

Tadeusz Wieloch, professor i neurobiologi, laboratoriet för experimentell hjärnforskning, Wallenberg neurocentrum, Universitetssjukhuset i Lund (*tadeusz.wieloch@expbr.lu.se*)

Fredrik Boris-Möller, leg läkare, avdelningen för toraxanestesi, hjärt- och lungdivisionen, Universitetssjukhuset i Lund (*fredrik.boris-moller@expbr.lu.se*)

Hög tid att pröva hypotermi i behandlingen av slaganfall

II Med utvecklingen av den öppna hjärtkirurgin på 1950-talet ökade intresset för hypotermins skyddande egenskaper vid anoxi/hjärtstillestånd. Med hjälp av hjärt-lungmaskin kunde komplicerade och längre operationer på hjärta och de stora kärlen utföras under kontrollerade former, och man kunde effektivt, snabbt och säkert kyla och värma patienten med hjälp av värmväxlaren i hjärt-lungmaskinen. De operationer vars kritiska moment inte tillät störande blod eller kanyler i operationsfältet, eller vid barnhjärtkirurgi, kunde nu utföras i djup hypotermi och under cirkulationsstillestånd.

Under dessa ingrepp kyls patienten ned med hjälp av hjärt-lungmaskin till ca 12–16°C. Normalt uppträder ventrikelflimmer vid 27–29°C. Kylningsprocessen tar cirka en halvtimme, varefter hjärt-lungmaskinen stoppas och man avlägsnar kanylerna. En 30–45-minutersperiod av totalt cirkulationsstillestånd i djup hypotermi har bedömts som acceptabel, och man bör absolut undvika, på grund av postoperativ kognitionsnedsättning, mer än en timmes avstängning av cirkulationen [1].

Denna metod har på senare tid förbättrats med en långsam retrograd cerebral perfusion av kallt perfusat genom vena cava superior-kanylen. Efter det kritiska kirurgiska momentet återinplanteras kanylerna, och cirkulationen återupprättas. Uppvärmningen från ca 16°C till normotermi kan ta en timmes tid i anspråk, eftersom alltför stora gradienter mellan temperaturen på patienten och blodet från hjärt-lungmaskin inte kan accepteras.

Även vid de hjärtoperationer som inte kräver djup hypotermi med cirkulationsstillestånd har man regelmässigt använt sig av hypotermi. Vid dessa ingrepp kyls patienten temporärt under hjärt-lungmaskintiden till 28–30°C. Man har med hypotermi mer tid till förfogande att åtgärda eventuella allvarliga problem som kan uppkomma under den extrakorporala cirkulationen, och man har sannolikt ett bättre cerebralt skydd mot skador på grund av oundvikliga luftbubblor, som vid klaffkirurgi.

Temperatursänkning har skyddande effekt på hjärnan

Förutom inom toraxkirurgi börjar också andra specialiteter intressera sig för patientens (hjärn)temperatur. Således behandlas hypertermi aggressivt hos patienter med risk för

SAMMANFATTAT

Hypotermins förmåga att minska cellskadeutvecklingen i hjärnan efter ischemi har varit känd sedan lång tid och används kliniskt inom toraxkirurgi.

Mekanismen bakom hypotermins neuroprotektion har tidigare ansetts vara dess metabolismsänkande egenskap.

Experimentella studier har visat en mycket god protektiv verkan av mild hypotermi (32–34°C), vilket talar emot att metabolismsänkningen är den viktigaste mekanismen för hjärnprotektion efter ischemi.

Hypotermins neuroprotektiva effekt tros ligga i dess förmåga att förändra proteiners interaktioner med cellmembranlipider, och därmed förhindra att en obalans i cellsignalerings uppkommer i reperfusionssfasen efter ischemi.

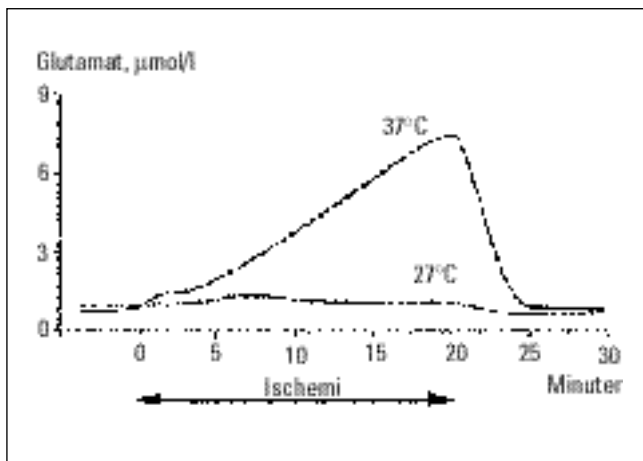
Serie: Hypotermi

Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen nr 13 och 14/01.

hjärnskadeutveckling, t ex vid meningit och efter neurotrauma. Behandling med inducerad mild hypotermi har introducerats i samband med neurointensivvård [Nordström CH, pers medd, Lund, 2000].

