

HJERTEFUNKSJON VED HYPOTERMI

Andreas Espinoza, Avdeling for anesthesiologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Hypotermi har siden 1950-tallet vært brukt som en del av behandlingen i forbindelse med hjertekirurgi og forsøksvis etter hjertestans [1]. Man antok at hypotermi hadde protektiv effekt, især for metabolsk aktive og sårbare vev som hjernen og hjertet, og at man ved å kjøle pasienten kunne redusere den metabolske aktiviteten og derved skadeomfanget ved sirkulasjonsstans.

I senere år har terapeutisk hypotermi også vært forsøkt ved blant annet cerebrovaskulære katastrofer, sepsis, hjertestans og hjerteinfarkt. Ved alle disse tilstandene kan hjertets funksjon påvirkes av grunntilstanden, med f.eks. stressindusert kardiomyopati ved subaraknoidalblødninger, septisk kardiomyopati, global iskemi ved hjertestans og regionale funksjonsutfall ved hjerteinfarkt. Imidlertid har hypotermi i seg selv effekt på hjertefunksjonen. Det er derfor viktig å kjenne til effektene av hypotermi når hjertefunksjonen skal vurderes under terapeutisk eller aksidentell hypotermi. Det er dette som er tema for denne artikkelen.

Definisjoner av hypotermi varierer i forskjellige publikasjoner om emnet. I det følgende brukes American Heart Associations definisjoner på mild ($> 34^{\circ}\text{C}$), moderat ($30 - 34^{\circ}\text{C}$) og dyp hypotermi ($< 30^{\circ}\text{C}$) [2].

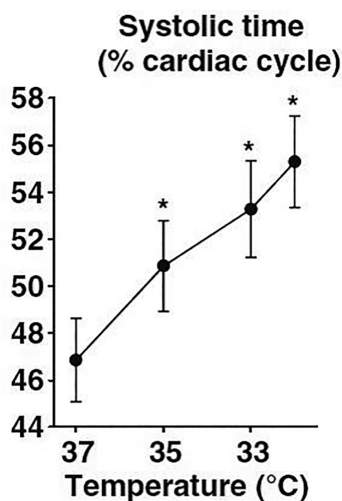
Effekt av hypotermi

Systolisk funksjon

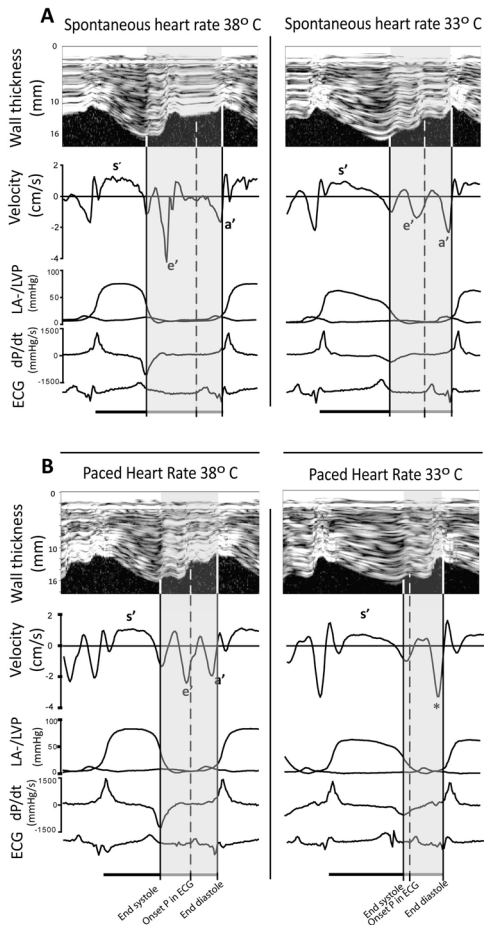
Ved myokardial nedkjøling øker varigheten av systolefasen. Denne effekten blir mer uttalt ved økende hypotermi. Dette ser ut til å være et lineært fenomen, i hvert fall innenfor de temperaturintervallene som er aktuelle i klinisk sammenheng (figur 1) [3]. Til tross for langsommere hjertefrekvens og lengre varighet av hjertesykklus øker diastolens varighet lite. Systolevarigheten som ratio av hjertesykklus øker, dvs. at man ser en forlengelse av systolisk varighet med en relativ forkortning av diastolen som

effekt (figur 2) [3,4]. Den økte varigheten av systolefasen ses også i EKG med økt varighet av QRS- og QT-intervallene [5].

