

Hemodynamiske effekter av nitroprussid ved hypotermi

MED-3950: 5.-årsoppgaven – Profesjonsstudiet i medisin ved
UiT Norges arktiske universitet



Skrevet av May-Linn Helland Bakke, stud.med., medisinkull 2010

Veileder: Professor Torkjel Tveita, MD PhD

Biveileder: Senioringeniør Timofei Kondratiev, MD PhD

Mai 2015, Tromsø

Innholdsfortegnelse

Resymé	3
Arbeidsprosessen	4
Introduksjon	5
<i>Terapeutisk hypotermi</i>	5
<i>Aksidentell hypotermi</i>	5
<i>Inotrope og vasoaktive medikamenter</i>	6
<i>Noradrenalinstudie</i>	7
<i>Hva med nitroprussid?</i>	8
<i>Begrepsforklaringer</i>	8
Metoder	8
<i>Forsøksdyr</i>	8
<i>Anestesi</i>	9
<i>Respiratorisk støtte</i>	9
<i>Kjernetemperatur og oppvarming</i>	9
<i>Hemodynamisk monitorering</i>	9
<i>Eksperimentell protokoll –nitroprusside (NP)</i>	10
<i>Datainnhenting og analyser</i>	10
<i>Statistiske analyser</i>	10
Resultater	10
<i>Vurdering av doserespons på nitroprussid(NP)</i>	10
<i>Hemodynamisk respons på nedkjøling og revarming</i>	11
<i>Effekt av hypotermi alene</i>	11
<i>Nitroprussid versus saltvann ved revarming</i>	12
Diskusjon	13
<i>Effekt av hypotermi alene</i>	13
<i>Nitroprussid versus saltvann ved revarming</i>	13
<i>Noradrenalin versus nitroprussid</i>	14
<i>Konklusjoner</i>	15
Figurer	16
Referanser	20

Resymé

Introduksjon: Formålet med denne pilotstudien var å se om nitroprussid kan bedre myokardiell dysfunksjon under hypotermi og etter revarming fra hypotermi.

Metoder: Wistar hannrotter ble instrumentert til å måle midlere arterietrykk (MAP) og venstre ventrikkels trykk-volum endringer ble målt ved hjelp av et Millar trykk-volum konduktansekateter. Kjernetemperatur ble redusert fra 37°C til 15°C før revarming til 37°C ved bruk av både interne og eksterne varmevekslere. To grupper rotter fikk enten saltvannsinfusjon (n=3) eller nitroprussidinfusjon (n=2) ved revarming.

Resultater: Hjerteminuttvolum, slagvolum og slagarbeid var økt, mens systemvaskulær motstand var redusert hos nitroprussidgruppen sammenlignet med saltvannsgruppen etter gjennomgått hypotermi og revarming. Det var ingen forskjell i venstre ventrikkel (LV) dP/dt_{max} (den maksimale trykkendringen/tidsenhet i venstre ventrikkel)og tau (venstre ventrikkel diastolisk tidskonstant) mellom de to gruppene. Hjerteminuttvolum, slagvolum, slagarbeid og LV dP/dt_{max} nådde ikke prehypotermie nivåer etter revarming i noen av gruppene. Tau ble reversert etter revarming fra hypotermi i begge grupper.

Konklusjoner: Nitroprussid endrer ikke hjertets inotropi. Derimot virker medikamentet positivt på hjerteminuttvolum og slagvolum ved å redusere afterload, en effekt som blir tydeligere etter hvert som den myokardielle dysfunksjonen progredierer under revarming. Nitroprussid har dermed en gunstig, dog ikke tilstrekkelig, effekt på posthypoterm myokardiell dysfunksjon.

Arbeidsprosessen

Arbeidet med denne oppgaven startet høsten 2013 med utforming av prosjektbeskrivelsen. Min veileder, Torkjel Tveita, foreslo da en problemstilling som vi siden, med unntak av noen små justeringer, har holdt oss til. Selv om jeg er kjent med tematikken "hypotermi" gjennom min forskning på Forskerlinja hadde jeg likevel behov for å lese meg opp og oppdatere på temaet, dette gjaldt spesielt for det som omhandler "nitroprussid" da dette er nytt for meg. Prosjektbeskrivelsen utarbeidet jeg selv, før veileder kom med gode innspill og forslag til justeringer. Våren 2014 mottok jeg rådata fra min biveileder, Timofei Kondratiev, som også har utført selve forsøkene. Høsten 2014 brukte jeg noe tid på å lese meg videre opp på temaet. Hovedvekten av arbeidet med oppgaven er utført etter endt praksis våren 2015. I denne perioden har jeg oppdatert meg på hvordan man bruker Millar PVAN-programvaren for analyse av data fra konduktansekateteret. Jeg har selv analysert rådataene. En oppfriskning var også nødvendig i hvordan man bruker programvaren SigmaPlot som jeg har brukt til grafisk fremstilling av resultatene. Da det ikke var tilgjengelig Endnotekurs for Mac-brukere ved UiT i denne perioden, har jeg også brukt tid på å lese meg opp og sette meg inn i hvordan man bruker denne programvaren for å organisere og arkivere referanser. Jeg har for det meste arbeidet selvstendig med analysering og framstilling av dataene, samt skriveprosessen, mens jeg også har hatt gode og viktige samtaler og diskusjoner med veileder angående tolkning av resultatene og ferdigstilling av oppgaven. Å lese meg videre opp har vært nødvendig gjennom hele arbeidsprosessen for å forstå tematikken bedre.

Introduksjon

Pasienter med redusert kroppstemperatur gis ofte sirkulatorisk støttebehandling i form av inotrope og vasoaktive medikamenter. Dette gjelder både pasienter som behandles med terapeutisk hypotermi etter gjenopplivning etter hjertestans og pasienter utsatt for aksidentell hypotermi.

Terapeutisk hypotermi

Terapeutisk hypotermi er vist å ha positive effekter på mortalitet og morbiditet hos komatøse pasienter etter vellykket gjenopplivning etter hjertestans. (1-3) Ved bruk av terapeutisk hypotermi utnytter man de positive effektene ved lav kroppstemperatur. Effektene man anser som fordelaktige er at redusert kroppstemperatur senker metabolsk aktivitet og derved vil organenes oksygenbehov reduseres. (4) Man mener også at hypotermi virker hemmende på de cellulære prosessene, som for eksempel generering av frie oksygenradikaler og endringer av kalsiumhomeostasen, som oppstår etter en periode med iskjemi og som fører til reperfusjonsskade. Ved hjelp av terapeutisk hypotermi kan dermed det neurologiske utfallet bedres. (2, 5)

Ved terapeutisk hypotermi legges pasientene i narkose, intuberes og respiratorbehandles. De kjøles vanligvis ned eksternt, for eksempel ved hjelp av en kjøledekt som er spesielt konstruert for dette formålet. Temperaturområdet er 32-34°C og de holdes nedkjølt i 12 til 24 timer før de passivt varmes opp igjen og vekkes. (6) Blant pasientene som behandles med terapeutisk hypotermi er de som har gjennomgått en kardial hendelse med iskjemi og deretter gjenoppliving. De er kritisk syke og lider av myokardiell "stunning" og dysfunksjon av varierende alvorlighetsgrad. Hemodynamisk instabilitet er derfor en vanlig tilstand etter hjertestans og krever farmakologisk behandling. (7, 8)

Aksidentell hypotermi

Pasienter utsatt for aksidentell hypotermi og som viser hypotermi-indusert hjertesvikt ved revarming er en annen gruppe pasienter som krever behandling med forskjellige vasoaktive og inotrope medikamenter.

