

A terápiás célú teljestest-hypothermia szisztémás és immunmoduláns hatásai

Pongor Vince¹ ■ Toldi Gergely¹ ■ Szabó Miklós dr.¹
Vásárhelyi Barna dr.^{2, 3}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹I. Gyermekgyógyászati Klinika,

²Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

³Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem,
Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport, Budapest

A központi idegrendszer érintő ischaemia-reperfúziós károsodás kialakulásában számos neurobiológiai folyamat vesz részt, amit terápiás hypothermia révén kedvezően lehet befolyásolni. A terápiás hypothermiát napjainkban a stroke, a perinatalis asphyxia, illetve a szívinfarktus-eredetű klinikai halál állapotával kapcsolatos neurológiai szövődmények kivédése érdekében egyre szélesebb körben alkalmazzák. A hypothermia idegrendszeri hatásai mellett szisztémás hatásokkal is rendelkezik. Befolyásolja az izmok, a cardiovascularis rendszer működését, elektroliteltéréseket okoz, befolyásolja a szisztémás anyagcserét, illetve több megfigyelés szerint a gyulladást is csökkenti. Összefoglaló közleményünkben a terápiás hypothermia szisztémás immunrendszerre gyakorolt hatásait tekintjük át. Sejtszintű vizsgálatok, állatkísérletes adatok és humán megfigyelések alapján a rövid távú (2–4 órás) hypothermia az antiinflammatorikus citokinek szintjét emeli, illetve csökkenti a proinflammatorikus citokinek szintjét. Tartós hypothermia (>24 óra) esetén azonban a proinflammatorikus citokinszintek emelkednek. A hypothermia csökkenti továbbá a lymphocytaproliferációt és gátolja az endotoxinnal aktivált lymphocytákban a HLA-DR expresszióját. Ezek az adatok jelzik a szisztémásan alkalmazott terápiás célú hypothermia immunmoduláns hatását. Azt, hogy az immunmoduláció milyen mértékben járul hozzá a központi idegrendszer védelméhez, további vizsgálatoknak kell kimutatnia. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 575–580.

Kulcsszavak: agyi ischaemia, teljestest-hypothermia, immunmoduláció, lymphocytá, citokín

Systemic and immunomodulatory effects of whole body therapeutic hypothermia

Several neurobiological mechanisms contribute to the development of ischemic-reperfusion damage of the central nervous system that may be modulated by hypothermia. Nowadays hypothermia is a therapeutic tool for the treatment of stroke and perinatal asphyxia. Hypothermia does not only affect the central nervous system, but also has systemic effects. It influences the muscular and cardiovascular system, the systematic metabolism, induces electrolyte changes, and decreases inflammation. This review summarizes the effects of therapeutic hypothermia on the immune system. Experiments on cell lines and in animals along with human experience indicate that short term (2-4 hours) hypothermia increases the levels of anti-inflammatory cytokines and decreases that of proinflammatory cytokines. Long term (>24 hours) hypothermia, however, increases proinflammatory cytokine levels. Furthermore, hypothermia inhibits lymphocyte proliferation and decreases HLA-DR expression associated with cell activation. These results suggest that therapeutic hypothermia has a systemic immunomodulatory effect. Further research is required to determine the contribution of immunomodulation to the defense of the central nervous system. *Orv. Hetil.*, 2011, *152*, 575–580.

Keywords: cerebral ischemia, whole body hypothermia, immunomodulation, lymphocyte, cytokine

(Beérkezett: 2011. február 15.; elfogadva: 2011. február 28.)

Rövidítések

ADH = antidiuretikus hormon; ANP = pitvari natriuretikus peptid; ATP = adenzin-trifoszfát; ConA = concanavalin-A; HLA = humán leukocytá antigén; IL = interleukin; iNOS = indukálható nitrogén-monoxid szintáz; LPS = lipopoliszacharid; MMP = mátrix metalloproteáz; NF κ B = nuclear factor κ B; PHA = phytohemagglutinin; PWM = pokeweed mitogen; TNF- α = tumornekrózis-faktor-alfa

