

# Terapeutisk hypotermi – farmakologi og patofysiologi

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Terapeutisk hypotermi benyttes primært for å begrense omfanget av iskemisk skade etter hjertestans. Hovedmålet for behandlingen er bedret hjernefunksjon. Terapeutisk hypotermi er ressurskrevende og gjennomføres derfor i intensivavdelinger der det er høy kompetanse innen overvåking og behandling av kritisk syke pasienter. I denne artikkelen drøftes hovedsakelig fysiologiske og farmakologiske aspekter ved terapeutisk hypotermi.

**Materiale og metode.** Innholdet er basert på litteratursøk i databasen PubMed samt manuelt søk i referanselister.

**Resultater og fortolkning.** Biokjemiske endringer ved hypotermi gir økt toleranse for iskemi og kan redusere postiskemisk reperfusjonsskade i sentralnervesystemet. Kunnskapen om farmakologiske endringer ved hypotermi er begrenset, og hypotermie pasienter gis derfor ofte medikamenter i samme dosering som ved normotermi. Nedsatt enzymaktivitet ved hypotermi gir langsommere omdanning av medikamenter, og redusert perfusjon av lever og nyre samt nedsatt galleproduksjon vil kunne bidra ytterligere til langsom medikamenteliminering. For noen medikamenter endres også distribusjonsvolumet. Konsekvensen av disse endringene er at mange medikamenter bør doseres lavere ved hypotermi. Man vet lite om hva som skjer på reseptornivå. Det er også lite kunnskap om hva som hender ved oppvarming, men det antas at prosessen reverseres og at doseringen derfor må økes igjen. Behovet for flere studier omkring endringer i medikamenters farmakologi ved terapeutisk hypotermi er stort.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:** Ingen

**Trine Funder Pedersen**  
**Magnus Løberg Thorbjørnsen**

Det medisinske fakultet  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Medpost 159  
Olav Kyrres gate 3  
7006 Trondheim

**Pål Klepstad**

Klinikk for anestesi og akuttmedisin  
St. Olavs Hospital  
og  
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
Det medisinske fakultet  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

**Kjetil Sunde**

Anestesiavdelingen  
og  
Institutt for eksperimentell medisinsk forskning  
Ullevål universitetssykehus

**Ola Dale**

[ola.dale@ntnu.no](mailto:ola.dale@ntnu.no)  
Klinikk for anestesi og akuttmedisin  
St. Olavs Hospital  
og  
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk  
Det medisinske fakultet  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Medisinsk teknisk forskningssenter  
7489 Trondheim

Terapeutisk hypotermi er indisert ved behandling av komatøse pasienter med reetablert egen sirkulasjon etter hjertestans. 12–24 timers hypotermi i behandlingen har gitt høyere overlevelse og bedre nevrologisk funksjon for denne gruppen (1, 2) og er i dag anbefalt både nasjonalt og internasjonalt (3, 4). Med varierende grad av vitenskapelig dokumentasjon brukes også terapeutisk hypotermi ved hodeskader, fødselsasfyksi, leverkoma, subaraknoidalblødninger, hjerneemboli og hjerneinfarkter. Det er ikke gitt nasjonale eller internasjonale anbefalinger om hypotermi som rutine ved disse tilstandene. Metoden brukes også ved hjertekirurgi, men dette blir ikke spesielt omtalt i denne sammenheng. Terapeutisk hypotermi er en ressurskrevende behandling og gjennomføres derfor i intensivavdelinger der det er høy kompetanse innen overvåking og håndtering av kritisk syke pasienter (5, 6). I denne artikkelen legger vi hovedvekt på de farmakologiske aspekter som følger av fysiologiske og kliniske forhold ved behandlingen.

## Hypotermi

Hypotermi inntreffer per definisjon når kjerne-temperaturen faller under 35 °C. Tilstanden kan klassifiseres som mild (35–33 °C), mo-

derat (32–29 °C) og alvorlig ( $\leq 28$  °C) hypotermi.