Hypotermi gir en positiv inotrop effekt i studier på muskelpreparater og ex vivo-hjertepreparater, en effekt som tilskrives økt intracellulær konsentrasjon av Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ic}}$) i kardiomyocytene [6,7]. Denne kalsiumøkningen skyldes endret funksjon av $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPase og $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -veksler i cellemembranen samt langsommere frigjøring og reopptak av kalsium fra/til sarkoplasmatiske retikulum. Dette virker inn på intracellulær Ca^{2+} -konsentrasjon og -kinetikk under hypotermi, med langsommere økning i $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ic}}$ og dermed senere topp-konsentrasjon under systole, og langsommere fall i diastole [8]. Ved dypere hypotermi blir effektene mer uttalt, og det blir mindre tid til kalsium-reopptak med høyere diastolisk $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ic}}$ ved økt grad av hypotermi [6]. Dette kan forklare langsommere relaksasjon og diastolisk dysfunksjon under hypotermi. Det ser også ut til at hypotermi gir økt kalsium-sensitivitet, dvs.



Figur 1. Økende varighet i prosent av hjertesykklus for økende grad av hypotermi (fra referanse 3).



Figur 2. M-mode bilde av venstre ventrikkelveg under normotermi 38° C (venstre) og hypotermi 33° C (høyre). Systolen økte i varighet under hypotermi med redusert deformasjonshastighet (s'), men endediastoliske og endesystoliske dimensjoner var uendret ved spontan hjerterefrekvens (A). Diastolen ble relativt kortere under hypotermi og betydelig kortere ved frekvensøkning under hypotermi. Tidlig diastolisk veggfortynningshastighet (e') ble redusert under hypotermi og med e' - a' -fusjon (*) under økt hjerterefrekvens (B) (fra referanse 4).

at samme $[Ca^{2+}]_{ic}$ gir økt kontraktile kraft ved hypotermi [6,8]. I isolerte muskelpreparat finner man økt kraftutvikling under mild hypotermi, samtidig med økt tid til maksimal kraft [8].

In vivo er resultatene på hjertefunksjon under hypotermi mindre entydige. Forskjellige studier har brukt ulike mål på systolisk funksjon og målt økning i

trykkstigningsrate (dp/dt_{max}), endesystolisk trykk-dimensjonsforhold under volumavlastning (E_{max}), økning i regionalt arbeid representert ved trykk-dimensjons loop-areal eller globale ventrikkelmål som slagvolum eller hjerteminuttvolum. Det er dermed vist økning i systolisk funksjon i flere studier [9-11], mens andre studier ikke har kunnet vise endring i systolisk funksjon eller til og med redusert systolisk funksjon [10,12-14]. Det er altså variable effekter på systolisk funksjon avhengig av eksperimentell modell og hvilket effektmål som er valgt. Mål som «preload recruitable stroke work» (PRSW) og endesystolisk trykk-volumforhold eller elastans (E_{es}) skal bedre reflektere myokardial kontraktilitet uavhengig av hjertets endediastoliske fylling, men også disse effektmålene gir varierende resultater [3,11,12]. Enkelte av studiene er gjort ved dyp hypotermi (15 - 28 °C), noe som kan gi mer uttalte effekter på systolisk funksjon og også dempe reversering eller normalisering av dysfunksjon ved gjenoppvarming eller øker systemvaskulær motstandsindeks (SVRI) [7,12]. Selv om den rådende oppfatningen er at hypotermi bedrer systolisk funksjon og kontraktilitet, er altså funnene i in vivo-studier ikke entydige. Det finnes få pasientstudier med ventrikulære trykkmål, men i en studie der man brukte konduktansekateter for å fremstille venstre ventrikkels trykk-volumforhold under akutt volumavlastning, fant man redusert E_{max} ved hypotermi [15].

Vurdert med ultralyd/ekkokardiografi fant man i en dyrestudie uendrete endediastoliske og endesystoliske dimensjoner og uendret slagvolum ved spontan hjerterefrekvens [4]. Systolevarigheten økte, så deformasjonshastighetene ble redusert enten det var mitralringshastigheter, strain rate eller veggfortynningshastigheter. Liknende reduksjon i myokardial deformasjonshastighet har man også påvist hos spedbarn under hypotermi etter asfyksi [16].

