



Effekter av moderat og dyp hypotermi på depolarisering- og repolariseringshastighet i EKG

MED-3950 5.-årsoppgaven

Profesjonsstudiet i medisin ved UiT Norges Arktiske Universitetet

Markus Steinholt, Med. Stud.

Mk-09

Veiledere:

Torkjel Tveita, MD, PhD, professor i klinisk medisin

Erik Sveberg Dietrichs, MD, stipendiat

Anestesiologisk forskningsgruppe

Institutt for klinisk medisin

UiT Norges Arktiske Universitet

Juni 2014

Tromsø, Norge

Innholdsfortegnelse

Forord	3
Resymé	4
Introduksjon	5
Hypotermi	5
EKG	6
Aksjonspotensialet	6
Ledningssystemet	8
EKG-signaler	9
EKG-forandringer under hypotermi	13
Rytmeforstyrrelser	14
Forlengelse av intervall	14
J-bølgen	15
Elektrofysiologi i rotte	15
Materiale og metode	17
Anestesi	17
Luftveishåndtering/respiratorisk støtte	17
Nedkjøling og oppvarming	18
Hemodynamiske målinger og EKG	18
Eksperimentell design	19
Analyse av EKG, metoder	19
Statistikk	20
Resultater	20
Diskusjon	24
Konklusjon	28
Referanser	29
Vedlegg	32

Forord

Denne oppgaven er min besvarelse på 5.årsoppgaven ved medisinstudiet i Tromsø, og er utført ved Anestesiologisk Forskningsgruppe ved Universitetet i Tromsø. Anestesi er et fagfelt innen medisinen jeg finner særdeles interessant, og hadde hørt mye spennende om forskningen som blir gjort på dette området ved UIT, og spesielt innenfor eksperimentell hypotermi-forskning, noe som var bakgrunn for at jeg banket på døra til professor Torkjel Tveita en sen høstdag i 2012. Jeg ønsker å takke hovedveileder professor Tveita for å ha introdusert meg til forskningens spennende verden, og for å inkludere meg i sin forskningsgruppe mens arbeidet med denne oppgaven har pågått. Videre vil jeg takke for hans tålmodighet og gode, inspirerende samtaler, samt støtte og rettleiding underveis.

Jeg ønsker også å takke biveileder, stipendiat og MD, Erik Sveberg Dietrichs, for gode idéer og innspill, spennende diskusjoner, og for alltid å ha tid til å stille opp når jeg kom springende med nye spørsmål.

Videre vil jeg takke Timofei Kondratiev, MD, PhD, for hjelp og støtte i oppstartsfasen, samt hjelp og opplæring i statistiske analyser, og gode samtaler etter hvert som prosjektet skred frem.

Takk også til Kristian Hindberg, PhD, ved Tromsø Telemedicine Laboratory, for hjelp og samarbeid med figurer og statistikk.

En siste takk til Cappelen Damm Akademisk for tillatelse til bruk av illustrasjoner fra "Kardiovaskulær intensivmedisin".

Markus Steinholt

Tromsø, juni 2014

Resymé

Introduksjon: Ofre for aksidentell hypotermi (utilsiktet kroppstemperatur $<35^{\circ}\text{C}$) bærer høy risiko for å utvikle dødelige arytmier, både under nedkjøling og ved oppvarming, noe som resulterer i høy mortalitet hos disse pasientene. Videre benyttes hypotermi i klinikken for sin beskyttende effekt på hjernen og hjertet under kirurgi, på for eksempel aortabuen (dyp hypotermi, $<30^{\circ}\text{C}$), og etter vellykket gjenopplivningsforsøk (moderat hypotermi mellom $32\text{-}34^{\circ}\text{C}$). Patofysiologien bak arytmiene er ikke kjent. Vi ønsket derfor å studere dette ved normotermi (37°C), moderat hypotermi (30°C), og dyp hypotermi (15°C).

Metode: Kontinuerlige EKG-registreringer fra en eksperimentell hypotermistudie på rotte ($n = 6$) ble analysert. PR-intervall, QR-intervall og $Q\alpha T$ -tid ble målt under nedkjøling til 13°C og under oppvarming til normotermi, samt hjerterefrekvens og ekstrasyoler/arytmier ble registrert.

Resultat: Nedkjøling til 30°C medførte ingen statistisk forskjell i QR-intervall (aktiveringstid for ventriklene), i forhold til utgangstemperaturen på 37°C . $Q\alpha T$ (repolarisering) derimot viste signifikant forskjell mellom de samme temperaturene. Ytterligere nedkjøling til 15°C økte både QR-intervall og $Q\alpha T$ -tid signifikant sammenlignet med utgangstemperatur. Oppvarming til 30°C viste ingen signifikante forskjeller, QR ble normalisert, og $Q\alpha T$ ble lett forøket i forhold til utgangstemperatur. Videre oppvarming til 37°C viste heller ingen signifikant forskjell for QR og $Q\alpha T$, og normaliserte begge verdiene i forhold til utgangstemperaturen på 37°C .

Konklusjon: Moderat hypotermi (30°C) induserer en tilstand lik lang QT-syndrom (LQTS) i rotte, der repolariseringen av ventriklene ($Q\alpha T$) forlenges, mens depolariseringen (QR) ikke affiseres i særlig grad. Nedkjøling til dyp hypotermi (15°C), og oppvarming til normotermi viste ikke disse forskjellene. LQTS disponerer for en fryktet ventrikkel-tachy-arytmi: Torsades de pointes, som i verste fall kan slå over i ventrikkelflimmer, hjertestans og død. Våre funn kan være med på å bidra i forståelsen av patofysiologien bak arytmiene som kan oppstå hos ofre for aksidentell hypotermi.

Introduksjon

Arytmier og hjertestans er velkjente komplikasjoner ved oppvarming av ofre for aksidentell hypotermi (utilsiktet tap av kroppstemperatur $<35^{\circ}\text{C}$) (1), noe som bidrar til høy mortalitet hos disse pasientene (2). Arytmier er også observert ved dyp hypotermi ($<30^{\circ}\text{C}$), benyttet for sin beskyttende effekt på hjernen, ved kirurgi på aortabuen og hjertet (3). Moderat hypotermi i intervallet $32\text{-}34^{\circ}\text{C}$ har også vist seg å beskytte hjernen og forbedre utfallet etter en periode med global cerebral hypoksisk-ischemi (nedsatt oksygentilførsel til hjernen). Dette medførte at European Resuscitation Council (ERC) i 2005 inkluderte terapeutisk hypotermi i sine retningslinjer, vedrørende videre forløp etter vellykket gjenopplivning fra hjertestans (4). Til tross for at hypotermi er vanlig i klinikken, er hjertets elektrofysiologi og patofysiologi bak arytmiene ved disse temperaturene, ikke god nok klarlagt og forstått. Vi ønsket å studere dette ved normotermi og temperaturer som reflekterer moderat hypotermi (30°C), samt dyp/alvorlig hypotermi (15°C). Analyser av EKG registrert under nedkjøling og oppvarming av rotte, utgjør grunnlaget for dette studiet.

Hypotermi

Hypotermi er definert som tilsiktet eller utilsiktet kjernetemperatur under 35°C (5). Tilsiktet hypotermi kan være beskyttende, som ved kirurgi på hjertet og store thoracale kar (6), eller terapeutisk som ved post-resusciteringsbehandlingen etter overlevd hjertestans, og neonatal asfyksi (oksygenmangel hos barnet før, under eller rett etter fødsel) (4). Utilsiktet hypotermi kan deles inn i aksidentell hypotermi (primær), eller hypotermi sekundært til traume eller sykdom (sekundær). Forskjellige klassifiseringer eksisterer for gradering av hypotermi. I denne oppgaven er definisjonen til American Heart Association valgt (7):

Mild hypotermi: $34\text{-}35^{\circ}\text{C}$

Moderat hypotermi: $30\text{-}34^{\circ}\text{C}$

Alvorlig/dyp (i beskyttende øyemed): Under 30°C

EKG

Elektrokardiografi – EKG er registrering av hjertets elektriske aktivitet, og er summen av alle enkelte aksjonspotensial i hjertet ved avledning fra kroppsoverflaten(8). EKG hadde sin opprinnelse i det 19. århundre (9), og ble funnet klinisk relevant hos mennesket tidlig i det 20. århundre. I dag er EKG en viktig del av den kliniske undersøkelsen og i overvåkningen av en pasients kardiovaskulære helse. Når en elektrisk impuls passerer gjennom hjertets spesialiserte ledningssystem, spres også elektrisk strøm i nærliggende vev. En liten del av denne strømmen når kroppsoverflaten. Ved å plassere elektroder i strategiske posisjoner på huden ved og rundt hjertet, kan det elektriske potensialet som skapes av den elektriske strømmen registreres. Forandringer i disse potensialene danner grunnlaget for forandringer i EKG, og er en direkte gjenspeiling av de elektriske potensialene i hjertet (10).

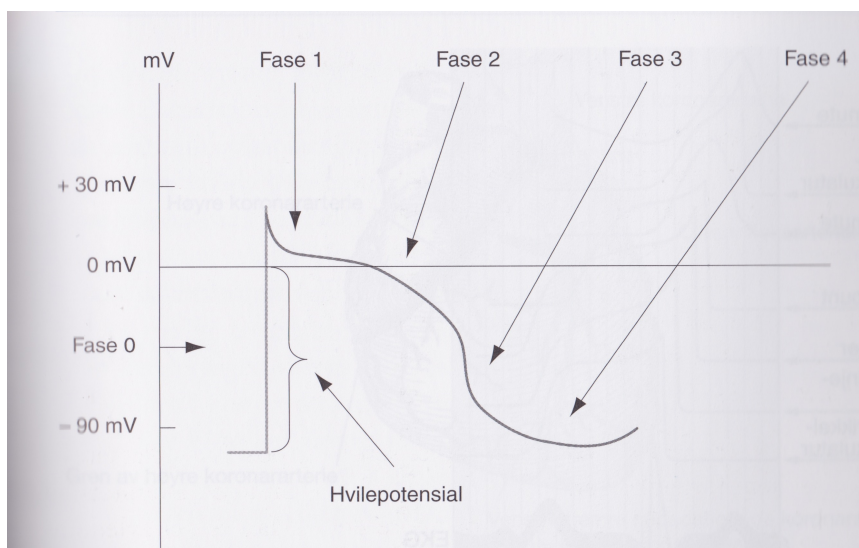
Aksjonspotensialet

Komplekse cellulære elektrofysiologiske fenomener danner grunnlaget for det kardiale aksjonspotensialet (AP). Men til tross dets kompleksitet er det et ordnet mønster av ionefluks over cellemembranen som skaper AP (11). Ioner strømmer gjennom hjertet fra celle til celle som et resultat av aktiviteten til selektive permeable ionekanaler. Aktivisering av disse kanalene tillater en kortvarig, forbigående strøm av positivt ladde ioner (Na^+ , K^+ og Ca^{2+}) over hjertemuskelens cellemembran, som vanligvis er impermeabel for slik ionestrøm. Strømmen av ioner over cellemembranen følger elektrokjemiske gradienter. Disse gradientene blir opprettholdt av spesialiserte transportere ved hydrolyse av høy-energi fosfater som for eksempel adenosintrifosfat (ATP) og inkluderer Na^+ - K^+ ATPase og aktive Ca^{2+} -transportere, samt elektrisk drevne ionebyttere som for eksempel Na^+ - Ca^{2+} -ionebytteren. Under normale fysiologiske forhold er den ekstracellulære konsentrasjonen av Na^+ og Ca^{2+} mye høyere enn den intracellulære, mens det motsatte er tilfelle for K^+ (12). AP deles inn i 5 faser fra 0 til 4, og danner mønsteret vi ser på et vanlig overflate EKG. For å kunne tolke EKG er det viktig med forståelse for hva som skjer når et AP genereres (4):

1. Fase 4 er hjertemuskelcellenes hvilepotensial. Cellemembranen er polarisert, dvs. at det intracellulære miljøet er negativt i forhold til det ekstracellulære miljøet,

og vi har da en transmembran elektrisk gradient. I normale myokardceller er hvilepotensialet stabilt på $\approx -90\text{mV}$.

