

FFI RAPPORT

KONTROLLERT MILD/MODERAT HYPOTERMI VED BLØDNINGSSJOKK

GUNDERSEN Yngvar, VAAGENES Per, PHARO Anne,
VALØ Elisabeth Try

FFI/RAPPORT-2000/05069

FFIBM/758/149

Godkjent
Kjeller 11 oktober 2000

Bjørn Arne Johnsen
Forskningsjef

**KONTROLLERT MILD/MODERAT HYPOTERMI
VED BLØDNINGSSJOKK**

GUNDERSEN Yngvar, VAAGENES Per, PHARO Anne,
VALØ Elisabeth Try

FFI/RAPPORT-2000/05069

FORSVARETS FORSKNINGSINSTITUTT
Norwegian Defence Research Establishment
Postboks 25, 2027 Kjeller, Norge

1) PUBL/REPORT NUMBER FFI/RAPPORT-2000/05069 1a) PROJECT REFERENCE FFIBM/758/149	2) SECURITY CLASSIFICATION UNCLASSIFIED 2a) DECLASSIFICATION/DOWNGRADING SCHEDULE -	3) NUMBER OF PAGES 14		
4) TITLE KONTROLLERT MILD/MODERAT HYPOTERMI VED BLØDNINGSSJOKK Controlled mild/moderate hypothermia in haemorrhagic shock				
5) NAMES OF AUTHOR(S) IN FULL (surname first) GUNDERSEN Yngvar, VAAGENES Per, PHARO Anne, VALØ Elisabeth Try				
6) DISTRIBUTION STATEMENT Approved for public release. Distribution unlimited. (Offentlig tilgjengelig)				
7) INDEXING TERMS IN ENGLISH: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> a) <u>Hypothermia</u> b) <u>Haemorrhagic shock</u> c) <u>Inflammation</u> d) <u>Cytokines</u> e) <u>Oxygen free radicals</u> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IN NORWEGIAN: a) <u>Hypotermi</u> b) <u>Blødningssjokk</u> c) <u>Systemisk inflammasjon</u> d) <u>Cytokiner</u> e) <u>Frie oksygenradikaler</u> </td> </tr> </table>			a) <u>Hypothermia</u> b) <u>Haemorrhagic shock</u> c) <u>Inflammation</u> d) <u>Cytokines</u> e) <u>Oxygen free radicals</u>	IN NORWEGIAN: a) <u>Hypotermi</u> b) <u>Blødningssjokk</u> c) <u>Systemisk inflammasjon</u> d) <u>Cytokiner</u> e) <u>Frie oksygenradikaler</u>
a) <u>Hypothermia</u> b) <u>Haemorrhagic shock</u> c) <u>Inflammation</u> d) <u>Cytokines</u> e) <u>Oxygen free radicals</u>	IN NORWEGIAN: a) <u>Hypotermi</u> b) <u>Blødningssjokk</u> c) <u>Systemisk inflammasjon</u> d) <u>Cytokiner</u> e) <u>Frie oksygenradikaler</u>			
THESAURUS REFERENCE:				
8) ABSTRACT <p>In a rat model of controlled haemorrhagic shock we have investigated the effects of therapeutic mild/moderate hypothermia on the early inflammatory response and organ function. In two groups of animals (n=13 in each group) volume-controlled haemorrhage was induced by a steady-state withdrawal of 2,5 ml/100 g body weight (plus 1 ml) from an arterial line over 10 minutes. The animals of the hypothermic group were simultaneously cooled to a temperature of 32.5-33.0 degrees C. After an observation period of 75 minutes 2/3 of the shed blood was reinjected. After resuscitation the animals were observed for two hours. As measured by the proximal cytokines TNF and IL-6, as well as the level of reactive oxygen species in peritoneal macrophages, hypothermia blunted the early inflammatory response. Based on parameters of liver and kidney function an organ-protective effect was observed. We conclude that hypothermia reduces the early cell-damaging consequences of haemorrhagic shock, partly due to its impact on the initial inflammatory response.</p>				
9) DATE 11 October 2000	AUTHORIZED BY This page only Bjørn Arne Johnsen	POSITION Director of Research		

ISBN-82-464-0465-2

UNCLASSIFIED

SECURITY CLASSIFICATION OF THIS PAGE
 (when data entered)

Innhold		Side
1	INNLEDNING	5
2	METODER	6
2.1	Dyremodell	6
2.2	Operativ prosedyre	6
2.3	Eksperimentell prosedyre	6
2.4	Prøvetaking	7
2.5	Statistisk analyse	7
3	RESULTATER	7
3.1	Klinikk og overlevelse	7
3.2	Hemodynamiske variabler	8
3.3	Proinflammatoriske cytokiner	8
3.4	Effektorsubstanser	9
3.5	Organskade	10
4	DISKUSJON	10
4.1	Inflammatorisk respons	10
4.2	Frie oksygenradikaler	11
4.3	Organskader	11
4.4	Forholdet mellom eksperimentelle og kliniske studier	11
4.5	Oppsummering	12
5	Referanser	12
	Fordelingsliste	13

