

A hypothermia élettani hatásai

Kovács Enikő dr. ■ Jenei Zsigmond dr. ■ Horváth Anikó dr.
Geller László dr. ■ Szilágyi Szabolcs dr.
Király Ákos dr. ■ Molnár Levente dr. ■ Sótonyi Péter jr. dr.
Merkely Béla dr. ■ Zima Endre dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kardiológiai Központ, Kardiológiai Tanszék, Budapest

A normálistól eltérő, alacsonyabb testhőmérséklet, hypothermia terápiás alkalmazása az elmúlt évtizedben újra előtérbe került a neurológiai károsodás megelőzése, kialakulása esetén, illetve mértékének csökkentése érdekében. Használata nemcsak a szív- és idegsebészetben, hanem számos más, idegrendszeri sérüléssel vagy annak magas kockázatával járó folyamatban jótékony hatásának bizonyult. Jelenlegi ismereteink szerint ez az egyetlen olyan terápiás eszköz, amely az újraélesztésen átesett betegek neurológiai kimenetelét bizonyítottan javítja egy komplex folyamat révén, csökkentve az agy oxigénfelhasználásának és -ellátásának arányát. Jótékony hatása mellett számos olyan élettani és kórélettani hatással rendelkezik, amelyek pontos ismerete elengedhetetlen, hiszen ezek akár életet veszélyeztető állapotot is eredményezhetnek. Mindezek miatt nagyon fontos, hogy a terápiás hypothermiát csak olyan szakemberek használják, akik pontosan ismerik annak hatásait, és felkészültek a káros mellékhatások megelőzésére, illetve kivédésére. Írásunkban a hypothermia különféle szervekre, szervrendszerekre kifejtett élettani hatásait foglaljuk össze. Orv. Hetil., 2011, 152, 171–181.

Kulcsszavak: hypothermia, élettani hatások, mellékhatások, neurológiai károsodás, kimenetel

Physiologic effects of hypothermia

Therapeutic use of hypothermia has come to the frontline in the past decade again in the prevention and in mitigation of neurologic impairment. The application of hypothermia is considered as a successful therapeutic measure not just in neuro- or cardiac surgery, but also in states causing brain injury or damage. According to our present knowledge this is the only proven therapeutic tool, which improves the neurologic outcome after cardiac arrest, decreasing the oxygen demand of the brain. Besides influencing the nervous system, hypothermia influences the function of the whole organ system. Beside its beneficial effects, it has many side-effects, which may be harmful to the patient. Before using it for a therapeutic purpose, it is very important to be familiar with the physiology and complications of hypothermia, to know, how to prevent and treat its side-effects. The purpose of this article is to summarize the physiologic and pathophysiologic effects of hypothermia. Orv. Hetil., 2011, 152, 171–181.

Keywords: hypothermia, physiologic effects, side-effects, neurological damage, outcome

(Beérkezett: 2010. október 7.; elfogadva: 2010. december 13.)

A terápiás hypothermia klinikai alkalmazása az elmúlt évtizedben az idegsebészeti és szívsebészeti alkalmazás mellett egyéb területeken is egyre inkább előtérbe került a célszervvédelem egyik lehetőségként. Lényege, hogy különféle kórfolyamatokban és kórállapotokban használják ki terápiás céllal azt a hatását, hogy javítja az agy oxigénellátása és oxigénigénye közötti egyensúlyzavart az agyi metabolizmus csökkentésével, ezáltal javítva a neurológiai kimenetelt. Manapság egyik kitün-

tett szerepe a sikeres újraélesztést követő postresuscitációs szindróma kezelésében van, de egyes vizsgálatok arra is rámutattak, hogy a terápiás hypothermia hasznos lehet a koponyasérültek, valamint az újszülöttek asphyxiás károsodásának megelőzésében és ellátásában is [1, 2].

A terápiás hypothermia alkalmazása során azonban számítanunk kell arra is, hogy kedvező hatásai mellett számos, akár a beteg életét potenciálisan veszélyeztető,

egyszerre több szervet, illetve szervrendszert érintő „mellékhatással” is rendelkezik, amelyek elhárítására, s még inkább megelőzésére fel kell készülnünk.

Jelen cikkünkben arra törekszünk, hogy a hypothermia különböző szervekre gyakorolt kedvező és káros hatásait összefoglaljuk, a hypothermia élettanát vizsgáló legújabb kutatások eredményeit összegezzük.

Történelmi kitekintés

A terápiás hypothermiát évszázadok óta alkalmazzák az orvostudományban. *Hippokratész* hóval és jéggel próbált vérzést csillapítani. *Larrey*, Napóleon sebésze a harctéren sebészeti beavatkozásokat végzett kihűlt katonákon „hűtési anesztéziában”, egyéb érzéstelenítési módszerek híján [3]. Az első klinikai vizsgálatok, amelyek a terápiás hypothermia hasznát bizonyították, a XX. század közepére jelentek meg. 1937-ben *Fay* huszonnégy óra hosszan 32 °C-ra lehűtött egy vastagbélrákban szenvedő beteget azzal a céllal, hogy megakadályozza a daganatos sejtek további osztódását [4]. 1940-ben *Fay* és *Smith* egy nagy betegszámú vizsgálat eredményeként leközölték, hogy a terápiás hypothermia javította a koponyasérültek neurológiai kimenetét [5]. Pár évvel később *Rosomoff* és *mtsai* szoros összefüggést mutattak ki a hőmérséklet és az intracranialis nyomás közt: a hypothermia csökkentette az agy volumenét, az agyi véráramlást és az agyi metabolikus rátát kutyák agyában [6]. 1959-re a terápiás hypothermiát széles körben alkalmazták az idegsebészetben, koponya- és gerincvelősérültek ellátásakor.

Már az ötvenes években olyan vizsgálati eredmények is napvilágra kerültek, amelyek szerint a terápiás hypothermia javítja a sikeres újraélesztésen átesett betegek túlélését [7].

Ahogy a terápiás hypothermia klinikai hasznára egyre inkább fény derült, ezzel párhuzamosan egyre jobban kikristályosodott az is, hogy számos súlyos mellékhatása van, amelyekkel az alkalmazás során elég gyakran számolni kell. *Pool* és *Kessler* azt találták, hogy a mély hypothermia fokozta a szívizom ingerlékenységét és kamrafibrillációt idézett elő [8]. 1962-ben *DeGuzman* és *társai* terápiás hypothermia alkalmazása során elsősorban pneumóniát észleltek mint szövődmenyt [9].

Mindez ahhoz vezetett, hogy a terápiás hypothermia alkalmazása a kezdeti sikerek ellenére jelentősen háttérbe szorult, és egészen a '90-es évek közepéig alig pár vizsgálat foglalkozott vele. A '90-es évek közepén azonban ismét egyre több olyan publikáció látott napvilágot, amely arra mutatott rá, hogy a hypothermia javította a szívmegállást követően a neurológiai kimenetelt. Számos olyan esetet is közöltek, ahol hideg vízbe fulladást követően, még akár 20 perccel a vízbe esés után megkezdett reanimáció esetén is, jó volt a sikeresen újraélesztett betegek neurológiai kimenetele [10]. 2002-ben két randomizált, kontrollált

vizsgálat jelent meg, amelyek egyértelműen azt bizonyították, hogy a kórházon kívüli sikeres reanimáción átesett betegek hypothermiával kezelt csoportja sokkal jobb neurológiai státusszal hagyta el a kórházat, mint azok, akik nem részesültek terápiás hűtésben [11, 12]. Ezen bizonyítékok alapján az Amerikai Kardiológiai Társaság és az Európai Resuscitációs Társaság ajánlásába bekerült a terápiás hypothermia alkalmazása sikeresen újraélesztett betegek esetében [13].