Az ischaemia hatása a központi idegrendszerre

A központi idegrendszert károsító hatások (trauma, ischaemia, vérzés) eredményeként az érintett terület vér-, oxigén- és tápanyagellátása károsodik. Ilyenkor másodpercek alatt kritikus szintre csökken az energiahordozók (ATP, foszfokreatin) szintje [1]. A sejtek anaerob metabolizmusra váltanak, ennek hatására a sejtekben megnövekszik a szerves foszfát-, laktát- és hidrogénionszint, továbbá intra- és extracelluláris acidózis alakul ki. Ennek egyik következménye az, hogy csökken az ATP-függő csatornák működése (Na⁺/K⁺ pumpa, Na⁺-pumpa, K⁺-pumpa, Ca²⁺-pumpa) [2], illetve mitokondriális működési zavar alakul ki. A Ca²⁺-exporter működési zavara [3, 4] és a mitokondriumok károsodása miatt az intracelluláris kalciumszint emelkedik. Az emelkedő kalciumszint depolarizálja a neuronokat, stimuláns hatású metabolitok (például glutamát) szabadulnak fel és jutnak az extracelluláris térbe [4]. Ez a folyamat a membránon található glutamát receptorok fokozott aktivációjához vezet, amely hatására tovább fokozódik a kalciumbeáramlás a kalciumcsatornákon keresztül. A hosszú ideig tartó ingerlés mellett állandósul a neuronok túlingerelt állapota, ami további sejt-károsodáshoz, illetve sejthalálhoz vezet [4].

A fenti ionpumpaműködés-zavar miatt citotoxikus ödéma alakul ki, amely emeli az intracranialis nyomást, amely az agyi perfúzió károsodásához vezet. Az ischaemia során a vér-agy gát is károsodik, amely hozzájárul az agyödéma kialakulásához. Az ischaemia felborítja a tromboxán-A₂ és prosztaglandin-I₂ egyensúlyát az utóbbi javára, így a prosztaglandin-I₂ érszűkítő hatása nagyobb mértékben érvényesül a tromboxán-A₂ értágító hatásával szemben. Ez utóbbi hatás szintén az agyi perfúzió kedvezőtlen csökkenéséhez járul hozzá [3].

Az akut ischaemiát reperfüzió követi. A reperfüzió során a szövetekbe jutó oxigénből szabad gyökök (például szuperoxid-anion, peroxinitrit, hidrogén-peroxid és hidroxilgyök) képződnek. A károsodott sejtek antioxidáns védelme képtelen az oxidatív stressz semlegesítésére, így lipidek peroxidálódnak, a fehérjék és a nukleinsavak szerkezeti módosulást szenvedhetnek.

Az ischaemiás agyi károsodás során létrejövő károsodásban fontos szerepet tölt be a kiváltott gyulladásos válasz. A stroke-epizódot követő első órában jelentős és elhúzódó gyulladásos válasz alakul ki. *Lelekov-Boissard* és

munkatársai kimutatták, hogy stroke után a proinflammatorikus citokinek szintje és az élő sejtek aránya fordítottan arányos [5]. A stroke-károsodás során létrejövő gyulladásos válaszban fontos szerepet tölt be az IL-6, a TNF- α és az IL-1 β . Számos klinikai vizsgálat azt mutatja, hogy a stroke után 1 és 7 nappal az IL-1 β szintje a liquorban megemelkedik. Az IL-1 β hatására astrocyta-sejt-kultúrában a neurotoxikus MMP-9 termelése fokozódik.

A citokinek ischaemiás agyi károsodás patomechanizmusában játszott szerepét több megfigyelés is jelzi. Állatkísérletekben a TNF- α intracerebroventricularis inaktivációja csökkentette a stroke során létrejövő károsodás mértékét [6]. Exogén IL-1 β hatására fokozódik az ischaemiás károsodás; az IL-1 β receptor gátlása révén ez a károsodás csökkenthető. Az IL-10 fokozott expressziója esetén a károsodás kiterjedése kisebb, védőhatású stroke során [6].

A klinikai tapasztalatok alapján az idegrendszert érintő ischaemia káros következményeinek a megelőzésében a terápiás célú hypothermia segíthet.

Terápiás hypothermia központi idegrendszeri betegségekben

A hypothermiát egyre gyakrabban alkalmazzák központi idegrendszeri betegségek kezelése során. A non-invaszív módszerhez tartoznak a vízáramlásos takarók, amelyekkel a testfelszín legalább 80%-át takarják be. Hatásukat fokozni lehet jeges tasakkal. Az invazív módszerek közé tartozik a hűtött fiziológiás sóoldat bejuttatása a gyomorba szondán keresztül vagy a jobb pitvarba femoralis katéteren keresztül. A terápiát a laesiót követő 10 órán belül kell elkezdni, a cél 32–34 °C létrehozása, amit 12–24 (egyes esetekben 72) óráig kell fenntartani. A remegés kivédésére a betegeket szedálják és izomrelaxánsokkal kezelik [7].