KONTROLLERT MILD/MODERAT HYPOTERMI VED BLØDNINGSSJOKK

1 INNLEDNING

Hypotermi har vært brukt til å behandle traumer og blødninger siden lenge før vår tidsregning. I Homers Iliaden behandler Patroklos stikkskader med kalde omslag, og Hippocrates anbefalte pakninger av snø og is for å redusere blødning. Napoleons sjefskirurg, baron Larrey, bemerket under felttoget i 1812 at sårede soldater som ble pleiet nær en varmekilde, bukket raskere under enn dem som befant seg lengre bort. Ved hodeskader ble det tidlig anbefalt å senke temperaturen i hodet for å minske hjerneskaden. I et oppslag i VG fra 21/8-00 meldes det at 500 slagpasienter ved ulike sykehus i Norden skal delta i et forsøk med terapeutisk nedkjøling av kroppstemperaturen til 35°C.

Lokal nedkjøling er den absolutt vanligste form for terapeutisk bruk av hypotermi. Det er en enkel og ufarlig metode som nesten uten forkunnskaper kan benyttes av nær sagt hvem som helst. Ved idrettsskader er metoden i utstrakt bruk. I det følgende vil vi imidlertid ikke komme nærmere inn på denne anvendelsesformen, men konsentrere oss om behandlingsmessige konsekvenser av en generell nedsettelse av kroppstemperaturen.

Hypotermi kan klassifiseres ut fra størrelsen på temperaturfallet. På grunnlag av fysiologiske responser vil vanligvis en kjernetemperatur mellom 32-35 °C defineres som mild, 28-32 °C som moderat og <28 °C som dyp. En annen hyppig anvendt klassifisering (særlig hos traumepasienter) definerer normotermi >36°C, mild hypotermi 34-36 °C, moderat hypotermi 32-34 °C og alvorlig hypotermi <32 °C. Det er også viktig å skille mellom ukontrollert (spontan, aksidentell) og kontrollert (terapeutisk) hypotermi.

Fall i kroppstemperaturen hos en våken pasient med stort blodtap kan ha flere uheldige virkninger. For det første er det meget ubehagelig og må derfor oppfattes som et tilleggstraume. Dessuten vil kroppen automatisk forsøke å gjenopprette normal temperatur ved å sette igang en ukontrollerbar muskelskjelving for å øke varmeproduksjonen. Dette er svært oksygenkrevende, noe som er ekstra uheldig i en situasjon med redusert blodvolum, nedsatt hjerteminuttvolum og ofte marginalt tilbud av oksygen til vevene. Ubalansen mellom tilbud og behov fører til hypoksi og acidose, med økende fare for at kroppens kaskadesystemer skal bli overaktivert. I så fall kan en hypoksisk celledskade forverres alvorlig. Hvis prosessen får fortsette uhemmet, vil sentrale organfunksjoner raskt bli skadelidende og situasjonen livstruende. Cellene er spesielt sårbare i reperfusjonsfasen, og en vellykket væskebehandling med gjenoppretting av et normalt sirkulerende blodvolum er derfor ingen garanti for at det endelige utfallet blir positivt. Et annet problem knyttet til hypotermi, er faren for å forverre en ukontrollert blødning. Blødningstiden forlenges når temperaturen faller under ca. 34 °C. Ved lavere temperaturer vil det være en flytende overgang ned til det nivået der den kliniske effekten blir synbar, men uttalt hypotermi vil kunne forverre en ukontrollert blødning i vesentlig grad og også komplisere nødvendige akutte kirurgiske inngrep.

I forbindelse med større skader er det vanlig at kroppstemperaturen faller noe, også om ulykken forekommer utenom vintersesongen. Det er gjort en rekke kliniske studier for å fastslå effektene av slik aksidentell hypotermi. De fleste viser en sammenheng mellom hypotermi og dødelighet, og hypotermi blir ofte ansett som en uavhengig risikofaktor hos traumepasienter. Både

nasjonale og internasjonale retningslinjer for traumebehandling har tatt utgangspunkt i disse resultatene og tilrår nokså reservasjonsløst rask og aggressiv oppvarming.