En måttlig sänkning av temperaturen med endast 3–4°C har i experimentella undersökningar visats ha en mycket kraftigt skyddande effekt på hjärnan [2]. Denna effekt ses även hos människa, där endast någon grads lägre temperatur under slaganfall har en positiv effekt [3].

Den måttliga hypotermins dramatiska protektion har lett till en europeisk multicenterstudie med målet att utröna huru-



Figur 1. Frisättning av glutamat i hjärnan vid normotermi (37°C) respektive hypotermi (27°C) ischemi mätt med mikrodialys. Lägga märke till den nästan totala hämningen av ischemisk glutamatfrisättning vid hypotermi [10].

vid kylning till 33°C ger en bättre funktionell återhämtning efter hjärtstillestånd.

Hypotermi protektionen inte helt utredd

Det har tidigare ansetts att mekanismen för den skyddande effekten av hypotermi vid ischemi/anoxi har varit sänkningen av hjärnmetabolismen, med minskande krav på tillgänglighet av substrat för energiproduktionen vid lägre temperaturer. Man har kunnat visa experimentellt på försöksdjur att hjärnans metabolism sjunker linjärt med ca 5 procent per grad i intervallet 22–37°C [4].

Vad som talar emot kopplingen metabolismsänkning och hypotermi ischemisk protektion är att om metabolismen i stället sänks farmakologiskt med t ex anestesimedel så ses ingen motsvarande protektion [5]. Vidare har man visat att om hjärntemperaturen sänks med endast några få grader erhålls en mycket kraftig protektion av ischemikänsliga neuron, som vid motsvarande normotermi helt degenererar [2]. Fyra graders temperatursänkning innebär en minskning av metabolismen med 20 procent. Detta till trots ses en nästan 100-procentig protektion! Mekanismen för hypotermis skyddande effekt vid ischemi är således mer komplex än endast en minskad cellulär metabolism. För att åskådliggöra detta vill vi ge en översikt av de experimentella data kring de cellulära processerna som kan tänkas orsaka celldöd och beskriva hur de påverkas av hypotermi.

Nervcellen är postmitotisk, dvs fullt utmognad kan den inte dela sig. Dess överlevnad måste således säkerställas för en lång tidsperiod, vilket tillses genom ett väl utvecklat försvarssystem mot skador och effektiva processer för nybildning av cellkomponenter.

Generellt kan sägas att vid cerebral ischemi sker en överaktivering av processer som skadar och bryter ner cellkomponenter samtidigt med en hämning av skyddande mekanismer. Man ser också en hämning av nysyntes av makromolekyler och därför minskad reparation av cellskadorna. Detta leder till celldöd. Den protektiva effekten av hypotermi kan tänkas ske dels genom en hämning av de skadliga processerna, dels genom en bevarad förmåga till cellreparation.

Membranpotentialen och jonflöden påverkas

Huvuddelen (ca 70 procent) av cellens energiproduktion konsumeras av jonpumpar i cellmembranet, vilka upprätthåller den elektriska och kemiska gradienten mellan intra- och extracellulära rummet. Denna gradient uppstår genom att cell-

membranen fungerar som en elektrisk isolator och kemisk barriär. Vid energibrist, t ex cerebral ischemi, inhiberas jonpumparna, och membranegenskaperna kollapsar, varvid det sker en sekundsnabb utjämning av jongradienterna över cellmembranet. Denna skadliga anoxiska depolarisering anses orsaka de skadliga reaktioner som leder till celldöd. Initieringen av cellskadorna sker under ischemin, medan utvecklingen till celldöd sker under reperfusionen. Durationen av depolariseringen under ischemin är en av faktorerna som bestämmer hjärnskadans storlek. Normalt uppträder den anoxiska depolariseringen ca 60 sekunder efter det att blodflödet till hjärnan avstannat. Hypotermi (33°C) förlänger tiden till depolariseringen med 30 sekunder men påverkar inte jonflödena [6]. Om man förlänger ischemitiden under hypotermi med motsvarande 30 sekunder bibehålls den neuroprotektiva effekten. I själva verket kan man utsträcka ischemitiden till 15 minuter utan att cellskada utvecklas vid denna temperatur.