Az, hogy koponyasérültek esetében mennyire ajánlott a terápiás hypothermia alkalmazása, még ellentmondásos [1], hatékonyságának bizonyítására még további vizsgálatok szükségesek.

A hypothermia epidemiológiája

1979 és 1995 között az Egyesült Államokban 12 368 halálesetről számoltak be, amelynek hátterében a vezető ok a hypothermia volt. Ez éves szinten 723 esetet, illetve 0,3 halált/100 000 főt jelentett. A halálesetek fele 65 év feletti betegeknél történt, ebben a betegcsoportban a halálozási arány 1,2/100 000 fő volt, az életkorral súlyozott halálozás férfiak esetén háromszoros volt a nőkéhez képest. Hypothermia évszaktól, napszaktól függetlenül kialakulhat, leggyakrabban az idősek, hajléktalanok, mentális megbetegedésben szenvedők, traumaáldozatok, gyerekek, illetve különböző abúzusokban szenvedők kerülnek ebbe az állapotba [14].

Az Egyesült Királyságban a téli kórházi felvételek 1%-át teszi ki hypothermiás, elsősorban idős betegek felvétele [15].

A hypothermia okai

A hypothermia etiológiáját tekintve lehet primer (akcidentális), illetve szekunder. A primer hypothermia a maghőmérséklet spontán csökkenése miatt alakul ki, általában hideg környezetben, adekvát hideg elleni védelem nélkül, vezetékes, áramlós és sugárzásos hővesztés révén (például hideg vízbe merülés, lásd később). A szekunder hypothermia normális környezeti hatás mellett betegség vagy sérülés következtében, valamilyen alapbetegség talaján alakul ki: csökkent hőtermelés, fokozott hővesztés, centrális és periférás termoregulációs egyensúlyzavar mellett (1. táblázat).

A termoreguláció élettana

A homiotherm (melegvérű) fajokban a szervezet hőmérséklete többé-kevésbé állandó, a hőtermelés és a hővesztés egyensúlya határozza meg. A szervezet anyagcsere-folyamatai mindig hőtermeléssel járnak, ezért a keletkezett hővel azonos mennyiségű hőnek folyamatosan távoznia kell. Nyugalomban a hő elsősorban az agyban, szívben és a zsigeri szervekben keletke-

1. táblázat | Hypothermia okai és predisponáló faktorai

Csökkent hőtermelés	<ul style="list-style-type: none"> Endokrin megbetegedés: hypopituitarismus, hypoadrenalismus, hypothyreosis, hypoglykaemia, diabeteses ketoacidosis, hiperozmoláris kóma Inadekvát energiabevitel: extrém megterhelés, hypoglykaemia, malnutritio Neuromuscularis megbetegedés: előrehaladott életkor, gyengült izomremegés, inaktivitás
Fokozott hővesztés	<ul style="list-style-type: none"> Környezeti ártalom: hideg hatás, vízbe merülés, szegény életviteli körülmények Indukált vasodilatatio: gyógyszerek, alkohol, toxin Bőrbetegségek: égés, psoriasis, exfoliativ dermatitis Iatrogen: hideg infúzió, emergenciális folyadékbevitel
Termoregulációs zavar	<ul style="list-style-type: none"> Perifériás zavar: neuropathia, gerincvelő-harántlaesio, diabetes Centrális zavar: metabolikus, gyógyszerhatás (aneszteziológiai szerek, fenotiazinok, barbiturátok, triciklikus antidepresszánsok, szedatívumok), alkohol Trauma Cerebrális tumor Cerebrovascularis esemény, subarachnoidealis vérzés Wernicke-encephalopathia Alzheimer- és Parkinson-szindróma Mentális megbetegedések Hypothalamicus diszfunkció Sclerosis multiplex Anorexia nervosa
Egyéb	<ul style="list-style-type: none"> Szeepszis Pancreatitis Carcinomatosis Uraemia Vascularis insufficiencia

zik, míg izomtevékenység alatt a legjelentősebb tényező az aktív izomzat hőtermelése. Nyugalomban, kezdődő hypothermia alatt az izomzat remegéssel kezd el reflexesen hőt termelni. A keletkezett hő körülbelül 85%-a a bőrön, 10%-a pedig a tüdőn és légutakon keresztül, valamint a maradék a széklettel, vizelettel távozik. A hőtermelés és hőleadás intenzitása a külső hőmérséklettől függ.

A szervezeten belüli hőmérséklet megoszlása nem homogén: a belső szervek, a fej és a törzs adják a maghőt, a bőr és a végtagok pedig a köpenyhőt. Normális körülmények közt a maghő körülbelül 36–37 °C, a köpenyhőmérséklet a külső hőmérséklettől függően 0,5–2 °C-kal alacsonyabb.

A maghő szabályozása azáltal valósul meg, hogy csökken vagy nő a perifériára való hőszállítás, amit az erek tónusuk változtatásával valósítanak meg. A termoreguláció szabályozóközpontja az anterior thalamus preopticus nucleusa, amely a maghőmérséklet csökkenése esetén a bőrerek összehúzódását indítja meg, illetve az izomzat remegésével a hőtermelést stimulálja, mindemellett a verejtékezést csökkenti [16]. A hőszabályozásban ugyancsak jelentős szereppel bír, a keringésből származó humorális mediátorok, elsősorban endogén pirogének, például IL-6, PGE₂, a hypothalamus lamina terminalis organum vasculosum részén keresztül hatva emelik a testhőmérsékletet. A 35 °C alatti hőmérsékletnél a termoregulációs mechanizmusok zavart szenvednek, a hővesztést gátló kompenzációs élet-tani válaszok kimerülnek.

A verejtékezésen kívül a környezet és a szervezet közt vezetések, áramlások és sugárzások hőcserélődés lehet-

séges. Vezetések hőátadásán azt értjük, amikor a hő két, egymással direkt kontaktusban levő közeg közt adódik át, míg áramlás során a melegebb hőmérsékletű közegből az alacsonyabb hőmérsékletű közegbe áramlik. Sugárzás során két, egymással szoros kontaktusban nem levő, különböző hőmérsékletű közeg közt történik hőszállítás elektromágneses (infravörös) sugárzással. Az így vesztett hő mennyisége a hőmérséklet-gradiens-től, a szervezet szöveti tényezőitől és a környezet vezetőközegétől függ. Nyugalomban, normális körülmények közt, éber állapotban a hő 50–70%-a sugárzással adódik át a környezetnek [17].

Altatott, intenzív osztályon kezelt betegek esetén a hővesztés leginkább sugárzással és áramlással történik. Aktív hűtés során ehhez további vezetések hővesztés társul, mindamellett, hogy a maghő nagy része egyre inkább a periféria felé vezetődik.

A termoregulációban fontos szerepe van a zsírszövet hőszigetelő funkciójának is. Újszülöttekben mindezek mellett a barna zsírszövet képes arra, hogy hőt termeljen. Felnőttkorra ez a fajta zsírszövet involúción esik át, és csak a vesék körül marad meg. Nagy szerepet játszik viszont a téli álmot alvó állatok hibernálása alatt, ekkor fontos lokális hőforrásként szolgál [18].