Likevel har enkelte satt spørsmålsteget ved disse anbefalingene. Spesielt har resultater fra kontrollerte dyreforsøk, som nesten alle konkluderer stikk i strid med de kliniske studiene, bidratt til denne skepsisen. Ettersom bivirkningene ved hypotermi i stor utstrekning er avhengig av det absolutte temperaturfallet, er det naturlig at en i særlig grad har konsentrert seg om det behandlingsmessige potensialet som ligger i de milde formene. Ved å innskrenke temperaturfallet til 4-5 °C kan en håpe å beholde mange av de positive effektene uten samtidig å påføre pasientene alvorlige bivirkninger.

Ved FFIBM har vi utviklet en rottemodell for å studere disse spørsmålene nærmere. Vi har i denne omgang vært spesielt interessert i å undersøke hvordan mild/moderat hypotermi påvirker aktiveringen av kroppens inflammatoriske kaskadesystemer, med de følger det måtte ha for den akutte påvirkning av organfunksjon og overlevelse. Vi ønsker med denne rapporten å presentere noen foreløpige resultater fra studien.

2 METODER

2.1 Dyremodell

Studien er godkjent av det lokale Forsøksdyrutvalget. Til de aktuelle eksperimentene ble det i alt brukt 26 mannlige Sprague-Dawley-rotter med vekt mellom 314 og 492g. Vi har tidligere brukt Wistar-rotter (Se FFI-rapport 2000/05070), men har i denne studien gått over til Sprague-Dawley. Overgangen skyldes først og fremst at denne typen er vanligst brukt i tilsvarende internasjonale undersøkelser, men vi har også funnet Sprague-Dawley-rottene lettere å håndtere. Rottene ble tatt inn på dyrestallen minst én uke i forveien. De hadde hele tiden fri tilgang til mat og vann, og alle forsøk ble gjort i full narkose. Mens dyrene oppholdt seg i transportbur, ble narkosen innledet med en blanding av gassene isofluran, lystgass og oksygen. Deretter ble rottene overført til operasjonsbordet og tilkoplede ansiktsmaske. Gjennom hele resten av forsøket fikk dyrene tilført narkosegasser gjennom spontanventilasjon på maske. Hjerterytme og temperatur ble kontinuerlig overvåket med treavlednings EKG og rektal termometerprobe. Alle rottene ble barbert i lyskene. De som skulle nedkjøles, ble også barbert på abdomen.

2.2 Operativ prosedyre

Med tillegg av lokalbedøvelse ble det lagt et snitt i den ene lysken, lyskekarene ble fripreparert og femoralarterien kateterisert med en Viggo venflon 0,8. Denne ble brukt til blodprøvetagning og kontinuerlig overvåking av arterielt blodtrykk. Såret ble lukket så snart venflonen var på plass.

2.3 Eksperimentell prosedyre

Rottene ble tilfeldig inndelt i to like store grupper (normotermie, n=13 og hypotermie, n=13). Bortsett fra temperaturen fikk alle identisk behandling. For å unngå dag-til-dag-variasjoner på måleinstrumentene ble alle eksperimenter gjort parvis. Volumkontrollert blødningssjokk ble induisert ved å trekke blod fra venflonen tilsvarende 2,5 ml/100 g kroppsvekt (pluss 1 ml til blodprøve) i løpet av 10 minutter. Dette tilsvarer noe i overkant av en tredel av det totale blodvolumet. Blodet ble oppbevart ved romtemperatur i 2 milliliters sprøyter tilsatt Heparin 7,5 IE/ml. I den hypotermie gruppa ble det samtidig med blødningen startet nedkjøling til 32,5-33,0 °C ved å spraye alkohol på den barberte abdomen. Normotermie (37,5-38 °C) hos de resterende dyrene ble opprettholdt med varmelampe. Etter en observasjonsperiode på 75 minutter etter

innledning av blødningssjokket ble 2/3 av blodet retransfundert i løpet av 10 minutter. Dyrene ble deretter observert i ytterligere 100 minutter (Fig. 1). Forsøkene ble avsluttet ved at blod ble trukket ut fra venflonen inntil hjerrestans. Det ble under forsøkene ikke gitt væskebehandling ut over nødvendig gjennomskylling av kateteret, i alt omkring 0,5 ml/100 g kroppsvekt/time.