Under den anoxiska depolariseringen strömmar kalciumjoner in i nervcellen från det extracellulära rummet. Cytosolens kalciumkoncentration ökar därmed tusenfalt. Detta leder till en aktivering av flera cellnedbrytande processer. Bland annat spjälkas membranfetter, och proteiner och DNA bryts ner. Det har föreslagits att ökningen av intracellulärt kalcium är den direkta orsaken till celldöd vid ischemi. På samma sätt som för den anoxiska depolariseringen har man visat att mild hypotermi (33°C) inte nämnvärt påverkar mängden cellulärt kalcium eller dynamiken av kalciuminflödet över cellmembranet vid ischemi [6, 7]. Således kan nervcellen, under hypotermi ischemi, utsättas för mycket höga och normalt toxiska kalciumjonkoncentrationer utan att cellskada utvecklas.

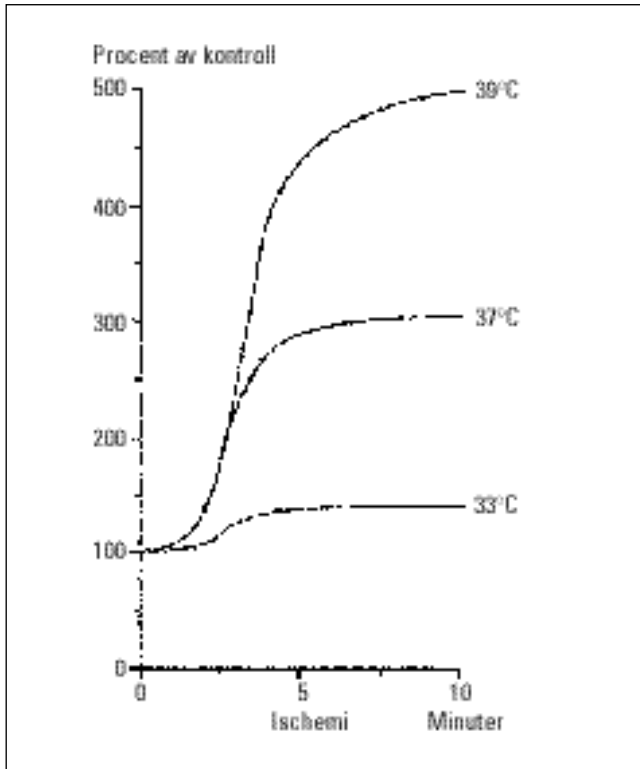
Excitotoxicitet förhindras

Aminosyran glutamat är den mest utbredda excitatoriska neurotransmittorn i hjärnan. Glutamat överför signaler mellan nervceller och är viktigt för det cellulära minnet genom att aktivera ett antal receptorer som alla leder till att den cellulära kalciumjonkoncentrationen ökar. Glutamatreceptorerna kan överaktiveras genom att den extracellulära glutamatkoncentrationen ökar och/eller att glutamatreceptorerna förändras av ischemi. Detta leder till en kraftig förhöjning av den intracellulära kalciumkoncentrationen och till celldöd. Denna skadliga glutamattoxicitet, eller excitotoxicitet, bidrar även till ischemisk nervcellsdöd i hjärnan [8]. Normalt når aldrig glutamatkoncentrationerna toxiska nivåer eftersom gliacellerna effektivt tar upp glutamat, vilket är en energikrävande process. Energibristen under ischemi leder till ökad glutamatfrisättning och till att glutamatåterupptaget hämmas, vilket resulterar i att nivåerna av glutamat når toxiska koncentrationer.

De extracellulära glutamatnivåerna i hjärnan kan monitoreras med intracerebral mikrodialys. Med denna metod har visats att hypotermi dramatiskt minskar glutamatnivåerna under ischemi i corpus striatum på råttan, se Figur 1 [9, 10]. Detta har lett till en utbredd uppfattning att hypotermi verkar protektivt genom att förhindra glutamatfrisättningen under ischemin. Dock har rapporterats att hypotermi inte påverkar de ischemiska glutamatnivåerna överallt i hjärnan, trots en generell neuroprotektion [11, 12].