2. Fase 0 er den hurtige depolariseringen. Depolarisering er et skifte i mindre negativt potensial over cellemembranen. Membranpotensialet går fra å være negativt til positivt, fra -90mV til $+30\text{mV}$. Dette skjer når myocyttene stimuleres elektrisk av en nabocelle evt. pacemakerelektrode. Na^+ kanaler aktiveres og Na^+ strømmer med den elektrokjemiske gradienten inn i cellen.
3. Fase 1 er hurtig repolarisering. Strømmen av Na^+ inn i cellen bremses og strøm av K^+ ut av cellen skaper repolariseringen. Cellen blir mer negativ, men motvirkes kjapt av neste fase.
4. Fase 2 er platåfasen. Dette er den lengste fasen og er unik blant eksitabile celler. Langsomme Ca^{2+} kanaler åpnes og kalsium strømmer inn i cellen og motvirker og balanserer den hurtige repolariseringen i fase 1. Cellen holder seg dermed fortsatt i en depolarisert tilstand. Strømmen av Ca^{2+} inn i cellen aktiverer og frigjør intracellulært Ca^{2+} , som igjen utløser glidning i aktin og myosin filamentene, og kontraksjonen av hjertemuskelcellene starter.
5. Fase 3 er hurtig repolarisering som gjenoppretter hvilemembranpotensialet. Den sakte innstrømmingen av Ca^{2+} inaktiveres og K^+ kanalene åpnes slik at K^+ slipper ut av cellen og membranpotensialet kan bygges opp på nytt. Konsentrasjonsgradienten gjenoprettes ved at $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -pumpen slipper inn 2 K^+ ioner mens 3 Na^+ pumpes ut (11-13).



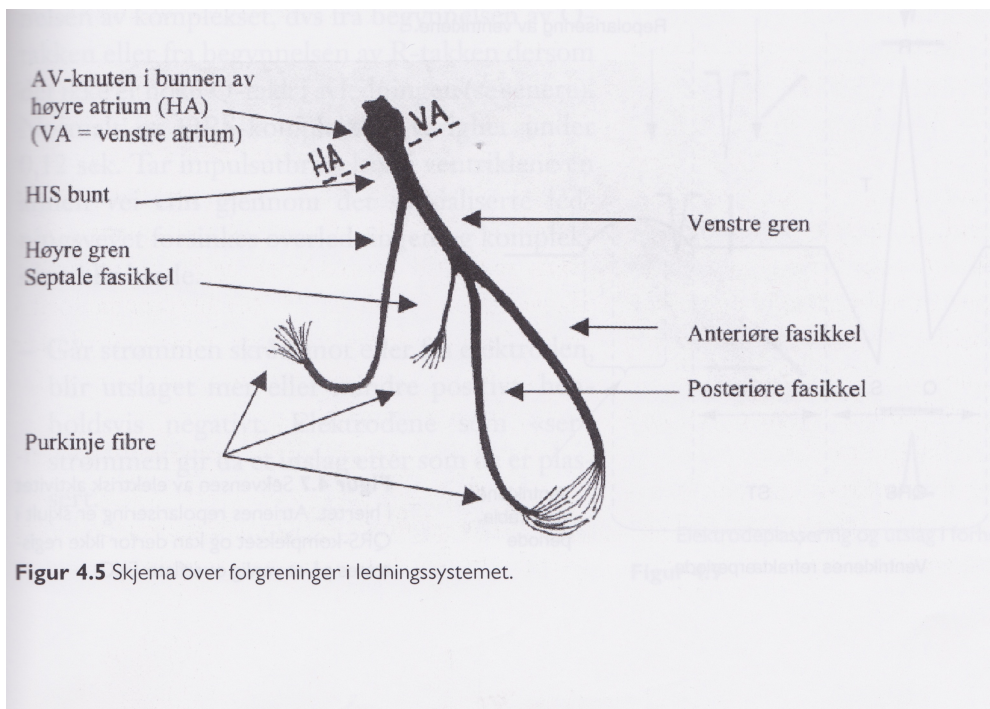
Figur 1: Kardialt aksjonspotensial fra en muskelcelle i ventrikkel (11).

Ledningssystemet

Distribusjon av ionekonsentrasjoner over cellemembranen til myocytterne danner altså det elektriske grunnlaget for forskjellene i membranpotensial, som EKG fanger opp og registrerer. Men selve utformingen av de elektrokardiografiske bølgeene blir bestemt av det organiserte elektriske aktiveringsmønstret som farer gjennom det spesialiserte ledningssystemet i hjertet (12). Dette ledningssystemet består av pacemakerceller, elektriske ledningsceller og myocytter (11). I menneske og alle pattedyr starter den elektriske aktiveringen av hjertesyklusen i sinoatrial knuten (SA-knuten), som er lokalisert høyt i høyre atrium ved inngangen til vena cava superior. SA-knuten består av pacemakerceller, spesialisert nevronalt vev, som kan depolarisere seg selv (12). Videre bres impulsen gjennom atriene til AV-knuten i bunnen av høyre atrium. Her bremser hastigheten slik at atriene får avsluttet sin kontraksjon og fylt ventriklene, før ventrikkel-kontraksjonen starter. Fra AV-knuten spres depolariseringsbølgen til den korte AV-bunten/HIS-bunten, som igjen fort deler seg i en høyre og en venstre gren. Den høyre gren følger høyre del av ventrikkelseptum ned til apeks av høyre ventrikkel og depolariserer i dette området, mens den venstre gren deler seg i tre fasikler, fremre, bakre og septale fasikkel. Den fremre og bakre fasikkel depolariserer henholdsvis fremre og bakre del av venstre ventrikkel, mens den septale depolariserer septum fra venstre til høyre (11). Endene av disse fasiklene, purkinjefibrene, penetrerer omtrent en tredjedel inn i muskelmassen i hjertet. Dermed blir ledningssystemet endelig sammenhengende med hjertemuskel-fibrene, som inneholder kontraktile proteiner, aktin og myosin, og skaper det mekaniske arbeidet (10). Både SA- og AV-knuten er innervert av det autonome neversystemet, gjennom parasympatisk (nervus vagus) og sympatisk innervering. Dermed bestemmes hjertets hvilende autonome tonus av balansen mellom disse to. I SA-knuten dominerer parasympatikus, mens det i AV-knuten er likevekt mellom parasympatisk og sympatisk påvirkning (11). Normalt er det SA-knuten som er hovedpacemaker i hjertet. I tilfeller der SA-knuten svikter eller det elektriske signalet blir blokkert på vei til AV-knuten, kan AV-knuten overta styringen av hjertets rytme, da AV-kuten også har automatisitet og kan depolarisere seg selv. Dersom AV-knuten i tillegg skulle svikte, gjelder dette også purkinjefibrene. Grunnen til at hjertets elektriske impuls vanligvis genereres i SA-knuten er at den fyrer (genererer AP) 70-80 ganger i minuttet, i motsetning til AV-knutens 40-60 ganger i minuttet og purkinjefibrene som fyrer mellom 15-40 ganger i minuttet. På grunn av raskere frekvens

fyrrer SA-knuten på nytt og depolariserer både AV-knuten og purkinjefibrene, før de selv kan nå sin egen terskelverdi for selv-eksitasjon (10).

Hjertemuskelcellene kommuniserer med hverandre gjennom spesialiserte cellemembraner, såkalte interkalærskiver. Dette er gap-junctions som tillater nesten fri diffusjon av ioner mellom cellene. Aksjonspotensialet kan derfor bevege seg svært hurtig fra en celle til nabocellen gjennom et flettverk av sammenkoblinger (10). EKG blir dermed en registrering av all elektrisk aktivitet på et gitt tidspunkt i hjertet, og ikke bare en enkelt celle (12).

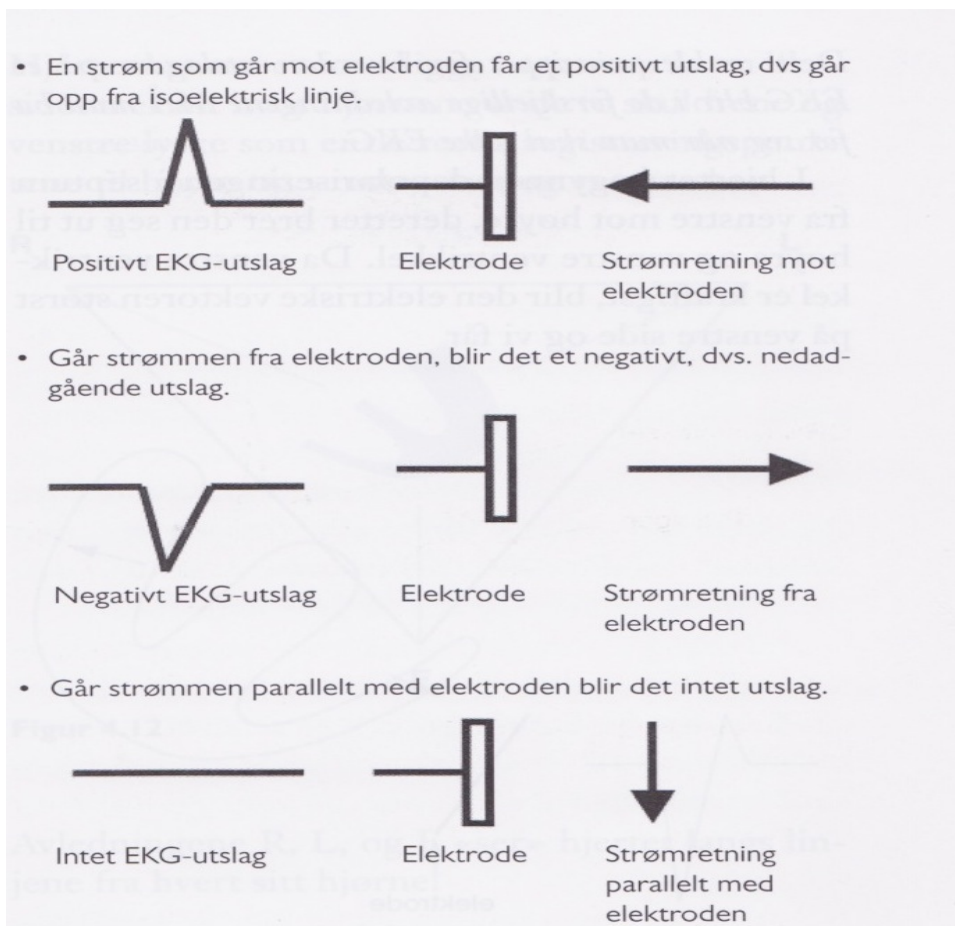


Figur 2: Skjema over forgreininger i ledningssystemet (11).