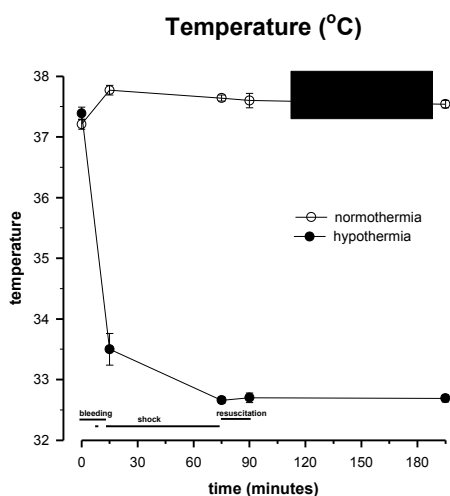


Fig. 1: Temperatur og forsøksoppsett

2.4 Prøvetaking

Blodprøver ble tatt på fem ulike tidspunkter: 1. Umiddelbart før induksjon av blødningssjokk. 2. 15 minutter etter induksjon av blødningssjokk. 3. Umiddelbart før retransfusjon. 4. 15 minutter etter påbegynt retransfusjon. 5. Ved forsøkets slutt.

Ved avslutning ble det gjort minilaparotomi på alle dyrene. Peritoneum ble vasket med 30 ml saltvann, og peritoneale makrofager oppsamlet. Disse ble umiddelbart preparert og undersøkt i luminometer på kjemiluminiscens for å få et mål på produksjonen av frie oksygenradikaler.

2.5 Statistisk analyse

Resultatene er angitt som middelveier \pm standardfeil. Parret t-test er brukt for å vurdere forskjeller i og mellom gruppene. En p-verdi mindre enn 0,05 er ansett som statistisk signifikant.

3 RESULTATER

3.1 Klinikk og overlevelse

Ved generell klinisk observasjon var de hypoterme dyrene gjennomgående mer stabile enn sine normoterme kontroller. To av rottene i den normoterme gruppa døde i retransfusjonsfasen, ytterligere to var helt marginale ved forsøksslutt og fikk hjerrestans etter uttak av mindre enn 2 ml blod. Forskjellene er ikke statistisk signifikante, men hadde kanskje blitt det hvis vi hadde brukt større grupper eller forlenget observasjonstiden.

3.2 Hemodynamiske variabler

Den kontrollerte blødningen førte til et ganske parallelt fall i hematokrit hos begge grupper. Fra verdier rundt 42 sank hematokrit til rundt 31, og verdiene holdt seg også svært nær hverandre i sjokkfasen. Etter retransfusjon la de normotermene dyrene seg noe høyere ($42,6 \pm 1,5$ mot $38,4 \pm 1,0$, $p < 0,05$). (Fig. 2). De normotermene dyrene hadde mindre evne til å opprettholde arterielt blodtrykk. Fra et nærmest identisk utgangspunkt var trykket umiddelbart etter blødningen henholdsvis 67 ± 6 og 88 ± 8 mm Hg ($p < 0,05$). Det tok seg noe opp under sjokkfasen, men forskjellen mellom gruppene forandret seg lite (83 ± 4 sammenlignet med 103 ± 4 mm Hg, $p < 0,05$). Etter retransfusjon var forskjellene ikke signifikante (Fig. 3). Hjerterefrekvensen var alt 15 minutter etter induksjon av sjokk signifikant høyere hos de normotermene rottene (322 ± 19 mot 283 ± 15), og denne forskjellen holdt seg gjennom hele resten av forsøket (Fig. 4).

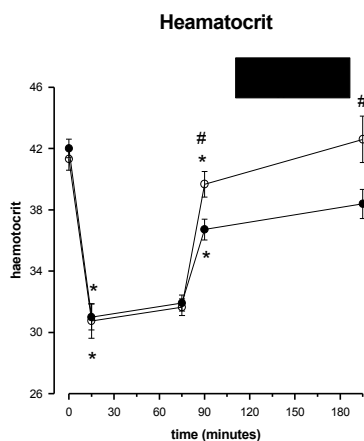


Fig. 2: Hematokritverdier. * $p < 0,05$ vs. foregående måling. # $p < 0,05$ vs. kontroller

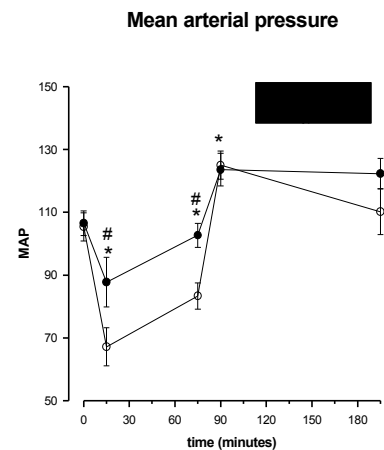


Fig. 3: Middelararteretrykk. * $p < 0,05$ vs. foregående måling. # $p < 0,05$ vs. kontroller