Diastolisk funksjon

Effekten av hypotermi på den diastoliske funksjonen er mer entydige i de studiene som har sett på denne fasen av hjertesykklus. Det typiske er at man etter den forlengede systolen får et langsommere fall i venstre ventrikketrykk som tegn på langsommere

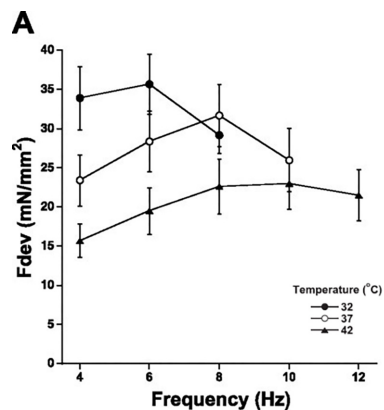
relaksasjon av myocytterne. Dette gir langsommere trykkfall i isovolumetrisk relaksasjonsfase med endringer av diastolisk funksjon målt ved redusert dP/dt_{\min} eller forlenget isovolumetrisk trykkkonstant (τ) [3,12,14,17]. Ekkokardiografisk finner man redusert tidlig-diastolisk vevshastighet (e') og tidlig-diastolisk fyllingshastighet (E), med ledsagende inversjon i forholdet mellom tidlig og atrie-indusert fylling (E/A) av venstre ventrikel [4,16]. Denne diastoliske funksjonsendringen viser samme mønster som mild diastolisk dysfunksjon [18] og medfører redusert toleranse for økning i hjertefrekvens som ved annen diastolisk hjertesvikt [4,19]. Ved gjenopvarming reverseres de diastoliske funksjonsendringene raskt og kommer tilbake til utgangsverdier [4,12].

Effekt på hjertefrekvens

Allerede tidlige dyreforsøk viste tydelig effekt av temperatur på hjertefunksjonen med markert reduksjon av hjertefrekvens, blodtrykk og trykkstigningsrate (dP/dt) [17]. Hypotermi-indusert bradykardi er sett i eksperimentelle studier og pasientmateriale og var i den tidlige hjertekirurgiens æra noe av den effekten man var ute etter for å beskytte hjertet og lette kirurgien.

Under normal temperatur og innen fysiologiske frekvensområder øker kontraksjonskraft med økt stimuleringsfrekvens, det vil si et positivt kraft-frekvensforhold (force-frequency relationship). Dersom frekvensen øker utover fysiologiske frekvensområder, avtar kraftutviklingen. Ved redusert temperatur finner man i muskelpreparater økt kraftutvikling på lave frekvenser, men redusert toleranse for frekvensøkning. Dette gir endring av force-frequency relationship, dvs. at man ser redusert kraftutvikling ved samme frekvenser som ved normotermi gir økt kraftutvikling (figur 3) [20,21].

I dyreeksperimentelle studier ser man det samme fenomenet, med redusert toleranse for økt hjertefrekvens under hypotermi. Slagvolumet er uendret ved spontan hjertefrekvens under hypotermi. Den økte systolevarigheten sammen med redusert hjertefrekvens gir liten endring i diastolevarighet, med bevart slagvolum. Dette faller imidlertid ved pace-indusert økning av



Figur 3. Kraftutvikling (y-aksen) i muskelpreparat under stimulering med økende frekvens (x-aksen) viser redusert Force Frequency Relationship ved redusert temperatur (fra referanse 19).

hjertefrekvens, og ved ytterligere økning av hjertefrekvens faller også hjerteminuttvolumet [3,4]. Dette ser ut til å være en effekt av hypotermi-indusert diastolisk dysfunksjon, med langsommere relaksasjonsegenskaper i venstre ventrikel og kortere diastole. Systolevarigheten påvirkes lite av økt hjertefrekvens, så ved økt hjertefrekvens blir tilgjengelig tid for diastole betydelig forkortet (figur 2). Dette likner på effekter av diastolisk hjertesvikt hos pasienter der man øker hjertefrekvensen med pacemaker [19,22].

Den reduksjonen man ser i hjertefrekvens ved hypotermi virker således å være en adaptiv hensiktsmessig respons, da reduksjonen i hjertefrekvens gir økt varighet av hjertesykklus med rom for forlenget systolisk varighet uten at det går ut over diastolisk varighet. Fallet i hjerteminuttvolum under hypotermi er en effekt av reduksjonen i hjertefrekvens, med bevart slagvolum. Det har imidlertid ikke negativ effekt på oksygentilbud i forhold til oksygenforbruk, med bevart sentralvenøs oksygentensjon og uten tegn til anaerob metabolisme med uendret laktat i serum [3]. Det reduserte hjerteminuttvolumet matcher det reduserte oksygenforbruket på grunn av hypotermi-indusert fall i metabolsk aktivitet.