A sárga zsírszövet szerepe sem elhanyagolható a hőszabályozásban, ugyanis háromszor jobban „szigetel”, mint az izomszövet, ezáltal az elhízott betegek sokkal lassabban vesztenek ugyanakkora hőmennyiséget [19].

Amint jelentősen csökken a hőmérséklet és hypothermia alakul ki (akár szándékosan, akár balesetszerűen), a szervezet kompenzáló mechanizmusai beindulnak. Első válaszként a szimpatikus tónus fokozódik,

a perifériás erek összehúzódnak, és a keringés centralizálódik, hogy amilyen mértékben lehet, a hővesztés csökkenjen. Másrészt beindul a hőtermelés, elsősorban az izmok remegésével, majd a glükoneogenezis, illetve a zsírok és cukrok metabolizmusának fokozásával. A remegés a szervezet oxigénfogyasztását akár 40–100%-kal is emelheti, ami neurológiai, illetve hypoxiás károsodás esetén további oxigénhiányos állapothoz, rosszabb prognózishoz vezet.

Fontos kiemelni, hogy a szervezet hőszabályozó képessége az életkor előrehaladtával romlik. A fiatal szervezet hamarabb és nagyobb intenzitással reagál a hőmérséklet-változásra, ebben a korban jobb az erek válaszkészsége és gyorsabb a metabolizmus. Ez azt eredményezi, hogy az idősebb szervezet hajlamosabb arra, hogy hypothermiássá váljon, illetve mindemellett hamarabb is hűl ki.

A beteg hőmérséklete alapján a hypothermiát definiálószerűen az alábbiak szerint osztályozhatjuk:

- enyhe hypothermia: 32–35 °C,
- közepes hypothermia: 29–31 °C,
- mély hypothermia: <28 °C.

A hypothermia (kór)élettani hatásai

A hypothermia hatása az idegrendszerre

A tudomány mai állása szerint a terápiás hypothermia központi idegrendszerre kifejtett kedvező hatása abban rejlik, hogy a neuron ellen irányuló destruktív enzimatikus folyamatokat blokkolja: csökkenti az intracelluláris kalciumfelszaporodást, gátolja a sejtthártya fluiditásának csökkenését és az excitatorikus neurotranszmitterek (például glutamin), valamint a szabad gyökök keletkezését és felszabadulását [20]. Hypothermia alatt csökken továbbá a nitrogén-monoxid-szintetáz aktivitása, ami következményesen azt eredményezi, hogy az erek relaxálási képessége romlik, az autoreguláció mechanizmusa ezáltal sérül. Csökken ezenkívül a sejtthártyához kötött proteinkináz C mennyisége, valamint lassul a depolarizáció sebessége.

Mindezek mellett bizonyított, hogy a maghó 1 °C-kal való csökkentése egyrészt a perctérfogat csökkenése és a megnövekedett vérviszkozitás miatt csökkenő vérnyomással a cerebrális vérátáramlást 7%-kal, másrészt az agyi metabolikus rátát 6–7%-kal redukálja, ami különösen a low-flow, vagyis a csökkent agyi áramlás, és az esetleges no-flow, vagyis agyi áramlás nélküli időszak alatt bír nagy fontossággal. A hypothermia alatt javul az ischaemiás területek oxigénegysúlya, és csökken az agyi vérátáramlás, ezáltal mérséklődik az intracranialis nyomás [21, 22].

Az még pontosan nem tisztázott, hogy a fent leírt folyamatok milyen mechanizmussal mennek végbe, de az biztos, hogy a hypothermia a génexpressziót egy komplex, egyelőre nem teljesen átlátható módon befolyásolja. Többek között *D'Cruz és mtsai* azt talál-

ták, hogy lehűlt állapotban a BDNF (brain-derived neuroprotective factor) gén expressziója fokozódik [23]. Egy másik vizsgálat azt igazolta, hogy ugyanez történik az antiapoptotikus Bcl-2 fehérje génjével, míg a proapoptotikus Bax génjének termelődése jelentősen csökken [24]. Mindez azt támasztja alá, hogy a hypothermia egyszerre többféle módon fejti ki kedvező hatását az agy védelmében.

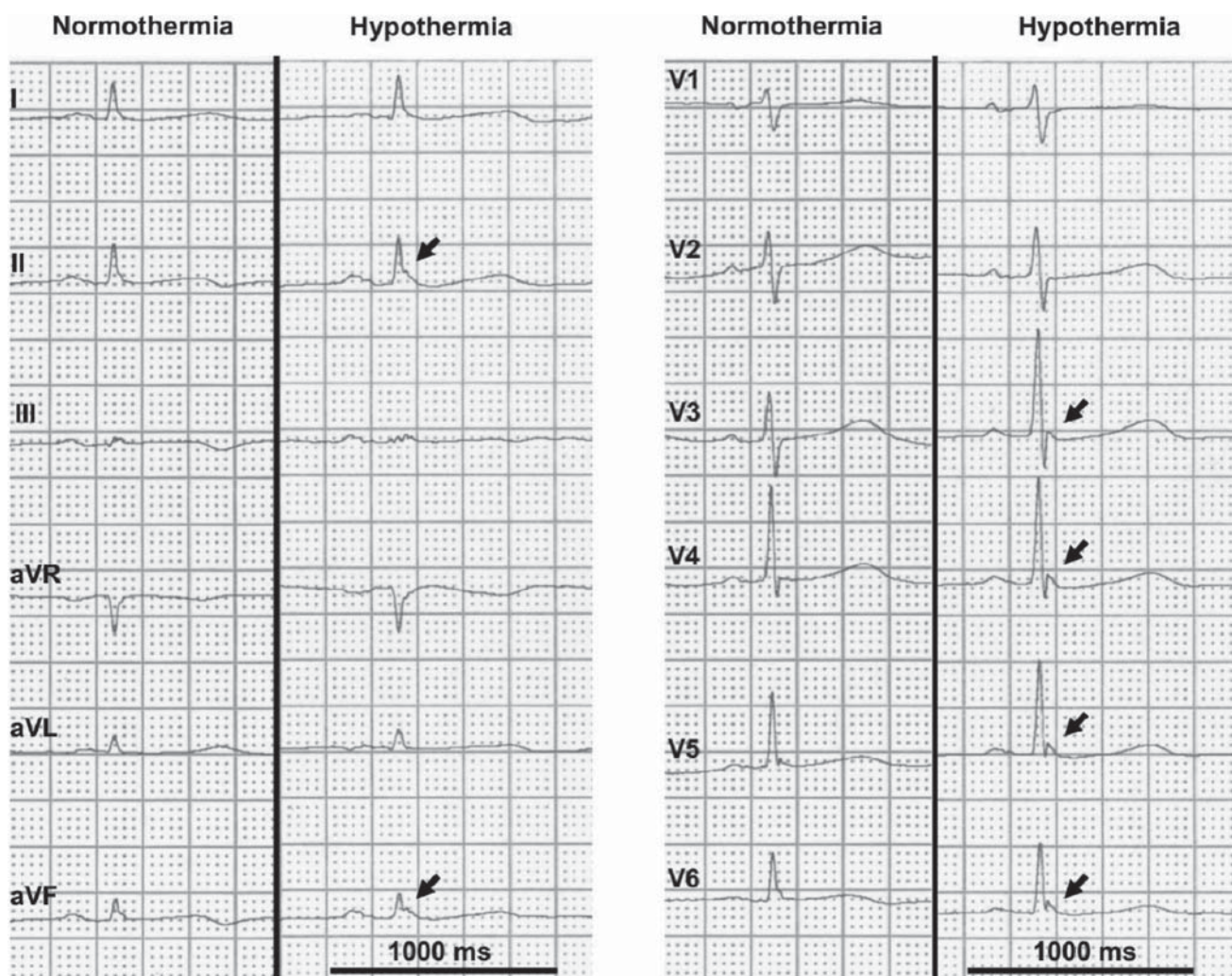
A hőmérséklet csökkenése nemcsak a központi, hanem a perifériás idegrendszer működésére is hatással van. *Stecker és Baylor* patkány n. ischiadicus preparátumán igazolták, hogy az akciós potenciál terjedésének sebessége a hőmérséklet-csökkenéssel egyenes arányban mérséklődik, míg az amplitúdó kezdetben nő, majd 27 °C alatt csökken. Az akciós potenciál terjedése teljes mértékben csak nagyon alacsony hőmérsékleten, 10 °C-on állt le [25].