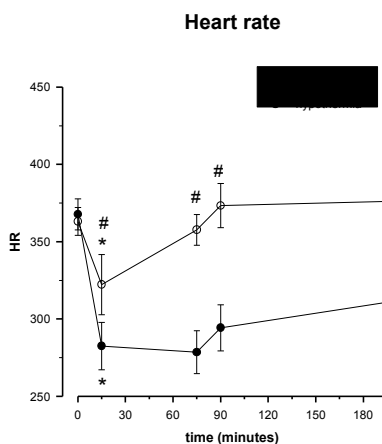


Fig. 4: Hjerterefrekvens. * $p < 0,05$ vs. foregående måling. # $p < 0,05$ vs. kontroller

3.3 Proinflammatoriske cytokiner

Blødningssjokk er en betydelig påkjenning for organismen og vil vanligvis føre til at kroppens inflammatoriske kaskadesystemer blir aktivert i større eller mindre grad. For sterk aktivering er en vesentlig årsak til tidlig organsvikt og død, selv etter en tilsynelatende vellykket behandling. Cytokinene TNF α og IL-6 fungerer som tidlige kommunikasjonsmolekyler, og syntesen av disse vil være avgjørende for styrken på den initiale inflammatoriske responsen. Hypotermi

dempet produksjonen av både TNF α og IL-6, og verdiene var henholdsvis 1155 ± 178 vs. 792 ± 148 pg/ml for IL-6 (NS) og 152 ± 34 vs. 85 ± 28 pg/ml for TNF α ($p < 0,05$). (Fig. 5 og 6).

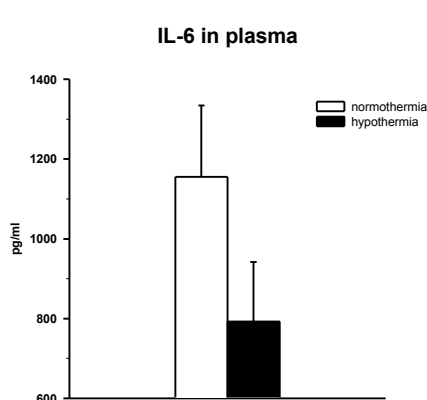


Fig. 5: IL-6 i plasma ved forsøkslutt (195 minutter etter påbegynt blødning) (NS)

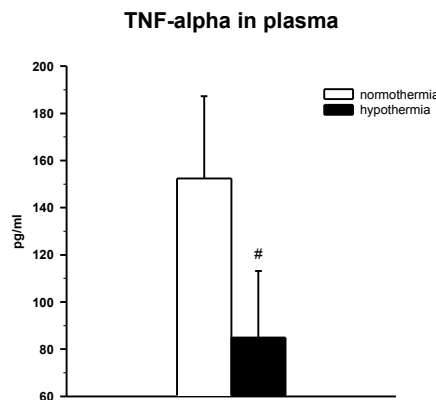


Fig. 6: TNF α i plasma ved forsøkslutt (195 minutter etter påbegynt blødning). # $p < 0,05$ mellom gruppene.

3.4 Effektorsubstanser

Når det skjer forandringer i det ytre miljø slik som f.eks. ved et blødningssjokk, må cellene raskt kunne tilpasse seg sine nye betingelser. Tidlige proinflammatoriske cytokiner som TNF α og IL-6 er sentrale i denne prosessen ved at de i løpet av kort tid kan kommunisere disse forandringene til hele cellepopulasjonen. Én følge er at cellene blir aktivert til produksjon av effektormolekyler som har som hovedoppgave å uskadeliggjøre og fjerne eventuelle kroppsfremmede substanser, f.eks. toksiner fra mikroorganismer. I det kompliserte samspillet mellom flere forskjellige celletyper og et stort antall molekyler spiller frie oksygenradikaler en viktig rolle. Dessverre er evnen til å skille mellom eget og fremmed vev beskjeden, og de har derfor et stort potensiale til å påføre organismen betydelige skader. Ved hjelp av kjemoluminiscens har vi målt produksjonen av frie oksygenradikaler. Det ble brukt flere forskjellige aktivatorer, og med unntak av kombinasjonen lucigenin/fMLP viste alle en signifikant reduksjon av frie oksygenradikaler ved mild hypotermi (Fig 7).

Chemiluminescence in peritoneal macrophages

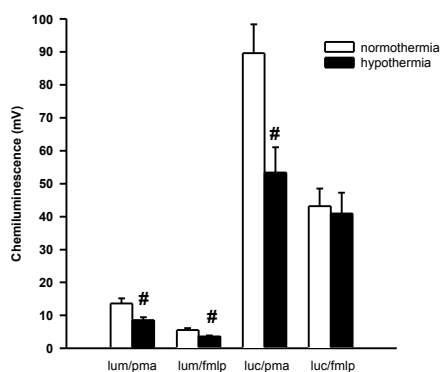


Fig. 7: Kjemoluminiscens i peritoneale makrofager som mål på produksjonen av frie oksygenradikaler ved forsøkslutt. Det er brukt flere ulike stimulatorer, men tendensen er den samme. # $p < 0,01$ mellom gruppene