Hypotermi skyddar cellsignaler

Fosforylering och defosforylering av proteiner är en viktig process i den intracellulära överföringen av signaler mellan olika delar av cellen. Reaktionerna sker genom verkan av kinaser eller fosfataser, vilka aktiveras av cellytereceptorer eller de därtill kopplade »second messenger«-systemen. Ett sådant proteinkinase är proteinkinase C (PKC), som spelar en viktig roll i cellens normala funktion, bl a vid reglering av re-

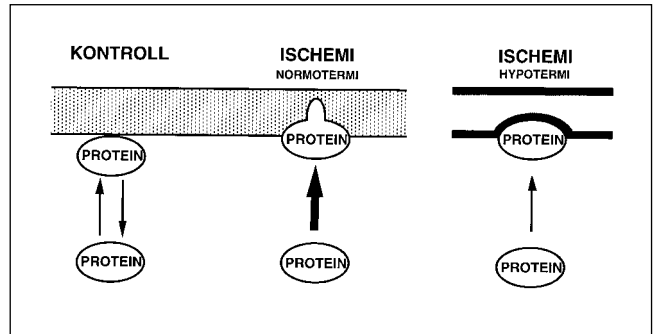


Figur 2. Inbindning av PKC (proteinkinase C) till membran vid olika temperaturer i samband med ischemi. Hypertermi ökar kraftigt den irreversibla inbindningen till membran, och fyra graders temperatursänkning inhiberar bindningen.

ceptor och jonkanalfunktioner samt vid genaktivering av proteinsyntes. Vid normal aktivering av PKC, tex vid glutamatreceptoraktivering, förflyttas, translokeras, proteinet från cytosol till cellmembran varvid det aktiveras av kalciumjoner. Efter det att signaleringen, fosforyleringen av målprotein, är slutförd, lämnar PKC membranet och återtranslokeras till cytosolen. Ischemi leder till att PKC binds irreversibelt till cellmembran och att det därefter bryts ner [13]. Intraischemisk hypotermi (<33°C) förhindrar helt detta, se Figur 2 [14].

Det är inte känt varför den irreversibla PKC-inbindningen till cellmembran förhindras av hypotermi, men troligen sker en direkt påverkan av hypotermi på cellmembranets egenskaper. I det bimolekylära fosfolipidskiktet, som utgör cellmembran, är protein mer eller mindre fast förankrade. Membranets uppbyggnad leder till att proteiner kan röra sig i sidled i membranet samt reversibelt lämna respektive binda till membranet. Förändringar i ytladdning såväl som lipidstruktur påverkar denna rörelse av proteiner. Det är känt att lipidstrukturen i membranets mitt är känslig för temperaturförändringar, vilket kan orsaka lokala inhomogeniteter i fettskiktet. Hypotermi kan således förändra cellmembranens egenskaper på ett sådant sätt att PKC-inbindningen till membran förhindras under cerebral ischemi. Detta leder till att enzymet inte bryts ner och att cellsignaleringen skyddas och bevaras.

Translokering av proteiner från cytosol till cellmembran är en av flera generella processer genom vilka cellsignalering regleras. Vi är av uppfattningen att en generell »patologisk« translokering av proteiner sker vid cerebral ischemi och att hypotermi förhindrar denna process, se Figur 3. Hypotermi kan således skydda flera cellulära processer där translokering av proteiner till cellmembran ingår. Detta kan spekulativt förklara hypotermis kraftfulla protektiva effekt redan vid en mycket måttlig temperatursänkning.



Figur 3. En hypotetisk illustration av den hypotermiinducerade hämningen av reaktioner vid cellmembran. Förändring av membranfluiditeten nedsätter generellt interaktioner mellan membran-komponenter och protein, vilka translokerats från cytosolen.

Cellsystem som regleras med den temperaturkänsliga protein-lipidinteraktionen omfattar såväl neurotransmission (transmittorfrisättning, receptoraktivering) som aktivering av cellens genuttryck och proteinsyntes.

Som tidigare nämnts har hjärnan en stor reparationskapacitet genom bl a en kraftfull proteinsyntesaktivitet. I reperfusionssfasen efter normoterm hjärnischemi sker en snabb och långvarig inhibition av proteinsyntesen orsakad av en irreversibel förändring i cellsignaleringen. Hypotermi förhindrar denna inhibition [15].

Mild hypotermi överträffar farmakologisk terapi

Experimentella studier har påvisat betydelsen av flera cellskademekanismer vid cerebral ischemi, såsom glutamatoxicitet, fria radikalreaktioner, inflammation, förändrad cellsignalering, mitokondrieinducerad celledöd och minskad tillförsel av trofiska faktorer för cellskadornas uppkomst.