A hypothermia hatása a cardiovascularis rendszerre

A hypothermia számos olyan kedvező és kedvezőtlen hatással rendelkezik, ami a cardiovascularis rendszert érinti. Sok állatkísérlet és klinikai vizsgálat tanulmányozta a lehűlt állapot alatti hemodinamikai változásokat, viszont még mindig szükség van olyan invazív módszerekkel történő felmérésre, ami összefüggő képet ad a hypothermia hemodinamikai hatásairól [26]. Ed-digi ismereteink alapján a következőket mondhatjuk el:

A hypothermia során fellépő sinusbradycardia hátterében részben a szív metabolizmusának csökkenése, másrészt a hypothermia szívizomra kifejtett direkt hatása áll. Emellett további jellegzetes EKG-jeleket láthatunk: megnyúlt PQ-szakasz, kiszélesedő QRS-komplexus, megnyúlt QT-szakasz, illetve 33 °C alatt jellegzetes, úgynevezett Osborn-féle J-hullámok jelenhetnek meg (*1. ábra*).

Enyhe hypothermia esetén a szívritmuszavarok kialakulásának valószínűsége nagyon kicsi, a maghőmérséklet 30 °C alá csökkenésével azonban szignifikánsan emelkedik a malignus kamrai arrhythmiai, illetve az asystolia megjelenésének esélye [27]. A kamrafibrilláció megjelenésének kockázata magasabb, amennyiben a szív strukturális betegséggel bír, illetve gyógyszeres vagy mechanikus stimuláció alatt áll. Ennek súlyosságát tovább fokozza, hogy ezen a hőmérsékleten a szívizom sokkal kevésbé reagál a defibrillációra, illetve az antiarrhythmiaszerekre [28]. A hypothermia kezdete során a szívizom oxigénigénye jelentősen megnő a kínálathoz képest. Ennek hátterében a kezdeti reflexes szérumadrenalin- és -noradrenalin-szint-emelkedés áll, ami az inotropia, a cardiac output, illetve a teljes vascularis rezisztencia, vagyis a szívizom utóterhelésének, azaz oxigénigényének fokozódását eredményezi [29]. A további hőmérséklet-csökkenés bradycardiát, a metabolizmus lassulását és a szívizom oxigénigényének csökkenését okozza. Enyhe hypothermiában a



1. ábra A normothermiás EKG változása hypothermia alatt. Bal oldalon a végtagi, jobb oldalon a mellkasi elvezetések normo- és hypothermiás görbéit mutatjuk be. Az ábrán a nyílak az Osborn-féle J-hullámot jelölik, amely a hypothermiás elektrofiziológiai változások egyik jellemzője

cardiac output körülbelül 25%-kal csökken, míg mély hypothermiában a bal kamrai kontraktilitás jelentős fokban csökken, szisztolés, majd diasztolés diszfunkció alakul ki.

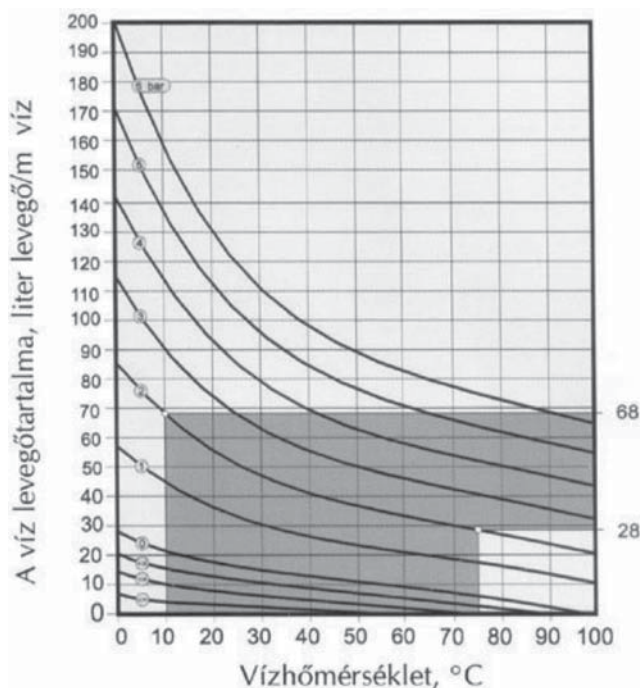
Számos állatkísérlet arra derített fényt, hogy a myocardialis infarctus utáni állapotban a terápiás hypothermia az infarctus területét csökkentette [30, 31, 32]. Ezt klinikai vizsgálatok is alátámasztották: *Dixon és társai* egy multicentrikus, randomizált vizsgálat során azt találták, hogy a hypothermiával kezelt, infarktuson átesett betegek esetében, ^{99m}Tc -SPECT vizsgálattal kimutatva, 30 nap elteltével kisebb volt az infarctus területe, mint a hypothermiával nem kezelt betegek esetén. Mindemellett a hypothermia-csoportban kevesebb volt az életet veszélyeztető kardiológiai események száma, mint a kontrollcsoportban [33].

Jacobshagen és társai sikeres újraélesztésen átesett, hypothermiával kezelt betegek hemodinamikai paramétereit összegezték, illetve izolált humán myocardiumon vizsgálták a hypothermia hatásait. Azt találták, hogy a hypothermia indukciója során még a rossz

balkamra-funkciójú betegek adrenalinigénye is csökkent, és sem a dobutamin-, sem a noradrenalinigényük nem nőtt. Ugyanezen munkacsoport szívelégtelen betegekből nyert myocardiumon végzett vizsgálata azt mutatta, hogy az enyhe hypothermia során nő a myofilamentumok kalciumion iránti érzékenysége, s ez magyarázhatja az enyhe hypothermia pozitív inotrop hatását [34].

A hypothermia hatása a metabolizmusra, vesefunkcióra, sav-bázis és elektrolitháztartásra

A hypothermia metabolizmusra kifejtett hatásának lényege, hogy jelentős mértékben csökkenti a metabolikus rátát. A hypothermia indukciója során észlelt metabolikus változások viszonylag gyorsan, pár óra elteltével jelentkeznek: az energiafelhasználás csökken, ezzel párhuzamosan a sejtek ATP-igénye is. A maghó 1°C fokkal való csökkentése a szisztémás metabolikus rátát 6%-kal csökkenti [35]. Mindemellett a sejtmembrán stabilabbá válik, a sejtthártya, az erek és a vér-



2. ábra Henry-törvény: a hőmérséklet csökkenésével a gázok vízoldékonysága nő

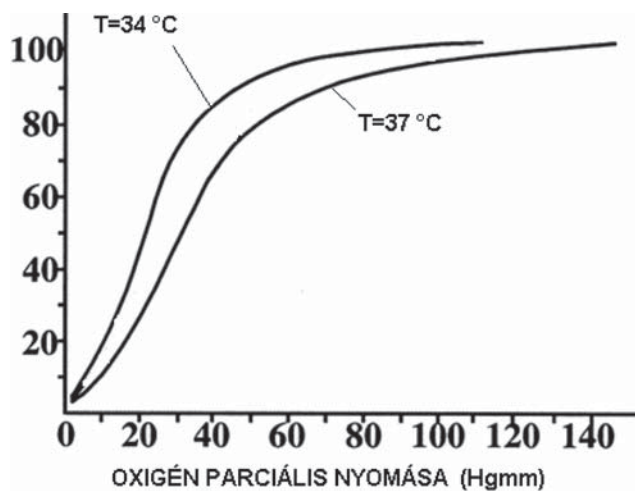
agy gát permeabilitása csökken [36]. Ezáltal a sejtek ödémaképződésre való hajlama is mérséklődik, ami a hypothermia egyik jótékony hatását eredményezi a központi idegrendszerre nézve, különösen traumás és hypoxiás inzultus esetén.

Mindemellett a szöveti hypoperfusio növekedésével az anaerob út felé tolódik el a metabolizmus, fokozva a laktátprodukción, metabolikus acidosis, amelyet a későbbiekben tárgyalt okok miatt respiratorikus acidosis is tovább súlyosbíthat.

Amellett, hogy az extracelluláris pH csökken a laktát, szabad zsírsav és ketontestek mennyiségének növekedésével, az intracelluláris pH emelkedik (1°C csökkenés a pH-t 0,0147-del növeli) [37]. Jiang és társai koponyasérült patkányokon vizsgálták, hogyan alakul azok laktátszintje, ha a koponyasérülést követően hűtik vagy nem hűtik le őket, illetve ha még a sérülés előtt hypothermiát alkalmaznak. Azt találták, hogy a normothermiás csoportban a laktátszint jelentősen megemelkedett, míg a koponyasérülés előtt már lehűtött állapotokban normális tartományban maradt, a sérülés után lehűtött patkányokban pedig rövid időn belül lecsökkent [38].

Hypothermia fennállásakor figyelembe kell vennünk, hogy a beteg hőmérsékletének csökkenésével a vérben oldódó gázok oldékonysága a Henry-törvény értelmében növekszik (2. ábra). Vérgázvizsgálat során tehát a beteg hőmérsékletére korrigált értékeket kell elemeznünk, a téves következtetések elkerülése érdekében [39].

Az artériás és kevert vénás vér szaturációja szintén változik a hőmérséklet-csökkenéssel párhuzamosan.



3. ábra Hemoglobin-oxigén disszociációs görbe változása a hőmérséklet-csökkenés hatására

Hypothermia során a 2,3-biszfoszfoglicerát-szint csökken, az artériás O_2 - és CO_2 -nyomás csökken ($7,2\%$, illetve $4,4\%/1^\circ\text{C}$), a pH emelkedik, ez együtt ahhoz vezet, hogy az oxigén-hemoglobin disszociációs görbe balra tolódik, vagyis adott artériás oxigénnyomás mellett a hemoglobin oxigéntelítettsége nagyobb, s azt kevésbé adja le, mint normális körülmények közt (3. ábra) [40].

A hypothermia folyadék- és elektrolit-háztartásra gyakorolt hatása korrekció nélkül életet veszélyeztető hypovolaemiát, illetve szívritmuszavarok kialakulását okozhatja. Hypothermia során a diuresis fokozódik, polyuria és következményes hypovolaemia alakul ki, ami csak órák múlva kezd rendeződni. Ez különösen a károsodott agyi autoregulációjú koponyasérült, illetve lokális vagy diffúz hypoxiás inzultuson átesett betegeknél jelenthet súlyos állapotot, ahol bármilyen keringésmegingás elősegítheti az ismételt hypoperfúziót, hypoxiás állapotot, a másodlagos agysérülés kialakulását [41, 42].

A volumenstátusz szoros nyomon követése mellett szoros ionkontroll javasolt, ugyanis hypothermia során a kálium, és a kalcium és a magnézium mind a diuresis fokozódásával párhuzamosan fokozottabban ürül, mind az intracelluláris térbe helyeződik át, súlyos hypokalaemiát, hypocalcaemiát és hypomagnesaemiát okozva [41].

Lehot és mtsai, valamint Kihara és mtsai azt vizsgálták, hogyan változik a vércukorszint cardiopulmonalis bypass során lehűtött betegek esetén. Mind a két kutatócsoport azt találta, hogy a hypothermia alatt jelentősen emelkedett a betegek vércukorszintje, amelynek valószínű oka az inzulinszint csökkenése, az adrenalin-szint emelkedése, a glükogenolízis és inzulinrezisztencia fokozódása. Mindemellett Lehot azt is észlelte, hogy a kortizol és növekedési hormonok szintje szintén csökkentek a lehűtött betegekben [43].

Bizonyított, hogy az intenzív osztályon kezelt betegek esetében a magas vércukorszint a morbiditást, az intenzív osztályon való kezelés idejét és a mortalitást rontja [44], ezért nagyon fontos, hogy a hypothermiás betegek vércukorszintjét szorosan monitorozzuk, a magas vércukorszintértéket inzulinnal kezeljük.

A hypothermia hatása a máj és bélrendszer működésére

A hypothermia gastrointestinalis rendszerre kifejtett hatásával kevesebb közlemény foglalkozik, mint a többi szervrendszer érintettségével, de ezek a hatások sem hagyhatók figyelmen kívül.

Krarpup és Larsen azt vizsgálták, hogy a testhőmérséklet csökkenésével hogyan változik a májban az etanolelimináció, az epefolyás, az epesavak exkréciója, valamint az indocianin-zöld máj általi felvétele és kiválasztása. Azt találták, hogy az etanol és indocianin-zöld kiválasztása, valamint az epefolyás 25%-kal csökkent, míg az epesavak kiválasztása jelentősen nem változott. A változásokat azzal magyarázták, hogy hypothermia alatt a máj keringése megváltozik, a jól perfundált májsinusok száma csökken, és a máj funkcionális kapacitása ezáltal redukálódik [45].

A hypothermiával kezelt betegek esetében megfigyelték azt is, hogy a hűtés időszaka alatt a bélmotilitás jelentősen csökken, károsodás nélkül [46]. *Gu és mtsai* cardiopulmonalis bypass során szonomikrometriás módszerrel vizsgálták a bélmotilitást, és azt tapasztalták, hogy az a hypothermia időszaka alatt jelentősen mérséklődött [47], így ez is alátámasztja a fenti megállapítást.

A hypothermia hatása a légzőrendszerre

A lehűlés kezdeti szakaszában a légzésszám emelkedik, viszont ahogy a maghő csökken, a légzőközpont ezzel párhuzamosan deprimálódik, a kemoreceptorok érzékenysége csökken, és a légzés lassan leáll. A köhögési reflex is kiesik, a betegnél az aspiráció kockázata magas, továbbá bronchialis szekréciófokozódás, pneumonia, tüdőoedema alakulhat ki. A légzésdepresszió egyik magyarázata a következő: hypothermia alatt a metabolizmus jelentősen csökken. Ez ahhoz vezet, hogy az oxigénfelhasználás és a szén-dioxid-termelés nagymértékben redukálódik, ami a légzőközpontot blokkolja [48]. A légzőközpont szén-dioxid iránti érzékenysége 34 °C-ig marad meg, míg a hypoxia iránti érzékenység csak 20 °C alatt szűnik meg teljesen [49].

Mindemellett a mucociliaris clearance romlik, és nagy viszkozitású légúti váladék termelődik. A tüdő és a mellkasi compliance egyaránt csökken, az intercostalis izmok és a rekesz rigiddéválnak. A hypothermiás állapotban levő betegeket tehát mindenképp lélegeztetni kell.

A fiziológiai és anatómiai holttér lehűlt állapotban megnő, míg az alveolaris holttér és ezáltal a gázcsere, változatlan marad.

Hypothermia és a hemosztázis

Hypothermia hatására a thrombocytaszám csökken, a thrombocyták funkciója, a véralvadásban részt vevő enzimek és plazminogén inhibitorok kinetikája megváltozik [50, 51, 52]. A hypothermia alatt kialakuló, a kompartmentek közötti volumeneltolódás következményeként hemokoncentráció jön létre, a vér viszkozitása mintegy 2%/°C-kal nő. A lép szekvesztálófunkciója nő, leukopenia és thrombocytopenia alakulhat ki. Súlyos hypothermia során 1-1 sporadikus esetben thrombocytadiszfunkciót, DIC kialakulását figyelték meg. Mindezek ellenére az irodalom szerint a hűtött betegek esetében a súlyos vérzés kialakulásának rizikója minimális, még izolált koponyasérültek esetén is. *Resnick és mtsai* 36 traumás, intracerebrális vérzésen átesett betegen hasonlították össze a sérülést követő hűtés hatását a konzervatív kezeléssel. A két csoport között sem a késői intracerebrális vérzés megjelenésében, sem a koagulációs paraméterek középtételeiben nem volt különbség. Ez persze nem zárja ki, hogy hypothermia során súlyos coagulopathiás szövődmények léphetnek fel, de azt bizonyítja, hogy a rövid ideig tartó (6 óra) hypothermia nem fokozza az intracranialis vérzéses szövődmények kockázatát koponyasérült betegek esetén [53]. Minor vérzés természetesen előfordulhat, de ez nem lehet kontraindikációja az adott esetben szükséges terápiás hypothermia alkalmazásának. Ilyen esetben thrombocytakészítmény és friss fagyasztott plazma adása a helyes megoldás. *Steinemann és társai* 173, poszttraumás beteget vizsgálva azt találták, hogyha a normothermiás és hypothermiás csoportba tartozó betegeket a sérülés anatómiai és fiziológiai súlyossága alapján hasonlították össze, nem volt szignifikáns különbség a két csoport mortalitása között [54]. Ennek ellenére egyes szerzők azt tartják, hogy súlyos politraumatizált betegek esetén a coagulopathia a hypothermia egyik legsúlyosabb szövődménye, és ilyenkor a beteg azonnali felmelegítése javasolt [55]. *Iwamoto és társai* ezzel szemben haemorrhagiás sokkon átesett patkányokat vizsgálva azt találták, hogy a 33 °C-ra lehűtött csoportban nem nőtt a coagulopathia előfordulása a nem hűtött, kontrollcsoportéhoz képest, sőt a hypothermiás állatok túlélése jobb volt [56].

A hypothermia hatása az immunrendszerre

Számos klinikai és in vitro végzett vizsgálat kimutatta, hogy a hypothermia az immunrendszert deprimálja a proinflammatorikus citokinek (például TNF-alfa, IL-1-

2. táblázat | A különböző mértékű hypothermia klinikai megjelenései

Szervrendszer	Enyhe hypothermia	Közepes hypothermia	Súlyos hypothermia
Központi idegrend- szer	Zavartság Elkent beszéd Ítézőképesség-zavar Amnézia	Letargia Hallucinációk Pupillareflex kiesése EEG-abnormitás	Cerebrovascularis autoregulációs zavar EEG-aktivitás csökkenése Kóma Ocularis reflex megszűnése
Cardiovascularis rendszer	Tachycardia Bradycardia Emelkedett perctérfogat Emelkedett szisztémás vascularis rezisztencia	Progresszív bradycardia (atropinra nem reagáló) Csökkent perctérfogat és vérnyomás Pitvari és kamrai arrhythmia EKG-n Osborn-hullám	Perctérfogat és vérnyomás további csökkenése Kamrafibrilláció (<28 °C) Asystolia (<20 °C)
Légzőrendszer	Tachypnoe Bonchorrhoea	Hypoventilatio (csökkent frekvencia és légzésvolumen) Csökkent oxigénfogyasztás Csökkent CO ₂ -termelés Köhögési reflex kiesése	Tüdőoedema Apnoe
Vese	Fokozott diuresis	Fokozott diuresis	Csökkent renalis perfúzió Csökkent GFR Oliguria
Hematológia	Hematokrit nő Thrombocytaszám csökken Leukocytaszám csökken DIC		
Gastrointestinalis	Ileus Pancreatitis Stresszulus Hepaticus diszfunkció		
Metabolikus és endokrin	Megnövekedett metabolikus ráta Hyperglykaemia	Csökkent metabolikus ráta Hyper- vagy hypoglykaemia	
Musculoskeletalis	Növekvő remegés	Csökkent remegés Izomrigiditás	„Pseudo-rigor mortis” – tetszhalál

béta, IL-6), a leukocyták migrációja és a fagocitózis gátlása révén [57, 58, 59]. Egyes klinikai tanulmányok, amelyek stroke-on átesett és koponyasérült betegeket vizsgáltak, azt találták, hogy a hypothermia hosszabb ideig való alkalmazása (48–72 óra) fokozta a pneumonia kialakulásának rizikóját [60, 61], míg más vizsgálatok cáfolták ugyanezt [62, 63]. Azon vizsgálatok esetén, ahol rövidebb idejű hűtést (24 óra) alkalmaztak, nem nőtt és nem is csökkent az infekciók kialakulásának valószínűsége a nem hűtött, kontrollcsoporthoz képest [64].

Steinemann és társai, valamint *Glifton és társai* arról számoltak be, hogy traumás betegek esetén alkalmazott hypothermia a sebfertőzések arányát növelte, aminek valószínű oka a leukocyták diszfunkciója és a hypothermia miatt kialakult vasoconstrictio, és az ezáltal késleltetett sebgyógyulás lehetett [65, 66].

Fries és társai sikeresen reanimált és 24 óráig enyhe hypothermiával kezelt betegeknél vizsgálták, hogyan változik a hűtés alatt a PCT, IL-6, CRP és TNF-alfa szintje, összehasonlítva a hypothermiával nem kezelt, normothermiás betegekké. Azt találták, hogy az IL-6- és CRP-szint és a bakteriális kolonizáció mennyisége szignifikánsan magasabb volt a hypothermiacsoportban, viszont a magasabb infekciós ráta nem emelte a mortalitást [67]. A PCT a hypothermia

alkalmazásától függetlenül azoknál a betegeknél volt magas, akiknél később rossz volt a neurológiai kimenetel.

Schütz szintén reanimáción átesett, majd hypothermiával kezelt betegek adatait dolgozta fel, és vizsgálata során az derült ki, hogy a hypothermia indukciójától számított első napon a PCT hirtelen megemelkedik, majd fokozatosan csökken, míg a CRP a 3–4. napon éri el csúcspontját. A gyulladásos paraméterek emelkedése azonban nem volt köthető egy adott specifikus infekcióhoz, hanem inkább egy szisztémás inflammatorikus válaszreakció részeként jelent meg [68].

In vitro vizsgálatok eredményei azonban nem ilyen egyértelműek: humán köldökzsinórvéna endotheljén végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a hypothermia csökkentette az IL-8-termelést, bár az IL-8 mRNS-expresszióját nem. Viszont, ha a sejtek hyperglykaemiás és lipopoliszachariddal teli környezetben voltak, az IL-8-szint megemelkedett, és a szövetek másodlagos károsodás veszélyének voltak kitéve [69]. Ez arra hívja fel a figyelmet, hogy a hypothermia infekciókra hajlamosító hatása egy komplex folyamat eredménye.

Meybohm és társai malacokon végzett kísérletek során azt találták, hogy az enyhe terápiás hypothermia az agyban jelentősen csökkentette a proinflammatori-

kus citokinek expresszióját, ezáltal is bizonyítva annak cerebroprotektív hatását [70].

Egy patkányokon végzett kísérlet azt mutatta ki, hogy hypothermiának alávetett patkányok tüdejében az alveolaris makrofágokból való inflammatorikus citokinek felszabadulása és a nucleolusban az NF- κ B aktivációja gátlódott [71].

A fentiekből is látszik, hogy egyelőre a hypothermia immunrendszerre kifejtett hatása még nem teljesen tisztázott, ezen komplex folyamatok felderítése még további vizsgálatokat igényel.

Következtetések

Amikor a szervezet a normálistól alacsonyabb hőmérsékletre hűl le, azaz hypothermia lép fel, élettani működése zavart szenvedhet. Ezzel szemben egyre több gyógyító területen alkalmazzuk a hypothermiát, mint terápiás eszközt, szigorúan kontrollált, intenzív terápiás és aneszteziológiai háttérrel bíró körülmények között. A hypothermia komplex folyamatok révén csökkenti az egyes szervek oxigénigényének és oxigénellátásának arányát, így metabolikus védelmet nyújthat. Számos tanulmány bizonyítja, hogy a hypothermia igen effektív a különböző etiológiájú súlyos agykárosodás, valamint bizonyos betegcsoportban a szívizom-károsodás megelőzésében, valamint a már kialakult károsodás esetén a károsodás mértékének redukálásában. Ahhoz, hogy ezt terápiás célra szövődmények nélkül tudjuk megfelelően alkalmazni, ismernünk kell annak minden szervrendszerre kifejtett hatását, hogy megelőzzük, illetve időben felismerjük és elhárítsuk a potenciális életet veszélyeztető mellékhatásait (2. táblázat). Cikkünkben fokozott figyelmet fordítottunk arra, hogy az esetleges terápiás beavatkozásokat igénylő állapotváltozások leggyakoribb formái mellett (bradycardia, a volumenstátusz és elektrolitok veszteségből adódó hypotonia és arrhythmia, metabolikus eltérések) a hypothermia kevésbé ismert következményeit is részletezzük (potenciális vérzéses szövődmények, sav-bázis, cukorháztartás-, gyógyszermetabolizmus- és gastrointestinalis eltérések, illetve immunrendszer-változások).

A sikeres kezelés kulcsa a termoreguláció teljes „kikapcsolásakor” a beteg intenzív osztályos, minden szervrendszerre kiterjedő invazív monitorozása, minden egyes szervrendszer hypothermiára adott válaszána szoros kontrollja. A kezelés alapvető része a potenciális mellékhatásokat teljes mértékben figyelembe vevő protokollok felállítása.

Irodalom

- [1] Sinclair, H. R., Andrews, P. J.: Bench-to-bedside review: Hypothermia in traumatic brain injury. *Crit. Care*, 2010, 14, 204.
- [2] Thayer, S.: Techniques for therapeutic hypothermia during transport and in hospital for perinatal asphyxial encephalopathy. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.*, 2010.
- [3] Wong, K. C.: Physiology and pharmacology of hypothermia. *West. J. Med.*, 1983, 138, 227–232.
- [4] Fay, T.: Observations on prolonged human refrigeration. *NY State. J. Med.*, 1940, 40, 1351–1354.
- [5] Smith, L. W., Fay, T.: Observations on human beings with cancer maintained at reduced temperature of 75–90° Fahrenheit. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1940, 10, 1–11.
- [6] Rosomoff, H. L., Holaday, D. A.: Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *J. Am. Physiol.*, 1954, 125, 1948–1951.
- [7] Benson, D. W., Williams, G. R., Spencer, F. C. és mtsai: The use of hypothermia after cardiac arrest. *Anesth. Analg.*, 1959, 38, 423–428.
- [8] Pool, J. L., Kessler, L. A.: Mechanism and control of centrally induced cardiac irregularities during hypothermia. I. Clinical Observations. *J. Neurosurg.*, 1958, 1, 52–64.
- [9] DeGuzman, V. C.: Hypothermia: its effects upon hematologic clearance in experimentally induced staphylococcal bacteremia. *Surgery*, 1963, 52, 643–647.
- [10] Imbach, B., Kabus, K., Tönz, O.: Successful treatment of a severe drowning accident after 20 minutes submersion. *Schweiz Med. Wochenschr.*, 1975, 105, 1605–1611.
- [11] The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 346, 549–557.
- [12] Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D. és mtsai: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 346, 557–563.
- [13] Neumar, R. W., Nolan, J. P., Adrie, C. és mtsai: Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*, 2008, 118, 2452–2483.
- [14] Center for Disease Control: Hypothermia-related deaths Georgia – January 1996–December 1997 and United States 1979–1995. *M.M.W.R. Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1998, 47, 1037–1040.
- [15] Danzl, D., Pozos, R. S., Auerbach, P. S. és mtsai: Multicentre hypothermia survey. *Ann. Emerg. Med.*, 1987, 16, 1042–1055.
- [16] Schneider, S. M., Danzl, D. F.: Hypothermia: from recognition to rewarming. *Emerg. Med. Rep.*, 1992, 13, 1–20.
- [17] Polderman, K. H.: 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, 757–769.
- [18] Röhlich P.: Szövevény. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2002.
- [19] Tikuisis, P., Bell, D. G., Jacobs, I.: Shivering onset, metabolic response and convective heat transfer during cold air exposure. *J. Appl. Physiol.*, 1991, 70, 1996–2002.
- [20] Vaagenes, P., Ginsberg, M., Ebmeyer, U. és mtsai: Cerebral resuscitation from cardiac arrest: pathophysiologic mechanisms. *Crit. Care Med.*, 1996, 24, S57–S68.
- [21] Rosomoff, H. L., Holaday, D. A.: Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am. J. Physiol.*, 1954, 179, 85–88.
- [22] Morley-Forster, P. K.: Unintentional hypothermia in the operating room. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 1986, 33, 516–527.
- [23] D’Cruz, B. J., Fertig, K. C., Filiano, A. J. és mtsai: Hypothermic reperfusion after cardiac arrest augments brain-derived neurotrophic factor activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2002, 22, 843–851.
- [24] Eberspächer, E., Werner, C., Englehard, K. és mtsai: Long-term effects of hypothermia on neuronal cell death and the concentration of apoptotic proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2005, 49, 477–487.
- [25] Stecker, M. M., Baylor, K.: Peripheral nerve at extreme low temperatures 1: effects of temperature on axon potential. *Cryobiology*, 2009, 59, 1–11.