3.5 Organskade

Alle organer ble makroskopisk inspisert etter at forsøket var avsluttet, og gjennomgående var skadene mer uttalte hos de normotermene dyrene. Dette ga seg også utslag på verdien av flere plasmamarkører for organskade. ASAT og ALAT er intracellulære enzymer som begge kan brukes som mål på levercelleskade. Blodverdiene for de normotermene sammenlignet med de hypotermene rottene var for ASAT 1409 ± 623 mot 260 ± 60 IE/l ($p < 0,01$) og for ALAT 686 ± 358 mot 174 ± 29 IE/l (NS). Kreatinin ble brukt som mål på nyreskade, og de tilsvarende verdiene var her: $147 \pm 18,4$ mot $92,9 \pm 7,9$ $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$). (Fig. 8). Det var ingen sikre forskjeller i lungefunksjon vurdert ut fra oksygeninnholdet i arterielt blod. De normotermene kontrollene ble i gjennomsnitt noe surere enn rottene i den hypotermene gruppa (Base excess $-10,8 \pm 2,9$ mot $-8,3 \pm 1,4$), og tilsvarende forskjeller oppstod også i laktatverdiene ($6,8 \pm 0,8$ mot $4,8 \pm 0,7$ mmol/l). Ingen av disse forskjellene var statistisk signifikante.

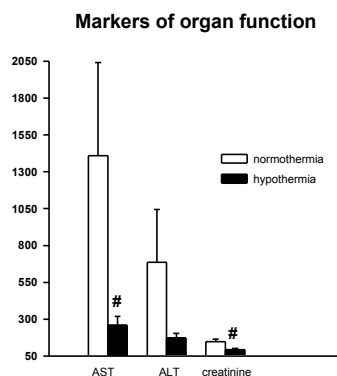


Fig. 8: Verdier av de intracellulære enzymene ASAT og ALAT som mål på levercelleskade. Kreatinin er brukt som mål på nyreskade. # $p < 0,01$ mellom gruppene

4 DISKUSJON

Studien viser at terapeutisk mild/moderat hypotermi ($32,5-33$ °C) i denne rottemodellen med kontrollert blødningssjokk hemmer produksjonen av de tidlige proinflammatoriske cytokinene $\text{TNF}\alpha$ ($p < 0,05$) og IL-6 (NS), reduserer produksjonen av frie oksygenradikaler fra peritoneale makrofager ($p < 0,01$), beskytter organfunksjonen og ser ut til å øke dyrenes evne til å overleve de første fasene av blødningssjokket. Uten å nå statistisk signifikans tenderer også andre parametre i samme retning, bl.a. ble de hypotermene rottene mindre sure og hadde lavere laktatnivåer. To av de normotermene rottene døde, noe som gjør at tallmaterialet sannsynligvis undervurderer de akutte organbeskyttende effektene av hypotermi ved denne tilstanden. Resultatene underbygger resultater fra eksperimentelle studier på dette området ved andre sentra.

4.1 Inflammatorisk respons

En viktig del av kommunikasjonen mellom kroppens celler, både lokalt og systemisk, foregår ved hjelp av cytokiner. Hva enten organismen blir utsatt for en overveldende infeksjon eller et blødningssjokk, er reaksjonen på cellenivå påfallende lik. Hvis det ytre stimulus er sterkt nok, øker syntesen av proinflammatoriske molekyler dramatisk, med tilsvarende dramatiske forandringer i det molekylære miljøet cellene vanligvis eksisterer i. Overaktivering av proinflammatoriske cytokiner fører til en akutt hyperinflammatorisk tilstand med stort celledoksisk potensiale. I situasjoner der en slik utvikling er forventet, f.eks. ved blødningssjokk, skulle det teoretisk være mye å tjene på å dempe denne responsen. Studien viser at mild/moderat hypotermi kan være en brukbar metode i så henseende. For å legge seg

mest mulig opp til virkelighetens verden ble avkjølingen startet samtidig med blødningen. Spesielt TNF opptrer svært tidlig i cytokinkaskaden; enkelte opererer med økte verdier så tidlig som 10 minutter etter blødningsstimulus. Effekten av nedkjøling er derfor sannsynligvis størst i de første fasene av et sjokk, men en kan ikke se bort fra at det kan være noe å hente også etter flere timer. Spesielt gjelder dette når blødningen er kombinert med store bløtdelsskader, som ser ut til å forlenge produksjonen av TNF. Forløpet etter et blødningssjokk blir ikke sjelden komplisert av behandlingsresistent sepsis, multiorgansvikt og til slutt død. Det har vært spekulert på mekanismene bak en slik utvikling, bl.a. er overproduksjon av antiinflammatoriske cytokiner trukket fram som en hovedårsak til denne kompensatoriske immunosuppressive tilstanden. Det er ikke klarlagt om en ved å dempe den initiale proinflammatoriske responsen også kan påvirke styrken på det kompensatoriske antiinflammatoriske svaret.