Revarming etter dyp/alvorlig hypotermi (<28°C) fører til en klinisk kjent kombinasjon

av inadekvat hjerteminuttvolum (cardiac output) og hypotensjon, en tilstand ofte kalt revarmingssjokk. (9-11) Dette er en klinisk problemstilling som er spesielt relevant for pasienter utsatt for aksidentell hypotermi ved for eksempel traume eller nærdrukningsulykker i kalde omgivelser. (12, 13) Pasienter med revarmingssjokk krever ofte farmakologisk behandling, og noen ganger også elektrisk sjokk dersom arytmier oppstår. (14) Til tross for nyere behandlingsformer som ekstrakorporeal revarming med kardiopulmonal bypass teknikker er suksessraten for å revarme pasienter utsatt for aksidentell hypotermi svært lav. (15, 16)

Inotrope og vasoaktive medikamenter

Det er vist at hemodynamiske effekter av hjerte-karstimulerende medikamenter som for eksempel adrenalin og milrinone er endret under hypotermi og etter revarming. (17, 18)

Noradrenalin (NA) brukes som vasopressor ved sjokktilstander og kraftig hypotensjon, som for eksempel ved septisk sjokk. NA har både alfa-adrenerge og beta-adrenerge egenskaper. I terapeutiske doser dominerer den alfa-adrenerge responsen. (19, 20)

Nitroprussid er en effektiv hurtigvirkende vasodilator som brukes i kliniske situasjoner der en ønsker en umiddelbar reduksjon i perifer motstand i systemkretsløpet. Det brukes blant annet på intensivavdelinger for hypertensive kriser, for å produsere kontrollert hypotensjon under kirurgi, og for å redusere hjertets arbeid ved den reversible myokardielle dysfunksjonen som oppstår etter kardiopulmonal bypass kirurgi. Det reagerer med vevs-sulfhydrylgrupper under fysiologiske betingelser og det frigis nitrogenoksid (NO). Til forskjell fra organisk nitrater som i hovedsak dilaterer muskulære arterier og store vener virker nitroprussid likt på arteriell og venøs glatt muskulatur. Medikamentet metaboliseres ved en reaksjon med hemoglobin som også frigir cyanid som så omdannes i lever og nyrer til thiocyanat. (21, 22) Halveringstiden er kun noen få minutter så det må gis som kontinuertlig infusjon med nøye monitorering for å unngå hypotensjon og toksisitet. En liten studie på metabolismen av nitroprussid gitt som kontinuerlig infusjon hos pasienter som gjennomgikk hypoterm kardiopulmonal bypass viste en signifikant økning i cyanidkonsentrasjonen i røde blodceller som vedvarte til pasientene var revarmet. (23) Hypotermien påvirket ikke frigjøringen av cyanid fra nitroprussid og man så en forsinket detoksifisering av cyanid

til thiocyanate som først skjedde etter revarming. Det ble dermed foreslått at hypotermien forhindrer uttrykk av cyanidtoksisitet, mens detoksifiseringen av cyanid slår til ved revarming. Dette kan tyde på at nitroprussid kan brukes under hypoterme betingelser dersom nødvendig. (21)

Retningslinjer for bruk av inotrope og vasoaktive medikamenter i behandling av pasienter under hypotermi er mangelfulle. For å utarbeide slike retningslinjer er det nødvendig med detaljert dokumentasjon om disse medikamentenes farmakokinetikk og farmakodynamikk under hypoterme betingelser. Eksisterende dokumentasjon er imidlertid mangelfull.

Noradrenalinstudie

Bakgrunnen for aktuelle pilotstudie var data fra en studie der vi undersøkte effekter av noradrenalin gitt ved ulike kjernetemperaturer. Bare hovedtrekkene fra denne studien refereres: I studien (figur 1) testet vi hemodynamiske effekter av noradrenalin i forsøksdyr der kjernetemperaturen var redusert. Rotter ble delt inn i to grupper. Begge gruppene ble kjølt til 28°C og holdt nedkjølt ved 28°C i to timer før revarming. Den ene gruppen ble gitt fysiologisk saltvann, mens den andre gruppen ble gitt noradrenalin i doser fra 0,625µg/ml- 2,5µg/ml ved følgende temperaturene 37°C, 34°C, 32°C, 30°C, 28°C og ved 37°C etter revarming. De foreløpige resultatene fra denne studien viser at hypotermi førte til en endring i den fysiologiske responsen på noradrenalin som ikke ble reversert etter revarming (Figur 1). Ved normotermi viste noradrenalin ingen effekt på hjerteminuttvolum. Etter gjennomgått hypotermi hadde gruppen som fikk noradrenalin ved nedkjøling betydelig redusert hjerteminuttvolum.

Ved normotermi, før gjennomgått hypotermi, viste resultatene at noradrenalin ga økt hjerterytme og redusert slagvolum. Noradrenalin utgjorde ingen forskjell på hjerteminuttvolum, men førte til økt midlere arterietrykk (MAP) og systemvaskulær motstand (SVR).

Etter revarming fra hypotermi fant vi at NA brukt under hypotermi har en negativ effekt på slagvolumet og hjerteminuttvolum.

Hva med nitroprussid?

Formålet med denne pilotstudien er derfor å se om nitroprussid, en vasodilator, kan ha gunstigere effekt på hemodynamiske variabler ved hypotermi og etter revarming fra hypotermi enn det noradrenalin, en vasokonstriktor, ser ut til å ha. Med dette som utgangspunkt ønsker vi å se om det vil være interessant å utføre en fullverdig studie på dette.

Begrepsforklaringer

Slagarbeid (stroke work), her brukt om venstre ventrikkels slagarbeid, er arbeidet som utføres av venstre ventrikkel for å tømme slagvolumet inn i aorta. Slagarbeid er lik midlere arteriestrykk multiplisert med slagvolum. Dette kan uttrykkes ved formelen "SW=MAPxSV".

Venstre ventrikkel (LV) dP/dt_{max} representerer den maksimale trykkendringen/tidsenhet i venstre ventrikkel.