EKG-signaler

Det normale EKG består av en P-bølge, et QRS-kompleks og en T-bølge. QRS-komplekset består ofte, men ikke alltid, av tre separate bølger; Q-, R- og S-bølgen. P-bølgen dannes av de elektriske potensialene som oppstår når atriene depolariserer før atriekontraksjonen, og er en smal, avrundet bølge som kommer før hvert QRS-kompleks. QRS-komplekset forårsakes av potensialene som blir generert når ventriklene depolariseres før ventrikkelkontraksjonen. T-bølgen er ventriklernes repolarisering. EKG inneholder derfor både depolariserings- og repolariseringsbølger. Repolariseringen av atriene skjer under QRS-komplekset, og en eventuell bølge forsvinner og skjules av

dette (10). I tillegg kan det under visse omstendigheter oppstå J-bølger (som ved hypotermi og hyperkalemi etc.) (14) og U bølger. En hypotese er at U-bølgene representerer repolarisering av papille-musklene i hjertet, eller repolarisering av purkinjefibrene (15). Enkle elektrofysiologiske prinsipper ligger til grunn for hvordan utslagene på EKG registreres i de ulike avledningene. En strøm som går mot elektroden får et positivt utslag (går opp fra isoelektriske linje), mens en strøm som går fra elektroden registreres som et negativt utslag (går ned fra isoelektrisk linje). Disse prinsippene gjelder for depolariseringen, mens de motsatte prinsippene gjelder for repolariseringen. En strøm som går parallelt med elektroden får intet utslag, dette gjelder både for depolariseringen og repolariseringen (11).



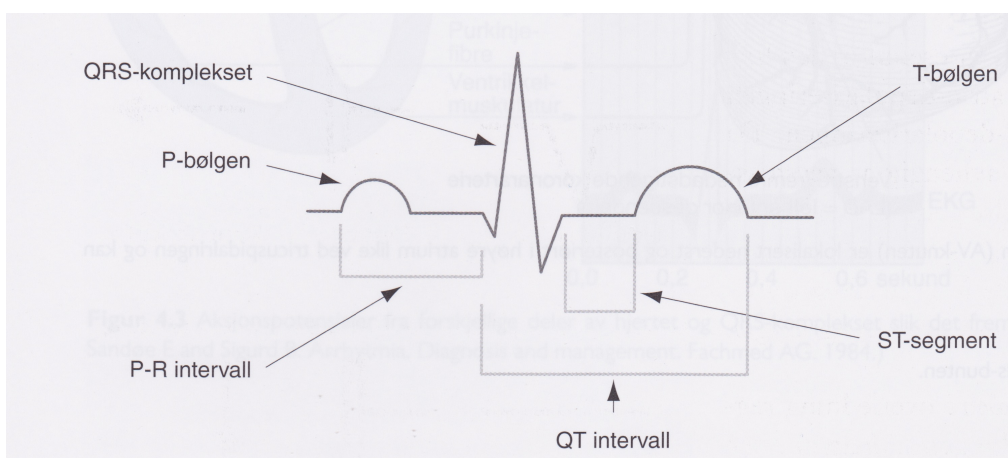
Figur 3: Registrering av EKG-utslag (11).

EKG registrerer summen av de elektriske kreftene som genereres av alle de aktive individuelle cellene i hjertet, ved depolariseringen og repolariseringen. En liten del av denne strømmen når kroppens overflate, og kan som tidligere nevnt registreres av elektroder. Formen på EKG, altså graden og retningen på utslagene og bølgene, blir bestemt av hvordan disse elektriske kreftene er rettet relativt og beveger seg mot referanseaksene, etablert av overflateelektrodenes plassering. Amplituden eller styrken på utslagene blir bestemt av hvor mye vev som depolariserer eller repolariserer på et gitt tidspunkt. Ved å bruke flere avledninger økes nøyaktigheten ved EKG-registreringene (12). Hos mennesket er det vanlig å benytte seg av 12 standardiserte avledninger, som kan deles inn i tre grupper;

1. Bipolare avledninger, I, II og III.
2. Forsterkede (augmented=a) unipolare avledninger, aVR, aVL og aVF.
3. Unipolare prekordiale avledninger, V1-V6.

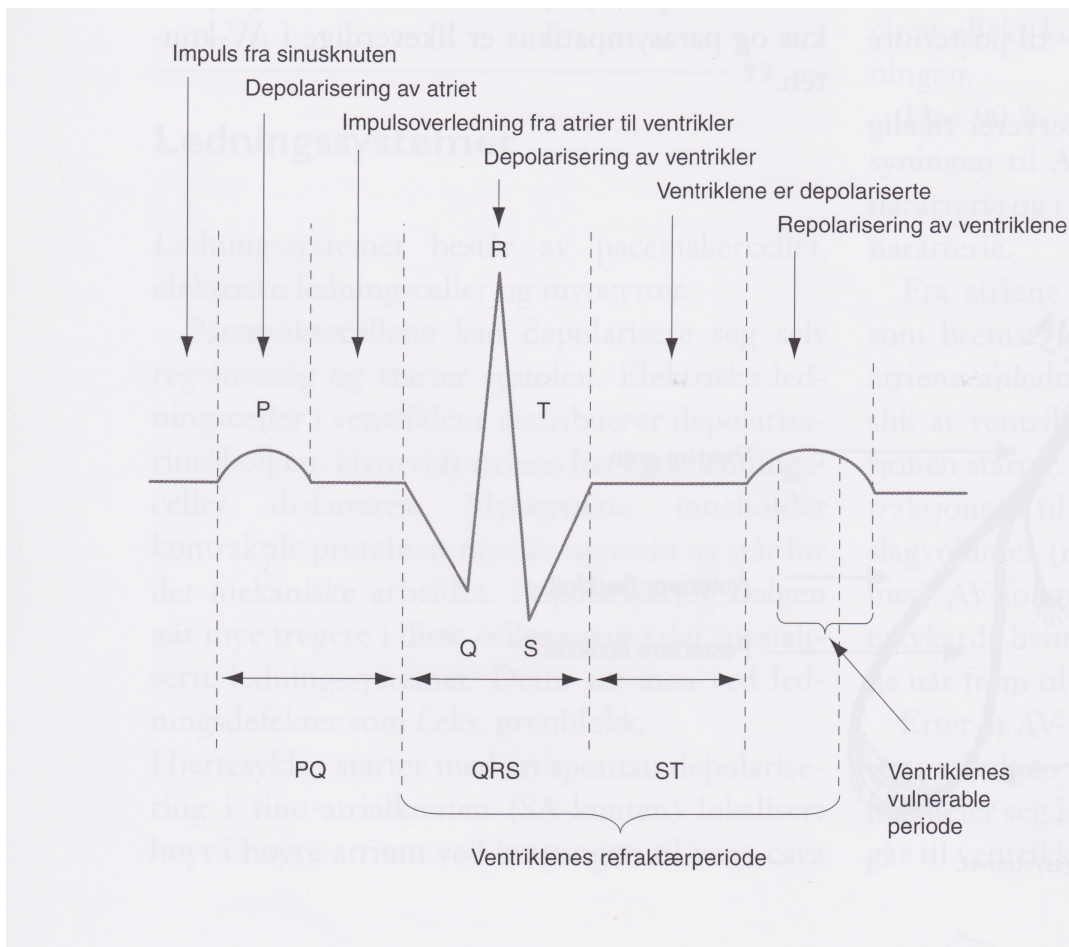
De bipolare og forsterkede unipolare avledningene registreres i kroppens frontalplan, mens de unipolare prekordiale avledningene registreres i kroppens horisontale plan. En bipolar elektrode måler potensialforskjellen mellom to elektroder. Dette til forskjell fra de unipolare avledningene, som måler potensialet på stedet der elektroden er plassert (11).

I avledning II ser et typisk EKG slik ut:



Figur 4: EKG (11).

Komplekset blir til ved en serie elektriske aktiviteter i hjertet:

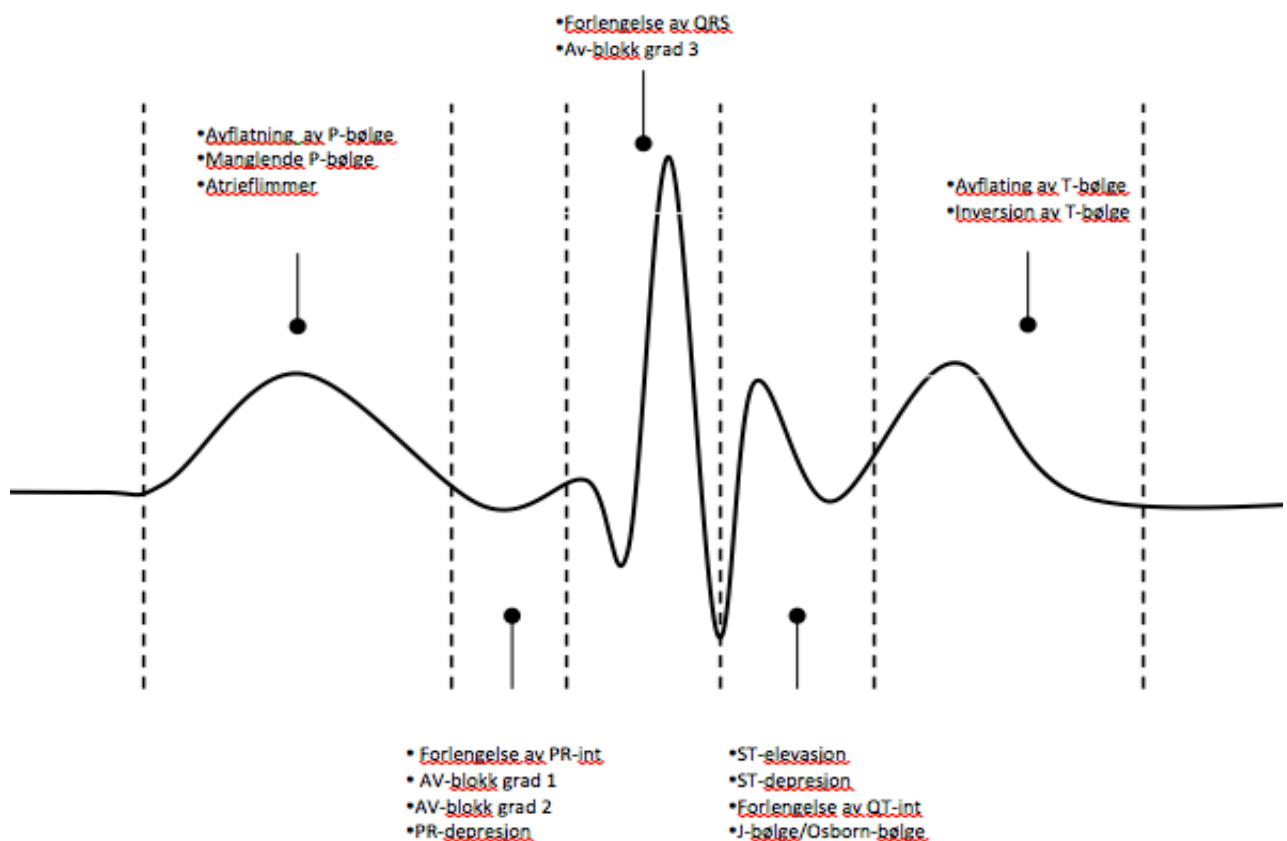


Figur 5: Sekvensen av elektrisk aktivitet i hjertet (11).

EKG måler ikke kontraksjonen av hjertemuskelen, men bare hjertets elektriske aktivitet målt ved hudoverflaten. EKG kan gi et indirekte bilde av strukturelle kardiale forandringer og remodellinger som påvirker hjertets automatisitet, impulsledning og andre utløsende rytmeforstyrrende faktorer. Til tross for at EKG ikke gir et direkte funksjonelt mål, kan det brukes til å antyde hjertets anatomiske orientering, forstyrrelser i rytme og ledningsevne, ischemi og ischemisk skade, elektrolyttforstyrrelser, påvirkning av medisiner, forgiftninger, ernæringsmessige mangler og sykdom (12).