Ut fra temperaturreguleringen inndeles kroppen i en kjerne- og perifer del, som omfatter hud og ekstremiteter. Kjernen har høyere og mer stabil temperatur enn den perifere delen. Kjernetemperaturen reguleres ved økning eller reduksjon av blodgjennomstrømmingen til periferien, ved endret metabolisme og spesielt ved skjelvinger/muskelaktivitet. Temperaturen i periferien reguleres ved svetting og endret perfusjon i huden.

Hypotermi kan oppstå aksidentelt eller påføres som et terapeutisk virkemiddel. I det følgende vil vi konsentrere oss om terapeutisk hypotermi, som begrenses nedad til ca. 33 °C (mild hypotermi).

## Fysiologiske aspekter

### Biokjemi

Ved hjertestans inntreffer det en global iskemisk skade. Etter at sirkulasjonen er gjenopprettet (reperfusjonsfasen), oppstår en rekke biokjemiske mekanismer som alle er assosiert med økt hjerneskade og høyere dødelighet (5, 7). Hypotermi innebærer økt iskemitoleranse og kan redusere reperfusjonsskadene. Kroppens totale metabolisme nedsettes, og oksygenforbruket minsker ca. 6% for hver celsiusgrad temperaturen faller (8). Dette virker beskyttende på hjernen, som er særlig sårbar for iskemisk skade. Mild hypotermi gjør at signaloverføringen mellom celler kan opprettholdes, ved å forhindre irreversibel binding av proteinkinase C til cellemembranen. En følge av dette er redusert frisetting av glutamat og hemmet aktivisering av kalsiumkanaler. Dermed reduseres kalsiumindusert celleskade på lipidmembraner, mitokondrier og DNA, forårsaket av blant annet frie oksygenradikaler (9, 10). Hypo-



## Hovedbudskap

- Hypotermi beskytter sentralnervesystemet mot skade ved iskemi og reperfusjon
- Terapeutisk hypotermi benyttes særlig etter hjertestans med reetablert egen sirkulasjon
- Hypotermi medfører redusert clearance, slik at vedlikeholdsdoseringen av mange medikamenter bør reduseres

termi kan redusere omfanget av programert celledød (apoptose), antakelig via hemming av mitokondriell dysfunksjon og redusert aktivering av kaspaser. Redusert dannelse av eksitatoriske aminosyrer og laktat bidrar også til å begrense reperfusjonsskaden (11). Ved mild hypotermi kan hypokalemi oppstå ved påvirkning av  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasen og membranpermeabiliteten slik at kalium går intracellulært. Andre elektrolyttforstyrrelser ses sjelden ved temperaturer over ca. 25 °C (8).

#### Sentralnervesystemet

Terapeutisk hypotermi har gunstig innvirkning på hjernens oksygenbehov (8). Iskemi kan vedvare i flere timer etter at sirkulasjonen er gjenopprettet, og dette kan føre til endringer i blod-hjerne-barrieren. En følge kan være intrakranielt ødem og trykkøkning, noe som reduseres ved terapeutisk hypotermi (10). Skjelving er en annen sentralnervøs følge av nedkjøling til mild hypotermi, men skjelvingen vil som oftest forsvinne ved oppnådd stabil måltemperatur (8). Dette kontrolleres og unngås ved terapeutisk hypotermi med dyp sedasjon/analgesi og muskelrelaksering.

#### Sirkulasjon

Hjertemuskulaturens kontraktilitet er avhengig av kalsiumbevegelser i cellen og myosin-aktin-kryssbinding. Disse faktorene gir henholdsvis økt og nedsatt kontraktilitet ved hypotermi. Det foreligger ingen entydige data om hvilke av komponentene som er mest kuldesensitive og dermed hvordan kontraktiliteten påvirkes ved terapeutisk hypotermi (12). Redusert kontraktilitet kan være positivt for hypoksi problemer i hjertet, men dersom perfusjonstrykket faller, kan det føre til hypoksiskade i hjernen.

Terapeutisk mild hypotermi har en effekt på hjertet som likner betablokade – senket pulsfrekvens og redusert oksygenforbruk. Årsaken er nedsatt ledningshastighet og økt varighet av aksjonspotensialet i hjertemuskelcellene. Ved moderat hypotermi ses atrieflimmer, atrieflutter og nodale rytmer, ved alvorlig hypotermi kan ventrikulære arytmier oppstå. Faktorer som kan irritere myokard og predisponere for arytmier ved moderat hypotermi er iskemi, økt adrenerg aktivitet og hypokalemi og andre elektrolyttforstyrrelser (8).

Endringer i væskebalansen som følge av mild hypotermi er lite undersøkt. Plasma lekker ut i vevet på grunn av endret vaskulær permeabilitet, og dette resulterer i generalisert ødemtendens (13). Ekstravasjonen gir hemokonsentrasjon og hypovolem, slik at hematokritverdien øker ca. 2 % per celsiusgrad nedsatt temperatur. Hemokonsentrasjon gir økt viskositet, og sammen med lokale vasomotoriske responser øker dette systemisk vaskulær motstand (8).

Ved hypotermi endres sirkulasjonsforholdene til ulike organer i kroppen. Lever,

hjerne og hjerte opprettholder 60 %, mens nyrene mottar 40–50 % av normoterm blodforsyning ved dyp hypotermi (14). Ved 25 °C svikter den cerebrovaskulære autoreguleringen (8). Man vet lite om endring i autoreguleringen til nyrene hos mennesker, men hos rotter er det ved moderat hypotermi funnet nedsatt blodstrøm til nyrene på grunn av økt renal vaskulær motstand, særlig i afferente arterioler (15). Tilsvarende endringer ved terapeutisk hypotermi er ikke kjent.

#### Hematologiske/immunologiske forhold

Ved mild hypotermi påvirkes koagulasjonssystemet, det er både økt trombositendens og økt blødningstendens (8). Plateaktivering og økt trombositendens skyldes svekket syntese av prostasykliner, som motvirker plateaggregasjon. Økt blødningstendens kan oppstå fordi platefunksjonen er nedsatt – en mulig årsak er redusert frisetting av tromboksan  $\text{A}_2$  (16). Ved mild hypotermi er plateletet normalt, enzymfunksjonen ved koagulasjon er ikke hemmet og antakelig er det normal fibrinolyse. Immunforsvaret kan hemmes direkte via redusert antistoffproduksjon mediert av T-celler og nedsatt funksjon av nøytrofile granulocytter (17). I studier der pasienter har vært utsatt for terapeutisk hypotermi, er det ikke funnet økt blødning eller økt infeksjonsfare i den grad at det begrenser behandlingen (1, 2).

#### Respirasjon/ventilasjon

Hos våkne pasienter med mild hypotermi er respirasjonsfrekvensen økt. Når metabolismen blir nedsatt ved terapeutisk hypotermi, påvirkes gassutvekslingen slik at både oksygenopptaket og karbondioksidutskillingen faller med 50 % ved 30 °C (8). Pasienten har heller ikke behov for å opprettholde samme luftstrømsvolum som ved normotermi. Klinisk erfaring har vist at det under respiratorbehandling er risiko for hyperventilasjon, og det er uheldig for pasienter med global hjerneiskemisk skade (18). For å unngå dette må man regulere luftstrømsvolumet ved hyppige blodgasskontroller. Det er viktig å korrigere for temperatur ved analyse av arteriell blodgass. Hvis ikke, vil målt  $p\text{CO}_2(\text{a})$  bli falskt høy, fordi  $\text{CO}_2$  er mer løselig i blod ved hypotermi. Målt  $p\text{O}_2(\text{a})$  vil ved mild hypotermi ha tilnærmet riktig verdi (19).

#### Nyrene

Ved mild hypotermi er det økt diurese på grunn av perifer vasokonstriksjon og dermed økt nyreperfusjon. Etter hvert som temperaturen faller, skyldes den høye diuresen avtakende evne til å reabsorbere vann i distale tubuli og at effekten av antiuretisk hormon hemmes. Glomerulær filtrasjonsrate og renal blodforsyning avtar ved moderat hypotermi. Samtidig nedsettes tubulær funksjon ytterligere, og renal clearance av glukose reduseres. Dette kan påvirke glukosenivået og må tas hensyn til ved behandling, både under nedkjøling og ved oppvarming (8).

#### Gastrointestinale effekter

Intestinal motilitet nedsettes ved ca. 34 °C (8). Redusert perfusjon av lever og nedsatt galleproduksjon og enzymfunksjon hemmer nedbrytningen av substanser og påfølgende utskilling av metabolitter (14). Det er vist at mikrosirkulasjonen i leveren blir endret ved lavere temperatur, slik at drenasjen bort fra metaboliserende vev er hemmet (20).

#### Kliniske farmakologiske aspekter

Mange pasienter som behandles med terapeutisk hypotermi benytter faste medikamenter, for eksempel hjertemedisiner. Hypotermibehandling krever bruk av sedativer, analgetika og nevrologiske blokkere. Komplikasjoner kan indisere bruk av vasoaktive medikamenter, antiarytmika og anti-epileptika.

Hvordan hypotermi innvirker på den medikamentelle behandlingen, har vi begrenset kunnskap om. Vanlig praksis er at man tar lite hensyn til kroppstemperaturen ved dosering av medikamenter, selv om hypotermi endrer både farmakokinetikk og farmakodynamikk.

Foran er det beskrevet en rekke fysiologiske forandringer som kan ha betydning for den medikamentelle behandlingen ved hypotermi. Disse endringene vil reverseres ved oppvarming etter gjennomført behandling. Dette betyr at oppvarmingen kan by på farmakoterapeutiske utfordringer.

Hypotermi kan gjøre cellemembraner mindre permeable. Dette kan forsinke transport og endre bindingsforholdet mellom medikament og reseptor. Resultatet kan bli forlenget tid før effekt inntreffer og/eller nedsatt effekt av mange medikamenter (8). Transportører i membraner virker ekskretorisk. Hemming av disse ved hypotermi kan gi økt mengde medikament i for eksempel sentralnervesystemet. Nedsatt enzymaktivitet kan gi redusert eliminering av aktive substanser og redusert omdanning av prodrug til aktiv substans (21). Dårligere sirkulasjon i organer som lever og nyre som følge av hypotermi vil ytterligere kunne redusere eliminering av medikamenter.

Terminal halveringstid av medikamenter er en funksjon av clearance og distribusjonsvolum. Clearance vil oftest avta og terminal halveringstid vil øke, og man bør redusere dosering/infusjonsrate ved hypotermi. Sannsynligvis endres medikamenters distribusjonsvolum, for eksempel ved at proteinbindingen øker ved hypotermi eller på grunn av sirkulatoriske endringer. Reduksjon i distribusjonsvolum betyr at medikament blir mobilisert fra vev til blod, det betyr redusert terminal halveringstid og mulig økt effekt. Endringer i distribusjonsvolum kan også påvirke oppstartsdoser.

#### Farmakoterapeutiske tiltak

I tabell 1 (22–30) er det en oversikt over effekten av hypotermi på ulike medikamenter

og hvilke konsekvenser dette har for vedlikeholdsdosering.

### Opioider/sedasjon

Midazolam eller propofol sammen med morfin, fentanyl eller remifentanyl er de vanligste kombinasjoner ved sedasjon av pasienter som behandles med terapeutisk hypotermi. For opioider er clearance redusert ved hypotermi (14, 17, 22, 23). Basert på begrensede humane data synes det rimelig å redusere infusjonsraten med ca. 30 % ved terapeutisk hypotermi, med tilsvarende økning ved oppvarming. Dyreforsøk underbygger denne anbefalingen. Det er vedvarende forhøyet plasmakonsentrasjon av propofol ved hypotermi. Den farmakokinetiske mekanismen bak dette er ikke klarlagt, men det er grunnlag også her for å foreslå en reduksjon av infusjonsraten på 30 % (24). Bildet for midazolam synes mer komplisert. I en studie med 15 hodeskadepasienter behandlet med hypotermi var clearance markert redusert, mens distribusjonsvolumet var omtrent doblet. Ved oppvarming (1 °C per dag) steg serumkonsentrasjon med 15 % ved 35 °C, for så å falle tilbake til utgangspunktet ved oppnådd normaltemperatur. Det synes derfor ikke å være tilfredsstillende grunnlag for å gi anbefalinger vedrørende midazolamdosing (25). Viktigst er det at man titrerer til ønsket effekt, nemlig dyp og rolig søvn, men dette kan være vanskelig å måle. Imidlertid må man tenke farmakokinetikk og -dynamikk under planlegging av vekking og ekstuberering av disse pasientene.

### Nevromuskulære blokkere

For å redusere skjelving gis nevro-muskulære blokkere i tillegg til sedasjon. Vanligst er atrakurium, vekuron og rokuron. I studier er det funnet redusert clearance ved hypotermi, men atrakurium er mindre temperaturavhengig enn vekuron (17). For denne medikamentgruppen er det rimelig å redusere infusjonsraten med ca. 30 % ved terapeutisk hypotermi. På grunn av forsinket innstilling av likevekten mellom sirkulasjonen og den motoriske endeplaten tar det lengre tid før den nevro-muskulære blokaden inntreffer (24, 26–28). Overvåking av grad av paralyse med nervestimulator er det beste styringsmidlet for dosering av nevro-muskulære blokkere og anbefales brukt. Det er ikke behov for muskelrelaxerende medikamenter når pasienten har nådd en stabil måltemperatur på 33–34 °C, fordi skjelving opphører ved ca. 35 °C. Nevromuskulære blokkere kan skjule kramper/epileptisk aktivitet, som må oppdages og behandles så tidlig som mulig. Det anbefales derfor tidlig bruk av EEG ved mistanke om dette.

### Vasoaktive medikamenter

Endringer i mikrosirkulasjonen kan gi hypovolemi på grunn av ekstravasering. Tilførsel av krystalloid væske (Ringer, NaCl) eller kolloid væske er nødvendig for å for-

**Tabell 1** Hypotermi – effekter på ulike medikamenter

Medikamenter	Hypotermieffekt	Konsekvens	Referanse
<b>Opioider</b>			
Remifentanyl <sup>1</sup>	↓ Clearance	↓ Dosering (30 %)²	14, 17, 23
Fentanyl <sup>3</sup>	↓ Distribusjonsvolum		
Morfin <sup>3</sup>	↑ Plasmakonsentrasjon ↑ Halveringstid for eliminasjon	↓ Dosering (30 %) Langsommere titrering	22
<b>Sedativer</b>			
Propofol <sup>1</sup>	↑ Plasmakonsentrasjon	↓ Dosering (30 %)	17, 24
Midazolam <sup>1</sup>	↑ Plasmakonsentrasjon ↑ Distribusjonsvolum ↓ Clearance	↓ Dosering	25
<b>Nevromuskulære blokkere</b>			
Vekuron <sup>1</sup>	↓ Clearance	↓ Dosering (30 %)	27, 28
Rokuron <sup>1</sup>	↑ Tid før effekt	Monitorer	
Atrakurium <sup>1</sup>	↓ Clearance	Ev. forsinket intubasjon	24, 26
<b>Vasoaktive medikamenter</b>			
Glyseroltrinitrat <sup>1</sup>	↓ Clearance	↓ Dosering etter effekt	29
<b>Antiepileptika</b>			
Fenytoin <sup>1</sup>	↓ Clearance ↓ Plasmakonsentrasjon av totalt og ubundet medikament	↓ Dosering Juster etter serumkonsentrasjonsmålinger	30

<sup>1</sup> Forsøk med mennesker

<sup>2</sup> Anbefaling omhandler vedlikeholdsbehandling

<sup>3</sup> Dyreforsøk

hindre dette. Ved manglende effekt av væskebehandling benyttes vasoaktive medikamenter for å opprettholde adekvat cerebralt perfusjonstrykk. I dyrestudier er det funnet at sympatomimetika som adrenalin og efedrin har forlenget halveringstid ved hypotermi. Effekten av noradrenalin på kontraktilitet og blodtrykk er redusert ved hypotermi forhold (31). Siden det ikke foreligger humane data, er det ikke grunnlag for generelle anbefalinger vedrørende dosering. For glyseryltrinitrat er clearance nedsatt med mer enn 50 % ved hypotermi bypass sammenliknet med normotermi bypass (29), og basert på dette kan man forvente et behov for dose-reduksjon. Imidlertid vil titrering til ønsket respons avgjøre doseringen for denne medikamentgruppen.

### Antikonvulsiv terapi

En annen komplikasjon i denne pasientgruppen er kramper. Behandlingen er økt sedering, og man kan vurdere å gi antiepileptika. Fenytoin og valproat er mye brukt. Ved mild hypotermi er clearance av fenytoin redusert med 67 % (30). Medikamentet, som på grunn av kinetikken er utfordrende å styre ved normotermi, må derfor administreres med nøye overvåking av plasmakonsentrasjonen dersom det skal benyttes ved terapeutisk hypotermi. Ved oppvarming kan nivåene av fenytoin og metabollittene endres, og dette øker faren for kramper og hjerne-skade (30).

### Andre komplikasjoner

Supraventrikulære arytmier bør initialt overvåkes uten intervensjon, siden ventrikkel-

responsen er langsom og de fleste konverterer spontant under oppvarming. Kun ved symptomgivende arytmier som rask atrieflimmer eller annen takyarytmi er behandling indisert. De mest aktuelle medikamentene er amiodaron eller metoprolol. D-sotalol har økt effekt i form av forlengelse av hjertemuskelcellenes aksjonspotensial ved hypotermi. Under oppvarming av hypotermie dyrepresparater er det sett økt arytmitendens ved bruk av D-sotalol (32). Hyppige blodgasser og blodprøver er nødvendig for å kontrollere ventilasjon ( $p\text{CO}_2(\text{a})$ ), glukose og elektrolytter. Hyperglykemi etter hjertestans er assosiert med økt dødelighet (33, 34) og bør behandles med insulininfusjon. På grunn av hyppige lungeinfeksjoner generelt hos denne pasientgruppen må man vurdere å starte med antibiotika dersom det foreligger kliniske opplysninger om aspirasjon under hjerte-lunge-redning.

### Konklusjon

For flere medikamenter som benyttes ved terapeutisk hypotermi, er det lite eller ingen kunnskap om farmakologiske forhold ved denne behandlingen hos mennesker. Medikamentdoseringen blir derfor ofte den samme som ved normotermi. Det er ofte nedsatt medikamentclearance ved hypotermie forhold, slik at vedlikeholdsdoseringen bør reduseres. Dersom effekten av behandlingen kan vurderes, kan man titrere for å oppnå korrekt dosering, det gjelder for eksempel ved bruk av vasoaktive medikamenter og nevro-muskulære blokkere. For andre medikamenter kan det derimot være vanskelig å måle effekten underveis i behandlingen.

Gode metoder for måling av sedasjonsgrad og analgetisk effekt hos intensivpasienter foreligger ikke, og det må derfor utvikles anbefalinger for dosering. Innen hver medikamentgruppe kan det være ulik grad av farmakologisk påvirkning, og hvert medikament må derfor testes enkeltvis.

Kunnskapen om farmakologien ved hypotermi er stort sett relatert til nedkjølingen og til konstant hypotermi. Hvilke farmakologiske endringer som skjer ved oppvarming til normotermi, er det gjort få studier om. Det kan likevel antas at flere medikamenter kan ha uventede effekter i denne fasen. Bivirkninger av hypotermien, bivirkninger av medikamentene og det at pasientene er kritisk syke stiller ekstra store krav til intensivpersonalets observasjonsevne og årvåkenhet i alle faser av behandlingen. Flere av medikamentstudiene ved hypotermi som er omtalt her, er av eldre dato, omfatter få individer eller er utført på dyr. Bruken av terapeutisk hypotermi er økende, og det foreligger derfor et stort behov for kontrollerte studier med mennesker. Per i dag kan ikke slike studier gjøres i Norge fordi det etter gjeldende regelverk er ulovlig å opprette forskningsbiobank med denne pasientgruppen (35).

#### Litteratur

- Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557–63.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549–56.
- Nolan JP, Morley PT, Hoek TL et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advanced Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 57: 231–5.
- Lexow K. Terapeutisk hypotermi etter vellykket resuscitering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 927.
- Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30: 556–75.
- Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 2004; 30: 757–69.
- Siesjö B. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 1992; 77: 337–54.
- Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. *OJM* 2002; 95: 775–85.
- Boris-Moller F, Wieloch T. The effect of 4 beta-phorbol-12,13-dibutyrate and staurosporine on the extracellular glutamate levels during ischemia in the rat striatum. *Mol Chem Neurobiol* 1998; 35: 133–47.
- Hammer MD, Krieger DW. Hypothermia for acute ischemic stroke: not just another neuroprotectant. *Neurologist* 2003; 9: 280–9.
- Van Hemelrijck A, Vermiljen D, Hachimi-Idrissi S et al. Effect of resuscitative mild hypothermia on glutamate and dopamine release, apoptosis and ischaemic brain damage in the endothelin-1 rat model for focal cerebral ischaemia. *J Neurochem* 2003; 87: 66–75.
- Lewis ME, Al-Khalidi AH, Townend JN et al. The effect of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 102–8.
- Hammersborg SM, Farstad M, Haugen O et al. Time course variations of haemodynamics, plasma volume and microvascular fluid exchange following surface cooling: an experimental approach to accidental hypothermia. *Resuscitation* 2005; 65: 211–9.
- Koren G, Barker C, Goresky G et al. The influence of hypothermia on the disposition of fentanyl – human and animal studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 373–6.
- Zeiner A, Sunder-Plassman G, Sterz F et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men. *Resuscitation* 2004; 60: 253–61.
- Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM et al. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004; 56: 1221–8.
- Sessler DI. Complications and treatments of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 95: 531–43.
- Loughhead MG. Brain resuscitation and protection. *Med J Aust* 1988; 148: 458–66.
- Bacher A. Effects of blood temperature on blood gases. *Intensive Care Med* 2005; 31: 24–27.
- Mets B. The pharmacokinetics of anesthetic drugs and adjuvants during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 261–73.
- Johansson BW. Läkemedel påverkar og påverkas av kroppstemperaturen. *Läkartidningen* 2001; 98: 2178–81.
- Bansinath M, Turndorf H, Puig MM. Influence of hypo and hyperthermia on disposition of morphine. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 860–4.
- Michelsen LG, Holford NHG, Lu W et al. The pharmacokinetics of remifentanyl in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; 93: 1100–5.
- Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR et al. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 1995; 80: 1007–14.
- Fukuoka N, Aibiki M, Tsukamoto T et al. Biphasic concentration change during continuous midazolam administration in brain-injured patients undergoing therapeutic moderate hypothermia. *Resuscitation* 2004; 60: 225–30.
- Diefenbach C, Abel M, Buzello W. Greater neuromuscular blocking potency of atracurium during hypothermic than during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1992; 75: 675–8.
- Caldwell JE, Heier T, Wright PMC et al. Temperature-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology* 2000; 92: 84–93.
- Beaufort AM, Wierda JM, Belopavlovic M et al. The influence of hypothermia (surface cooling) on the timecourse of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995; 11: 95–106.
- Booth PB, Brien JF, Marks GS et al. The effects of hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass on glyceryl trinitrate activity. *Anesth Analg* 1994; 78: 848–56.
- Iida Y, Nishi S, Asada A. Effect of mild therapeutic hypothermia on phenytoin pharmacokinetics. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 192–7.
- Cotten MD, Brown TG. Effects of pressor amines and ouabain on the heart and blood pressure during hypothermia. *J Pharmacol Exp Ther* 1957; 121: 319–29.
- Bjørnstad H, Tande PM, Refsum H. Aksidentell hypotermi. Medikamenteffekter ved hypotermi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 634–5.
- Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K et al. In-hospital factors associated with improved outcome after out-of-hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation* 2003; 59: 247–63.
- Mullner M, Sterz F, Domanovits H et al. The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1138–43.
- Dale O, Klepstad P. Biobankloven stanser forskning på kritisk syke pasienter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2524.

*Manuskriptet ble mottatt 22.3. 2006 og godkjent 18.10. 2006. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.*