Venstre ventrikkel diastolisk tidskonstant, tau, er en variabel som beskriver diastolisk funksjon. Diastolisk funksjon er nært relatert til ventrikkelens stivhet. Denne stivheten er nødvendig for å forhindre at dilatasjonen av ventrikkelen i diastolen blir så stor at den overgår hjertets evne til å tømme seg tilsvarende i systolen. Samtidig fører økt stivhet i diastolen til redusert fylningsfrekvens. Stivhet uttrykkes som endring i trykk over endring i volum i kammeret, altså dP/dV . Tidligere ble maksimale endringen av venstre ventrikkels trykkfall ved isovolumetrisk relaksasjon, dP/dt_{min} , brukt som mål på diastolisk funksjon, men dP/dt_{min} påvirkes i stor grad av afterload. Tau, derimot påvirkes verken av preload eller afterload, og er derfor et bedre mål på diastolisk funksjon. Tau representerer den eksponensielle reduksjonen i trykket i venstre ventrikkel ved isovolumetrisk relaksasjon. En økning i tau betyr at fylning av ventrikkelen går saktere. (24)

Metoder

Det er etablert en velfungerende in vivo hypotermimodell ved det anestesilogiske forskningsmiljøet i Tromsø. Denne modellen ble benyttet i forsøkene.

Forsøksdyr

Wistar hannrotter fra Harlan UK Limited, England, vekt 250-350g, alder ca. 60 dager, ble

benyttet i forsøksseriene. Rottene hadde mikrobiologisk status i tråd med Federation of European Laboratory Animal Science Associations' anbefalinger. Alle prosedyrer og behandlingen av dyrene samsvarte med Europakonvensjonen om beskyttelse av virveldyr som brukes i eksperimenter og til andre vitenskapelige formål (ETS123). Eksperimentell protokoll ble godkjent av Forsøksdyrutvalget (NARA) og utført deretter.

Anestesi

Anestesi ble innledet med en intraperitoneal bolusinjeksjon (pentobarbital natrium 50mg/kg + fentanyl 20 µg/kg) etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon (pentobarbital 7,5 mg/kg/t). Den normoterme gruppen fikk anestesi under hele eksperimentet. I den hypoterme gruppen ble infusjonen redusert eller seponert ved nedkjøling på grunn av hypotermi-indusert anestesi og redusert legemiddelmetabolisme.

Respiratorisk støtte

Rotten ble plassert på operasjonsbordet i ryggleie, trakeostomert og spontan ventilasjon opprettholdt til kjernetemperatur <20°C. Ved lavere temperatur ble det brukt en volumkontrollert smådyrsrespirator med romluft.

Kjernetemperatur og oppvarming

Dyrene i hypotermigruppen ble nedkjølt og revarmet ved bruk av kaldt eller varmt sirkulerende vann via u-formede polyethylene tuber i øsofagus og rektum. I tillegg består operasjonsbordet av to lag hul aluminium med sirkulerende temperaturregulert vann. Kjernetemperatur ble kontinuerlig monitorert ved hjelp av termokoplede vaiere posisjonert i aortabuene via høyre femoralarteriekanylering.

Hemodynamisk monitorering

For å måle hemodynamiske variabler ble det brukt et Millar trykk-volume konduktansekateter system (SPR-838, Millar Instruments Inc., Houston, TX). Kateteret ble plassert inn i venstre ventrikkel via høyre arteria carotis communis. I tillegg ble midlere arterietrykk (MAP) målt ved hjelp av en trykktransduser tilkoblet et væskefylt kateter implantert i venstre femoralarterie.

Eksperimentell protokoll –nitroprusside (NP)

Rottene i denne gruppen fikk NP i tre opptrappende doser, 0,4µg/ml, 0,6µg/ml og 0,83µg/ml, ved 37°C før nedkjøling. Deretter ble rottene kjølt ned til 15°C og holdt nedkjølte ved denne temperaturen i fire timer før revarming. Ved revarming ble det gitt infusjon av NP 0,6µg/ml ved temperaturene 24°C, 30°C, 34°C og 37°C.

Datainnhenting og analyser

Venstre ventrikkel trykk og volum og midlere arterietrykk ble digitalisert til 1kHz og opptak ble gjort ved hjelp av ADInstruments Chart DAQ programvare. Denne programvaren tillater at trykk og volum rådata kan avleses i diagrammer. I tillegg kan dataene vises i forhold til hverandre i sanntid i et online XY-diagram slik at trykk-volum-sløyfene kan overvåkes kontinuerlig. Interessante data kan, om ønskelig, lagres på harddisken. Råmaterialet ble analysert offline ved hjelp av MillarPVAN-programvare. Denne programvaren gir flere ulike hemodynamiske parametere som indekser for hjertets funksjon.

Statistiske analyser

Dataene presenteres som gjennomsnittsverdier +/- SEM. Videre statistiske analyser er ikke utført da dette er en pilotstudie med kun få forsøksdyr.

Resultater

Alle dyrene overlevde nedkjøling og oppvarming. Med unntak av enkelte ektopiske slag var det ingen tilfeller av arytmier under nedkjøling og oppvarming.

Vurdering av doserespons på nitroprussid(NP)

Ved normotermi ble det gjort hemodynamiske målinger ved infusjon av NP i doser fra 0,10µg/ml til 1,25µg/ml. (Figur 2) De laveste dosene på 0,1µg/ml og 0,2µg/ml ga ingen endring i hjerteminuttvolum, slagvolum eller LV dP/dt_{max} , samt en usikker lett reduksjon i midlere arterietrykk. Ved dose 0,4µg/ml sees en usikker lett økning i hjerteminuttvolum og slagvolum, ingen endring i LV dP/dt_{max} , og fortsatt en usikker reduksjon i midlere arterietrykk. Ved dose 0,6µg/ml sees økt hjerteminuttvolum og slagvolum, ingen endring i LV dP/dt_{max} , og en reduksjon av midlere arterietrykk. Ved dose 0,83µg/ml sees en fortsatt økning i hjerteminuttvolum og slagvolum, en reduksjon

i LV dp/dt_{max} , samt en ytterligere reduksjon av midlere arteriestrykk. Dose 1,25 μ g/ml ga en betydelig reduksjon i alle fire variabler. På grunn av redusert legemiddelmetabolisme ved hypotermi(25) ble det valgt å bruke en dose på 0,6 μ g/ml, og ikke 0,83 μ g/ml, videre i forsøkene.