Hypotermi i klinikken

Hypotermi har vært brukt i hjertekirurgien siden 1950-tallet. Det var en nødvendig

forutsetning for åpen hjertekirurgi i den tidlige æraen før hjertelungemaskinen ble tatt i bruk, da det muliggjorde kirurgiske prosedyrer under kald sirkulasjonsstans.

Terapeutisk hypotermi har også vært brukt for potensiell nevroprotektiv effekt i forbindelse med slag og traumatisk hjerne-skade. Selv om enkeltstudier har gitt grunn til optimisme har man i oversiktsmateriale ikke kunnet vise at hypotermibehandling bedrer overlevelse [23].

Hypotermi har vært brukt for å redusere skadeområdet i myokard hos pasienter som kommer til akutt revaskularisering med perkutan koronar intervensjon, men har ikke vist noen gunstig tilleggseffekt på infarktstørrelse [24].

I de senere år har moderat hypotermi (32-34 °C) vært brukt etter hjertestans for å bedre utkomme for komatøse overlevende. Behandlingen vant raskt innpass i håndteringen av disse pasientene etter at det i 2002 ble publisert to studier som viste bedret 6-måneders-overlevelse hos stans-overlevende etter terapeutisk hypotermi i 12-24 timer [25,26]. Terapeutisk hypotermi ble innført i retningslinjer fra International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) i 2005 og raskt tatt i bruk også i Norge. Det har imidlertid vært diskusjon om hva disse studiene egentlig har vist - er hypotermi gunstig i seg selv eller er det en effekt som skyldes fraværet av feber?

For å besvare dette ble det gjort en stor multisenterstudie (Targeted Temperature Management studien (TTM)) der man randomiserte komatøse hjertestans-overlevende til temperatur-kontroll på 33 ° eller 36 °C i 24 timer [27]. Det ble ikke funnet noen forskjell på de to temperaturnivåene med hensyn til 6-måneders-overlevelse. Studien gir ikke grunn til å forlate behandling med temperaturkontroll etter hjertestans, men det er lite som tyder på at 32 - 34 ° gir noen fordel fremfor 36 °C. Foreløpig er innstillingen fra ILCOR at man fremdeles anbefaler hypotermi-behandling til 33 °C, men at 36 °C også kan aksepteres. På lederplass i British Medical Journal (april 2014) har det blitt formulert såvidt tydelig som «the TTM trial should change [our] practice immediately» med temperaturkontroll på 36 ° i stedet for 32 - 34 °C [28]. Mange av deltagerstøtten

fra TTM-studien har endret måltemperaturen for temperaturkontroll til 36 °C.

Er det noen gunstige effekter på hjertefunksjonen hos pasienter under hypotermi? I en studie på pasienter under hjertekirurgi fant man redusert systolisk funksjon målt ved blodtrykk og E_{es} , men dette var målt i en hjertekirurgisk setting etter etablert hjerte-lungemaskin, slik at flere forhold kan ha påvirket hjertefunksjonen [15]. Funn fra eksperimentelle studier har gitt indikasjoner på bedret myokardfunksjon under hypotermi ved kardiogent sjokk [29], og i to mindre pasientstudier er det funnet bedring av hjertefunksjonen ved kardiogent sjokk under moderat hypotermi, med redusert hjertefrekvens, økt blodtrykk og økt slagvolum [30,31]. De er imidlertid små studier med hemodynamiske endepunkter, og gir ikke grunnlag for å innføre dette som praksis. I en post-hoc analyse på 139 pasienter med kardiogent sjokk i TTM-studien fant man ikke bedret hemodynamikk under hypotermi og heller ikke bedret overlevelse sammenliknet med normotermigruppen [32]. En annen studie på hjertestanspasienter viste reduksjon i blodtrykk, hjertefrekvens og hjerteminuttvolum, men uten fall i sentralvenøs metning eller økning i laktatverdier [33]. I en substudie på hemodynamikk og myokardfunksjon ved ekkokardiografi fra TTM ble det vist fall i indeksert hjerterminuttvolum og økning i SVRI, men uten samtidig fall i sentralvenøs metning. Ekkokardiografiske markører på systolisk funksjon (ejeksjonsfraksjon, deformasjonshastighet) og diastolisk funksjon (E/e') var ikke forskjellige [34].

Det kan være mange forhold som påvirker de hemodynamiske responsene hos pasienter etter hjertestans eller i kardiogent sjokk, slik at det kan gi varierende funn i de studiene som er gjort. Det er imidlertid en rådende oppfatning at hypotermi opprettholder systolisk hjertefunksjon så lenge man ikke øker hjertefrekvensen, og man opprettholder preload [35]. Endringer i myokardfunksjon er preget av forlenget systole, redusert hjertefrekvens og diastolisk dysfunksjon. De globale kardiovaskulære effektene er redusert hjertefrekvens, redusert (eller uendret) blodtrykk og redusert hjerterminuttvolum. Dette synes imidlertid å være en adaptiv fysiologisk respons tilpas-

set redusert metabolisme under hypotermi og gir ikke tegn på global svikt i oksygenleveranse til venene.

Hypotermi brukes som terapeutisk tiltak også ved hjertekirurgi. Selv om pasienter rutinemessig varmes opp etter slutten av hjerte-lungemaskintiden, er det likevel ikke uvanlig med postoperativ hypotermi. Over 40 % av pasientene i en stor observasjonsstudie hadde hypotermi < 36 °C postoperativt [36]. På våre breddegrader forekommer også aksidentell hypotermi f.eks. ved skredulykker. Dette er en tilstand som kan medføre alvorlige komplikasjoner som sirkulasjonssvikt og -stans, og kan kreve avansert og langvarig behandling [37,38].

I håndteringen av alle disse pasientgruppene er det viktig å kjenne til effekter av hypotermi på myokardfunksjonen, og å ta disse med i vurderingen av den kardiovasculære funksjonen.

Referanser

1. Benson DW, Williams GR, Spencer FC, Yates AJ. The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth Analg.* 1959;38:423-428.
2. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, Jeejeebhoy FM, Gabrielli A. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2010;122:S829-61.
3. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, Christoph J, Holland R, Wachter R, Schönöube FW, Pieske B. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol (Oxf).* 2010;199:43-52.
4. Espinoza A, Kerans V, Opdahl A, Skulstad H, Halvorsen PS, Bugge JF, Fosse E, Edvardsen T. Effects of therapeutic hypothermia on left ventricular function assessed by ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:1353-63.
5. Khan JN, Prasad N, Glancy JM. QTc prolongation during therapeutic hypothermia: are we giving it the attention it deserves? *Europace.* 2010;12:266-70.
6. Stowe DF, Fujita S, An J, Paulsen R a, Varadarajan SG, Smart SC. Modulation of myocardial function and [Ca²⁺] sensitivity by moderate hypothermia in guinea pig isolated hearts. *Am J Physiol.* 1999;277:H2321-32.
7. Wold RM, Kondratiev T, Tveita T. Myocardial calcium overload during graded hypothermia and after rewarming in an in vivo rat model. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207:460-9.
8. Ristagno G, Tantiillo S, Sun S, Weil MH, Tang W. Hypothermia improves ventricular myocyte contractility under conditions of normal perfusion and after an interval of ischemia. *Resuscitation.* 2010;81:898-903.
9. Weisser J, Martin J, Bisping E, Maier LS, Beyersdorf F, Hasenfuss G, Pieske B. Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function. *Basic Res Cardiol.* 2001;96:198-205.
10. Nishimura Y, Naito Y, Nishioka T, Okamura Y. The effects of cardiac cooling under surface-induced hypothermia on the cardiac function in the in situ heart. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2005;4:101-5.
11. Suga H, Goto Y, Igarashi Y, Yasumura Y, Nozawa T, Futaki S, Tanaka N. Cardiac cooling increases Emax without affecting relation between O₂ consumption and systolic pressure-volume area in dog left ventricle N Tanaka *Circ. Res.* 1988;63:61-71. *Circ Res.* 1988;63:61-71.
12. Filseth OM, How O-J, Kondratiev T, Gamst TM, Tveita T. Post-hypothermic cardiac left ventricular systolic dysfunction after rewarming in an intact pig model. *Crit Care.* 2010;14:R211.
13. Fischer UM, Cox CS, Laine G a, Mehlhorn U, Allen SJ. Mild hypothermia impairs left ventricular diastolic but not systolic function. *J Invest Surg.* 2005;18:291-6.
14. Tveita T, Ytrehus K, Myhre ES, Hevrøy O. Left ventricular dysfunction following rewarming from experimental hypothermia. *J Appl Physiol.* 1998;85:2135-9.
15. Lewis ME, Al-Khalidi A-H, Townend JN, Coote J, Bonser RS. The effects of hypothermia on human left ventricular contractile function during cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:102-8.
16. Nestaas E, Skranes JH, Støylen A, Brunvand L, Fugelseth D. The myocardial function during and after whole-body therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy, a cohort study. *Early Hum Dev.* 2014;90:247-52.
17. Berne RM. Myocardial function in severe hypothermia. *Circ Res.* 1954;2:90-95.
18. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth O a, Waggoner AD, Flachskampf F a, Pellikka P a, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:165-93.
19. Wachter R, Schmidt-Schweda S, Westermann D, Post H, Edelmann F, Kasner M, Lüers C, Steendijk P, Hasenfuss G, Tschöpe C, Pieske B. Blunted frequency-dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30:3027-36.

