Myopathy
STAC3	12q13.3	AR	SH3 And Cysteine-Rich Domain Containing Protein	Native American Myopathy (NAM)
TRDN	6q22.31	AR	Triadin	Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia Congenital Myopathy
ATP2A1	16p11.2	AR	Fast-twitch SR Ca ATPase	Brody myopathy

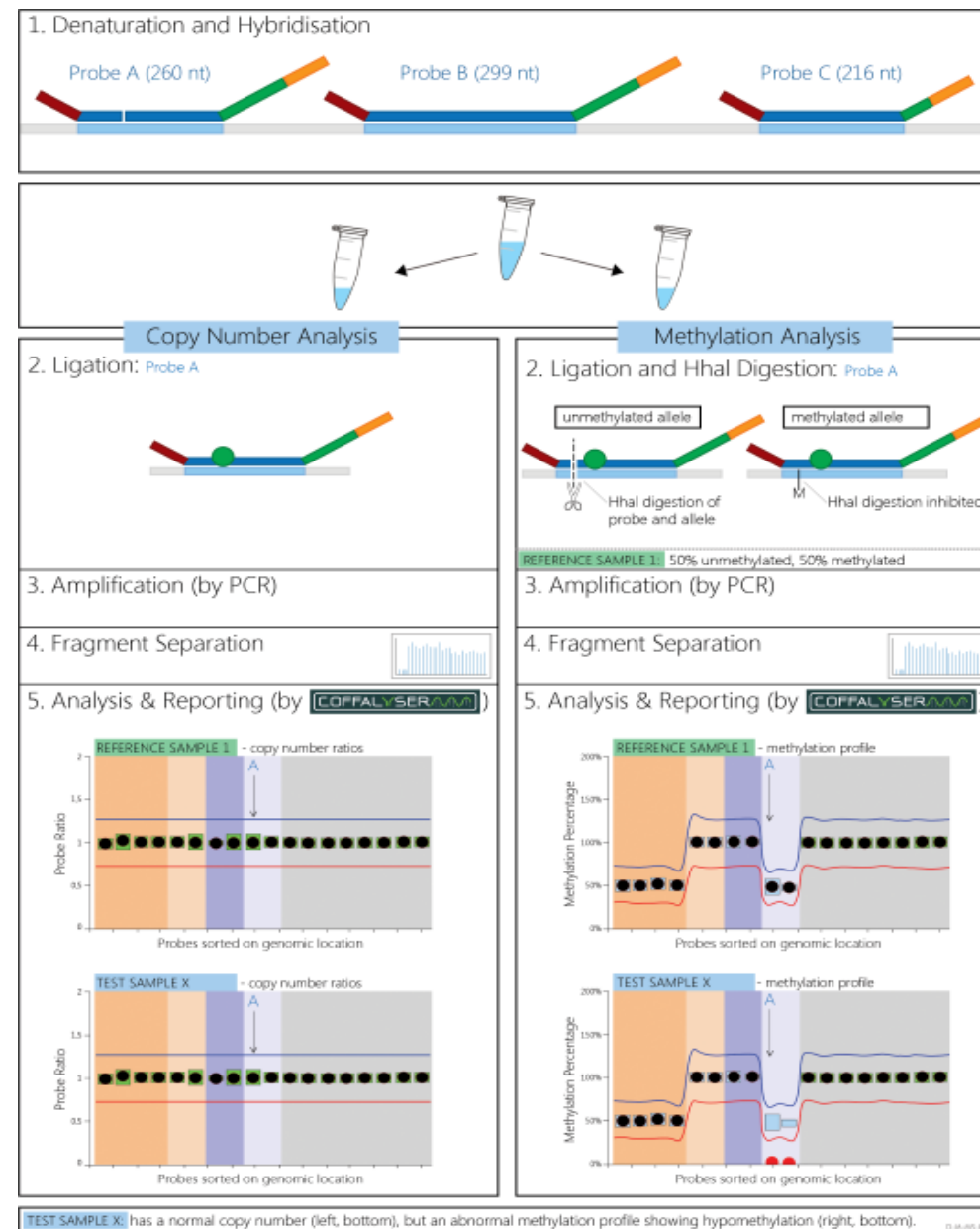
Gene defects affecting the ECC cycle



Jaké máme možnosti genetické diagnostiky?

MLPA 1. diagnostický krok

- MLPA[®] (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) je multiplexní metoda PCR detekující abnormální počet kopií až 50 různých genomických DNA nebo RNA sekvencí, který je schopen rozlišit sekvence lišící se pouze v jednom nukleotidu.
 - Firemně dodávaný přichystaný MH panel pro 31 mutací.
- +plus: rychlá a jednoduchá metoda
- mínus: omezený záchyt mutací

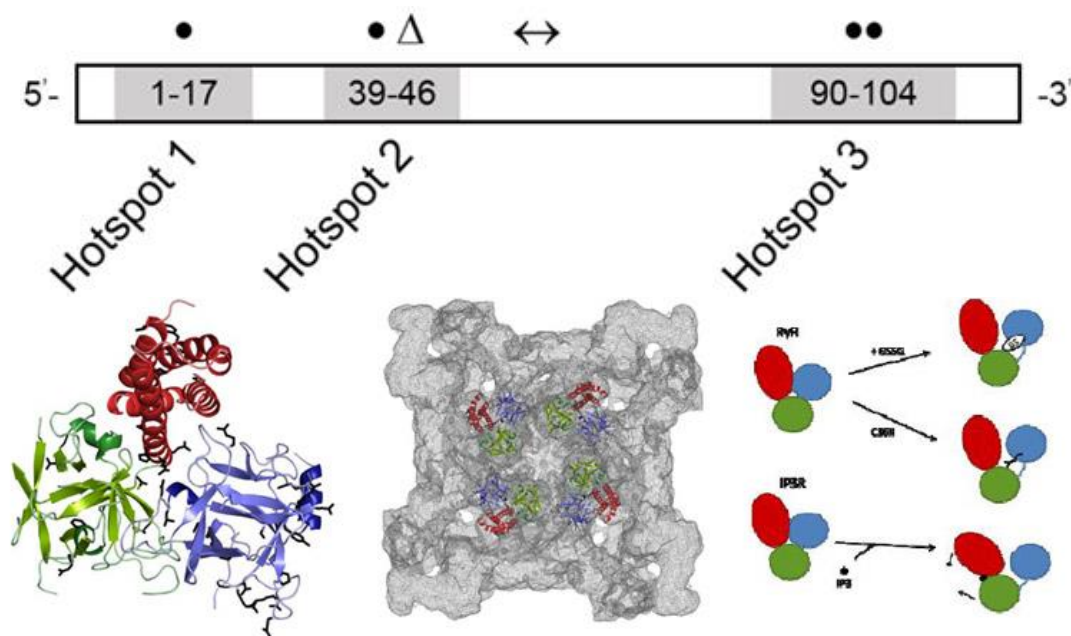


Jaké máme možnosti genetické diagnostiky?