Hemodynamisk respons på nedkjøling og revarming

Effekt av hypotermi alene

Hos kontrollgruppen som fikk fysiologisk saltvann viser de generelle hemodynamiske variabler (figur 3) at hjerteminuttvolum synker betydelig etter fire timer ved 15°C, og verdien reverseres ikke ved revarming. Posthypoterme verdier for hjerteminuttvolum er betydelig lavere enn prehypoterme. Midlere arteriestrykk synker betydelig ved nedkjøling til 32°C og ved lavere temperaturer enn 24°C sees et ytterligere fall. Ved revarming reverseres verdien gradvis, men verdien når ikke helt opp til prehypotermt nivå etter revarming til 37°C. Hjertefrekvens synker gradvis ved nedkjøling og øker gradvis igjen ved revarming til prehypotermt nivå. Systemvaskulær motstand (SVR) ser ut til å øke etter fire timer ved 15°C og er mulig forhøyet etter revarming til 37°C sammenlignet med før nedkjøling. Slagvolum er mulig økt ved 20°C sammenlignet med prehypotermt nivå, mens den synker til prehypotermt nivå etter fire timer ved 15°C. Ved revarming synker slagvolum ytterligere og posthypotermt slagvolum er betydelig lavere enn prehypotermt.

For variabler som beskriver systolisk funksjon (figur 4) ser vi at LV dp/dt_{max} forblir uendret ned til 28°C, mens den synker under 28°C. Etter fire timer ved 15°C er verdien på under 2000 mmHg/s. Verdien stiger igjen under revarming mot 32°C, før den igjen synker noe til temperaturen når 37°C. Ved 37°C er verdien betydelig redusert sammenlignet med baselineverdien før nedkjøling. Slagarbeid holder seg på samme nivå under nedkjøling til 20°C, men etter fire timer på 15°C faller den markant. Den lave verdien vedvarer opp til 32 °C, men faller ytterligere litt til temperaturen når 37°C. Endesystolisk volum (V_{es}) forblir uendret under både nedkjøling og revarming. Variabler som beskriver diastolisk funksjon (figur 5) viser at tau øker ved temperaturer under 30°C ved nedkjøling og synker igjen ved revarming og reverseres til prehypotermt nivå etter revarming. Endediastolisk trykk (P_{ed}) øker mellom 24 og 20°C

ved nedkjøling, men synker til litt under utgangsnivå etter fire timer ved 15°C. Ved revarming synker trykket og etter revarming er trykket lavere enn før nedkjøling.

Nitroprussid versus saltvann ved revarming

Nitroprussidgruppen får infusjoner med 0,6µg/ml nitroprussid under revarming ved 24, 30, 34 og 37°C. Derfor vil jeg i de neste avsnittene fokusere på likheter og forskjeller mellom de to gruppene fra og med 24°C ved revarming.

Generelle hemodynamiske variabler (figur 3) viser at ved revarming fra 24°C til 30°C er det ingen forskjell i hjerteminuttvolum i gruppen som fikk nitroprussid sammenlignet med gruppen som fikk saltvann. Når temperaturen stiger til over 30°C ser vi derimot en økning i hjerteminuttvolum i nitroprussidgruppen. Ved 24°C ser midlere arterietrykk ut til å være redusert hos gruppen som fikk nitroprussid. Ved videre revarming sees en noe usikker lavere verdi hos nitroprussidgruppen. Det er ingen forskjell i hjerterefrekvens i de to gruppene ved revarming fra 24 til 34 °C, men etter revarming til 37°C sees en mulig lavere verdi hos nitroprussidgruppen. Ved 24°C sees en lavere systemvaskulær motstand hos nitroprussidgruppen sammenlignet med saltvannsgruppen. Forskjellen ved videre revarming er noe usikker, men etter revarming til 37°C sees en betydelig lavere SVR hos nitroprussidgruppen sammenlignet med saltvannsgruppen. Fra 24 til 34°C ser det ikke ut til å være noen forskjell i slagvolum mellom de to gruppene, men etter revarming til 37°C ser det ut til å være markant høyere slagvolum hos nitroprussidgruppen.

For variabler som beskriver systolisk funksjon (figur 4) ser vi at venstre ventrikkel dP/dt_{max} er mulig noe redusert i gruppen som mottar nitroprussid sammenlignet med saltvannsgruppen under revarming fra 24°C og opp til 34°C, mens etter revarming sees ingen forskjell mellom de to gruppene. Slagarbeid er redusert under revarming i nitroprussidgruppen sammenlignet med saltvannsgruppen helt til 29°C, mens etter revarming sees økt slagarbeid i samme gruppe. Endesystolisk volum er likt i de to gruppene.

Variabler som beskriver diastolisk funksjon (figur 5) viser at tau, endediastolisk volum (V_{ed}), endediastolisk trykk og endesystolisk volum (V_{es}) ikke ser ut til å være forskjellig i de to gruppene hverken under eller etter revarming fra hypotermi.

Diskusjon

Dette er en pilotstudie med kun to dyr i gruppen som fikk nitroprussid og tre dyr i gruppen som fikk fysiologisk saltvann. Resultatene må tolkes i lys av dette.

Effekt av hypotermi alene

Det som tilsynelatende kan ligne en hjertesvikt, med betydelig redusert hjerteminuttvolum ved 15°C, kan forklares ved kroppens reduserte O_2 -behov under hypotermi. Under hypotermi senkes metabolismen og kroppens O_2 -behov går ned. (26) Som respons på dette synker hjertefrekvensen og følgelig hjerteminuttvolum. Etter revarming kan ikke lenger redusert hjerteminuttvolum forklares med redusert O_2 -behov. Dette må derimot forklares som en posthypoterm myokardiell dysfunksjon, noe som også er observert i mange studier tidligere. Mye kan tyde på at graden av dysfunksjon avhenger av dybden og varigheten av hypotermien. (27, 28)

Systemvaskulær motstand øker under hypotermi som et resultat av perifer vasokonstriksjon. Denne vasokonstriksjonen fører ikke til en økning i midlere arteriestrykk. Vi ser heller at midlere arteriestrykk (MAP) synker under hypotermi, noe som forklares ved at selv om systemvaskulær motstand (SVR) øker så synker hjerteminuttvolum (CO) desto mer. (Jmfør formelen $MAP = CO \times SVR$) (26)

Variablene som beskriver diastolisk funksjon (figur 5) viser at venstre ventrikkels diastoliske funksjon etter revarming fra hypotermi er uendret. Derimot tyder en reduksjon i variablene $LV \, dP/dt_{max}$, slagarbeid og endesystolisk trykk (ikke vist) på en posthypoterm systolisk dysfunksjon, noe som samsvarer med hva man har sett i tidligere studier. (29)

Nitroprussid versus saltvann ved revarming

Når vi sammenligner nitroprussidgruppen med gruppen som får fysiologisk saltvann ser vi at systemisk vaskulær motstand er betydelig redusert hos nitroprussidgruppen. Dette

kan tyde på at den vasodilaterende effekten av nitroprussid er bevart etter gjennomgått hypotermi og revarming. Vi ser en mulig reduksjon i midlere arterietrykk ved nitroprussidinfusjon, og samtidig en markant økning i slagvolum og hjerteminuttvolum. Det ser ut til at en reduksjon i afterload har en gunstig effekt på slagvolumet. Hjertefrekvens er noe redusert etter revarming til 37°C hos gruppen som mottar nitroprussid. Dette bygger opp under at det er slagvolumkomponenten av hjerteminuttvolum som øker. Det er først ved revarming til 32°C at vi begynner å se forskjell mellom de to gruppene. Det kan bety at nitroprussids effekt blir tydeligere etter hvert som den myokardielle dysfunksjonen progredierer.