4.2 Frie oksygenradikaler

Ved en generalisert aktivering av det immunologiske systemet vil leukocytene produsere store mengder reaktive oksygenforbindelser. Disse er i første rekke rettet mot invaderende mikroorganismer, men kan også skade kroppens egne celler. Superoksyd ($O_2^{\cdot-}$) og hydrogenperoksyd (H_2O_2) kan danne hydroksylradikalet (OH^{\cdot}) som er svært reaktivt, og som med høy reaksjonshastighet kan angripe både lipider, proteiner, DNA, karbohydrater og andre forbindelser. Sjokk fører også til at det etter hvert blir syntetisert store mengder nitrogenmonoksyd (NO^{\cdot}) via den induserbare NO-syntasen (iNOS). Samtidig produksjon av NO og superoksyd vil favorisere dannelsen av det meget toksiske radikalet peroksynitritt ($ONOO^{\cdot}$). Studien viser at mild/moderat hypotermi reduserer dannelsen av toksiske oksygenradikaler, og dette kan være en av mekanismene bak den cellebeskyttende effekten av hypotermi. Det har vært hevdet at en ved å hemme leukocytfunksjonen bl.a. kan øke faren for infeksjoner seinere i forløpet, men det må i så fall innebære en meget langvarig negativ effekt på disse cellene, også lenge etter gjenoppvarming.

4.3 Organskader

På bakgrunn av det ovenstående er det kanskje ikke overraskende at hypotermi reduserte de akutte skadene i organer som lever og nyrer. En av årsakene til dette kan ligge i virkningene på den proinflammatoriske responsen, men trolig spiller også andre faktorer en vesentlig rolle. Nedsatt stoffskifte mildner virkningene av det reduserte oksygentilbudet til organer og vev. I samme retning virker det også at de hypotermie dyrene viste større evne til å opprettholde arterietrykk og stabil sirkulasjon.

4.4 Forholdet mellom eksperimentelle og kliniske studier

Som nevnt har flere retrospektive kliniske studier pekt på hypotermi som en uavhengig risikofaktor som gir flere komplikasjoner og økt dødelighet ved skader/blødninger. Det er svært vanskelig å standardisere slike studier, og dermed blir det også vanskelig å isolere og vurdere hvilken rolle enkeltfaktorer spiller for det videre sykdomsforløp og endelige resultat. I vurderingen er det også viktig å ha for seg at mange uheldige utslag av nedkjøling som for eksempel økt oksygenforbruk, skjelving, stress og mental reduksjon oppstår før behandling settes inn, og at det under behandling er forholdsvis lett å dempe slike effekter med farmakologiske midler. Den videre behandling, som skjer under kontrollerte betingelser, bør derfor ikke bestemmes av forhold som ikke lenger eksisterer. Det er i denne forbindelse igjen grunn til å minne om skillet mellom ukontrollert (spontan, aksidentell) og kontrollert (terapeutisk) hypotermi. De kliniske studiene er nokså entydige når det gjelder følgene av ukontrollert hypotermi. Derimot er det få som pretenderer å gi svar på hvordan rask gjenoppvarming vil påvirke en allerede aktivert inflammasjonsprosess med tilhørende skader på organer og vev. I det aktuelle forsøket har vi kunnet fokusere på og variere én enkelt

forsøksvariabel mellom de to gruppene, nemlig temperaturen. Alle eksperimenter er gjort i full narkose. Dermed forsvinner flere alvorlige komplikasjoner som er forbundet med nedkjøling i våken tilstand.

I vurderingen av resultatene bør en også være oppmerksom på de begrensninger som er innebygd i et slikt forsøk. Vi har for eksempel valgt å bruke et kontrollert blødningssjokk, det vil si at det ikke er noen pågående blødning etter at sjokket er indusert. Problemer på grunn av nedsatt koagulasjon vil derfor vanskelig oppfanges. Vi har heller ikke utsatt dyrene for samtidig skade, som er en meget vanlig kombinasjon i klinikken. Store bløtdelsskader kan i seg selv tenkes å forverre en blødningstilbøyelighet.

4.5 Oppsummering

I denne studien virket mild/moderat hypotermi i den akutte fasen av blødningssjokk positivt på flere sentrale parametre. Med det aktuelle forsøksoppsettet så vi ingen alvorlige ulemper eller bivirkninger av behandlingen. Resultatene tyder på at mild/moderat hypotermi isolert sett hemmer de akutte organskadene ved blødningssjokk, og at nedsatt syntese av inflammatoriske mediatorer sannsynligvis bidrar til denne effekten.