På grund av den generella effekten som hypotermi har på cellens protein-membraninteraktioner påverkar sannolikt hypotermi flera postischemiska skademekanismer. Det är troligt att detta leder till en synergieffekt av protektionen redan vid ett par graders temperatursänkning.

Idag finns ingen farmakologisk terapi som kan mäta sig i effektivitet med mild hypotermi. Att efterlikna inducerad hypotermi som terapi med neuroprotektiva läkemedel är önskvärt och skulle förenkla det medicinska omhändertagandet, men kräver sannolikt komplicerad multifarmaci, vilket försvårar utvärdering av läkemedelseffekt. Till dess att en sådan behandlingsregim har utarbetats och accepterats återstår endast hypotermi som den mest effektiva behandlingen mot ischemiska cellskador. Med tanke på att endast en liten temperatursänkning är tillräcklig för kraftfull protektion är det hög tid att pröva hypotermi i behandlingen av slaganfall.

Referenser

1. Settergren G, Ohqvist G, Lundberg S, Henze A, Björk VO, Persson B. Cerebral blood flow and cerebral metabolism in the children following cardiac surgery with deep hypothermia and circulatory arrest. Clinical course and follow-up of psychomotor development. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 16: 209-15.
2. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 729-38.
3. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome [see comments]. *Lancet* 1996; 347: 422-5.
4. Hägerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjö BK. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J Neurochem*

- 1975; 24: 311-6.
5. Warner DS, Zhou JG, Ramani R, Todd MM. Reversible focal ischemia in the rat: effects of halothane, isoflurane, and methohexital anesthesia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 794-802.
 6. Kristian T, Katsura K, Siesjö BK. The influence of moderate hypothermia on cellular calcium uptake in complete ischemia: implications for the excitotoxic hypothesis. *Acta Physiol Scand* 1992; 146: 531-2.
 7. Bruno VM, Goldberg MP, Dugan LL, Giffard RG, Choi DW. Neuroprotective effect of hypothermia in cortical cultures exposed to oxygen-glucose deprivation or excitatory amino acids. *J Neurochem* 1994; 63: 1398-406.
 8. Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol* 1986; 19: 105-11.
 9. Boris-Möller 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 [In process citation]. *Mol Chem Neuropathol* 1998; 35: 133-47.
 10. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989; 20: 904-10.
 11. Boris-Möller F, Wieloch T. Changes in the extracellular levels of glutamate and aspartate during ischemia and hypoglycemia. Effects of hypothermia. *Exp Brain Res* 1998; 121: 277-84.
 12. Simpson RE, Walter GA, Phillis JW. The effects of hypothermia on amino acid neurotransmitter release from the cerebral cortex. *Neurosci Lett* 1991; 124: 83-6.
 13. Wieloch T, Cardell M, Bingren H, Zivin J, Saitoh T. Changes in the activity of protein kinase C and the differential subcellular redistribution of its isozymes in the rat striatum during and following transient forebrain ischemia. *J Neurochem* 1991; 56: 1227-35.
 14. Cardell M, Boris-Möller F, Wieloch T. Hypothermia prevents the ischemia-induced translocation and inhibition of protein kinase C in the rat striatum. *J Neurochem* 1991; 57: 1814-7.
 15. Bergstedt K, Hu BR, Wieloch T. Postischemic changes in protein synthesis in the rat brain: effects of hypothermia. *Exp Brain Res* 1993; 95: 91-9.

SUMMARY

High time to test hypothermia in the treatment of stroke

Tadeusz Wieloch, Fredrik Boris-Möller

Läkartidningen 2001; 98: 2172-5

There is a revived clinical interest in hypothermia as a neuroprotective intervention in brain ischemia. This originates from the experimental finding that hypothermia of only 3°C - 4°C below normal body temperature completely abolishes neuronal damage from an ischemic insult that is lethal in normothermia. The idea that hypothermia protects cells from ischemic damage mainly by lowering metabolic rate is challenged. We propose that detrimental protein-lipid interactions in brain cells, that are activated during and following brain ischemia and that mediate adverse cellular signaling and lead to cell death, are blunted or prevented by mild hypothermia.

Correspondence: Fredrik Boris-Möller, Hjärt- och lungdivisionen, Avdelningen för toraxanestesi, Universitetssjukhuset i Lund, SE-221 85 Lund, Sweden.

Särtryck Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker