

Efter den heta rekordsommaren 2002 ...

Värmeslagets mekanismer klarnar

■ I USA dog 7 000 personer i värmeslag mellan 1979 och 1997. I Saudiarabien varierar incidensen mellan 22 och 250 fall per 100 000 invånare; mortaliteten uppskattas till 50 procent. Som en jämförelse kan nämnas att 28 patienter sjukhusvårdades för värmeslag i Sverige under 1998–2000 enligt Socialstyrelsens diagnosregister. En patient dog i denna diagnos 1999. Samtliga vårdades under ett dygn eller kortare tid.

En ökad incidens av värmeslag kan befaras med ökad global frekvens av värmeböljor – definierade som tre eller flera dagar med lufttemperatur över 32,2°C – som allt mer frekvent förekommer även i tempererade klimatzoner. En intressant översikt publicerades för en tid sedan i *New England Journal of Medicine* [1].

Även under symposiet »Fever, hyperpyrexia and thermogenesis« i ett sommarhett Stockholm 2002 diskuterades olika aspekter på störningar i kroppens temperaturreglering kliniskt och experimentellt. Ämnen under symposiet var exempelvis ökad värmebildning vid tyreoidesjukdom, kakexi vid cancer samt köld- och leptininducerad termogenes. Också motsatsen, såsom sänkt metabolism och kroppstemperatur vid anestesi, hypotyreoidism och sömn, berördes. Inblandade mekanismer diskuterades, t ex »uncoupling proteins« (UPC) (numera fyra till antalet) och skillnaden mellan hypertermi och hyperpyrexia/feber – dvs frågan om den höjda temperaturen inducerar något försvar eller inte.

Forskning under den senaste tioårsperioden har visat att värmeslag är ett resultat av att temperaturregleringen sätts ur spel samtidigt med en överdriven akutfasreaktion och ett sannolikt ändrat mönster av »heat-shock«-proteiner (stressproteiner). Den åtföljande multiorgansvikten, där encefalopati dominerar, är resultatet av ett samspel mellan direkt cytotoxisk effekt av värme och individens svar med inflammation och koagulationspåverkan.

Genetiska faktorer och social isolering bidragande orsaker

Hypertermin karakteriseras av en ökning i kroppstemperatur ovan hypotalamus' »set point« när kroppens värmeavgivning är störd av läkemedel eller sjukdom, alternativt överbelastad av yttre (lufttemperatur, arbete, idrott) eller inre (metabol) värme. Dehydrering och saltbrist försvagar temperaturregleringen ytterligare.

Människor som drabbas av klassiskt värmeslag är vanligen mycket unga eller gamla, ofta socialt isolerade utan tillgång till luftkonditionering. En mildare form kallas värmeutmattning och är mycket mer frekvent förekommande.

Varför en del människor utvecklar värmeslag är okänt. Ge-

SAMMANFATTAT

Incidensen av värmeslag kan befaras öka eftersom värmeböljor – globalt sett – blir allt vanligare, även i tempererade klimatzoner.

Varför en del människor utvecklar värmeslag är okänt. Genetiska faktorer har betydelse, liksom förändringar i transkriptionen av »heat-shock«-proteiner (stressproteiner), som tycks ha skyddande effekt.

Värmeslag karakteriseras av ökad blodtemperatur och hjärtminutvolym (upp till 20 liter/minut) samt takykardi och hög minutventilation. Detta kan resultera i multiorgansvikt, där encefalopati dominerar.

De viktigaste hörnpelarna i behandlingen är nedkylning och stödande av vitala funktioner. Ökad kunskap om cellulära och molekylära reaktioner på extrem värme kan ge riktlinjer för prevention och ny immunmodulerande terapi.

Genetiska faktorer spelar roll, liksom förändringar i transkriptionen av stressproteiner. Höjda nivåer av dessa proteiner ökar övergående cellens tolerans och överlevnadschans. Där emot har blockerad syntes i djurförsök påvisats göra cellen extremt känslig mot minsta värmestress, se Fakta 1.

Acklimatisering till hetta tar veckor, men kan därefter tillåta även kroppslig ansträngning i en omgivning som tidigare varit oacceptabel eller livshotande. Acklimatisering åstadkommer ökad kardiovaskulär kapacitet, renin-angiotensin-aktivering, saltsparande i svettkörtlar och njurar, ökad svettkapacitet, plasmavolymexpansion, ökad glomerulär filtrationshastighet och rabdomyolysresistens.

42°C är människans maxnivå

Karakteristiskt vid värmeslag är ökad blodtemperatur, ökad hjärtminutvolym (upp till 20 liter/minut), takykardi och hög minutventilation. Oförmåga att öka hjärtminutvolymen på grund av salt- och vattenbrist, kardiovaskulär sjukdom eller medicinering som t ex hämmar hjärtats pumpförmåga ökar risken för värmeslag. Shuntning av blod till huden ger minskad visceral perfusion. Tarmischemi med hyperpermeabilitet

II Fakta 1

»Heat shock«-proteiner skyddar mot värme

Nästan alla celler svarar på plötslig värme med att producera »heat-shock«-proteiner, eller stressproteiner.

Deras uttryck kontrolleras primärt på gentranskriptionsnivå: vid exponering för ansträngande hetta binder sig en eller fler transkriptionsfaktorer till genens avsnitt för stressproteiner, och transkriptionstakten ökar.

Ökad nivå av dessa proteiner i cellen åstadkommer tolerans för en sekundär, annars letal, nivå av värmeöverbelastning. Därmed kan cellen överleva. Hos försöksdjur har denna cellulära tolerans mot hypertermi påvisats skydda även mot hypotension och cerebral ischemi.

Blockerad syntes av proteinerna, på gentranskriptionsnivå eller via specifika antikroppar, gör cellen extremt känslig mot värmestress.

Dessa proteiner förekommer även i samband med andra vitt skilda tillstånd, såsom cerebral ischemi, neurotrauma, ateroskleros och inflammatoriska hudsjukdomar. De har då sannolikt en liknande autoprotektiv funktion.

Mekanismen för dessa proteiners skyddande effekt kan hänföra sig till att de agerar som ett »molekylärt förkläde« och binder sig till delvis upplösta proteiner och förhindrar deras sönderfall.

En alternativ mekanism beskriver en central påverkan av det reflektoriska baroreceptorsvaret med dämpning av hypotension och bradykardi, vilket resulterar i kardiovaskulär protektion.

kan »elda på« det inflammatoriska svaret via endotoxinläckage samt frisättning av inflammatoriska cytokiner, kväve(mon)oxid och endotelin. Både pyrogena cytokiner och endotelfaktorer kan i sin tur påverka temperaturregleringen genom att höja jämviktsnivån och ändra kärllonus, särskilt i splanknikus, vilket leder till hypotension.

Intressant nog är hypertermi associerat med ett hyperkoagulativt tillstånd – mikrotromber och disseminerad intravasal koagulation med ökad förekomst av koagulationsfaktorer – i motsats till hypotermi som karakteriseras av försämrade koagulationsförmåga.

Bland maratonlöpare, frivilliga försökspersoner och cancerpatienter behandlade med hypertermi är det visat att vi tål maximalt 41,6–42°C under 45 minuter till 8 timmar. Vid extrema temperaturer, 49–50°C, förstörs alla cellulära strukturer, och cellnekros uppträder inom fem minuter.

Cerebral påverkan – från lättare beteenderubbning till koma

Den cerebrala påverkan som karakteriserar värmeslag kan orsakas av interleukin 1 och tumörnekrosfaktor – kända för att ge ökat intrakraniellt tryck, minskat cerebralt blodflöde och neuronal skada, detta är dock ofullständigt studerat på människor.

Hypertermi 40–47°C och cerebral påverkan krävs för diagnos. Den cerebrala påverkan kan variera från lättare beteenderubbning eller påverkat omdöme, till (vanligare) delirium eller koma. Kramper förekommer, särskilt under nedkylning.

Värmeslag kan förebyggas

Ansträngningsutlöst värmeslag kan ses hos arbetare, militärer, fotbollsspelare och långdistanslöpare samt vid överdos kokain eller amfetamin.

Värmeslag går att förebygga genom att man gradvis acklimatiserar sig, förlägger utearbete under svalare tid på dygnet, minskar fysisk aktivitet, dricker extra vatten, äter salt mat och

ökar den tid man vistas i luftkonditionerad miljö.

Trots all kunskap är dödsfall under värmebölja vanliga, särskilt hos fattiga utan luftkonditionering och bland stora folksamlingar utomhus, såsom muslimska pilgrimsvandringen i öknerna.

Morbidityeten kan minskas genom att väderprognoserna förbättras, riskgrupper varnas, svala skydd anordnas så att de är tillgängliga för dem som behöver, energikostnaderna sänks vid extremt väder så att människor har råd med luftkonditionering.

Nedkylning är en viktig behandlingsstrategi

Nedkylning och stödjande av vitala funktioner är den viktigaste behandlingen.

Farmakologisk behandling för att snabba på nedkylningen är ej utvärderad, fränsett dantrolen-natrium som visat sig ineffektivt i en dubbelblind randomiserad studie. Värdet av antipyretika är inte utvärderat. Återställande av centralnervösa funktioner är ett positivt prognostiskt tecken – kvarstående hjärnskador förekommer hos 20 procent och är kopplat till hög mortalitet.

Efter att värmeslag väl etablerats är normalisering av kroppstemperatur ingen garanti för att inflammation, koagulation och multiorgansvikt kan undvikas. Därför studeras nu immunmodulatorer i djurförsök. Interleukin 1-antagonister, endotoxinantikroppar och kortikosteroider ökar överlevnaden men är inte studerade på människa. Det är osäkert om anticytokiner och antiendotoxiner är mer framgångsrika vid värmeslag än de visat sig vara vid sepsis. Ny intervention riktad mot nukleär faktor-κB, en viktig transkriptionsfaktor i regleringen av akut inflammation, är intressant. Aktiverat protein C kan vara av värde, eventuellt även specifika inhibitorer i koagulationssystemet.

Viktigare är tänkbara terapier baserade på ökad kunskap om stressproteiner, t ex vad gäller selektiv farmakologisk induktion av dessas transkription. Salicylater och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel har visat sig ha sådan effekt på cellnivå hos däggdjur. Denna ökar toleransen för hetta och skyddar cellen mot värmestress. Även om överdriven produktion av »heat-shock«-proteiner blockerar viktiga cellfunktioner kan en mindre stimulering av dessa proteiner vara av värde som förebyggande inför en värmebölja. Nivån återstår att titrera.

Ökad kunskap om cellulära och molekulära reaktioner på extrem värme kan anvisa prevention och ny immunmodulerande terapi. På så vis kan multiorgansvikten orsakad av värmeslag bli minimerad hos ett stort antal patienter.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referens

1. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. N Engl J Med 2002; 346:1978-88.