EKG-forandringer under hypotermi

Hypotermi skaper patofysiologiske forandringer i nesten ethvert organsystem i kroppen, inkludert hjertet (16). Pasienter under mild, moderat og dyp hypotermi viser velkjente og karakteristiske EKG forandringer. Disse forandringene kan tilskrives ionekanalenes temperaturavhengige egenskaper, som er ansvarlige for ionestrømmen som skaper AP (17). Etter hvert som kjernetemperaturen i kroppen synker, reduseres også hjerterefrekvensen, etterfulgt av multiple forutsigbare rytmeforstyrrelser både i atriene og ventriklene. PR-, QRS-, og QT-intervallene forlenges, og forandringer i morfologien til P- og T-bølgen finner sted. Ofte dukker en sekundær bølge opp, en J-bølge (The Osborne J-wave, eller "current of injury"), mellom QRS-komplekset og ST-segmentet. Små svingninger i grunnlinjen kan også ofte observeres i EKG under hypotermi. Dette er muskeltremor som skaper artefakter, og kan noen ganger observeres selv om det ikke er synlige skjelvninger tilstede (14, 16, 17). Andre mindre kjente EKG-forandringer ved hypotermi er forandringer som simulerer funn og tegn en kan forvente å observere i EKG ved akutt koronar ischemi, hjerteinfarkt eller perikarditt, som ST-depresjon, ST-elevasjon eller PR-depresjon (14).



Figur 6: Morfologiske forandringer i EKG under hypotermi (14).

Rytmeforstyrrelser

I de tidlige stadiene av hypotermi opplever pasientene ofte sinus-tachykardi. Denne er sympatisk mediert og er et resultat av kroppens forsvar for å motvirke fall i kjernetemperatur ved å skape muskelskjelvinger, kutan og perifer vasokonstriksjon, samt piloereksjon (16). Skjelvinger vil kunne produsere energi tilsvarende opp til 250 kcal/time (18) og vil kunne gi utslag på EKG i form av artefakter. Slike artefakter utløst av skjelving og tremor er de vanligst observerte tegn og funn i EKG registrert under mild/moderat hypotermi. I noen tilfeller kan dette mistolkes som atrieflimmer, spesielt ved tilstander der det foreligger en underliggende sinus-arytmi i utgangspunktet (19). Ved ytterligere temperaturfall vil tachykardien avta, og ved omtrent 32°C vil sinus-bradykardi overta og blir dominerende. Dette er en konsekvens av nedsatt spontan depolarisering i pacemakercellene (20). Ved ca. 30°C vil atriens myokard kunne utvikle ektopiske slag på grunn av økt irritabilitet, noe som kan føre til atrieflimmer eller atrieflutter (21). Atrieflimmer er den mest vanlige tachyarytmien ved dyp/alvorlig hypotermi (22), og kan i enkelte tilfeller være vanskelig å diagnostisere pga. konfunderende faktorer. Slike faktorer kan være tidligere nevnte artefakter utløst av skjelvinger (19). Som regel vil atrieflimmer konvertere spontant tilbake til sinusrytme under oppvarming til normal kroppstemperatur, eller like etter at denne er reetablert (22). Ved videre fall i kjernetemperaturen til under 30°C, vil økt irritabilitet i myokard også kunne utløse ektopiske ventrikulære slag. Dette vil igjen øke risikoen for de fryktede livstruende rytmeforstyrrelsene som ventrikkeltachykardi og ventrikkelflimmer (19).

Forlengelse av intervall

Ved å injisere en kald isoton glukose-oppløsning ved AV-knuten, viste Gould og Reddy allerede i 1976 at ledningshastigheten i AV-knuten ble svekket (23). Moderat hypotermi senker ledningshastigheten i hjertet, og forlenger dermed hjertesyklus. Ytterligere hypotermi senker videre ledningshastigheten progressivt. På cellenivå er det en forlengelse av aksjonspotensialets varighet ("action potential duration" (APD)), noe som kan forklares med forsinket aktivering av kaliumutstrømming (repolarisering), nedsatt inaktivering av natriuminnstrømming, og forsinket inaktivering av kalsiuminnstrømming. Den nedsatte ledningshastigheten i myokard kan tilskrives redusert og forsinket aktivering av natriuminnstrømming (24). Forsinket hastighet i AV-knuten

skaper forlengelse av PR-intervallet, samt forskjellige grader av AV-blokk. AV-blokk vil først resultere i sinusbradykardi, men kan ved dyp/alvorlig hypotermi skape junctional-rytmer, og re-entry arytmier i atriene. Videre fører forlengelse av ventrikulær depolarisering, så vel som repolarisering, til henholdsvis økt varighet på QRS-komplekset og QT-tiden (19). Korreksjon av hypotermien normaliserer intervallene igjen (19, 25). Forlenget repolarisering (økt QT-tid) er ofte assosiert med elektrisk ustabilitet og plutselig hjertestans (26).

J-bølgen

J-bølgen, også kalt Osborn-bølgen, fikk sin kliniske relevans da Osborn i 1953 beskrev den i hypotermie og acidotiske hunder (27). J-/Osborn-bølger er et vanlig funn i EKG ved hypotermi under 32°C, og ble i begynnelsen regnet som spesifikk for hypotermi. I ettertid er det vist at J-bølger også kan oppstå ved en rekke andre tilstander som hyperkalemi, skader i det perifere og sentrale nervesystem (hodeskader, subarachnoidal blødning, og irritasjon av venstre cervicothorakale sympatiske ganglion), og i tilstander forbundet med livstruende arytmier som for eksempel Brugada-syndrom. Dette må tas med i betraktning ved tolkning av EKG som inneholder J-bølger (14). J-punktet i EKG er den brå overgangen der QRS-komplekset slutter og ST-segmentet begynner, og indikerer slutten av depolariseringen og begynnelsen til repolariseringen. Alle avvik fra grunnlinjen i J-punktet kalles J-utslag. Et J-utslag med typisk kuppel- eller pukkel-konfigurasjon blir definert som J-bølge (28). Patogenesen bak J-/Osborn-bølgene var lenge uklar. Yan og Antzelevich la i 1996 frem eksperimentelle data som underbygde deres hypotese om at heterogen spredning av transient outward current (I_{to} , kaliumkanal) over ventrikkelveggen, forårsaker variasjon i morfologien til AP i de forskjellige celledagene, og dermed også en transmural elektrisk gradient som på EKG blir uttrykt som J-bølge (29).

Elektrofysiologi i rotte

Til tross for at de biofysiske og elektrofysiologiske hovedprinsippene i menneske og rotte er de samme, er det store forskjeller når det gjelder anatomi, størrelse av hjertet, ionekanaltype og distribusjon av kanalene, samt i reguleringen av ionene mellom artene (12). Noe av det mest iøynefallende ved sammenlikning mellom rotte og menneske, er forskjellen i hjertefrekvens og lengden på AP. I mennesket er normal hvilepuls ~70 slag i

minuttet (30, 31), mens den for rotte ligger mellom 300-500 slag i minuttet (32). Videre er AP i mennesket mer enn fem ganger lengre enn i rotte (33). De dominerende ionekanalene for repolarisering i ventriklene hos mennesket er IK delayed rectifier K⁺-kanalene: IK_r (hurtig aktivert kaliumkanal), og IK_s (langsomt aktivert kaliumkanal) (13). Hund, gris og kanin har størst grad av likhet når det gjelder distribusjon og funksjon av ionekanaler i forhold til mennesket. I rotte derimot er kaliumkanalen, IK_{to} (transient outward) og til dels IK_s, viktigst for repolariseringen. IK_{to} akselererer repolariseringen, og den høye tettheten av IK_{to} i rottehjerte, er ansvarlig for den korte platåfasen (fase 2) i AP hos rotte (34). Et annet særegent elektrofysiologisk kjennetegn ved rotte, er den elektromekaniske frakoplingen som oppstår ved høy frekvens av AP. Økende AP frekvens reduserer altså den kontraktile kraften i hjertemuskel (negative staircase), i motsetning til i mennesket og større pattedyr, der hjertets kontraktilitet øker ved økt hjertefrekvens (positive staircase/Bodwich effect) (35). Alle de konvensjonelle bølgeene i større pattedyrs EKG (P, QRS, og T), er også å finne hos rotte (36-38). Morfologien i rotte-EKG derimot, skiller seg betraktelig ifra EKG i mennesket. Q-bølgen mangler som oftest i de fleste avledningene i EKG hos rotte. Videre har de et kort QT-intervall og mangler også en felles isoelektrisk grunnlinje (12). P-bølgen, QRS-komplekset og T-bølgen utgår ofte fra forskjellige nivåer i forhold til hverandre, noe som gjør måling av amplitude utfordrende. I tillegg kan bølgeene overlape og gå inn i hverandre. Det vanligste er å definere den isoelektriske linjen i termineringspunktet til PR-segmentet, da dette punktet er funnet å være minst påvirket av aktivering og repolarisering fra ventriklene og atriene (37). En annen viktig forskjell er at rotter mangler et isoelektrisk ST-segment i sitt EKG (35). Alle større pattedyr inkludert mennesket, har et isoelektrisk ST-segment i sitt EKG, så fremst det ikke foreligger patologi i hjertet. Nyfødte rotter har også dette de første leveukene, men på grunn av økende vekst av IK_{to} i ventrikkelen myokard, forkortes platåfasen (fase 2) i AP. I rotte-EKG vises dette ved at starten på T-bølgen fusjonerer med slutten på QRS-komplekset, uten et isoelektrisk ST-segment. Til tross for dette, vil tilstander som skaper forandring i ST-segmentet hos mennesket, skape lignende forandringer i QRS-T-regionen hos rotte (12).

Materiale og metode

Wistar hanrotter (n=6) med kroppsvekt mellom 290-320 g ble brukt i en in vivo eksperimentell hypotermistudie ved Anestesiologisk forskningsgruppe, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Tromsø. Kardiologisk status ble under eksperimentet kontinuerlig monitorert ved hjelp av EKG, og analyse av EKG ved ulike kroppstemperaturer under hypotermi utgjør grunnlaget for denne studien. EKG-analysen ble utført mellom mars 14. og mai -14. De eksperimentelle forsøkene ble gjort mellom 10.10.90 og 08.05.91. Rottene ble levert av Harlan i Storbritannia, og var klassifisert og gitt mikrobiologisk status etter anbefalinger fra Federation of European Laboratory Animal Science Association. Etter ankomst ble rottene satt i en ukes karantene. Under forsøkene ble rottene behandlet og huset etter gjeldene retningslinjer beskrevet i artikkel 5 fra European Convention for the Protection of Vertebrata Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg 18.III.1986). Dyrene ble gitt fri tilgang til mat og vann. Den eksperimentelle protokollen ble godkjent av Forsøksdyrutvalget og fulgt nøyaktig.

Anestesi

Anestesi ble induisert ved intraperitoneal injeksjon av natrium pentobarbital, 50 mg/kg kroppsvekt, gitt som engangsdose. Deretter ble det gitt en kontinuerlig infusjon av natrium pentobarbital, $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ gjennom en etablert intravenøs tilgang i høyre vena jugularis, med forlengelse til høyre aurikkel. Siden metabolisme av legemidler er forventet å avta under hypotermi, samt at hypotermi skaper anestesi i seg selv, ble infusjonen stoppet når nedkjølingen av dyrene begynte. Dyrene viste ingen tegn til ubehag under nedkjøling og oppvarming.

Luftveishåndtering/respiratorisk støtte

Rotten ble plassert på rygg på operasjonsbordet. Deretter ble trachea åpnet og en trachealtube ble satt ned. Alle dyrene hadde spontan og tilstrekkelig respirasjon ved kjernetemperatur over 20°C. Under 20°C ble respirasjonen støttet av en liten volumkontrollert respirator, beregnet på dyr (New England rodent ventilator, model 141, New England Instruments, Medway, Mass.), dyrene ble ventilert med romluft. Under den kontrollerte ventilasjonen ble alpha-stat strategi valgt som syre-base regulering. Den

respiratoriske støtten ble avsluttet når spontan respirasjon ble reetablert. Dette skjedde i alle forsøk rundt 20°C under oppvarmingen.

Nedkjøling og oppvarming

Dyrene ble nedkjølt og oppvarmet ved sirkulasjon av kaldt og varmt vann (termostatstyrt RTE-110 vann bad, Neslab Instruments, Newington, NH) gjennom U-formete polyetylenlanger, som ble plassert i øsofagus og nedre del av mage/tarm systemet. Disse ble plassert med stor forsiktighet oralt og rektalt, for å ikke skade mage-tarm traktus. I tillegg ble dyrene nedkjølt og varmet opp igjen ved å sirkulere temperaturregulert vann i den hule aluminiumsplaten dyrene lå på under forsøk (den doble operasjons-platen). Kjernetemperaturen ble kontinuerlig monitorert ved hjelp av en termistor (Thermoalert TH-5, Columbus Instruments, Columbus, OH), der plassert i aortabuen via høyre arteria femoralis.

Hemodynamiske målinger og EKG

Mean arterial pressure (MAP) ble målt ved hjelp av et 22-gauge væskefylt kateter, innsatt i venstre arteria femoralis med forlengelse til aortas bifurkatur. Trykk i venstre ventrikkel (LV) ble målt ved hjelp av et 20-gauge væskefylt kateter innsatt i venstre ventrikkel via høyre arteria carotis communis. For detaljert og utfyllende beskrivelse av metode vedrørende hemodynamiske målinger, samt blodgass, vises det til studier gjort av Kondratiev et.al (39).

EKG ble utført opp ved å plassere elektroder på alle fire ekstremiteter. Negativ elektrode på høyre fremre ekstremitet og positiv elektrode på venstre fremre ekstremitet, samt jording på høyre bakre ekstremitet. Dette gir avledning tilsvarende avledning I målt på menneske. EKG ble registrert med hastighet på 25mm/sek. Ved noen få test sekvenser ble det i tillegg registrert enkelte målinger med 50 mm/sek.

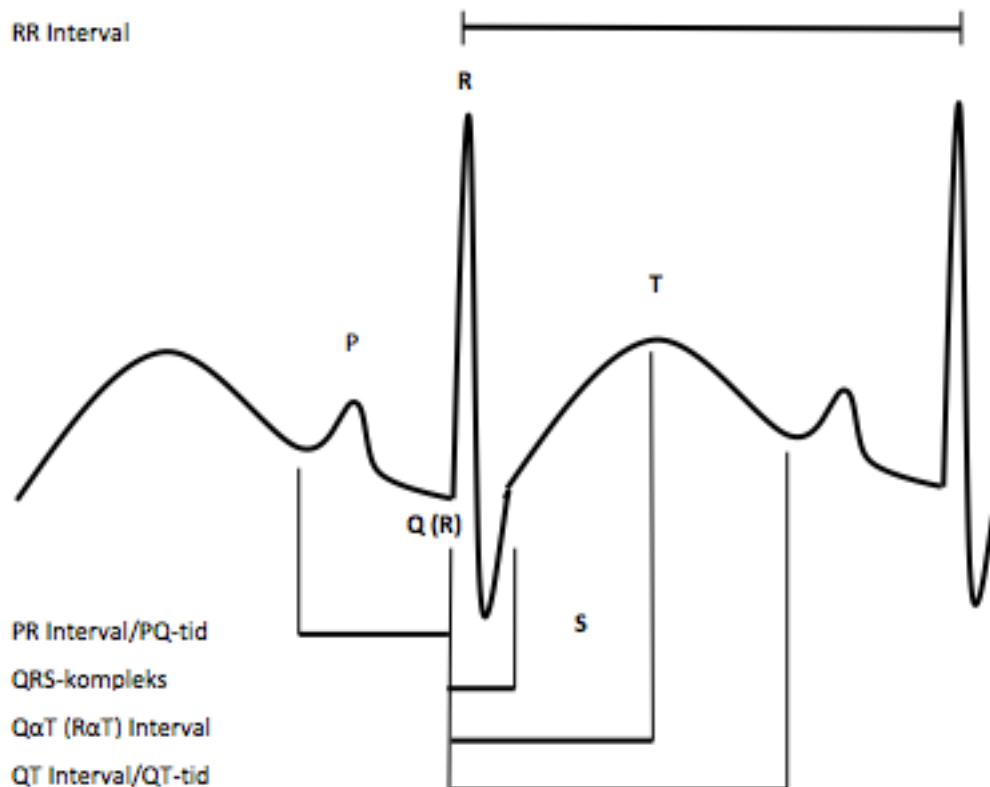
Eksperimentell design

Dyrene hvilte i 40 min. etter kirurgi, før nedkjølingen ble startet. Rottene ble først nedkjølt til 15°C og denne temperatur ble kontinuert i to timer, før videre nedkjøling til 13°C. Ved 13°C ble denne temperatur kontinuert i ytterligere i to timer, før oppvarmingen ble startet. Oppvarmingen til normotermi tok 1-1.5 timer.

De hemodynamiske målingene og registrering av EKG ble gjort ved temperaturene: 37, 30, 28, 24, 20, 15_{t0}, 15_{t1}, 15_{t2}, 13_{t0}, 13_{t1} og 13°C_{t2} under nedkjøling. Oppvarmingen til normotermi fra 13°C ble gjort kontinuerlig uten at dyrene ble holdt over lengre tid på noen temperatur. Under oppvarming ble det gjort måling og registrering ved de samme temperaturer som under nedkjøling.

Analyser av EKG, metoder:

EKG-analysene ble gjort på papir ved hjelp av linjal og elektronisk skyvelære. Det elektroniske skyvelæret målte avstander ned til 0.01 mm. De aktuelle målepunktene på de originale EKG registreringene ble forstørret opp 4X på kopimaskin (Canon Pixma MG6150). Det ble utført målinger av PQ-tid, QR-intervall, Q α T og QT-tid på alle registrerte temperaturer under nedkjøling og oppvarming, foruten ved 15°C_{t1}, 15°C_{t2}, 13°C_{t0}, 13°C_{t1}, og 13°C_{t2}. Ved uklare og usikre målepunkter ble det brukt håndholdt lupe, for å ytterligere forbedre målingene. Ved å forstørre opp 4X, ble 0.1mm = 1ms. PQ-tid = PR-intervall ble målt fra starten av P-bølgen til starten av QRS-komplekset. Der Q-bølgen ikke var tilstede ble basis av R-bølgen substitutt for Q. Dette gjaldt også for de andre intervallene. QR ble målt fra starten av QRS-komplekset til toppen av R-bølgen, og gir oss mål på aktiveringstiden til ventriklene. Q α T og QT-tid ble målt fra starten av QRS-komplekset til henholdsvis apeks av T-bølgen (α T) og slutten av T-bølgen. For å få et stabilt og reproducerbart mål av slutten på T-bølgen, ble det valgt å måle QT-tid frem til begynnelsen av neste P-bølge. Det ble valgt å ikke korrigere QT-tid for hjertefrekvens (ofte korrigeret i menneske-EKG med for eksempel Bazetts formel: $QTC = QT/\sqrt{R-R}$), da forsøk har vist at hjertefrekvensen ikke nevneverdig påvirker QT-tid hos rotte (40). For hver temperatur ble det plukket ut tre sammenhengende komplekser og registrert de nevnte intervaller og tider. Deretter ble det gjort en gjennomsnittsberegning mellom disse. Ekstrasystoler ble registrert ved å telle antall ekstraslag over en 10 sekunds periode på de originale EKG utskriftene. Klassifisering av ekstrasystolene og eventuelle andre arytmier ble gjort etter retningslinjene i The Lambeth Conventions (II) (41).



Figur 7: Illustrasjon av rotte-EKG med definerings av målte intervall.

Statistikk

Alle verdiene er oppgitt som gjennomsnittsverdier $\text{mean} \pm \text{SEM}$. For sammenlikning av forskjeller innad i hver gruppe ble det utført one way repeated measures ANOVA test. Ved funn av statistisk signifikante forskjeller ble Dunnetts metode brukt som post hoc test for å sammenlikne verdier innad i gruppene vs. baseline (utgangstemperatur). Forskjeller ble funnet statistisk signifikante ved $p < 0.05$.

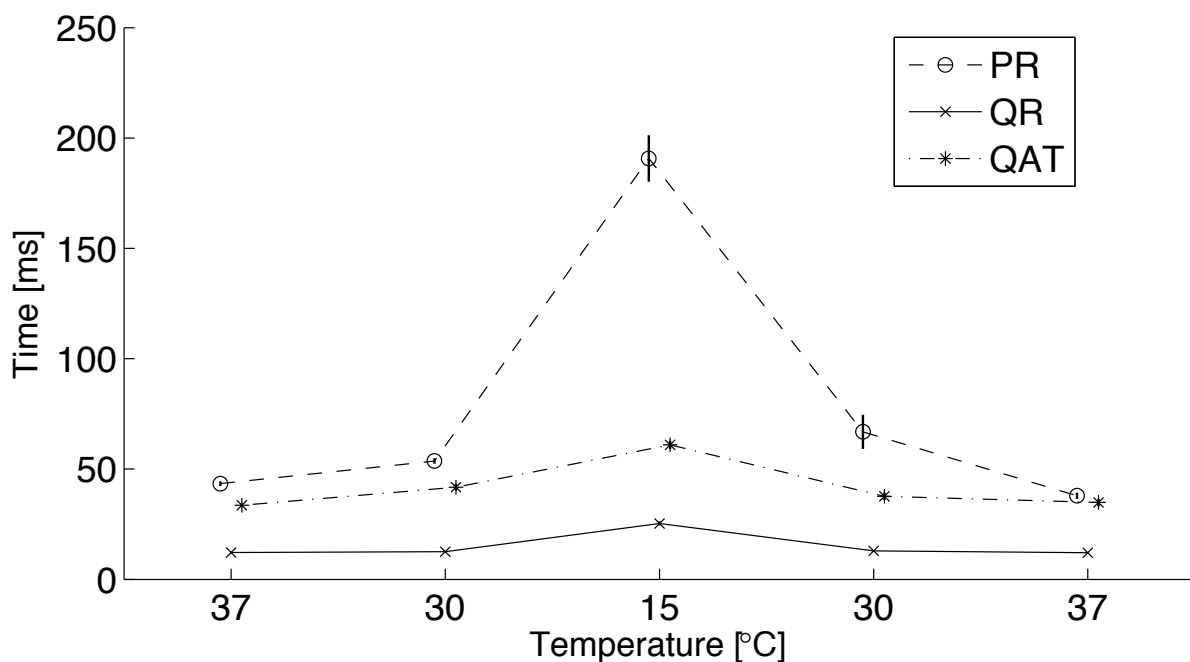
Resultater

Nedkjøling til 30°C medførte ingen statistisk forskjell i QR-intervall (aktiveringstid for ventriklene), i forhold til utgangstemperaturen på 37°C (37 vs. 30°C , $12.16 \text{ ms} \pm 0.06 \text{ ms}$ vs. $12.56 \text{ ms} \pm 0.17 \text{ ms}$, $n = 6$). $Q\alpha T$ (repolarisering) derimot viste signifikant forskjell mellom de samme temperaturene (37 vs. 30°C , $33.57 \text{ ms} \pm 0.77 \text{ ms}$ vs. $41.75 \text{ ms} \pm 1.47 \text{ ms}$, $n = 6$, $p < 0,05$). Videre nedkjøling til 15°C økte både QR-intervall (37 vs. 15°C , 12.16

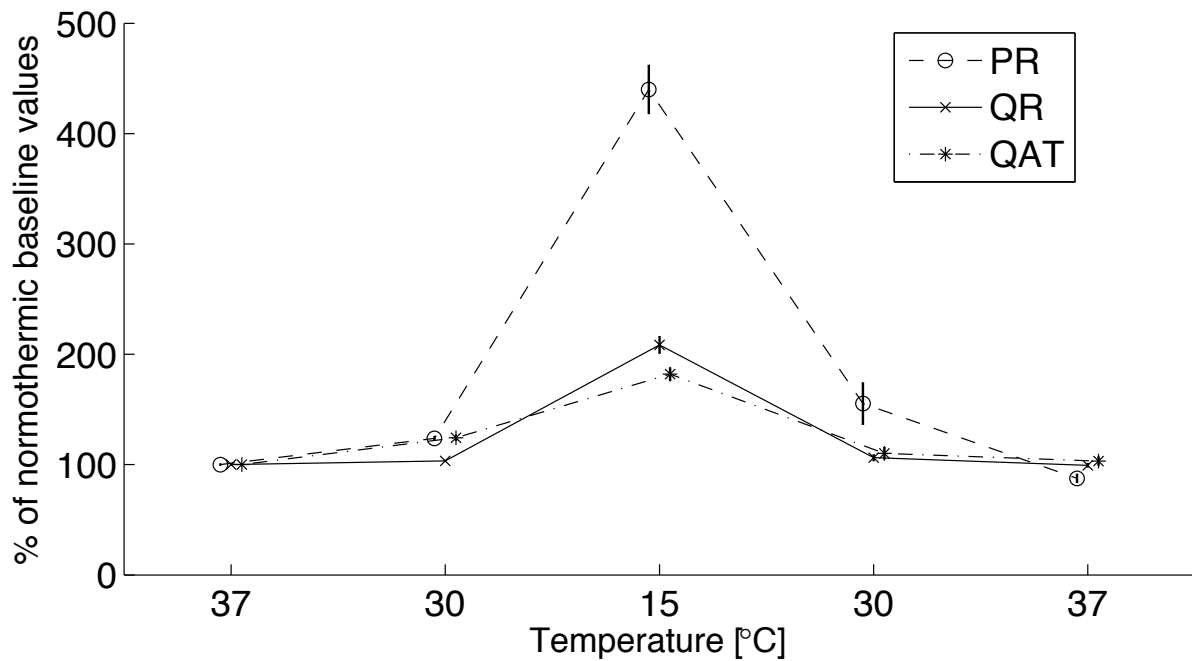
ms \pm 0.06 ms vs. 25.33 ms \pm 0.98 ms, n = 6, p<0.05) og Q α T-tid (37 vs. 15°C, 33.57 ms \pm 0.77 ms vs. 60.96 ms \pm 1.88 ms, n=6, p<0.05) signifikant sammenlignet med utgangstemperatur. Oppvarming til 30°C viste ingen signifikante forskjeller og QR ble normalisert (37 vs. 30°C, 12.16 ms \pm 0.06 ms vs. 12.91 ms \pm 0.36 ms, n=6) og Q α T lett økt (37 vs. 30°C_(RW), 33.57 ms \pm 0.77 ms vs. 39.87 ms \pm 1.70, n=4). Videre oppvarming til 37°C, viste heller ingen signifikant forskjell for QR (37 vs. 37°C_(RW), 12.16 ms \pm 0.06 ms vs. 12.07 ms \pm 0.21 ms, n=6) og Q α T (37 vs. 37°C_(RW), 33.57 ms \pm 0.77 ms vs. 34.85 ms \pm 1.70 ms, n=5) i forhold til utgangstemperaturen på 37°C.

For PR-intervallet (impulsoverledning fra atrier til ventriklene) viste nedkjøling til 30°C ingen signifikant forskjell i forhold til utgangstemperatur på 37°C (37 vs. 30°C, 43.37 ms \pm 1.05 ms vs. 53.65 ms \pm 1.21 ms, n=6). Videre nedkjøling til 15°C økte PR-intervallet signifikant (37 vs 15°C, 43.37 ms \pm 1.05 vs. 190.76 ms \pm 10.51 ms, n=6, p<0.05).

Oppvarming til 30°C viste også signifikant forskjell i forhold til utgangstemperatur (37 vs. 30°C, 43.36 ms \pm 1.05 vs. 66.84 \pm 7.68 ms, n=6, p<0.05). Videre oppvarming til normotermi 37°C normaliserte PR-intervallet (37 vs. 37°C_(RW), 43.37 ms \pm 1.05 ms vs. 37.86 ms \pm 1.41 ms, n=6) og viste da heller ingen statistisk signifikant forskjell i forhold til utgangstemperatur.



Figur 8: De faktiske tidene til intervallene ved nedkjøling og oppvarming.



Figur 9: Endring i % fra baseline-verdi for de forskjellige intervallene under nedkjøling og oppvarming.

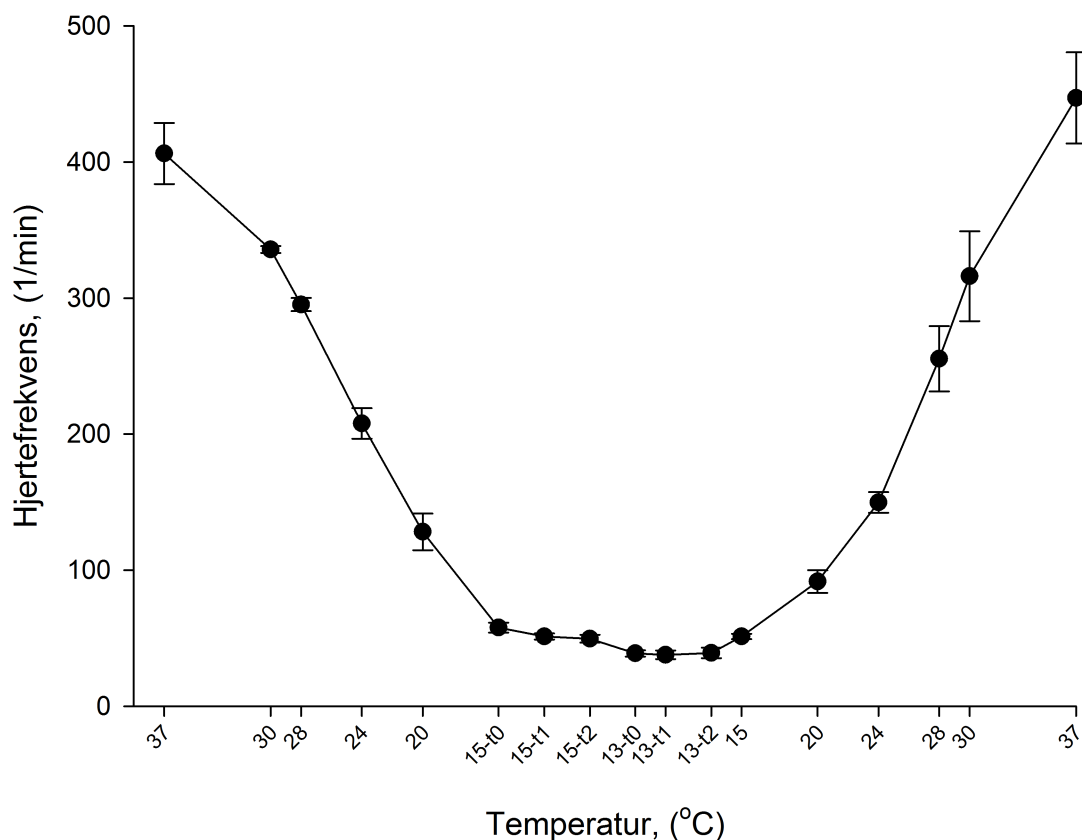
Av totalt seks rotte-EKG viste fem funn av ekstrasystoler (ES) og arytmi. Av de fem viste tre av EKG-registreringene arytmier/ES ved både nedkjøling og oppvarming. To EKG viste funn kun ved oppvarming. I tre EKG-registreringer forsvant arytmiene/ES og EKG normaliserte seg ved oppvarming til 37°C, mens to andre utviklet hyppige ES ved oppvarming til samme temperatur. Kun én rotte hadde ES (enkle) ved starttidspunktet i EKG før nedkjøling (37°C, 2 ES pr. 10 sek/66 slag, 1 pr. 33 slag), og var en av to rotter som utviklet hyppige ES i EKG ved oppvarming til 37°C (37°C_(RW), 11 pr. 10sek/47 slag, 1 pr. 4.3 slag). Den andre av de to rottene utviklet kun ES i EKG under oppvarming, ved 24°C (24°C, 4 ES pr. 10sek/26 slag, 1 pr. 6.5 slag), før den gikk over til hyppige ES ved videre oppvarming til 37°C (37°C, 15 ES pr. 10 sek/81 slag, 1 pr. 5.4 slag). De hyppige ES i dette EKG presenterte seg som blant annet doble og triple (salvo) ES, og var eksklusive funn blant de seks EKG. Hyppige ES ble også observert i ytterligere ett EKG. Disse utviklet seg under oppvarming ved 20°C (20°C_(RW), 2 ES pr. 10 sek/12 slag, 1 pr. 6 slag) og økte ved videre oppvarming til 30°C (30°C_(RW), 7 ES pr. 10 sek/32 slag, 1 pr. 4.5 slag), før EKG normaliserte seg ved 37°C. To EKG viste uregelmessige QRS-komplekser ved dyp hypotermi (15°C), som forsvant og ble regelmessig sinusrytme ved oppvarming til 24°C. Det ene av de to EKG hadde bifasisk P-bølge, mens det andre manglet P-bølge ved

15°C. Ekstrasystolene var i all hovedsak ventrikulære, men også supraventrikulære (både atriale og nodale) ES ble observert.

Hypotermi påvirket P-bølgen ved først å avflate den. Ved synkende temperatur ble P-bølgen bifasisk, og så invertert (eventuelt i motsatt rekkefølge), for så å kunne forsvinne helt ved 13-15°C. T-bølgen var ofte høy ved utgangstemperatur. Dyp hypotermi senket og avflatet den. Oppvarming til normotermi reverserte disse forandringene i P- og T-bølgene. I flere tilfeller smeltet T-bølgen sammen med nedadgående del av R-bølgen.

Hemodynamiske verdier

Tallene viser resultatene etter endt oppvarming og angis i % (endring) av prehypotermie verdier: mean arterial pressure (MAP) $84 \pm 9\%$, heart rate (HR) $104 \pm 4\%$, cardiac output (CO) $35 \pm 7\%$, left ventricular stroke volume (SV) $38 \pm 6\%$, total peripheral resistance (TPR) $245 \pm 38\%$.



Figur 10: Hjertefrekvens under nedkjøling og oppvarming.

Diskusjon

Forsøkene og analysene av rotte-EKG viser at moderat hypotermi (30°C) inducerer forskjeller i EKG's-morfologi, der repolariseringen av ventriklene (QαT) forlenges, mens depolariseringen (QR) ikke affiseres i særlig grad. Økningen i QαT-tid under nedkjøling ved 30°C fra 37°C var i gjennomsnitt 24%, mens for QR var den gjennomsnittlige økningen 3.3%. Nedkjøling og dyp hypotermi (15°C) viste ikke disse forskjellene, og affiserte QαT og QR likt, med tilnærmet fordobling av de respektive tidene ved 15°C. Forskjellene var heller ikke signifikante ved oppvarming til 30°C, og ved videre oppvarming til normotermi. Resultatene viser dermed at ved 30°C under nedkjøling opptrer en tilstand som ligner lang QT-syndrom (LQTS), mens denne tilstanden ikke manifesterer seg i samme grad ved dyp hypotermi eller under oppvarming av samme dyr. Tilsvarende resultater har vært vist i isolert (in vitro) kaninhjerte (42). I tillegg viste forsøkene fra kanin en ytterligere økning i QT-tid under oppvarming ved 30°C (jf. 30°C ved nedkjøling i aktuelle in vivo forsøk), og dermed en tilstand lignende LQTS også ved 30°C_(RW). Trolig er dette også tilfelle i rottehjerte, da 3 av 4 målte QαT verdier ved 30°C_(RW) viser tendenser til økning i forhold til utgangstemperatur. QαT gir uttrykk for og indikerer QT-tiden, men kan være problematisk å måle i rotte-EKG siden morfologien til T-bølgen i disse dyrene kan "smelte" sammen med nedadgående del av R-bølgen, og dermed gjøre det umulig å definere apeks til T-bølgen. Dette var tilfelle ved 2 av 6 målinger ved 30°C_(RW), og dette forhold resulterte derfor i tap av disse verdiene. T-bølgen var ved disse to målingene klart breddeforøket og viste forlenget repolarisering, men kunne ikke inkluderes på grunn av manglende apeks. Det ideelle ville vært å måle hele QT-intervallet (100% repolarisering). Utfordringen med dette ligger i å skulle definere slutten på T-bølgen, noe som gjelder både for menneske og rotte-EKG. I menneske vil en eventuell lav amplitude på T-bølgen samt mulige U-bølger kunne forstyrre målingen, og vanskeliggjøre defineringen av termineringspunktet på QT-intervallet. I tillegg vil hjertefrekvensen påvirke QT-tiden hos mennesker (26). I rotte-EKG utgår P-bølgen, QRS-komplekset og T-bølgen ofte fra forskjellige nivåer og mangler dermed en felles grunnlinje, samt at bølgene ofte overlapper og går inn i hverandre (37). T-bølgens oppadgående del er karakteristisk brattere enn dens nedadgående del, som ofte nærmer seg den isoelektriske linjen (definert fra PR-intervallets termineringspunkt) gradvis, og er den vanskeligste av alle EKG-bølgene å definere

slutten på. I tillegg kan den påfølgende P-bølgen avbryte T-bølgens nedadgående del, og dermed ytterligere komplisere oppgaven med å definere slutten (36). Utfordringen med å definere QT-tiden har vært forsøkt løst med flere metoder. Forskjellige definisjoner inkluderer; punktet der T-bølgen møter den isoelektriske linjen, det laveste punktet mellom T-bølgen og påfølgende U-bølge, samt skjæringspunktet mellom tangenten til nedadgående del av T-Bølgen og den isoelektriske linjen (43). Heering foreslo i 1970 (36) å bruke punktet der T-bølgen blir horisontal eller punktet der neste P-bølge begynner, som definisjon på termineringen av T-bølgen. Den siste målemetoden ble valgt i analysene av EKG, for målingene av hele QT-intervallet, da dette var den eneste sikre metoden som var mulig å reproducere i de fleste målingene (foruten der P-bølgen forsvant helt). Dette gir helt klart et uriktig bilde av QT-tiden, med falsk forlengelse, da denne målingen også inneholder TP-segmentet. Ved lavere temperaturer vil den reduserte ledningshastigheten også forlenge TP-segmentet kraftig, noe som målingene ved oppgaven tydelig viser. Ved 15°C økte QT-tiden nærmere 8 ganger i forhold til utgangstemperatur på 37°C, mens $Q\alpha T$ kun fordoblet seg. $Q\alpha T$, som også var mulig å reproducere ved de fleste målingene, ble derfor valgt som mål på QT-tid, da dette gir et mer riktig bilde av den reelle QT-tiden. Til tross for at målingene av QT ble valgt bort ved de statistiske analysene, er det interessant å se at QT og $Q\alpha T$ er tilnærmet likt forlenget ved 30°C under nedkjøling. Ved 30°C_(RW) viste som kjent $Q\alpha T$ ingen signifikant forskjell i forhold til utgangstemperatur, mens QT var økt med nærmere 40%. Dette trekker ytterligere i retning av at resultatene for kaninhjerte, med en tilstand lik LQTS ved 30°C både ved nedkjøling og ved oppvarming (42), også kan gjelde for rotte.

Forlenget QT-tid kan skyldes flere forhold, med den felles egenskap at de skaper funksjonsfeil i hjertes ionekanaler, som igjen svekker repolariseringen. Slike forhold kan være medfødte defekter i hjertets ionekanaler, grunnet mutasjoner i genene som koder for kanalene, eller ervervede tilstander som ved ulike hjertesykdommer, metabolske forstyrrelser og under behandling med legemidler. Felles for disse er at de kan sammenfattes under begrepet lang QT syndrom (44). Det finnes flere kjente mutasjoner. Nordmennene Jervell og Lange-Nielsen var de første til å beskrive en variant av LQTS i 1957. Denne varianten er assosiert med medfødt døvhets, og er også kjent som Jervell og Lange-Nielsens syndrom (45). Videre kan metabolske forstyrrelser (som hypokalemi og hypomagnesi etc.) og diverse legemidler (som enkelte antiarytmika, antibiotika og

antipsykotika etc.), forstyrre ionekanalenes funksjon. Avhengig av hvilken ionekanal som er forstyrret og derfor ikke fungerer optimalt, vil enten utilstrekkelig utstrømning av kalium eller økt innstrømning av natrium ("sodium overload") kunne bli resultatet. Konsekvensen av dette er et overskudd av intracellulære positive ioner, som igjen forsinket ventrikulær repolarisering (forlenger QT-intervallet) og skaper tidlige etterdepolariseringer ("early afterdepolarizations" (EAD)). I tillegg skaper den forlengede repolariseringen en forsinket inaktivering av kalsiumkanalene, noe som resulterer i sen innstrømning av kalsium og som igjen kan bidra til dannelsen av EAD (44). Disse forandringene i ionestrøm kan altså skape EAD direkte, eller forandre banen til AP, slik at konsekvensen blir sekundære forandringer i ellers normale ionestrømmer, som igjen gir EAD. EAD er deformiteter eller svingninger i repolariseringsfasene 2 (platå) og 3 (sen repolarisering). Disse kan nå terskelverdien og trigge nye AP, som igjen vil skape premature hjerteslag dersom de fremprovoserte AP genereres i hele hjertet (46). Noen områder i hjertet, som i dyp sub-endokard (M-celler) i ventriklene, er mer utsatt enn andre områder for forlenget repolarisering, og dermed utvikling av EAD. En slik ulik repolarisering i forskjellige deler av hjertet (dispersjon av repolarisering), vil kunne skape en transmural elektrisk gradient og heterogen repolarisering over ventrikkelen (47), og/eller heterogen repolarisering på forskjellige steder i hjertet (48). Dispersjonen er mulig å vurdere og angi ved å måle differansen mellom høyeste og laveste QT-tid, i et 12-avlednings EKG, og gir indikasjon på repolariseringens heterogenitet (49). Videre vil differansen mellom T-bølgens topp og T-bølgens slutt gi indikasjon på repolariseringens transmural dispersjon (47). Dette ville vært nyttig og spennende informasjon i våre analyser og målinger, men lot seg ikke gjennomføre da slutten på T-bølgen (som nevnt tidligere) var vanskelig å definere, samt det forhold at vi kun hadde 1 EKG-avledning på rottene. Heterogen repolarisering skaper grunnlaget for en særegen polymorf ventrikkeltachy-arytmi, nemlig torsades de pointes (TDP) (44). En EAD-indusert ekstrasystole ser altså ut til å være det premature slaget som er ansvarlig og utløser TDP, men arytmien ser ut til å vedlikeholdes ved en re-entry mekanisme (47). TDP har fått navnet på grunn av et karakteristisk skifte av QRS-aksen og er en fryktet komplikasjon av LQTS. De fleste TDP stopper av seg selv, men kan i verste fall slå over til ventrikkelflimmer (VF), og dermed hjertestans og død (44). Hypotermi skaper som kjent proarytmiske tilstander i hjertet og øker risikoen for VT og VF (19), og LQTS i hypoterme pasienter er også kjent fra klinikken (50). På bakgrunn av

våre resultater, som viser en tilstand lik LQTS ved 30°C, men ikke ved svært dyp hypotermi, er det tenkelig at rottehjertet er mer disponert for å utvikle farlige arytmier ved hypotermi rundt 30°C, enn ved 15°C. Dietrichs et. al har i forsøk på kaninhjerte (ikke publisert ennå), vist at strømstyrken som skal til for å utløse VF er betydelig høyere ved 17°C, enn ved 30°C under nedkjøling og oppvarming. I våre forsøk ble det ikke observert noen form for VT eller VF. EAD og ES (hovedsakelig ventrikulære) ble derimot hyppig observert i 5 av 6 forsøk. To av forsøkene viste hyppige ES ved avslutning (37°C_(RW)), der ett av de to avsluttet med doble og triple ES. Dette er alle tegn som i følge Lown-kriteriene (51) er maligne, og har høy risiko for å utvikle VT og VF når de opptrer sammen med forlenget QT-tid. Små dyr, som rotte og mus, har vist seg å være mer resistente enn større dyr mot å utvikle VT og VF under hypotermi (52). I tillegg er det mulig at dyp anestesi beskytter mot arytmier. Tidligere eksperimentelle forsøk har vist at katekolaminer, spesielt adrenalin, fra både eksogene og endogene kilder, fremprovoserer VF under hypotermi (53). Sympatikus-stimulering forlenger også QT-tid i de fleste varianter av LQTS og kan utløse arytmier, og derfor er behandling med β -blokkere hovedprinsippet i arytmi-forebygging hos disse pasientene (49). Kondratiev og Tveita viste i en eksperimentell rottemodell at adrenalin gitt under oppvarming fra 24°C, gav 30% nedsatt CO og SV (i venstre ventrikkel) post-hypotermt, sammenlignet med temperatur-matchet kontroller (54). De generelle retningslinjene i USA (7) og Europa (4) advarer mot å bruke ionotrope legemidler eller anti-arytmika ved kjernetemperaturer under 30°C. Dette på bakgrunn av at legemidlene regnes som ineffektive ved så lave temperaturer, og kan akkumulere i kroppen til toksisk høye verdier (55). Ved temperaturer over 30°C sier retningslinjene at legemidler kan benyttes, men med lengre intervall mellom dosene. Filseth poengterer i sin doktorgradsavhandling at til tross for at de skrevne retningslinjene er basert på et begrenset antall prekliniske studier, blir det rapportert at majoriteten av pasientene ved terapeutisk hypotermi-behandling etter hjertestans, eller under oppvarming fra aksidentell hypotermi, blir behandlet med ionotrope medikamenter. Til sammenligning behandles kun 10% av pasienter med akutt hjertesvikt ved sykehus med ionotrope medikamenter (55). De nye retningslinjene for håndtering av aksidentell hypotermi i Helse Nord sier at "intravenøse medikamenter bør brukes ved stor forsiktighet ved alvorlig hypotermi (<30°C)", samt at det "ikke bør gis mer enn 3 doser á 1 mg adrenalin IV eller IO ved kjernetemperatur <30°C". Ved prehospital AHLR der det er mistanke om

at pasienten er hypoterm er anbefalingene: "ikke mer enn 3 doser á 1 mg adrenalin IV eller IO" (56). Bruk av adrenalin ved AHLR og under hypotermi er omdiskutert. Mye forskning gjenstår for å klargjøre de positive og negative effektene ved bruk av adrenalin under hypotermi.

Konklusjon

Moderat hypotermi (30°C) induserer forskjeller i EKG-morfologi, der repolariseringen av ventriklene (QαT) forlenges, mens depolariseringen (QR) ikke affiseres i særlig grad. Nedkjøling til dyp hypotermi (15°C) viste ikke disse forskjellene, og i motsetning til ved 30°C så ble varigheten av QαT og QR affisert likt. Forskjellene var heller ikke signifikante ved oppvarming til 30°C og ved videre oppvarming til normotermi. Resultatene i aktuelle studie viser dermed en tilstand som ligner lang QT-syndrom (LQTS) ved 30°C under nedkjøling av rotte, men som ikke manifesterer seg i samme grad ved dyp hypotermi eller ved oppvarming. Mer forskning trengs for å avdekke om disse fenomenene opptrer ved lav kroppstemperatur også i andre forsøksdyr, et forhold som vil kunne bidra til å avklare et hittil uavklart forhold: Nemlig årsaker til dødelige arytmier som er en kjent alvorlig og livstruende komplikasjon i aksidentelt nedkjølte pasienter.

Referanser

1. Tveita T. Rewarming from hypothermia. Newer aspects on the pathophysiology of rewarming shock. *International Journal of Circumpolar Health*. 2000;58(3-4):260-6.
2. Silfvast T, Pettilä V. Outcome from severe accidental hypothermia in Southern Finland*/ a 10-year review. *Resuscitation*. 2003;59:285-90.
3. Rankin AC, Rae AP. Cardiac arrhythmias during rewarming of patients with accidental hypothermia. *British medical journal*. 1984;289:874-7.
4. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8 Resuscitation. 2010;81:1400-33.
5. Reuler JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management. *Ann Intern Med*. 1978;89:519-27.
6. Yan TD, Bannon PG, Bavaria J, Coselli JS, Elefteriades JE, Griep RB, et al. Consensus on hypothermia in aortic arch surgery. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(2):163-8.
7. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, et al. Part 12: Cardiac Arrest in Special Situations. *Circulation*. 2010;122:S829-S61.
8. Vik-Mo H. Forstå EKG. Trondheim: Legeforlaget AS; 2010.
9. Waller AD. A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *J Physiol (Lond)*. 1887;8:229-34.
10. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th. ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2006.
11. Stokland O. *Kardiovaskulær intensivmedisin*. 2nd. ed. Oslo : Cappelen Damm AS; 2011.
12. Farraj AK, Hazari MS, Cascio WE. The utility of the small rodent electrocardiogram in toxicology. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2011;121(1):11-30.
13. Grant AO. Cardiac Ion Channels. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:185-94.
14. Chhabra L, Devadoss R, Liti B, Spodick DH. Electrocardiographic Changes in Hypothermia: A Review. *THERAPEUTIC HYPOTHERMIA AND TEMPERATURE MANAGEMENT*. 2013;3(2):54-62.
15. Riera ARP, Ferreira C, Filho CF, Ferreira M, Meneghini A, Uchida AH, et al. The enigmatic sixth wave of the electrocardiogram: The U wave. *Cardiology Journal*. 2008;15(5):408-21.
16. Solomon A, Barish RA, Browne B, Tso E. The electrocardiographic features of hypothermia. *The Journal of emergency Medicine* 1989;7:169-73.
17. Bjørnstad H, Tande PM, Refsum H. Cardiac Electrophysiology during hypothermia implications for medical treatment. *Arct Med Red*. 1991;50(Suppl. 6):71-5.
18. Paton BC. Accidental hypothermia. *Pharmac Ther*. 1983;22:331-77.
19. Mattu A, Brady WJ, Perron AD. Electrocardiographic manifestations of hypothermia. *Am Emerg Med*. 2002;20:314-26.
20. Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. *Q J Med*. 2002;95:775-85.
21. Benezet-Mazuecos J, Ibanez B, Farre J. Severe hypothermia showing osborn waves associated with transient atrial fibrillations and ST-segment depression. *Heart* 2006;92:1666.
22. Okada M. The cardiac rhythm in accidental hypothermia. *J Electrocardiology*. 1984;17(2):123-8.

23. Gould L, Reddy CV. Effect of cold isotonic glucose infusion on A-V nodal conduction. *Journal of electrocardiology*. 1976;9:23-8.
24. Kiyosue T, Arita M, Muramatsu H, Spindler AJ, Noble D. Ionic mechanisms of action potential prolongation at low temperature in guinea-pig ventricular myocytes. *The Journal of physiology*. 1993;468:85-106.
25. de Souza D, Riera AR, Bombig MT, Francisco YA, Brollo L, Filho BL, et al. Electrocardiographic changes by accidental hypothermia in an urban and tropical region. *Journal of electrocardiology*. 2007;40:47-52.
26. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation*. 1991;83:1888-94.
27. Yoshimoto M, Wehrwein EA, Novotny M, Swain GM, Kreulen DL, Osborn JW. Effect of stellate ganglionectomy on basal cardiovascular function and responses to beta1-adrenoceptor blockade in the rat. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2008;295(6):H2447-54.
28. Gussak I, Chaitman BR, Kopecky SL, Nerbonne JM. Rapid ventricular repolarization in rodents: electrocardiographic manifestations, molecular mechanisms, and clinical insights. *Journal of electrocardiology*. 2000;33(2):159-70.
29. Yan G, Antzelevich C. Cellular basis for the Electrocardiographic J-wave. *Circulation*. 1996;93:372-9.
30. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circulation research*. 1983;53:96-104.
31. Sheu S-S, Colecraft HM. Molecular pharmacology of cardiac muscle cells. *Comprehensive Toxicology*. 1997;6:55-72.
32. Farraj AK, Haykal-Coates N, Winsett DW, Hazari MS, Carll AP, Rowan WH, et al. Increased non-conducted P-wave arrhythmias after a single oil fly ash inhalation exposure in hypertensive rats. *Environmental health perspectives*. 2009;117(5):709-15.
33. Curtis MJ, MacLeod BA, Walker MJA. Models for the study of arrhythmias in myocardial ischemia and infarction: the use of the rat. *J Mol Cell Cardiol*. 1987;19:399-419.
34. Gralinski MR. The Dog's Role in the Preclinical Assessment of QT Interval Prolongation. *Toxicologic pathology*. 2003;31 (Suppl.):11-6.
35. Detweiler DK, editor. *The use of electrocardiography in toxicology studies with rats*. England, UK: Pergamon Press Ltd; 1981.
36. Heering H. [The electrocardiogram of awake and narcotized rats]. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. 1970;185(2):308-28.
37. Beinfield WH, Lehr D. P-R interval of the rat electrocardiogram. *The American journal of physiology*. 1968;214(1):205-11.
38. Beinfield WH, Lehr D. QRS-T variations in the rat electrocardiogram. *The American journal of physiology*. 1968;214(1):197-204.
39. Kondratiev TV, Flemming K, Myhre ESP, Sovershaev MA, Tveita T. Is oxygen supply a limiting factor for survival during rewarming from profound hypothermia? *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2006;291:H441-H50.
40. Penz W, Pugsley M, Hsieh MZ, Walker MJ. A new ECG measure (RSh) for detecting possible sodium channel blockade in vivo in rats. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 1992;27(1):51-8.
41. Curtis MJ, Hancox JC, Farkas A, Wainwright CL, Stables CL, Saint DA, et al. *The Lambeth Conventions (II): Guidelines for the*

- study of animal and human ventricular and supraventricular arrhythmias. *Pharmacology & Therapeutics* 2013;139:213-48.
42. Dietrichs ES, Allan A, Burton F, Tveita T, Smith G. Measurements of ventricular activation and repolarisation during deep hypothermia and rewarming using panoramic optical mapping of isolated Langendorff perfused rabbit hearts. *Journal of electrocardiology*. 2013;46(4):e36.
 43. STATTERS DJ, MALIK M, WARD D, Camm AJ. QT Dispersion: Problems of Methodology and Clinical Significance. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 1994;5(8):672-85.
 44. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *The Lancet*. 1999;354:1625-33.
 45. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *American heart journal*. 1957;54:59-68.
 46. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J, Vincent GM. Multiple Mechanisms in the Long-QT Syndrome. *Circulation*. 1996;94:1996-2012.
 47. Antzelevitch C. Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: the role of M cells. *European Heart Journal Supplements*. 2001;3 (Supplement K):K2-K16.
 48. Volders PG, Sipido KR, Carmeliet E, Spätjens RLHMG, Wellens HJJ, Vos MA. Repolarizing K⁺ Currents ITO1 and IKs Are Larger in Right Than Left Canine Ventricular Midmyocardium. *Circulation*. 1999;99:206-10.
 49. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *The Lancet*. 2008;372:750-63.
 50. Khan JN, Prasad N, Glancy JM. QTc prolongation during therapeutic hypothermia: are we giving it the attention it deserves? *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(2):266-70.
 51. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*. 1971;44:130-42.
 52. Covino BG, D'Amato HE. Mechanism of ventricular fibrillation in hypothermia. *Circulation research*. 1962;10:148-55.
 53. Filseth OM, How O-J, Kondratiev TV, Gamst TM, Tveita T. Post-hypothermic cardiac left ventricular systolic dysfunction after rewarming in an intact pig model. *Critical Care*. 2010;14(R:211).
 54. Kondratiev TV, Myhre ESP, Simonsen O, Nymark TB, Tveita T. Cardiovascular effects of epinephrine during rewarming from hypothermia in an intact animal model. *Journal of applied physiology*. 2006;100:457-64.
 55. Filseth OM. Aspects of experimental cooling and rewarming with special reference to accidental hypothermia. Tromsø, Norway: University of Tromsø; 2012.
 56. Filseth OM. Veileder for håndtering av aksidentell hypotermi i Helse Nord 2013. 1st.: [Available from: http://www.unn.no/getfile.php/UNN/INTER/Enhets/Akuttmed_web/F%C3%B8rste_utgave_av_Regionale_veileder_for_aksidentell_hypotermi_i_Helse_Nord_v_13-01-14.pdf.

Vedlegg

Arbeidsprosessen:

Arbeidet med oppgaven ble gjennomført, i all hovedsak, etter prosjektbeskrivelsen. De første seks ukene ble brukt til å sette seg inn i relevant hypotermi-forskning og lære om det normale, samt patologiske rotte-EKG. Seks uker gikk med til analyse av EKG. Dette var litt mer enn planlagt, da analysen og tolkningen av rotte-EKG var svært utfordrende. Skriveprosessen tok ca. seks uker. Periodene overlappet hverandre noe. All analyse av EKG ble utført av studenten. Opplæring og hjelp til statistikk og figurer ble gitt av Erik Sveberg Dietrichs, MD, stipendiat, Timofei V. Kondratiev, MD, PhD (Anestesiologisk forskningsgruppe), og Kristian Hindberg, PhD, (Tromsø Telemedicine Laboratory).