A modern orvosi gyakorlatban a hypothermiát nem csupán idegrendszeri kórállapotok esetén alkalmazzák. Fontos szerepe van többek között a szervtranszplantációhoz és nyitott mellkasi műtétekhez kapcsolódóan [8], reanimáció során [9], fulmináns májkárosodás esetén [10], illetve a szívmegállásból eredő hypoxiás károsodás megelőzésében [11]. A hypothermia ezen aspektusaival kapcsolatosan utalunk a megfelelő irodalmi hivatkozásokra, a jelen közleményben pedig a központi idegrendszer megbetegedéseire kapcsolódó ismereteket részletezzük.

A terápiás hypothermia akut ischaemiás stroke-ra kifejett kedvező hatását több vizsgálatban is igazolták. Az akut ischaemiás stroke halálozási rátája elérheti a 80%-ot. *Kollmar* és *munkatársai* a stroke tüneteinek jelentkezése után legkésőbb 14 órával alkalmazták a hypothermiát 25 betegnél, amit 72 óráig tartottak fent. Ennek hatására a mortalitás 44%-ra csökkent, a túlélő betegek hamarabb gyógyultak [12].

Traumás agykárosodásban a terápiás hypothermia hatásaival foglalkozó 13 vizsgálat eredményét egy meta-analízisben összesítették. Ebben összesen 1339, 14 év feletti beteg adatait dolgozták fel. Kiderült, hogy a traumás agykárosodás során alkalmazott hypothermia nem szignifikáns mértékben ugyan, de 20%-kal csökkenti a mortalitást a konvencionális terápiában részt vevő betegekhez képest. A mortalitás akkor csökkent leginkább, amikor a hypothermiát 48 óráig tartották fenn [13].

Gluckman és munkatársai 243 újszülöttet vizsgáltak, akik középsúlyos, illetve súlyos asphyxiában szenvedtek. Az újszülöttek egy részét 72 órán keresztül 34–35 °C-ig hűtötték, a többi újszülött hagyományos kezelésben részesült. A 18. hónapban halál beálltát vagy súlyos fogyatékossgot a hűtött újszülöttek 55%-ánál, a hagyományos kezelésben részesült újszülöttek 66%-ánál lehetett megállapítani. A súlyos perinatalis asphyxiában szenvedő újszülötteknél a fej hűtésének védőhatása nem igazolódott be, ezzel szemben védőhatását ki tudták mutatni a középsúlyos asphyxiában szenvedő csoportnál [14]. *Eicher és munkatársai* 65 újszülöttet vizsgáltak, akiknél teljestest-hypothermiát alkalmaztak (33 °C) 48 órán keresztül. Tizenkét hónapos korban halál beálltát vagy súlyos fogyatékossgot a hűtött betegek 52%-ánál, illetve a normotermiás csoport 84%-ánál állapították meg [15]. Saját vizsgálataink, amelyek során 18 hónapos korig követtünk érett újszülötteket, alátámasztják, hogy asphyxiás újszülöttek mérsékelt teljestest-hypothermiás kezelése biztonságos, és nem jár a mortalitás vagy a morbiditás növekedésével [16, 17].

Nolan és munkatársai olyan betegeket vizsgáltak, akiket újraélesztettek kamrai fibrilláció okozta szívmegeállás miatt. Százharminchat beteg tartozott a hypothermiás csoportba (24 óra, 32–34 °C) és 137 beteg tartozott a normotermiás csoportba. A hypothermiás csoport 55%-a, a normotermiás csoport 39%-a mutatott kedvező neurológiai kimenetelt [Pittsburg cerebrálisteljesítmény-skála: 1 (jó felépülés) vagy 2 (mérsékelt fogyatékossg) kategória]. A 6. hónapban mért mortalitás a hypothermiás csoportban 41%, a normotermiás csoportban viszont 55% volt. A komplikációráta nem különbözött a két csoportban [18].

A hypothermia nemcsak az idegsejt-károsodás kialakulására és annak progressziójára gyakorol hatást, hanem kifejezett szisztémás hatásokkal is rendelkezik.