Det er ingen forskjell på LV dp/dt_{max} mellom de to gruppene, altså er det liten grunn til å tro at nitroprussid påvirker hjertets inotropi. Gruppen som mottar nitroprussid har et markant økt slagarbeid, noe som uttrykker en bedret systolisk funksjon. Da det ikke er forskjell i inotropi kan sannsynligvis denne bedringen av systolisk funksjon tilskrives redusert afterload. Nitroprussid ser ikke ut til å påvirke diastolisk funksjon.

Noradrenalin versus nitroprussid

I klinikken måles sjeldent hjerteminuttvolum. Derimot bruker man blant annet blodtrykksmålinger som en av vitalparameterne til vurdering av klinisk status. På grunn av de fysiologiske endringene ved hypotermi og etter revarming er det imidlertid ikke sikkert at et blodtrykk innen normalområdet er det som er mest gunstig for pasienten. I noradrenalinstudien viste vi at noradrenalin brukt under hypotermi kan ha en uheldig effekt på hjerteminuttvolum og slagvolum ved revarming. Dersom målet blir å opprettholde pasientens blodtrykk innen normalområdet kan det tenkes at reduksjonen i hjerteminuttvolum kan bli så betydelig at den fører til nedsatt vevsperfusjon.

En viktig forskjell mellom de to studiene er lengden og varigheten av gjennomgått hypotermi. I noradrenalinforsøkene ble rottene nedkjølt til 28°C i to timer før revarming. I nitroprussidforsøkene ble rottene nedkjølt til 15°C i fire timer. I noradrenalinstudien der temperaturen var høyere og hypotermien av kortere varighet ser vi ikke samme grad av posthypoterm myokardiell dysfunksjon. Derimot utvikles det en tydelig posthypoterm svikt i nitroprussidforsøkene der hypotermien var dypere og av lenger varighet. Med noradrenalins negative effekt på blant annet hjerteminuttvolum

i disse forsøkene kan man forestille seg de ytterligere negative konsekvensene noradrenalin kunne hatt dersom hypotermien var dypere og varte lenger. En reduksjon i afterload ved hjelp av nitroprussid ser derimot ut til å ha en gunstig effekt med tanke på å bedre posthypoterm myokardiell dysfunksjon. Samtidig ser vi at effekten ikke er tilstrekkelig til å nå prehypoterme verdier for blant annet hjerteminuttvolum. Nitroprussid påvirker ikke LV dp/dt_{max} . Dette er et uttrykk for at nitroprussid ikke bedrer hjertets inotropi. Det er derfor nærliggende å tenke at nitroprussid i kombinasjon med et medikament med positiv inotropisk effekt ville være gunstig.

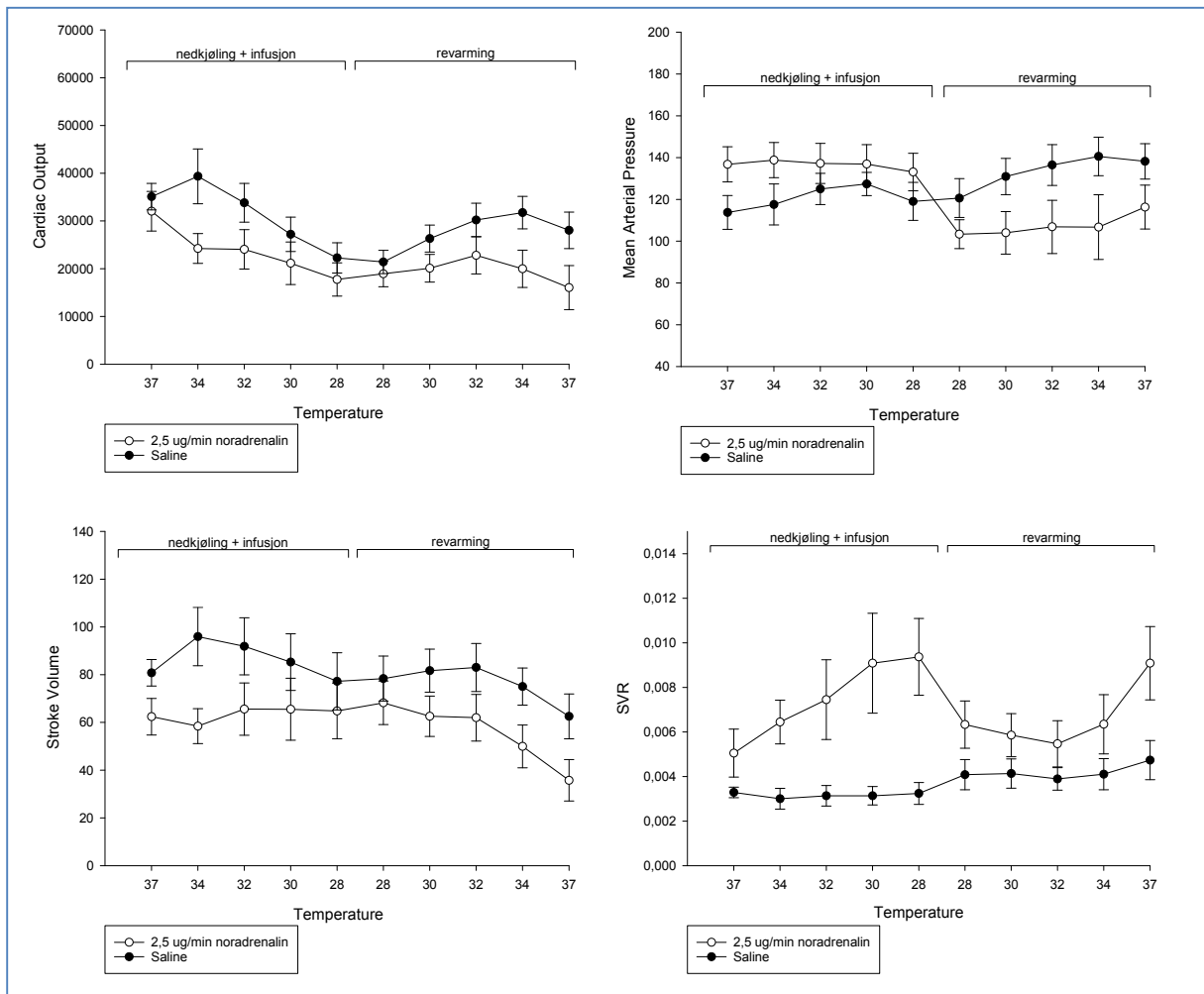
Denne gunstige effekten av reduksjon i afterload kan relateres til behandlingsstrategiene man bruker ved behandling av hjertesvikt. Vasodilatorer, slik som nitroprussid, er også brukt i behandling av akutt hjertesvikt, da først og fremst hos pasienter med samtidig hypertensjon. Men også andre medikamenter brukt ved behandling av hjertesvikt bidrar til reduksjon i afterload. Diuretika bidrar til redusert afterload ved å minke sirkulerende blodvolum. ACE-hemmere og angiotensinreseptorblokkere bidrar begge ved å hemme den vasokonstringerende effekten av angiotensin II. Hydralazine reduserer afterload ved dilatasjon av arterier.

(30)

Konklusjoner

Ut ifra disse dataene ser det ut til at man bør unngå bruk av noradrenalin under hypotermi, da dette har negative konsekvenser for hjertets funksjon etter revarming. Nitroprussid kan imidlertid tenkes å bedre posthypoterm myokardiell dysfunksjon, dog ikke tilstrekkelig til nå prehypoterme verdier. Nitroprussid i kombinasjon med et medikament som bedrer hjertets inotropi kan tenkes og være et gunstig behandlingsalternativ. For å bekrefte resultatene fra denne pilotstudien vil det være interessant å gjøre en fullverdig studie av nitroprussids farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper under hypoterme betingelser.

Figurer



Figur 1: Hjertermittelvolum (cardiac output), mildere arterietrykk (mean arterial pressure), slag volum (stroke volume), systemvaskulær motstand (SVR). Noradrenalininfusjon gitt ved nedkjøling.

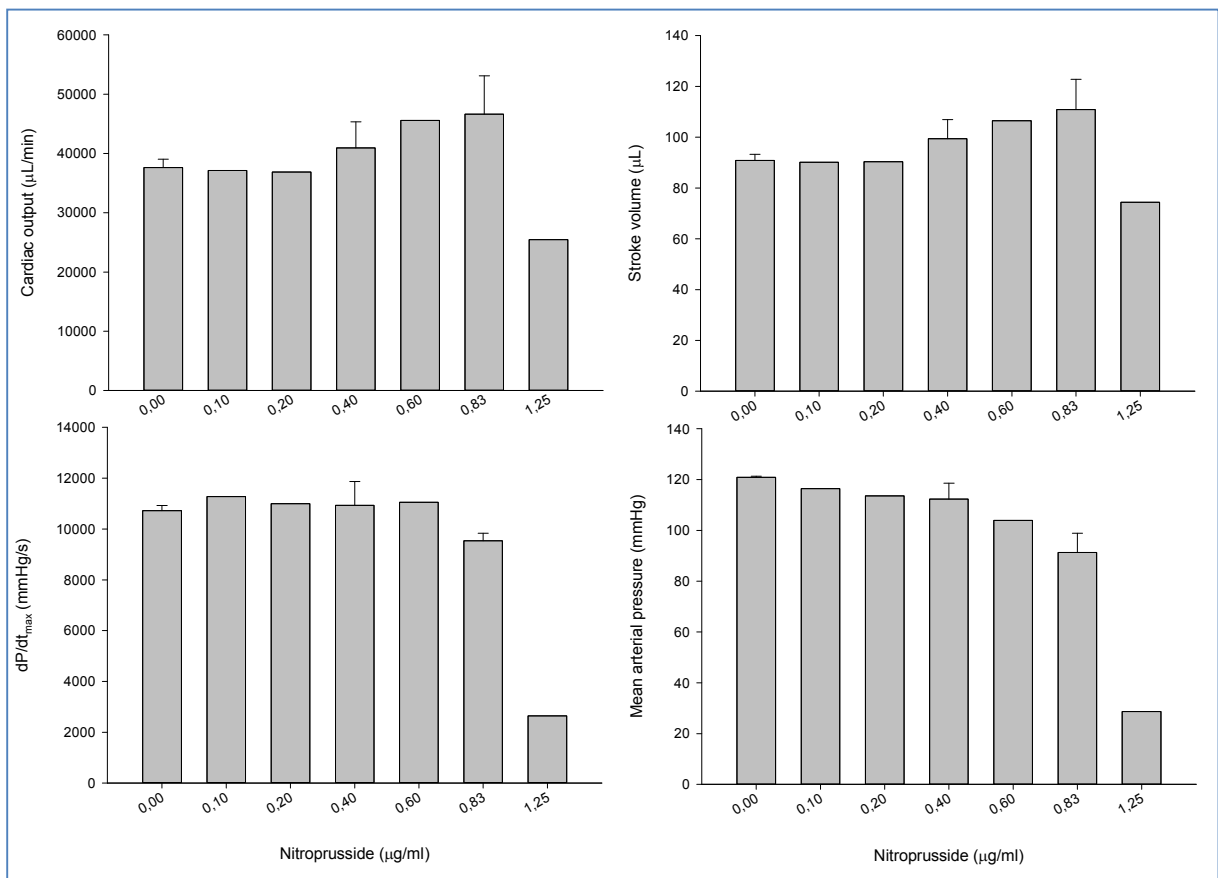
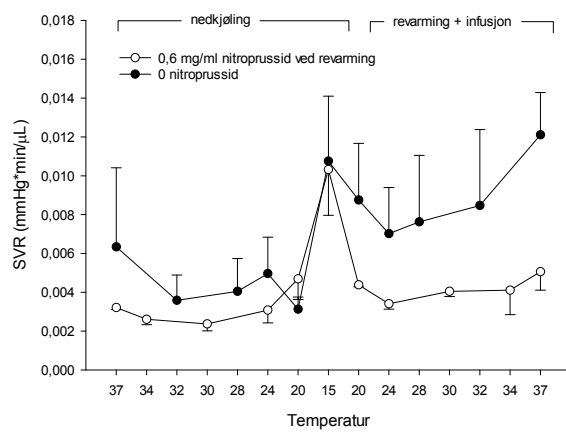
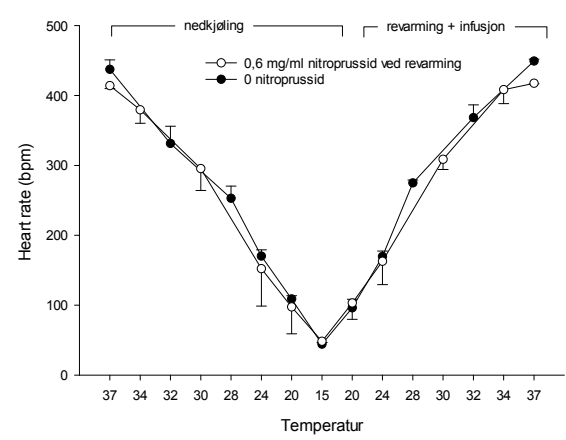
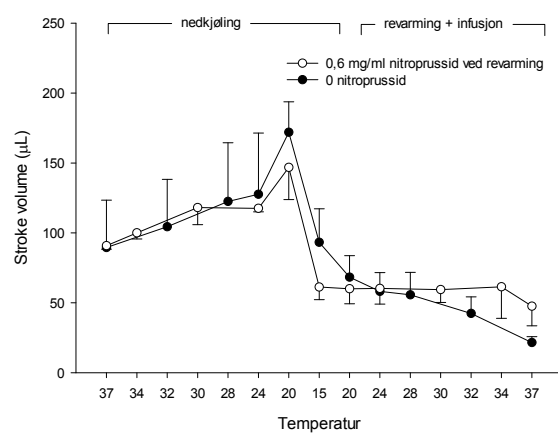
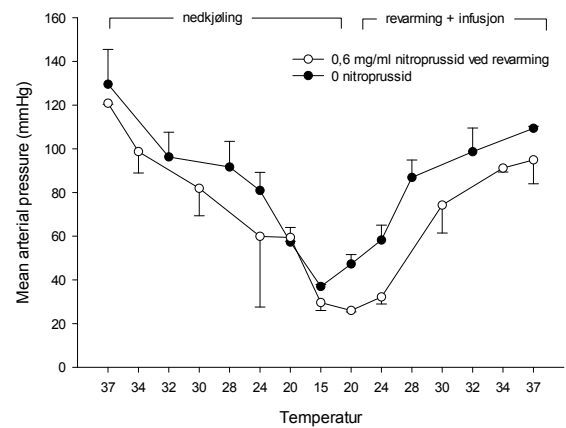
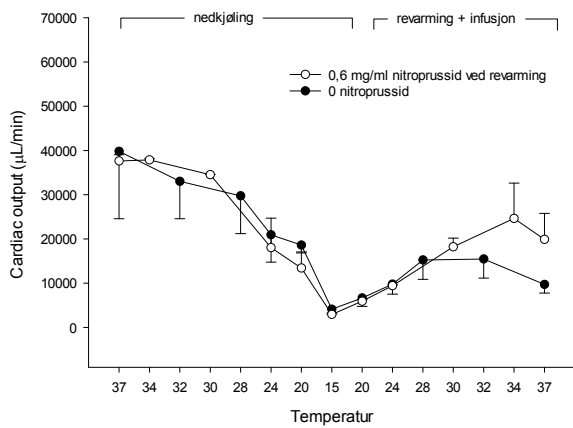
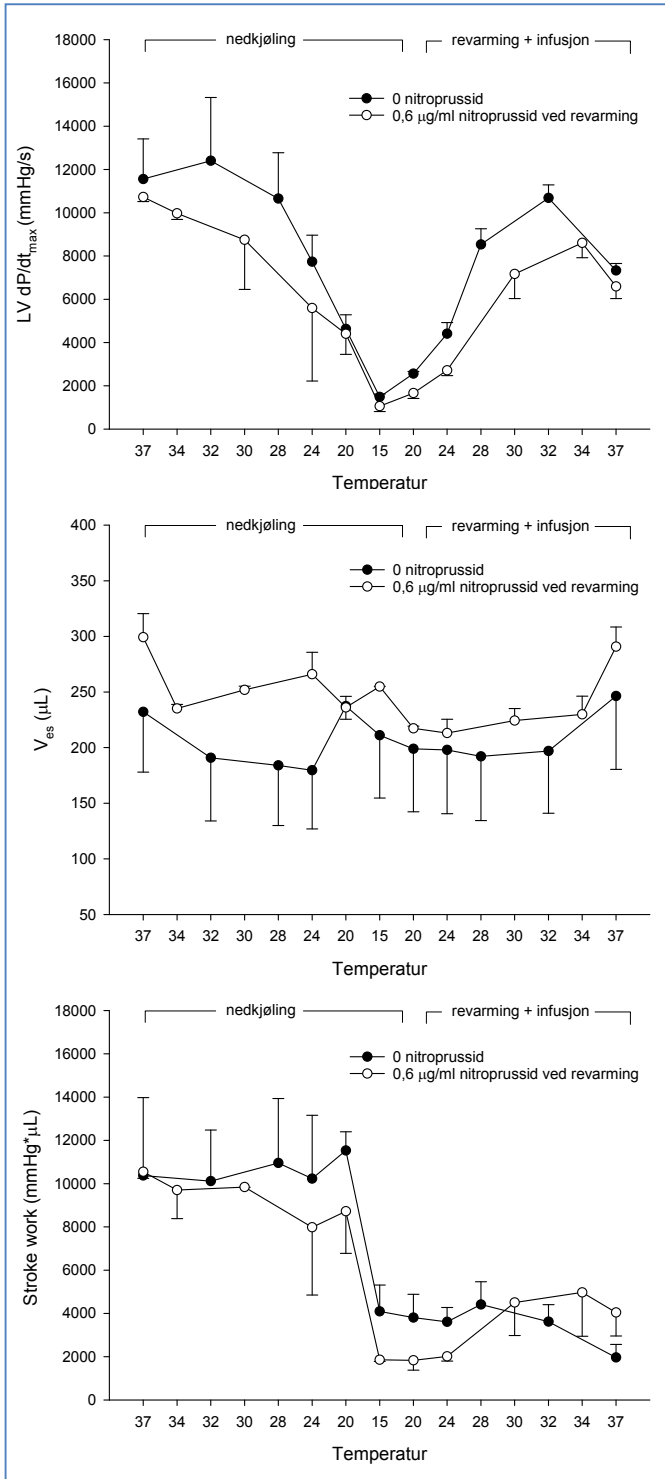


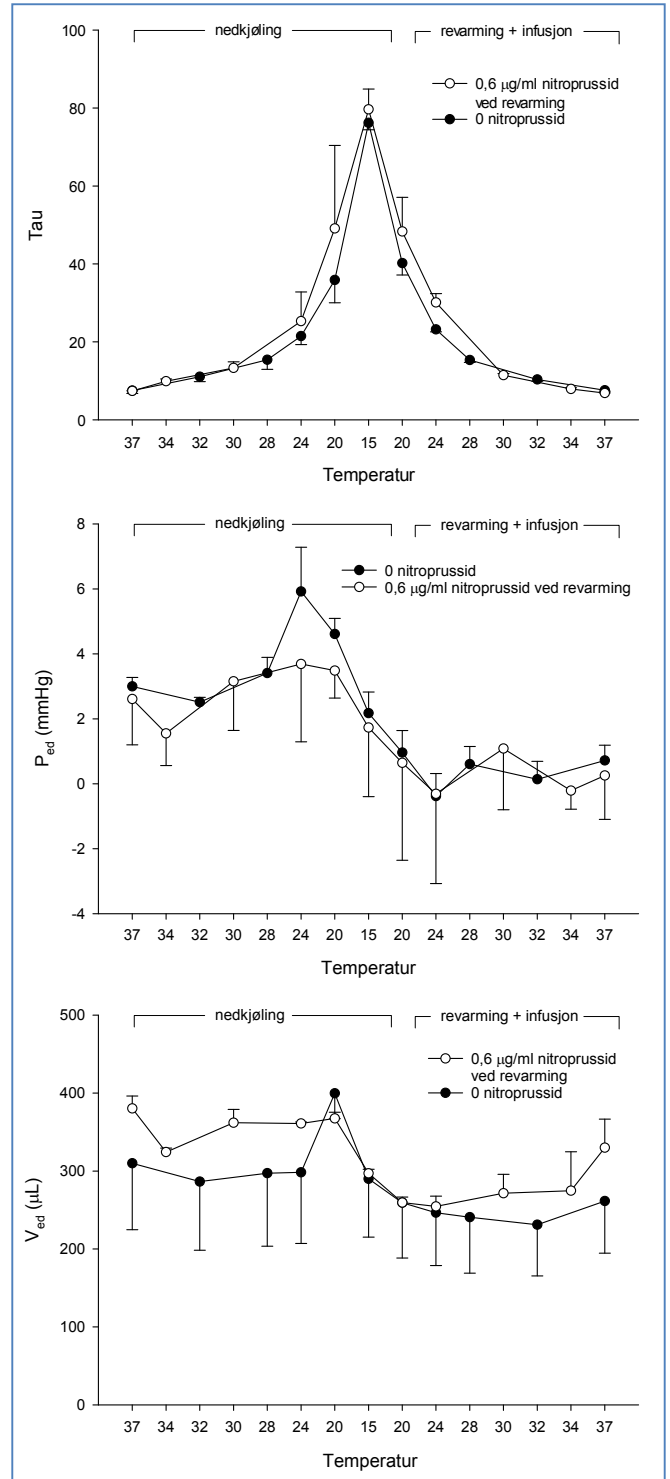
Figure 2: Dosevurdering



Figur 3: Generelle hemodynamiske variabler. Hjerteminuttvolum (cardiac output), midlere arterietrykk (mean arterial pressure), slagvolum (stroke volume), hjerterefreknens (heart rate), systemvaskulær motstand (SVR). Nitroprussid gitt under revarming.



Figur 4: Systolisk funksjon. Venstre ventrikkel dP/dt_{max}, endesyistolisk volum (V_{es}), slagarbeid (stroke work)



Figur 5: Diastolisk funksjon. Venstre ventrikkel diastolisk tidskonstant (tau), endedyistolisk trykk (P_{ed}), endedyistolisk volum (V_{ed})

Referanser

1. Walters JH, Morley PT, Nolan JP. The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: a systematic review. *Resuscitation*. 2011;82(5):508-16.
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(8):557-63.
3. Nikolov NM, Cunningham AJ. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome After Cardiac Arrest. *Survey of Anesthesiology*. 2003;47(4):219-20.
4. Wong K. Physiology and pharmacology of hypothermia. *Western Journal of Medicine*. 1983;138(2):227.
5. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *The Lancet*. 371(9628):1955-69.
6. Group W, Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, Hickey RW, Force MotALST, et al. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2003;108(1):118-21.
7. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinical Implications: Part 2. *Circulation*. 2001;104(25):3158-67.
8. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66(6):1146-9.
9. Kondratiev TV, Flemming K, Myhre ESP, Sovershaev MA, Tveita T. Is oxygen supply a limiting factor for survival during rewarming from profound hypothermia? 2006-07-01 00:00:00. H441-H50 p.
10. Worthley L, Connolly E. Induced and accidental hypothermia. 2000.
11. Vassal T, Benoit-Gonin B, Carrat F, Guidet B, Maury E, Offenstadt G. Severe accidental hypothermia treated in an ICU: prognosis and outcome. *CHEST Journal*. 2001;120(6):1998-2003.
12. Kirkpatrick AW, Chun R, Brown R, Simons RK. Hypothermia and the trauma patient. *Canadian journal of surgery*. 1999;42(5):333.
13. Wittmers Jr LE. Pathophysiology of cold exposure. *Minnesota medicine*. 2001;84(11):30-6.
14. Rankin AC, Rae AP. Cardiac arrhythmias during rewarming of patients with accidental hypothermia. *BMJ*. 1984;289(6449):874-7.
15. Brown DJA, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental Hypothermia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(20):1930-8.
16. Ruttman E, Weissenbacher A, Ulmer H, Müller L, Höfer D, Kilo J, et al. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation-assisted support provides improved survival in hypothermic patients with cardiocirculatory arrest. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2007;134(3):594-600.
17. Tveita T, Sieck GC. The physiologic responses to epinephrine during cooling and after rewarming in vivo. *Critical Care*. 2011;15(5):R225.
18. Tveita T, Sieck GC. Effects of milrinone on left ventricular cardiac function during cooling in an intact animal model. *Cryobiology*. 2012;65(1):27-32.
19. Hollenberg S, Ahrens T, Astiz M, Chalfin D, Dasta J, Heard S, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Critical Care Medicine*. 1999;27(3):639-60.

20. UpToDate. Use of vasopressors and inotropes 2014 [cited 2015 30 May].
21. Baker WL. Pharmacology and Therapeutic Hypothermia. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: Springer; 2012. p. 87-99.
22. Friederich JA, Butterworth JF. Sodium Nitroprusside: Twenty Years and Counting. *Anesthesia & Analgesia*. 1995;81(1):152-62.
23. Moore RA, Geller EA, Gallagher JD, Clark DL. Effect of hypothermic cardiopulmonary bypass on nitroprusside metabolism. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1985;37(6):680-3.
24. Katz AM. Physiology of the heart. 5th ed. ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins Health: Philadelphia, PA; 2011.
25. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Critical care medicine*. 2007;35(9):2196-204.
26. Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia2002 2002-12-01 00:00:00. 775-85 p.
27. Tveita T, Skandfer M, Refsum H, Ytrehus K. Experimental hypothermia and rewarming: changes in mechanical function and metabolism of rat hearts1996 1996-01-01 00:00:00. 291-7 p.
28. Tveita T. Rewarming from hypothermia. Newer aspects on the pathophysiology of rewarming shock. *Int J Circumpolar Health*. 2000;59(3-4):260-6.
29. Tveita T, Ytrehus K, Myhre ESP, Hevrøy O. Left ventricular dysfunction following rewarming from experimental hypothermia1998 1998-12-01 00:00:00. 2135-9 p.
30. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European journal of heart failure*. 2012;14(8):803-69.