20. Layland J, Kentish JC. Positive force- and [Ca²⁺]_i-frequency relationships in rat ventricular trabeculae at physiological frequencies. *Am J Physiol.* 1999;276:H9-H18.
21. Hiranandani N, Varian KD, Monasky MM, Janssen PML. Frequency-dependent contractile response of isolated cardiac trabeculae under hypo-, normo-, and hyperthermic conditions. *J Appl Physiol.* 2006;100:1727-32.
22. Hasenfuss G, Holubarsch C, Hermann HP, Astheimer K, Pieske B, Just H. Influence of the force-frequency relationship on haemodynamics and left ventricular function in patients with non-failing hearts and in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1994;15:164-70.
23. De Hertog HM, Van Der Worp HB, Tseng MC, Dippel DWJ. Cooling therapy for acute stroke (Review). *Cochrane Libr.* 2009;
24. Erlinge D, Götberg M, Lang I, Holzer M, Noc M, Clemmensen P, Jensen U, Metzler B, James S, Bötter HE, Omerovic E, Engblom H, Carlsson M, Arheden H, Ostlund O, Wallentin L, Harnek J, Olivecrona GK. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1857-65.
25. Bernard S, Gray T, Buist M, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557-563.
26. The 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.
27. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammet P, Wanscher M, Wise MP, Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013;369:2197-206.
28. Bernard S. Inducing hypothermia after out of hospital cardiac arrest. *BMJ.* 2014;348:g2735.
29. Götberg M, van der Pals J, Olivecrona GK, Götberg M, Koul S, Erlinge D. Mild hypothermia reduces acute mortality and improves hemodynamic outcome in a cardiogenic shock pig model. *Resuscitation.* 2010;81:1190-6.
30. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, Pieske B. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation.* 2013;84:319-25.
31. Zobel C, Adler C, Kranz A, Seck C, Pfister R, Hellmich M, Kochanek M, Reuter H. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med.* 2012;40:1715-23.
32. Annborn M, Bro-Jeppesen J, Nielsen N, Ullén S, Kjaergaard J, Hassager C, Wanscher M, Hovdenes J, Pellis T, Pelosi P, Wise MP, Cronberg T, Erlinge D, Friberg H. The association of targeted temperature management at 33 and 36 °C with outcome in patients with moderate shock on admission after out-of-hospital cardiac arrest: a post hoc analysis of the Target Temperature Management trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:1210-9.
33. Bergman R, Braber A, Adriaanse M a, van Vugt R, Tjan DHT, van Zanten ARH. Haemodynamic consequences of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:383-387.
34. Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, Østergaard M, Nielsen N, Erlinge D, Friberg H, Køber L, Kjaergaard J. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C and impact on systemic vascular resistance and myocardial function after out-of-hospital cardiac arrest: a sub-study of the Target Temperature Management Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:663-72.
35. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37:S186-202.
36. Karalapillai D, Story D, Hart GK, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Postoperative hypothermia and patient outcomes after elective cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2011;66:780-4.
37. Gilbert M, Busund R, Skagseth A, Nilsen PÅ, Solbø JP. Resuscitation from accidental hypothermia of 13 · 7 °C with circulatory arrest. *Lancet.* 2000;355:375-376.
38. Nordberg P, Ivert T, Dalén M, Forsberg S, Hedman A. Surviving Two Hours of Ventricular Fibrillation in Accidental Hypothermia. *Prehosp Emerg Care.* 2014;1-4.