A hypothermia szisztémás hatásai

Izmok

Hypothermia hatására fokozódik az izomtónus, és a beteg remegni kezd. Ennek számos kedvezőtlen hatása van. Fokozódik a perifériás oxigénfelhasználás, az anyagcsere sebessége, a légzési munka, a szívfrekvencia és a myocardialis oxigénfelhasználás [3, 19]. Az izomremegés megelőzhető fentanil, alfentanil, meperidin, dexme-

detomidin, propofol, klonidin és magnézium adásával [3]. Hypothermia során fontos a megfelelő szedáció, mert hiányában nem tudnak érvényesülni a hypothermia neuroprotektív hatásai.

Elektroliteltérések

A hűtés során különböző elektroliteltérések alakulnak ki. A hypothermia okozta sejtből kifele irányuló ionmozgás, illetve a létrehozott renalis működési zavar okozta fokozott renalis elektrolitvesztés együttesen csökkenti a szervezet magnézium-, nátrium- és foszfátszintjét. Ezek az elektroliteltérések aritmiához és egyéb súlyos komplikációkhoz vezethetnek. Az alacsony magnéziumszint kedvezőtlen hatást gyakorol az idegsejtek és az izmok működésére. Az alacsony foszfátszint légzészavarhoz vezet, illetve fokozza a szervezet fertőzések iránti fogékonyságát [3].

Cardiovascularis hatások

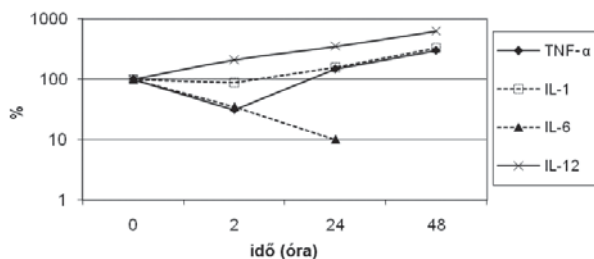
A hypothermia a cardiovascularis rendszerre is hat. Szedált és euvolaemiás betegeknél csökkenti a szívfrekvenciát és fokozza a myocardium kontraktilitását. A szisztolés funkciók javulnak, de esetenként diasztolés funkciózavar léphet fel. Enyhe hypothermia során a vérnyomás viszonylag stabil marad, a myocardium kontraktilitása nem csökken. A perctérfogat csökken ugyan, de ezzel párhuzamosan az anyagcsere sebessége is csökken. Bradycardizáló hatása révén elősegíti a coronariák telődését. Önkénteseken azt is igazolták, hogy 35 °C-os enyhe hypothermia tágítja a coronariákat. Ezzel szemben egyes kutatások azt mutatják, hogy szklerotikus erek esetén az erek szűkülnek a hűtés során [3].

Hypothermia mellett gyakori a hypovolaemia [3, 19]. Ennek több oka van. A mély hypothermia (<30 °C) fokozza a vénás visszaáramlást, mert a perifériás erek összehúzódnak, így a vénás vér a mélyvénák irányába terelődik. Megemelkedik az ANP szintje, csökken az ADH szintje és a vese-ADH-receptorok expressziója.

Az előbb említett hatásokon kívül a hypothermia fokozott trombóziskészséggel is jár [20, 21]. Kedvezőbb neurológiai eredmény érhető el olyan betegeknél, akiknél a hypothermiát thrombolyticus kezeléssel kombinálták [3].

Szisztémás anyagcsere

Hypothermia során fokozódik a lipidmetabolizmus, így nő a glicerol, a szabad zsírsav, a ketontest és a laktát vérszintje [18]. A hypothermia másik következménye, hogy csökken az inzulinszekréció, és sok betegben enyhe inzulinrezisztencia alakul ki. Ez emelkedett glükózszinthez és megnövekedett inzulinigényhez vezet [19]. A hypothermia mellett az intestinalis működés is lassul, ami elhúzódó gyomorürüléshez vezet. A szérum-



1. ábra | A citokinek alakulása az idő függvényében sejteken végzett kísérletek során. Ezen az ábrán látható, hogy a 2. órában az interleukin-1, interleukin-6 és tumornekrózis-faktor- α szintje alacsonyabb a kiindulási ponthoz képest. A 48. órában a tumornekrózis-faktor- α , interleukin-1 és interleukin-12 magasabb a kiindulási ponthoz képest. Az interleukin-6 szintje a 24. órában érte el legalacsonyabb szintjét [22, 23]

amiláz aktivitása nőhet, de a hypothermia ritkán okoz súlyos pancreaskárosodást. A májenzimértékek emelkedése is tapasztalható [3].

A hypothermia hatása az immunrendszerre

A fentiek mellett a hypothermia kifejezett immunmoduláns hatásokkal rendelkezik.

A hypothermia hatása a proinflammatorikus citokinekre

A hypothermia proinflammatorikus citokinekre kifejtett hatását vizsgálták sejtszinten, állatokon, illetve hűtött betegeken, különböző időintervallumok mellett (1. ábra).

Sejteken végzett kísérletek

Fairchild és munkatársai kimutatták, hogy humán makrofágok TNF- α -, IL-1- és IL-6-termelése csökken 2 óráig tartó 34 °C-os inkubáció során. Ha viszont 24 óráig inkubálták a sejteket, akkor a vizsgált citokinszintek megemelkedtek [22]. Matsui és munkatársai 10 egészséges önkéntes monocytáit inkubálták 48 órán keresztül 33 °C-on [23]. Az inkubáció hatására az IL-

1, az IL-12 és a TNF- α termelése nőtt (1. táblázat, 1. ábra).

Állatokon végzett kísérletek

Scumpia és munkatársai patkányokat 2,5 óráig 24 °C-on tartottak hűtőegységek segítségével. Ennek hatására csökkent az IL-1 szintje [24]. Steven és munkatársai a patkányokat 8 óráig 30 °C-on tartották hűtőtakarók segítségével. A sejtek stimulációja után az IL-2-receptor-expresszió magasabb volt CD4⁺-lymphocytákban a normotermiás CD4⁺-lymphocytákhoz képest [25]. Gundersen és munkatársai patkányokon indukáltak haemorrhagiás sokkot, majd hűtötték az állatokat 3–4 óráig 33 °C-on [20]. A TNF- α szintje valamelyest, de nem szignifikánsan csökkent (1. táblázat, 2. ábra).

Humán megfigyelések

Beilin és munkatársai hasi műtéten átesett betegeket vizsgáltak. A betegek egy részét normotermián tartottak, míg a hypothermiás csoport tagjai 24 órán keresztül 34 °C-on voltak. Náluk az IL-1 β és IL-2 szintje alacsonyabb volt a normotermiásokhoz képest [26] (1. táblázat, 3. ábra).

A hypothermia hatása az antiinflammatorikus citokinekre

Az állatkísérletek szerint patkányokon végzett 2–3 óráig tartó 24 °C-os inkubáció [24], illetve 8 óráig tartó 30 °C-os inkubáció [25] hatására az IL-10 szintje nő. Eltérő eredményt kaptak Gundersen és munkatársai: patkányok testhőmérsékletét 33 °C-on tartották 4 órán keresztül és azt látták, hogy az IL-10 szintje csökken [20]. Scumpia és munkatársainak patkányokon végzett kutatásai szerint 2,5 óráig tartó 24 °C-os inkubáció hatására viszont az IL-4 szintje növekszik [24] (2. táblázat, 2. ábra).

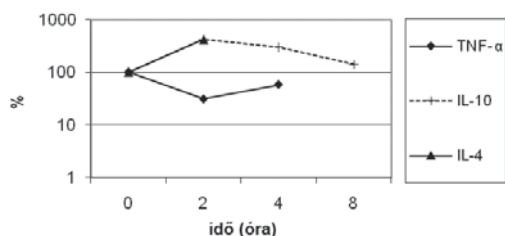
A rövid távú (2–4 óras) hypothermia az antiinflammatorikus citokinek (IL-4, IL-10) szintjét emeli, illetve csökkenti a proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-2, IL-6 és TNF- α) szintjét. Tartós hypothermia (>24 óra) esetén azonban a hypothermia a proinflammatorikus citokinszintek emelkedésének kedvez, azaz emeli az

1. táblázat | A proinflammatorikus citokinek változása hypothermia hatására. A táblázatban az egyes vizsgálati rendszerek, a hypothermia mélysége és időtartama, valamint a vizsgált proinflammatorikus citokinek mennyiségének megfigyelt változásai láthatóak

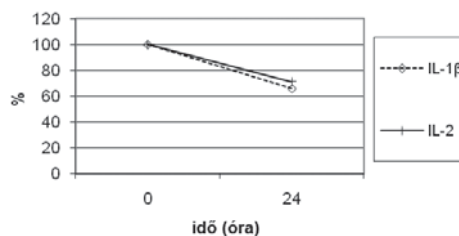
Tesztrendszer	Hypothermia mélysége (°C)	Hypothermia időtartama (óra)	Vizsgált proinflammatorikus citokin					Hivatkozás
			IL-1 β	IL-6	IL-2	IL-12	TNF- α	
Makrofág	34	2	Csökken	Csökken			Csökken	[22]
Monocyta	33	48	Növekszik	Növekszik		Növekszik	Növekszik	[23]
Patkánymyocardium	24	2,5	Csökken					[24]
Patkány-CD4-sejt	30	8			Csökken			[25]
Patkányleukocyta	33	3–4		Csökken			Csökken	[20]
T-lymphocyta	34	24	Csökken		Csökken			[26]

2. táblázat | Az antiinflammatorikus citokinek változása hypothermia hatására. A táblázatban az egyes vizsgálati rendszerek, a hypothermia mélysége és időtartama, valamint a vizsgált proinflammatorikus citokinek mennyiségének megfigyelt változásai láthatóak

Tesztrendszer	Hypothermia mélysége (°C)	Hypothermia időtartama (óra)	Vizsgált antiinflammatorikus citokin		Hivatkozás
			IL-4	IL-10	
Patkánymyocardium	24	2,5	Növekszik	Növekszik	[24]
Patkány-CD4-sejt	30	8		Növekszik	[25]
Patkányleukocyta	33	3–4		Csökken	[20]



2. ábra | A citokinek időbeli alakulása a koncentráció függvényében állatokon végzett kísérletek során. Ezen az ábrán látható, hogy a 2. órában az interleukin-4 és interleukin-10 szintje magasabb, illetve a tumornekrózis-faktor- α szintje alacsonyabb a kiindulási ponthoz képest. A tumornekrózis-faktor- α szintje a 4. órában emelkedést mutatott, de nem érte el a kiindulási értéket. Az interleukin-10 szintjének a csökkenése elkezdődött ugyan, de a 8. órában mért szintje még így is magasabb a kiindulási ponthoz képest [20, 24, 25]



3. ábra | A citokinek időbeli alakulása a koncentráció függvényében humán vizsgálatok során. Az interleukin-1 β és interleukin-2 szintje a 24. órában alacsonyabb a kiindulási ponthoz képest [26]

IL-1, IL-6, IL-12 és a TNF- α szintjét, csökkenti az IL-10 szintjét.

Ezeket a hatásokat, legalábbis részben, az NF κ B-n keresztül fejtheti ki a hypothermia. Ez a transzkripció faktor fokozza a proinflammatorikus citokin termelését, növeli az adhéziós molekulák szintjét, illetve azoknak a mediátoroknak a szintjét, amelyek központi szerepet töltenek be a stroke során létrejövő károsodásban (például iNOS). *Yenari és munkatársai* rágszálomdellen az idegrendszerben igazolták a hűtés NF κ B-gátló hatását [27]. Valószínű, hogy immunsejtekben is hasonló hatást fejt ki, de erre vonatkozóan nincsenek még adatok.

A hypothermia hatása a lymphocytaaktivációra

A hypothermia a citokintermelésen túl számos egyéb lymphocytafunkció befolyásolására is képes. *Qadan és munkatársai* a monocyták HLA-DR-expresszióját vizsgálták a hőmérséklet függvényében. A sejteket endotoxinnal aktiválták és kimutatták, hogy a hypothermia (34 °C) csökkentette, míg a hyperthermia (40 °C) növelte a HLA-DR expresszióját [28].

Beilin és munkatársai PHA-val, ConA-val és PWM-mel aktiválták a hasi műtéten átesett önkéntesekből származó lymphocytaakat. A hasi műtét előtt nem különbözött az aktiváció mértéke a hypothermiás és a normotermiás csoportban. Huszonnégy órával a műtét után a hypothermiás csoportban mind a három

aktivátor esetén csökkent az aktiváció mértéke. Negyvennyolc órával a műtét után már csak a ConA esetén volt kimutatható az aktivációcsökkenés. A normotermiás csoportban az egész időtartam alatt magasabb volt a proliferáció mértéke [26]. *Arai és munkatársai* H3-timidin-beépülést vizsgáltak különböző hőmérsékleten LPS-sel aktivált, illetve nem aktivált lymphocytaikon. Mindkét esetben alacsonyabb volt a beépülés mértéke 30 °C-on, mint 37 °C-on [29].

Klinikai jelentőség

A terápiás céllal alkalmazott szisztémás hypothermia immunmoduláló hatásának számos következménye lehet. Egyrészt fokozódhat a légúti és egyéb sebfertőzések okozta morbiditás és mortalitás. Ismert, hogy a perioperatív hypothermia fokozza a légúti és sebfertőzés valószínűségét [21]. Egyre több bizonyítékot találnak arra vonatkozólag, hogy ez a terápiás hypothermiára is igaz. Terápiás hypothermia esetén a nosocomialis fertőzés kialakulásának valószínűsége összefügg a hypothermia időtartamával és a betegség típusával. A fertőzés akkor alakul ki leggyakrabban, ha a hypothermia több mint 24 óráig tart, illetve gyakrabban alakul ki súlyos stroke-ban szenvedő betegeknél. A hypothermiás betegek fertőzésének kivédésére szükség lehet antibiotikum-profilaxisra. Fontos, hogy a betegeket megfelelően monitorozzák, de figyelni kell arra, hogy hypothermia esetén módosulhat bizonyos laborparaméterek szenzitivitása és specifitása: nemcsak a láz mértéke csökken, hanem kevésbé növekszik meg a C-reaktív fehérje, illetve a fehérvérsejtszám [3]. A gyógyszerek farmakokinetikája is változhat, ahogy például azt korábban munkacsoportunk a morfin esetében kimutatta [30].

Másrészt viszont az immunmoduláns hatás – a fent említett adatok alapján – az idegrendszeri károsodást csökkenti a proinflammatorikus és az antiinflammatorikus citokinszintek közötti arány megváltoztatása, illetve a lymphocitaaktiváció gátlása révén.

A kétféle hatás egyidejűleg van jelen a terápiás hypothermia alkalmazása során. További klinikai vizsgálatokra van szükség annak megállapítására, hogy hogyan lehet a terápiás hypothermia kedvező immunmoduláns hatásait kihasználni úgy, hogy az immunszuppresszió veszélye minél kisebb legyen.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az ETT 05-180/2009 pályázat támogatásával készült.