Hot spots sekvenace

2. diagnostický krok

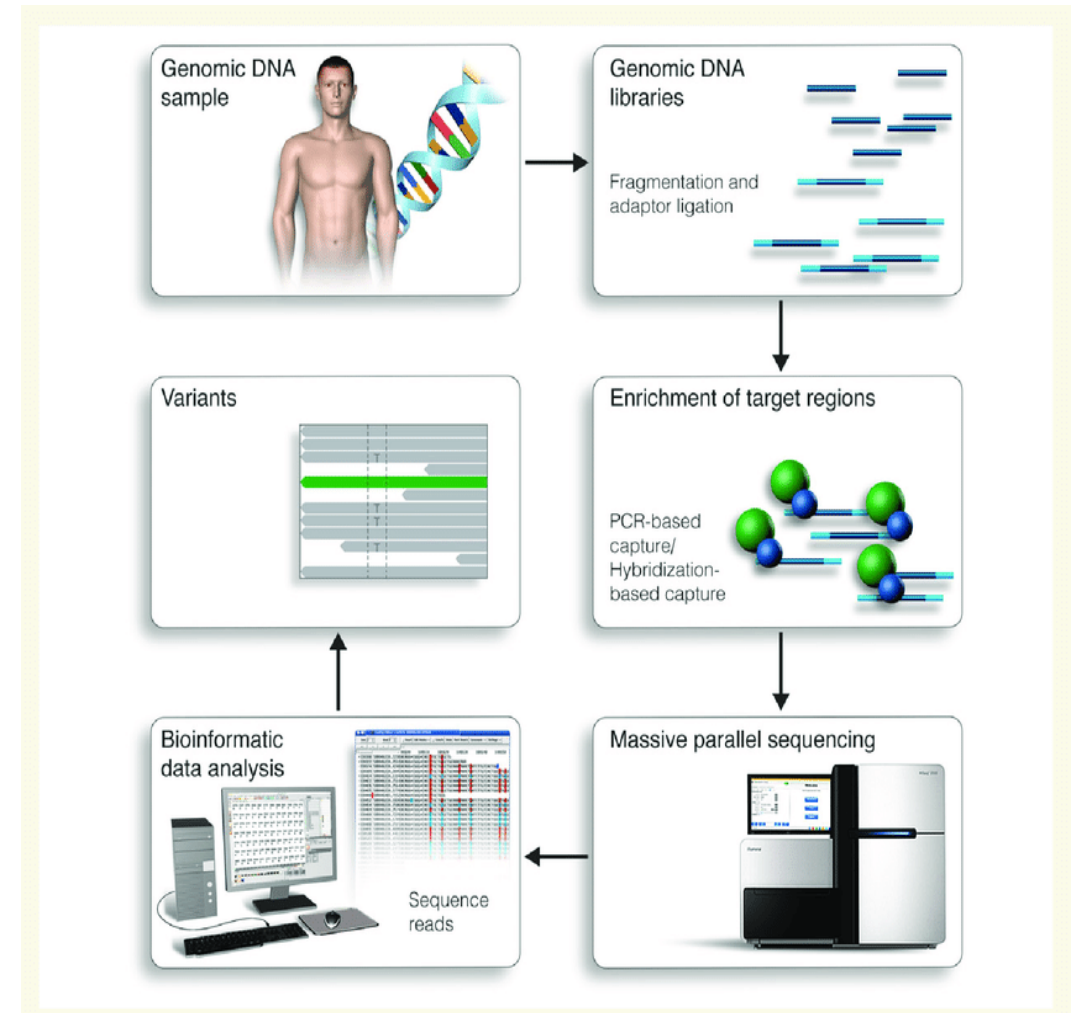
- Rekombinační hot spoty jsou **oblasti v genomu, které vykazují zvýšenou míru rekombinace** vzhledem k neutrálnímu očekávání (až 100x).
 - Na **RYR1** testujeme **22 exonů**
 - Na **CACNA1S** testujeme **2 exony**
- +plus:** relativně snadné, finančně dostupné, dobrý záchyt
- mínus:** nezachytí vzácné mutace mimo zkoumané regiony, nezachytí introny



Jaké máme možnosti genetické diagnostiky ?

NGS indikovaně 3. (4.) diagnostický krok

- **Sekvenování nové generace (NextGenSeq)** je nová metoda pro sekvenování genomů při vysoké rychlosti a relativně nízkých nákladech.
 - Sekvenujeme jednotlivé geny nebo celý genom **včetně intronů**
 - Odhalí spoustu variant nejasného významu včetně polymorfismů
 - Interpretace pomocí tzv. „in silico“ analýz
- +plus:** největší záchyt
- mínus** cena, obtížná interpretace, dlouhý čas

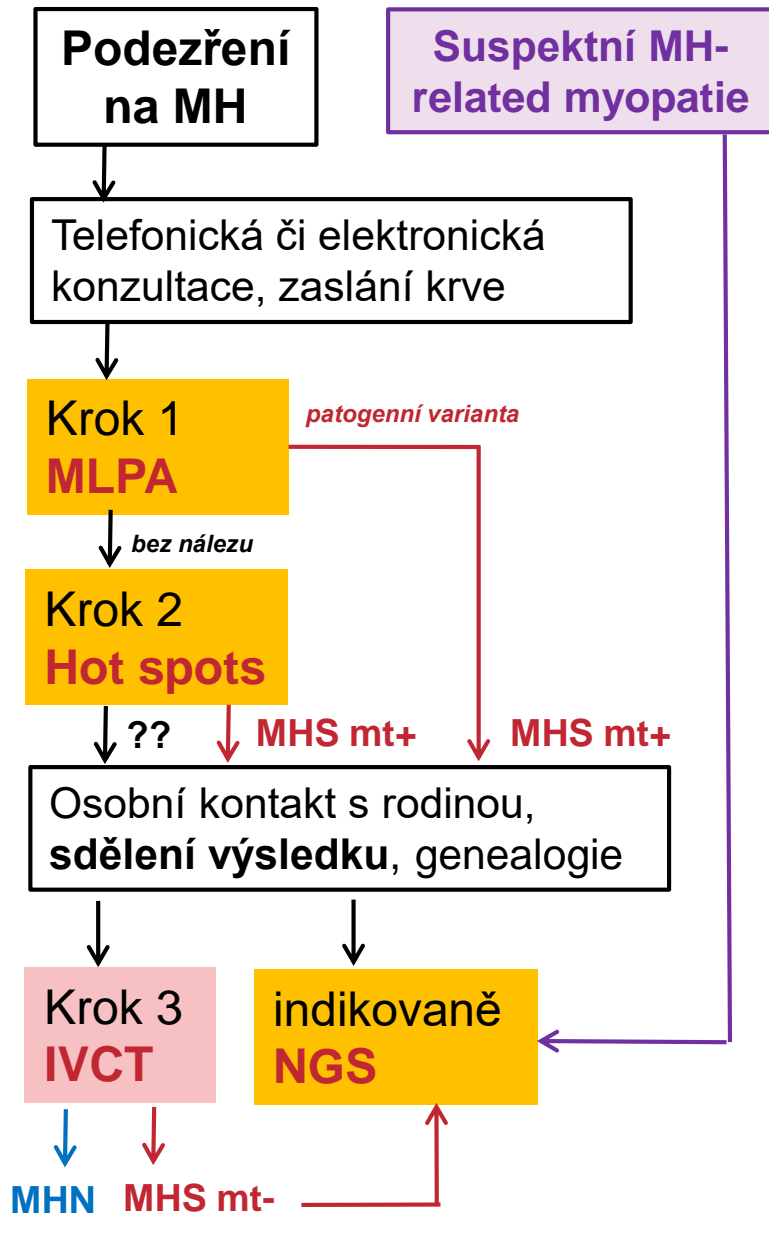


Jak dlouho vše trvá?

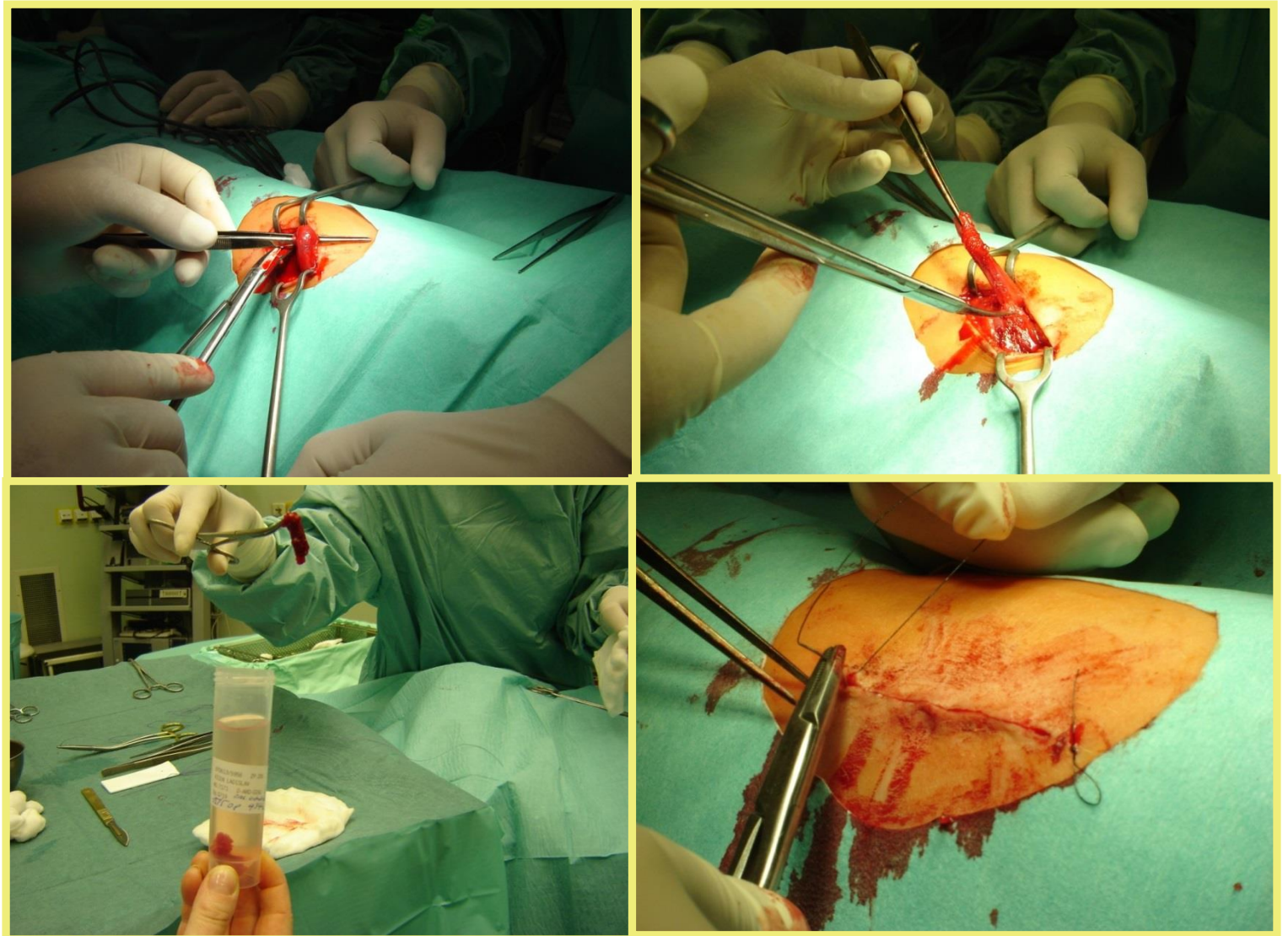
Co můžeme z výsledků vyvodit ?

- MLPA 3-4 týdny, MLPA + Hot Spots cca 3–4 měsíce
- NGS cca 6 měsíců
- **Při detekci patogenní varianty jasného významu = diagnostické mutace lze MH na základě genetického nálezu potvrdit. Genetická dg. MHS**
- **Geneticky informativní rodina** – u dalších příbuných vím, jakou konkrétní mutaci v rodině hledám... dělá se tzv. **SCORING**, který trvá cca 1 měsíc
- **Na základě negativního genetického vyšetření probanda v rodině nelze MH vyloučit !! Nutný IVCT**
- Poměrně široká šedá zóna, kdy často nalzáme varianty potencionálně patogenní, nejasně patogenní, pravděpodobně benigní, polymorfismy...
- Existují přesně daná kritéria <https://www.emhg.org/genetic-scoring-matrix>



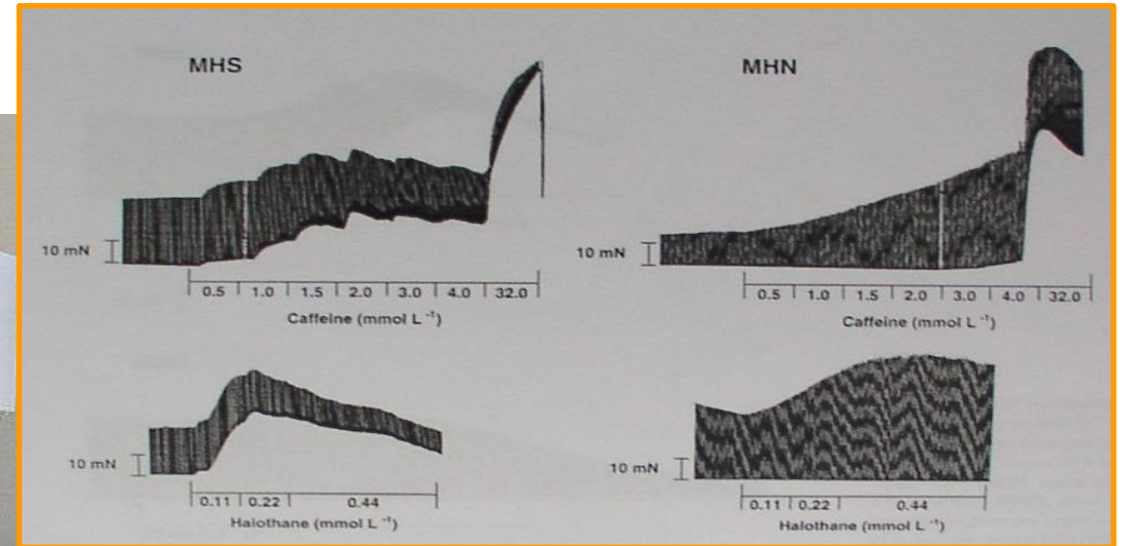


Kde je místo IVCT ?



In vitro kontrakční test - IVCT

Krebs-Ringerův roztok, Oxykarbogen, 37°C



Svalové choroby u dětí a anestezie

-**vzácné**, vrozené (dědičné) dispozice

-Manifestace v před narozením, v kojeneckém, dětském či adolescentním věku, variabilní projevy. **CAVE ! anestezie u dětí před klinickou manifestací**

-Anestezie vyžadována u dětí, které vykazují MH rizikové faktory či symptomy suspektní ze svalového onemocnění, ale **nemají uzavřenou diagnózu**.

Anesteziolog zpravidla řeší 2 situace:

1. Možnost svalového onemocnění a/nebo MH rizika u pacienta zdánlivě zdravého

2. Anesteziologická péče o dítě s vyjádřeným svalovým onemocněním



Předanestetické zhodnocení rizika – krok 1

Varovné klinické známky a symptomy

RA: svalové onemocnění v rodině

komplikace při CA, nejasná úmrtí v souvislosti s operací

OA: neonatální hypotonie, „floppy baby“

atrogrypóza

opožděný motorický vývoj (chůze od více než 2 let)

bolestivé svalové křeče

tmavá moč (cola-like) po cvičení či CA

trnutí čelisti (m. masseter) po kofeinu, čokoládě

KLINIKA: hypertrofie lýtek, kontraktury, amyotrofie, bezvýrazový obličej (carp mouth), kachní chůze, tachykardie v klidu

VYŠETŘENÍ: **asymptomatická elevace CK či AST**

EKG: porucha A-V vedení bez předchozí anamnézy kardiologického výkonu



Předanestetické zhodnocení rizika – krok 3

Perianestetické příhody a komplikace

Náhlá srdeční zástava – hyperkalémie nebo long QT

Srdeční arytmie (po vyloučení obvyklých příčin jako hypoxie, hyperkapnie, iontová dysbalance) – myslet na hyperkalémii

Abnormálně prolongovaná kurarizace či svalová slabost
abnormální hypoventilace či hyperkapnie

Otoky, bolesti svalů po operaci

Tmavá moč po operaci (po vyloučení hematurie vyšetřit
myoglobin, CK)

Hyperpyrexie



Předanestetické zhodnocení rizika – krok 2

Asymptomatická elevace CK či AST - diff dg.

Vyloučit: trauma, fyzickou zátěž, i.m. injekci, recentní chirurgický zákrok, drogy

Dystrofinopatie: m.Duchenne, m. Becker

Core myopathies: CCD, MmD, ND, CNM

Myotonické dystrofie 1, 2

AR pletencové muskulární dystrofie (LGMD 2)

Caveolinopatie (LGMD 1)

Některé metabolické myopatie

Polymyositis

Maligní hypertermie (30% MHS osob má chronicky mírnou CK elevaci v klidu)



RYR1 (CACNA1S) related disorders

Congenital myopathies

CORE MYOPATHIES

- Central Core Disease, CCD
- Multi-minicore Disease, MmD
- Nemaline Myopathy, NM
varianta Core-Rod myopathy
- Centronuclear Myopathy, CNM

JINÉ KONGENITÁLNÍ MYOPATIE

- King-Denborough Syndrome
- CFTD
- Fetal akinesia
- Late-onset axial myopathy

Channelopathies

- Hypokalemic periodic paralysis, HypoPP

Exertional rhabdomyolysis/ myalgia



Congenital (RYR1 related) myopathies

Pathology	Clinical signs	Inheritance	Age at onset	Histochemistry	Serum CK
Central Core Disease, CCD	delayed motor development, hypotrophy and hypotonia, non-progressive weakness typically proximal	autosomal dominant*	infancy (adult onset also reported)	central cores of reduced oxidative activity, sarcomere disorganization, mitochondria depletion in type 1 fibers	usually normal
King-Denborough syndrome, KDS	hypotonia, delayed motor development, proximal weakness, short stature, cryptorchidism, skeletal abnormalities, dysmorphisms	autosomal dominant*	infancy	fiber size variation, few, small, or atrophic type 1 fibers, severe paucity of type 2 fibers	normal or moderately elevated
Core-rod myopathy	delayed motor development, lordosis, walking difficulties, weakness, Achilles' tendon contractures	autosomal dominant	infancy	central or eccentrically cores of reduced oxidative activity, multiple rods located in different areas of the cores	normal
Axial myopathy	slowly progressive, predominant axial muscle involvement, variable degrees of lumbar hyperlordosis, scapular winging and/or camptocormia, myalgia	autosomal dominant	adulthood (20-60 years)	fiber size variation, increased central nuclei, unevenness of oxidative enzyme staining or central and eccentric cores	normal or moderately elevated (3-6 fold)
Fetal akinesia	decreased fetal movement, arthrogryposis, congenital dislocation of the hips, severe hypotonia	autosomal dominant / recessive	fetuses / infants	central cores, type 1 fiber predominance (dominant <i>RYR1</i> SVs), histologic heterogeneity (recessive <i>RYR1</i> SVs)	normal
Multiminicore disease, MmD	neonatal muscle hypotonia, delayed motor development, generalized muscle weakness, amyotrophy, external ophthalmoplegia	autosomal recessive	infancy or childhood	multicores of reduced oxidative activity, sarcomere disorganization, mitochondria depletion in most muscle fibers (type 1 and type 2)	normal
Centronuclear myopathy, CNM	neonatal hypotonia, reduced fetal movements, feeding difficulties, extraocular muscle involvement	autosomal recessive	birth, childhood,	centrally located nuclei, predominance and hypotrophy of type 1 fibers	normal or slightly elevated
Congenital fiber type disproportion, CFTD	hypotonia, mild-to-severe generalized muscle weakness, ophthalmoplegia, ptosis, facial and/or bulbar weakness, limb/respiratory weakness	autosomal recessive	birth, childhood	relative hypotrophy of type 1 muscle fibers compared to type 2 fibers	normal or mildly elevated

* cases with recessive inheritance have been described



Cores Myopathies - Genetics

	Gene	Protein
CCD	RYR1 (19q13.1) (AD,AR)	Skeletal muscle ryanodine receptor
MmD	SEPN1 (1p35) (AR) RYR1 (19q13.1) (AR,AD) MYH7 (14q11) (AR,AD)	Selenoprotein N Skeletal muscle ryanodine receptor Myosin heavy chain 7
NM	NEB (2q21) (AR) ACTA1 (1q42) (AD,AR) TMP3 (1q22) (AD,AR) TMP2 (9p13,2) (AR) TNNT1 (19q13.4) (AR) CFL2 (14q12) (AD) KBTBD13 (15q22) (AD) KLHL40 (3p22) (AR) KLH41 (2g31) (AR)	Nebulin Skeletal muscle alpha-actin Slow alpha-tropomyosin Beta-tropomyosin Troponin T Cofilin -2 BTB/Kelch protein Kelch-like protein 40 Kelch-like protein 41
Core-Rod Myopathy	RYR1 (19q13.1) (AR,AD) NEB (2q21) (AR)	Skeletal muscle ryanodine receptor Nebulin
CNM	MTM1 (Xq28) (XL) DNM2 (19p13.2) (AD) RYR1 (19q13.1) (AD) BIN1 (2q14) (AR) TTN (2q31) (AR)	Myotubularin Dynamin 2 Skeletal muscle ryanodine receptor Amphiphysin 2 Titin



EMHG, doporučené postupy



<https://www.emhg.org/recommendations-1>

Malignant hyperthermia during pregnancy

May 20, 2019

The EMHG has produced a guideline on MH during pregnancy using a two-round Delphi consensus process.

READ MORE

Thierry Girard

0 Likes S

Perioperative Management of MH Suspected or Susceptible Patients

February 27, 2018

Anaesthetic management in MH suspected or susceptible patients. The preparation of the workstation is covered in the next recommendation.

READ MORE

Thierry Girard

1 Likes S

Preparation of Anaesthetic Workstations for MH suspected or susceptible patients

February 27, 2018

Three options to prepare an anaesthetic workstation for MH suspected or MH susceptible patients.

READ MORE

Thierry Girard

2 Likes S

Management of MH crisis

December 30, 2017

The EMHG has published **Recognition and management of a malignant hyperthermia crisis**

In addition there is a free online MH registry for suspected MH events.

Thierry Girard

2 Likes S



Pohotovostní balíček pro MH ...



Obsah krabice (kufru)

1. Dantrolen

5 x 500 ml Acqua pro inj.
36 x 20 mg Dantrolen
36 x 50ml stříkačka
Růžové jehly, trny k ředění
Návod na krizový management a rozdělení úkolů
Kde jsou umístěny další zásoby Dantrolenu
Zjednodušená tabulka dávek

2. Léčba

10% Ca gluconicum.
4,2% NaHCO₃ (bikarbonát)
300mg Amiodarone
10% Glu + Insulin (Humulin R)
50 ml 1% Propofol pro TIVA

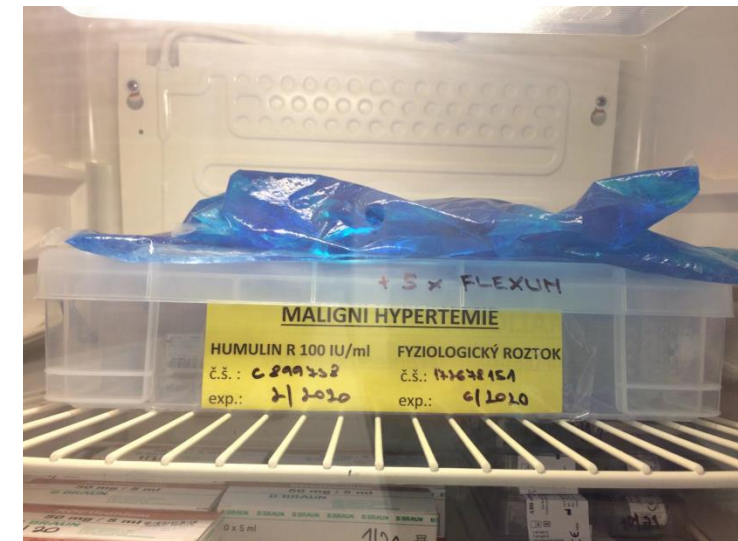
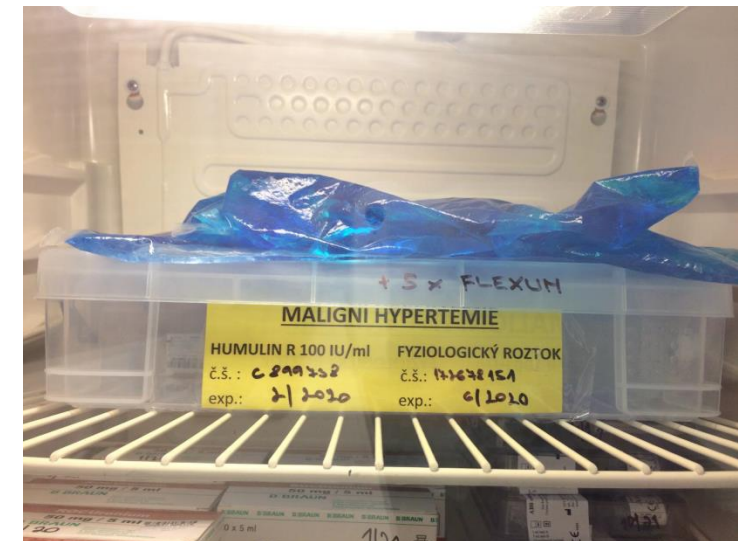
3. Vyšetření/Monitoring (zkumavky)

Astrup (2)
Biochemie - K, myogl., CK (2)
Biochemie moče vč. myoglobinu (2)

... v našem podání

4. V lednici

2 x 1000 ml 0,9% FR
Insulin
Gelové obklady (5)



Krizová organizace při výskytu MALIGNÍ HYPERTERMIE

ANESTEZIOLOG :

Uzavřít přívod inhalačního anestetika

Odstavit odpařovač

FiO₂ 1,0

Vysoký průtok, 15l/min

Zvýšení minutové ventilace až na 2-3násobek

Informovat operátora o nutnosti co nejdříve ukončit výkon

Zaukolovat sestru povoláním pomoci – dospívací pokoj 4190,

Informovat vedení anestezie 6688
= sehnat dalšího lékaře a sestru

Převést anestezii na TIVA

Terapie ev.poruch rytmu

Terapie dle výsledků lab.

SESTRA A :

Přinese krabici „ Maligní
Hypertermie“

Začne ředit a podávat Dantrolen
(viz. návod)

SESTRA B :

Zavede měření teploty těl. jádra
(pokud není již měřena)

Přepne ohřívání pacienta na chlazení,
zajistí ledové obklady + infuzi
(lednice)

Odebere odběry - ABR, kalemii,
glykemii, myoglobin, CK

Terapie acidózy :

pH < 7,2 1-2ml/kg

BE x h(m(kg)x0,3 = ml 4,2% (dej ½)

Udržovat diurézu: alespoň
2ml/kg/hod

Eurosemid : 0,5-1mg/kg

Mannitol : 1g/kg

CHLAZENÍ :

při TT nad 38,5

externě :
poduška, vzduch,
obklady

i.v. : 20ml/kg 4°C
FR

Další zásoby (36 amp.)
dostupné ve FN

Bohunice, **ORIM I,**

kl.: **2600, 2182,**
2183

!!dovoz sanitkou!!

Návod na ředění DANTROLENU:

1 amp. = 20 mg

Řeď 1 amp.do 60 ml !!!! (CAVE: roztok silně alkalický! pH 9,5!!!)
(0,3 mg/ml po naředění)

Iniciální bolus **2 mg/kg**

Opakovat dávku v 10 min. intervalech, dokud nedojde k poklesu teploty k 38° C, poklesu EtCO₂, stabilizaci srdečního rytmu či ústupu tachykardie

Pokud příznaky neustupují, je možno 10 mg/kg překročit

Zjednodušená tabulka
dávek: **DANTROLEN**

10 kg = 60 ml = 20 mg
20 kg = 120 ml = 40 mg
30 kg = 180 ml = 60 mg
40 kg = 240 ml = 80 mg
50 kg = 300 ml = 100 mg
60 kg = 360 ml = 120 mg
70 kg = 420 ml = 140 mg

Korekce hyperkalemie : Glc.+ insulin

1 IU vykryje 5 g Glc. 10% Glc = 100 mg/ml

500 ml 10% Glc + 10 IU insulinu
50 ml/10 kg váhy během 30 min.

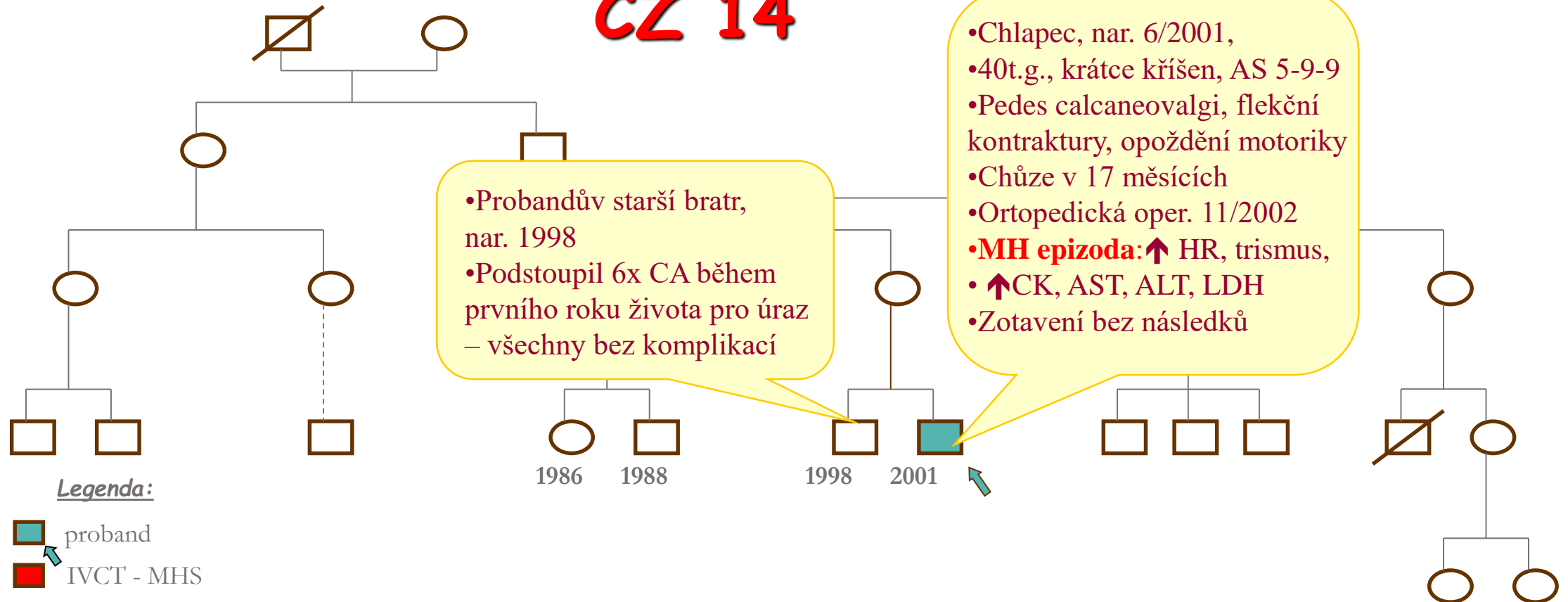
CaGluk. 0,5 ml/kg i.v.



První geneticky informativní rodina

... v r.2002 zachycena MH epizoda

CZ 14



První geneticky informativní rodina

... identifikace rodiny



CZ 14

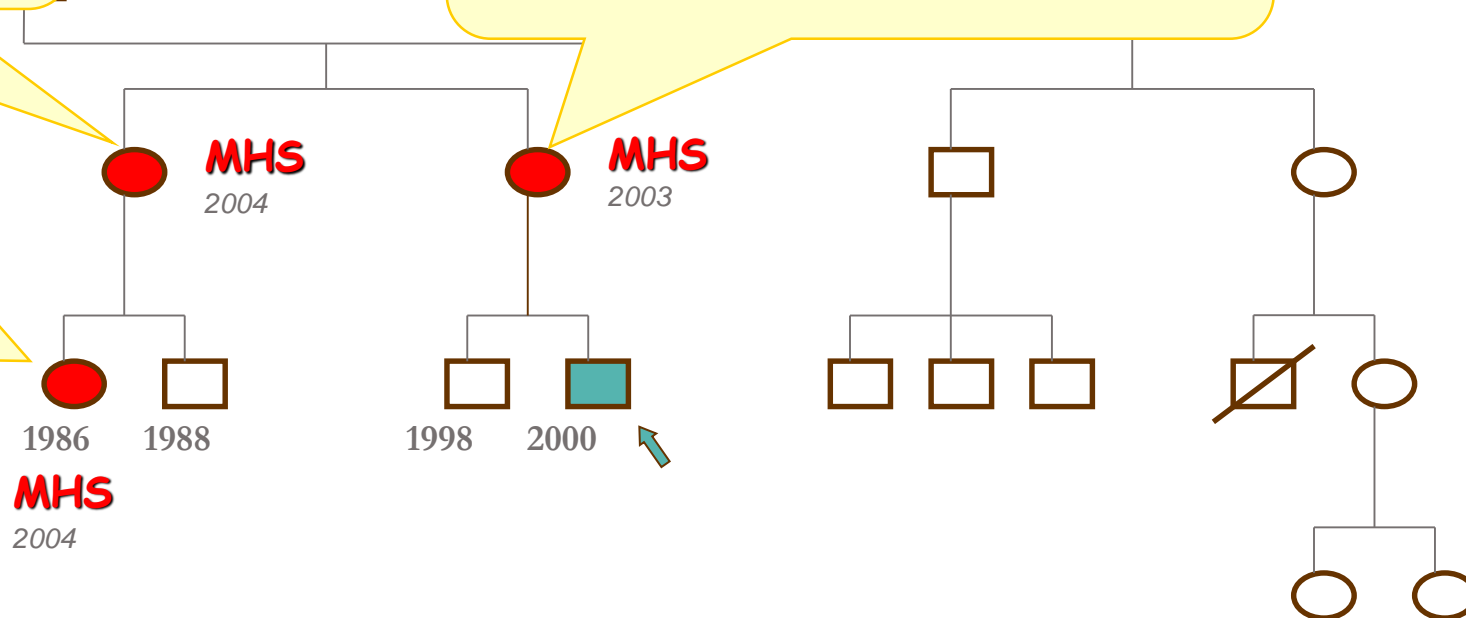
- Probandova teta (sestra matky), nar. 1966
- Do stanovení dg. neměla celkovou anestezií
- Výsledek IVCT je **MHS**
- Detekována mutace **G7373A**

- Matka probanda, nar. 1978
- Do stanovení dg. neměla operaci v CA
- Podstoupila ihned IVCT kvůli synovi: **MHS**
- Detekována mutace **G7373A**

- Probandova sestřenice, nar. 1986
- Oční operace v CA v r. 2000 proběhla bez komplikací
- Rozhodla se pro IVCT hned po testu své matky, je **MHS**
- Zjištěna mutace **G7373A**

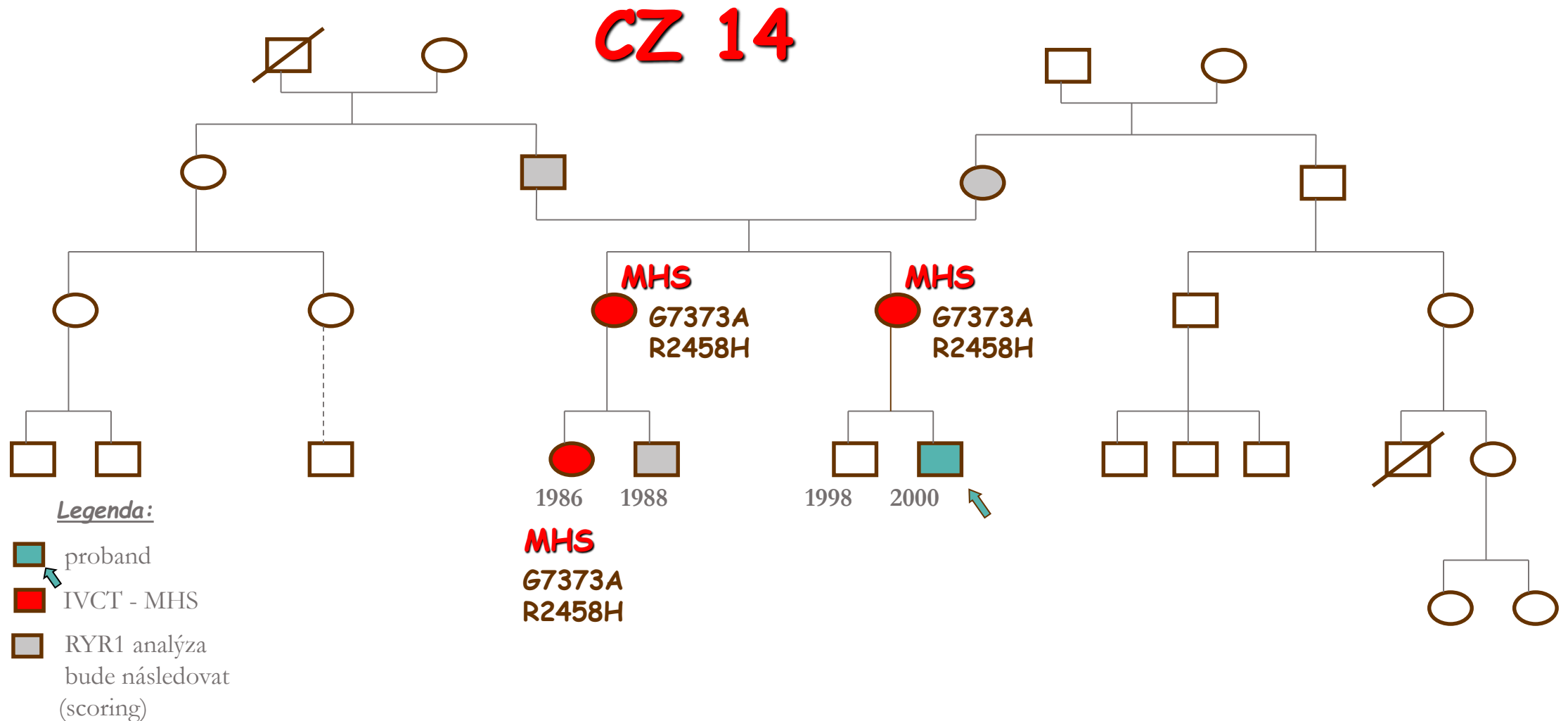
Legenda:

-  proband
-  IVCT - MHS



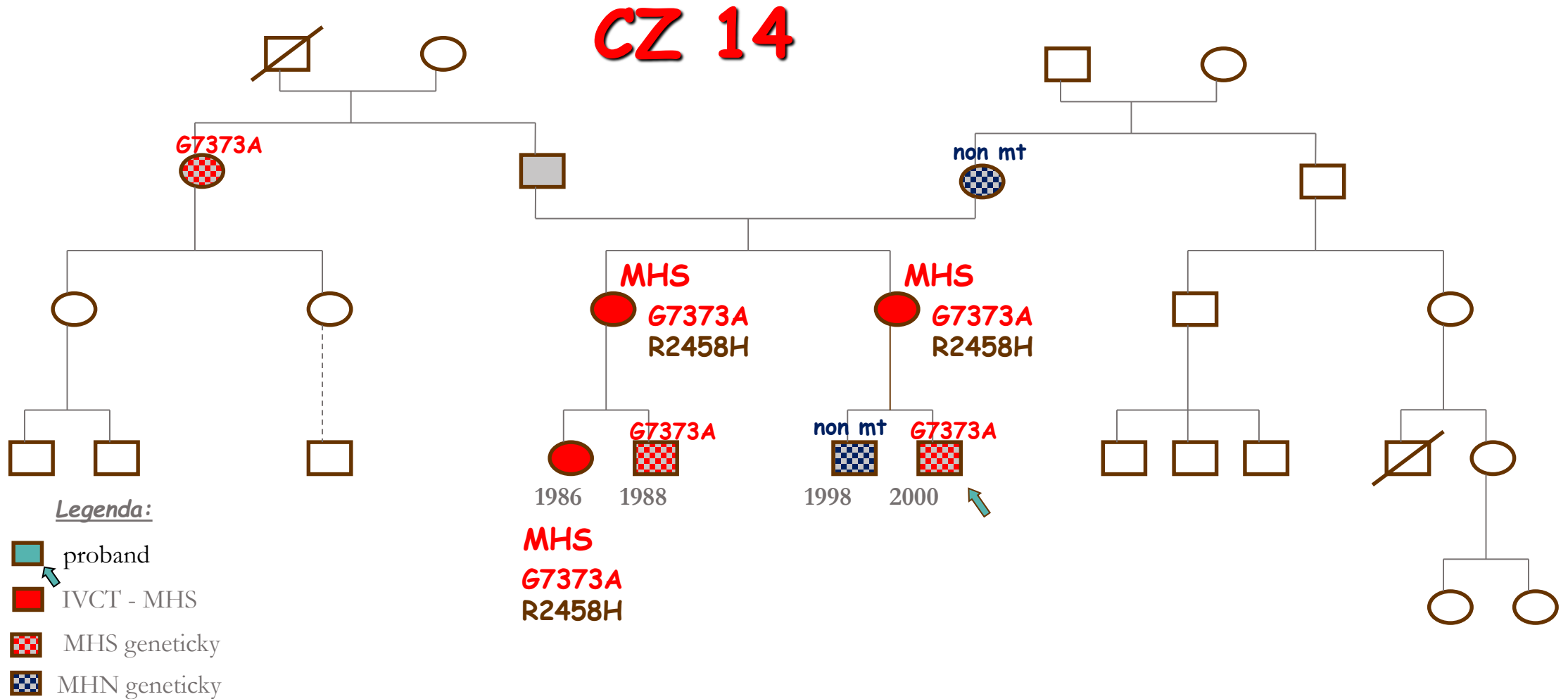
První geneticky informativní rodina

... úspěch kliniky a genetiky v r.2005



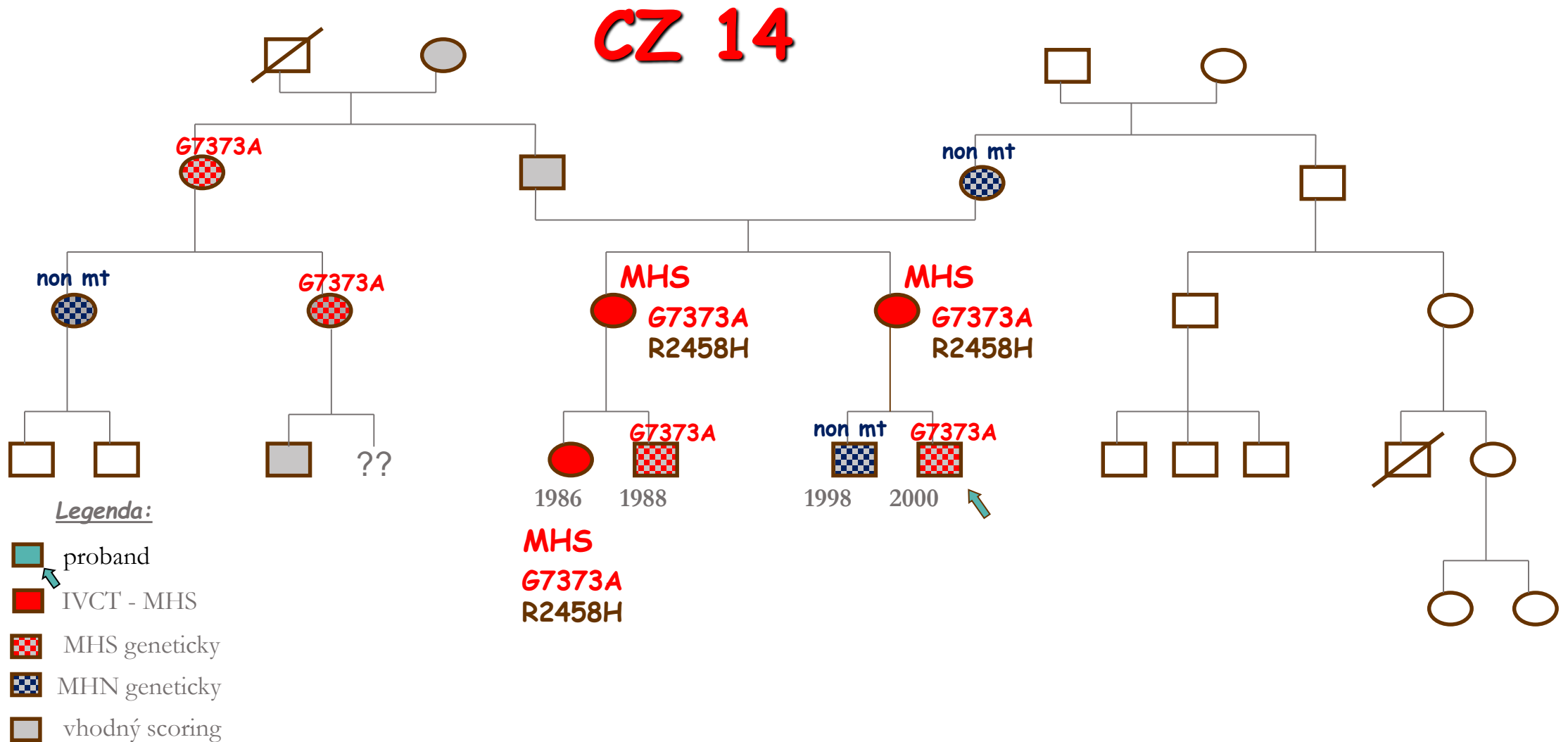
První geneticky informativní rodina

... benefit pro rodinu



První geneticky informativní rodina

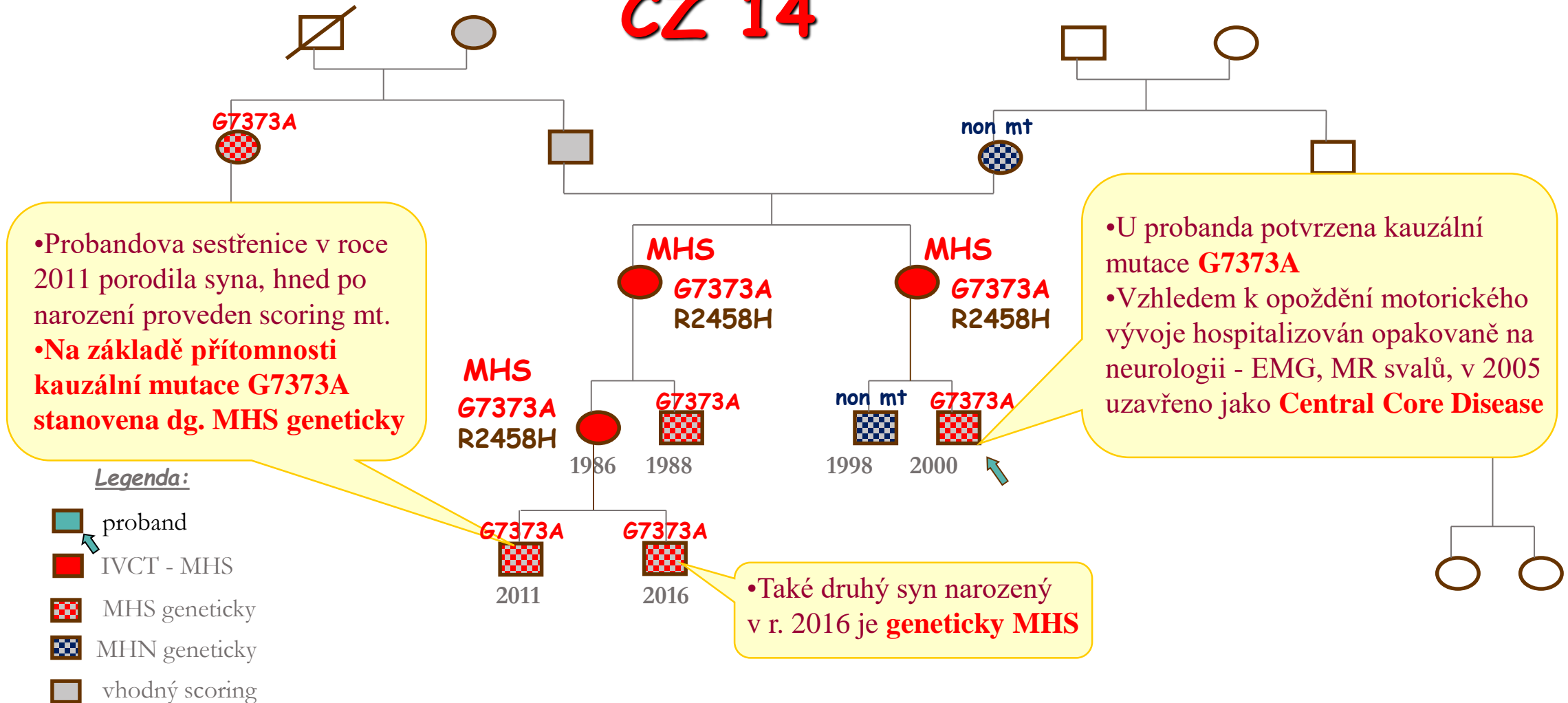
... první vlna genetické diagnostiky



První geneticky informativní rodina

... nové události v rodině

CZ 14



Zajímavé práce z Postupimi



2019 annual meeting

Thu, May 16, 2019, 09:00 – Sat, May 18, 2019, 14:00

inselhotel (map)

Google Calendar - ICS

For further information and registration see: <http://www.emhg-2019.de>

For the agenda of the annual general meeting see [here](#).

Trigger free long duration minimal flow ventilation using activated charcaol filters

*Clinic Sof Anaesthesiology and Intensive Care Medicine **HANNOVER + LEIPZIG, GERMANY**
Leibnitz University Hannover, Institute of Electrical Engeneering and Measurement technology*

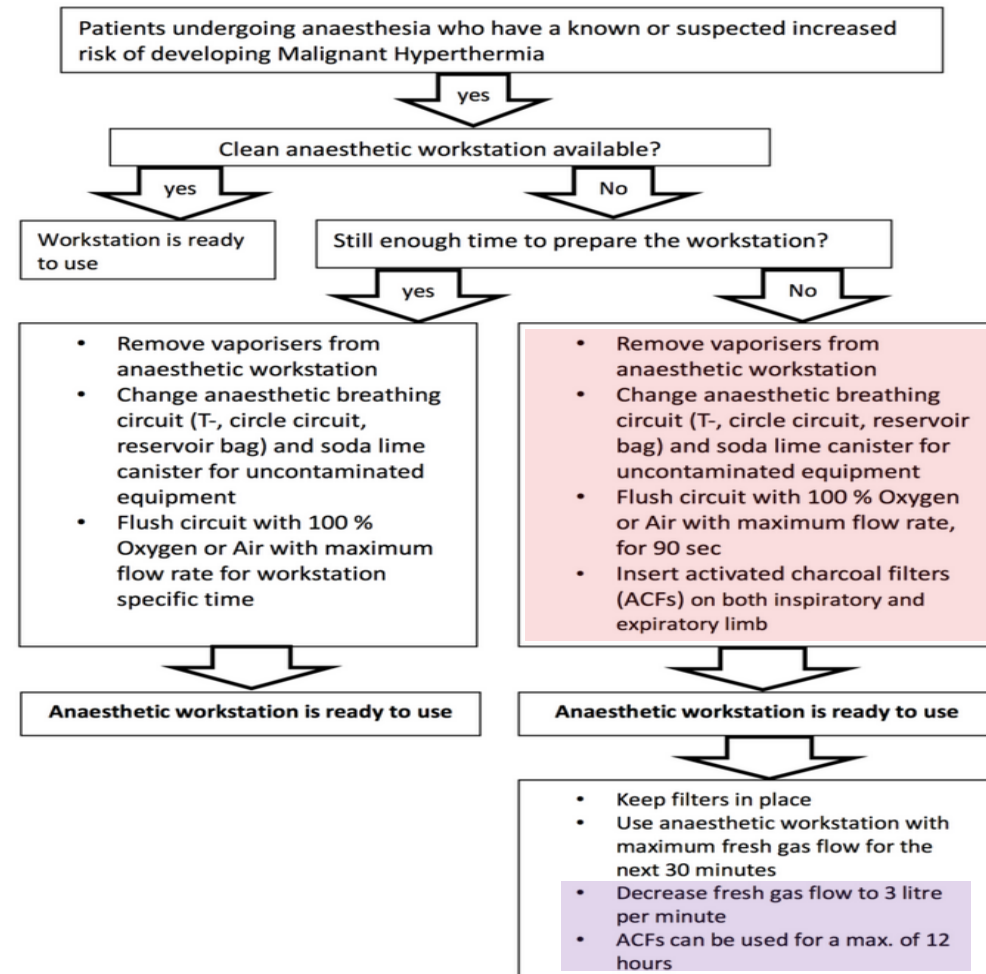
Clinical MH can be prevented with non-depolarizing neuromuscular blockers

*MH Unit, St. James´ s Hospital University of Leeds, **LEEDS, UK**
Department of Aneesthesia Harvard Medical School, **BOSTON MA, USA**
Department of Biophysics and Biochemistry, IVIC, **CARACAS, VENEZUELA**
Department od Neonatology, Mount Sinai Medical Center, **MIAMI BEACH FL, USA***

Trigger free long duration minimal flow ventilation using activated charcaol filters (AFCs)

- A Primus anaesthesia machine (Dräger, Lübeck, Germany) was **contaminated with 4% sevoflurane or 8% desflurane** by ventilating a test lung for 90 min. **The machine was briefly flushed according to manufacturer instructions, ACF were inserted and a test lung was ventilated in a 24 hours test.**
- **Trace gas concentrations were measured** using a closed gas loop high.
- During the experiment **reduced fresh gas flows (FGF) were tested.**
- **At the end of each experiment the ACF were removed to test for residual contamination**, the machine was then set to **standby for 10 min** and **ACF were put back in to test the capability of removing volatile anaesthetics** (functional test).

Fig. 1. Workflow to prepare the anaesthetic workstation in MH patients



Trigger free long duration minimal flow ventilation using activated charcoal filters (ACFs)

Conclusion

- The results of this study confirmed that **the recommendations of the EMHG are sufficient to keep the volatile anaesthetic concentrations below 5 ppm.**
- Moreover **Low flow (1 l/min) ventilation with ACF also** met the requirements for **trigger-free anaesthesia in both desflurane and sevoflurane** contaminated machines in this study.
- In anaesthetic machines prior contaminated with **sevoflurane even Minimal flow (0.5 l/min)** trigger-free ventilation was successfully accomplished by using ACF but not in desflurane contaminated machines.
- However, when **ACF** reach their capacity, they become a source of volatiles anaesthetics. Therefore, they **should be exchanged every 12 hours** as manufacturer stated.
- To prevent a rebound effect of volatile anaesthetic concentrations **even a short-term machine in standby setting should be avoided** in the preparation of an anaesthetic machine for trigger-free anaesthesia, because the internal components of the machines continue to gas out volatile anaesthetics which may build up to relevant concentrations if not carried away by FGF.



Clinical MH can be prevented with non-depolarizing neuromuscular blockers

Hypotéza: MH epizoda může být potlačena užitím NMBAs během expozice spouštěčem

Metody: 2 animální modely

1. *Pig study*

- 11 MH susceptibilních prasat , 2 skupiny: **NMJ blok + halotan** vs. **Jen halotan**
- anestezie : Thiopental + FNT, intubace, ~~kompletní relaxace pancuroniem~~, UPV
- expozice 2% halotanu po 2 hodiny
- halotan vypnut, do obnovy spontánní ventilace UPV se 100% O₂
- v případě příznaků MH Dantrolen 2,5mg/kg i.v., do zotavení
- o 2-4 dnech skupiny prohozeny

2. *Mouse study*

- 9 vnímavých myší, **monitorace intracelulárního Ca⁺ in vivo** (vastus lateralis)
- anestezie: ketamin, xylazin, intubace, UPV.
- kontrolní změření Ca⁺, **blokáda pancuroniem**, měření každých 5min po dobu 20min
- expozice 1,5% izofluranu, znovu měření každých 5min po dobu 20min
- **podán neostigmin** , měření po 2-3 minutách do smrti pod obrazem MH krize



Clinical MH can be prevented with non-depolarizing neuromuscular blockers

Výsledky

Možné vysvětlení opožděného nástupu MH příznaků při kompetitivní blokádě NMJ během celkové anestezie ...

1. *Pig study*

- žádné z 11 prasat nevykazovalo známky MH krize během NMJ blokády a všechna se spontánně plně zotavila
- všech 11 prasat vykazovalo známky MH krize po expozici samotnému halotanu bez během 3 minut , halotan zastaven, podán dantrolen 2,5mg/kg, plné zotavení

2. *Mouse study*

- u žádné z myší nezpůsobil izofluran zvýšení influxu Ca do cytoplasmy během blokády NMJ pancuroniem
- po zrušení blokády a zotavení NMJ účinkem neostigminu všechny myši ukázaly okamžitý vzestup Ca⁺ spojený se symptomy MH krize





Děkuji za pozornost 😊

UNIVERSITY HOSPITAL BRNO
FACULTY OF MEDICINE
MASARYK UNIVERSITY



**DEPARTMENT OF PAEDIATRIC
ANAESTHESIOLOGY
AND INTENSIVE CARE MEDICINE**