5 REFERANSER

- Tisherman SA, Rodriguez A, Safar P: Therapeutic hypothermia in traumatology. *Surg Clin North Am* 1999;79(6):1269-1289.
- Smith CE, Yamat RA: Avoiding hypothermia in the trauma patient. *Curr Opinion Anaesth* 2000;13:167-174.
- Kane JM, Billiar TR: The cytokine response to hemorrhagic shock. I Vincent J-L (red.): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 1997. Berlin og Heidelberg: Springer Verlag, 1997; pp 42-51.
- Bolann BJ, Ulvik RJ: Hvordan virker antioksidanter? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997;117:1928-1932.

FORDELINGSLISTE

FFIBM
Dato: 11 oktober 2000

RAPPORTTYPE (KRYSS AV) <input checked="" type="checkbox"/> RAPP <input type="checkbox"/> NOTAT <input type="checkbox"/> RR	RAPPORT NR. 2000/05069	REFERANSE FFIBM/758/149	RAPPORTENS DATO 11 oktober 2000
RAPPORTENS BESKYTTELSESGRAD UGRADERT		ANTALL EKS UTSTEDT 60	ANTALL SIDER 14
RAPPORTENS TITTEL KONTROLLERT MILD/MODERAT HYPOTERMI VED BLØDNINGSSJOKK		FORFATTER(E) GUNDERSEN Yngvar, VAAGENES Per, PHARO Anne, VALØ Elisabeth Try	
FORDELING GODKJENT AV FORSKNINGSSJEF:		FORDELING GODKJENT AV AVDELINGSSJEF:	

EKSTERN FORDELING
INTERN FORDELING

ANTALL	EKS NR	TIL	ANTALL	EKS NR	TIL
1		Sjef FO/San /Leif Rosén	14		FFI-Bibl
1		Sjef med Avd FO/San	1		Adm direktør/stabssjef
1		Forsvarets overlege i kirurgi, J Pillgram-Larsen	1		FFIE
1		Forsvarets overlege i anestesi, Ole Sundnes	1		FFISYS
1		Saninsp Hæren,	6		FFIBM
1		Svein Ødegården	1		FFIN
1		Saninsp. Sjøforsvaret,	1		Jan Ivar Botnan, FFIBM
1		Jan Sommerfeldt Pettersen	1		Bjørn A Johnsen, FFIBM
1		Stabslegen Luftforvaret, Røsjø	1		Else Marie Fykse, FFIBM
1		Lege FMI, Jan Ove Owe	1		Ken Olaussen, FFIBM
1		Lege FMI, Rolv Haagensen	1		Knut Kristian Skrede, FFIBM
1		Sjef FML, Bjørn Berdal	1		Per Vaagenes, FFIBM
1		Akershus regiment, Per Egil Hesla	1		Elisabeth Try Valø, FFIBM
1		DK-legen Hamar	1		Anne Pharo, FFIBM
1		Krigsskolelegen, Harald Jodalen	1		Sigrun Sterri, FFIBM
1		Dr Pål Wik, Sentralsykehuset i Akershus, 1474 Nordbyhagen	1		Ann Helen Haugen, FFIBM
1		Avd.overlege Harald Moen, Intensivavd Ullevål sykehus, 0407 Oslo	1		Bjørnar Hassel, FFIBM
1		Professor Ansgar Aasen, Institutt for kirurgisk forskning, Rikshospitalet, 0027 Oslo			FFI-veven
1		Professor Per Lilleasen, Kleivvn. 16d, 1340 Bekkestua			
1		Avdelingsoverlege Camilla Arnesen, Sentralsykehuset i Akershus, 1474 Nordbyhagen			
1		Overlege Nils Smith-Erichsen, Sentralsykehuset i Akershus, 1474 Nordbyhagen			
1		Overlege Tor Martin Hoel, Sentralsykehuset i Akershus, 1474 Nordbyhagen			

FFI-K1

Retningslinjer for fordeling og forsendelse er gitt i Oraklet, Bind I, Bestemmelser om publikasjoner for Forsvarets forskningsinstitutt, pkt 2 og 5. Benytt ny side om nødvendig.

EKSTERN FORDELING**INTERN FORDELING**

ANTALL	EKS NR	TIL	ANTALL	EKS NR	TIL
1		Overlege John Kibsgaard, Sentralsjukehuset i Møre og Romsdal, 6026 Ålesund			
1		Arne Bøyum Nycomed A/S Postboks 4220 Nydalen 0401 Oslo			