Irodalom

- [1] *Small, D. L., Morley, P., Buchan, A. M.*: Biology of ischemic cerebral cell death. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1999, **42**, 185–207.
- [2] *Hall, E. D.*: Free radicals in stroke. In: *Stroke therapy: basic, pre-clinical, and clinical directions*. Ed.: Miller, L. P. Wiley-Liss, New York, 1999, 245–270.
- [3] *Polderman, K. H.*: Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med.*, 2009, **37**, S186–S202.
- [4] *Siesjo, B. K., Bengtsson, F., Grampp, W. és mtsai*: Calcium, excitotoxins, and neuronal death in brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1989, **568**, 234–251.
- [5] *Lelekov-Boissard, T., Chapuisat, G., Boissel, J. P. és mtsai*: Exploration of beneficial and deleterious effects of inflammation in stroke: dynamics of inflammation cells. *Philos. Transact. A. Math. Phys. Eng. Sci.*, 2009, **367**, 4699–4716.
- [6] *Denes, A., Thornton, P., Rothwell, N. J. és mtsai*: Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav. Immun.*, 2010, **24**, 708–723.
- [7] *Sessler, D.*: Thermoregulation and heat balance. In: *Therapeutic hypothermia*. Eds.: Mayer, S., Sessler, D. Marcel Dekker, New York, 2005, 243–284.
- [8] *Windisch M., Szabolcs Z., Nagy G. és mtsai*: Mély hypothermiában végzett műtétek során szerzett tapasztalataink. *Magyar Sebészet*, 1998, **5**, 297–300.
- [9] *Kirchfeld Á., Schaffer É., Puskás T. és mtsai*: Reanimáció közben alkalmazott terápiás hipotermiával szerzett tapasztalataink. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*, 2010, **2**, 77–80.
- [10] *Jacob, S., Khan, A., Jacobs, E. R. és mtsai*: Prolonged hypothermia as a bridge to recovery for cerebral edema and intracranial hypertension associated with fulminant hepatic failure. *Neurocrit. Care*, 2009, **11**, 242–246.
- [11] *Kochanek, P. M., Fink, E. L., Bell, M. J. és mtsai*: Therapeutic hypothermia: applications in pediatric cardiac arrest. *J. Neurotrauma*, 2009, **3**, 421–427.
- [12] *Kollmar, R., Schwab, S.*: Hypothermia in focal ischemia: implications of experiments and experience. *J. Neurotrauma*, 2009, **26**, 377–386.
- [13] *Peterson, K., Carson, S., Carney, N.*: Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurotrauma*, 2008, **25**, 62–71.
- [14] *Gluckman, P. D., Wyatt, J., Azzopardi, D. V. és mtsai*: Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. *Lancet*, 2005, **365**, 663–670.
- [15] *Eicher, D. J., Wagner, C. L., Katikaneni, L. P. és mtsai*: Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *J. Pediatr. Neurol.*, 2005, **32**, 11–17.
- [16] *Róka A., Bodrogi E., Szabó M. és mtsai*: A hypoxiás-ischaemiás encephalopathia kezelése mérsékelt, teljestest-hypothermia alkalmazásával érett újszülöttekben: biztonságossági vizsgálat Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 2007, **148**, 993–998.
- [17] *Róka A., Bodrogi E., Brandt F. és mtsai*: Mérsékelt teljestest-hypothermia hatásai újszülöttkori asphyxiában. *Gyermekgyógyászat*, 2009, **60**, 56–61.
- [18] *Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group*: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, 2002, **346**, 549–456.
- [19] *Kovács E., Jenei Zs., Horváth A. és mtsai*: A hypothermia élettani hatásai. *Orv. Hetil.* 2011, **152**, 171–181.
- [20] *Gundersen, Y., Vaagenes, P., Pharo, A. és mtsai*: Moderate hypothermia blunts the inflammatory response and reduces organ injury after acute haemorrhage. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2001, **45**, 994–1001.
- [21] *Polderman, K. H., Herold, I.*: Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit. Care Med.*, 2009, **37**, 1101–1120.
- [22] *Fairchild, K. D., Viscardi, R. M., Hester, L., és mtsai*: Effects of hypothermia and hyperthermia on cytokine production by cultured human mononuclear phagocytes from adults and newborns. *J. Interferon. Cytokine Res.*, 2000, **20**, 1049–1055.
- [23] *Matsui, T., Ishikawa, T., Takeuchi, H. és mtsai*: Mild hypothermia promotes pro-inflammatory cytokine production in monocytes. *J. Neurosurg.* *Anesthesiol.*, 2006, **18**, 189–193.
- [24] *Scumpia, P. O., Sarcia, P. J., Kelly, K. M. és mtsai*: Hypothermia induces anti-inflammatory cytokines and inhibits nitric oxide and myeloperoxidase-mediated damage in the hearts of endotoxemic rats. *Chest*, 2004, **125**, 1483–1491.
- [25] *Steven, L. L., Battistella, F. D., Go, K.*: Hypothermia induces T-cell production of immunosuppressive cytokines. *J. Surg. Res.*, 2001, **100**, 150–153.
- [26] *Beilin, B., Shavit, Y., Razumovsky, J. és mtsai*: Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses. *Anesthesiology*, 1998, **89**, 1133–1140.
- [27] *Yenari, M. A., Han, H. S.*: Influence of hypothermia on post-ischemic inflammation: role of nuclear factor kappa B (NFkB). *Neurochem. Int.*, 2006, **49**, 164–169.
- [28] *Qadan, M., Gardner, S. A., Vitale, D. S. és mtsai*: Hypothermia and surgery: immunologic mechanisms for current practice. *Ann. Surg.*, 2009, **250**, 134–140.
- [29] *Arai, T., Kaneko, H., Ohnishi, H. és mtsai*: Hypothermia augments NF-kappaB activity and the production of IL-12 and IFN-gamma. *Allergol. Int.*, 2008, **57**, 331–338.
- [30] *Róka, A., Melinda, K. T., Vásárhelyi, B. és mtsai*: Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 2008, **121**, e844–e849.

(Toldi Gergely,
Budapest, Bókay u. 53–54., 1083
e-mail: toldigergely@yahoo.com)