- [26] Jones, A. E., Shapiro, N. I., Kilgannon, J. H. és mtsai: Goal-directed optimization in the post-cardiac arrest syndrome: a systemic review. *Resuscitation*, 2008, 77, 26–29.
- [27] Nessmann, M. E., Busch, H. M., Gundersen, A. L.: Asystolic cardiac arrest in hypothermia. *Wis. Med. J.*, 1983, 82, 19–20.
- [28] Martinez, J. B., Kass, I., Hoffman, M. S.: Factors involved in recovery of patient after prolonged ventricular fibrillation during hypothermia. *J. Thorac. Surg.*, 1958, 195, 433–436.
- [29] Frank, S. M., Statinpunwaycha, P., Bruce, S. R. és mtsai: Increased myocardial perfusion and sympathoadrenal activation during mild core hypothermia in awake humans. *Clin. Sci.*, 2003, 104, 503–508.
- [30] Hale, S. L., Dae, M. W., Kloner, R. A.: Marked reduction in no-reflow with late initiation of hypothermia in a rabbit myocardial infarct model. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41, 381–382.
- [31] Hale, S. L., Dae, M. W., Kloner, R. A.: Hypothermia during reperfusion limits no-reflow injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.*, 2003, 59, 715–722.
- [32] Hale, S. L., Dae, M. W., Kloner, R. A.: Elevated temperature during myocardial ischaemia/reperfusion exacerbates necrosis and worsens no-reflow. *Coron. Artery Dis.*, 2002, 13, 177–181.
- [33] Dixon, S. R., Whitbourn, R. J., Dae, M. W. és mtsai: Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 1928–1934.
- [34] Jacobshagen, C., Pelster, T., Pax, A. és mtsai: Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. *Clin. Res. Cardiol.*, 2010, 99, 267–276.
- [35] Cornelli, H. M.: Accidental hypothermia. *J. Pediatr.*, 1992, 120, 671–679.
- [36] Fischer, S., Renz, D., Wiesner, M. és mtsai: Hypothermia abolishes hypoxia-induced hyperpermeability in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 1999, 74, 135–144.
- [37] Hall, J. B., Schmidt, G. A., Wood, L. D. H. (eds.): *Principles of Critical Care* 3rd ed. McGraw-Hill, New York, 2005, 1680.
- [38] Jiang, J. Y., Liang, Y. M., Luo, Q. Z. és mtsai: Effect of mild hypothermia on brain dialysate lactate after fluid percussion brain injury in rodents. *Neurosurgery*, 2004, 54, 713–717.
- [39] Bacher, A.: Effects of body temperature on blood gases. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, 24–27.
- [40] Delaney, K. A., Howland, M. A., Vassallo, S. és mtsai: Assessment of acid-base disturbances in hypothermia and their physiologic consequences. *Ann. Emerg. Med.*, 1989, 18, 72–82.
- [41] Polderman, K. H., Peerdeman, S. M., Girbes, A. R. J.: Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J. Neurosurg.*, 2001, 94, 697–705.
- [42] Kaufman, H. H., Timberlake, G., Voelker, J. és mtsai: Medical complications of head injury. *Med. Clin. North Am.*, 1993, 77, 43–60.
- [43] Lehot, J. J., Piriz, H., Villard, J. és mtsai: Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Chest*, 1992, 102, 106–111.
- [44] Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F. és mtsai: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1359–1367.
- [45] Krarup, N., Larsen, J. A.: The effect of slight hypothermia on liver function as measured by the elimination rate of ethanol, the hepatic uptake and excretion of indocyanine green and bile formation. *Acta Physiol. Scand.*, 1972, 84, 396–407.
- [46] Bernard, S., Buist, M.: Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit. Care Med.*, 2003, 346, 549–556.
- [47] Gu, Y. J., de Kroon, T. L., Elstrodt, J. M. és mtsai: Gastrointestinal motility during cardiopulmonary bypass: a sonomicrometric study. *Artif. Organs*, 2006, 30, 548–553.
- [48] Osborn, J. J.: Experimental hypothermia: respiratory and blood pH changes in relations to cardiac function. *Am. J. Physiol.*, 1953, 175, 389–398.
- [49] Grosse-Brockhoff, F., Shoedel, W.: Changes in the excitability of respiratory and circulatory centers. *Pflugers. Arch.*, 1943.
- [50] Valeri, C. R., MacGregor, H., Cassidy, G. és mtsai: Effects of temperature on bleeding clotting time in normal male and female volunteers. *Crit. Care Med.*, 1995, 23, 698–704.
- [51] Michelson, A. D., MacGregor, H., Bernard, M. R. és mtsai: Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Thromb. Haemost.*, 1994, 71, 633–640.
- [52] Watts, T. T., Trask, A., Soeken, K. és mtsai: Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function and fibrinolytic activity. *J. Trauma*, 1998, 44, 846–854.
- [53] Resnick, D. K., Marion, D. W., Darby, J. M.: The effect of hypothermia on incidence of delayed traumatic intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*, 1994, 34, 252–255.
- [54] Steinemann, S., Shackford, S. R., Davis, J. W.: Implications of admission hypothermia in trauma patients. *J. Trauma*, 1990, 30, 200–202.
- [55] Kobbe, P., Lichte, P., Wellmann, M. és mtsai: Impact of hypothermia on severely injured patient. *Unfallchirurg*, 2009, 112, 1055–1061.
- [56] Iwamoto, S., Takasu, A., Sakamoto, T.: Therapeutic mild hypothermia: effects on coagulopathy and survival in a rat hemorrhagic shock model. *J. Trauma*, 2010, 68, 669–675.
- [57] Kimura, A., Sakurada, S., Ohkuni, M. és mtsai: Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, 1499–1502.
- [58] Aibiki, M., Mackawa, S., Ogura, S. és mtsai: Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J. Neurotraum.*, 1999, 16, 225–232.
- [59] Salman, H., Bergman, M., Bessler, H. és mtsai: Hypothermia affects the phagocytic activity of rat peritoneal macrophages. *Acta Physiol. Scand.*, 2000, 168, 431–436.
- [60] Shiozaki, T., Hakayata, T., Taneda, M. és mtsai: A multicenter prospective randomized controlled trial of the efficacy of mild hypothermia for severely head injured patients with low intracranial pressure. Mild Hypothermia Study Group in Japan. *J. Neurosurg.*, 2001, 94, 50–54.
- [61] Schwab, S., Georgiadis, D., Berrouschot, J. és mtsai: Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemospheric infarction. *Stroke*, 2001, 32, 2033–2035.
- [62] Marion, D. W., Penrod, L. E., Kelsey, S. F. és mtsai: Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 540–546.
- [63] Polderman, K. H., Tjong Tjin, J. R., Peerdeman, S. M. és mtsai: Effects of artificially induced hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe traumatic head injury. *Intensive Care Med.*, 2002, 28, 1563–1573.
- [64] Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D. és mtsai: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 557–563.
- [65] Steinemann, S., Shackford, S. R., Davis, J. W.: Implications of admission hypothermia in trauma patients. *J. Trauma*, 1990, 30, 200–202.
- [66] Clifton, G. L., Miller, E. R., Choi, S. C. és mtsai: Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 556–563.
- [67] Fries, M., Stoppe, C., Brücken, D. és mtsai: Influence of mild therapeutic hypothermia on the inflammatory response after successful resuscitation from cardiac arrest. *J. Crit. Care*, 2009, 24, 453–457.
- [68] Schuetz, P., Affolter, B., Hunziker, S. és mtsai: Serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell levels following

- hypothermia after cardiac arrest: a retrospective cohort study. Eur. J. Clin. Invest., 2010, 40, 376–381.
- [69] Noda, A., Kinoshita, K., Sakurai, A. és mtsai: Hyperglycemia and lipopolysaccharide decrease depression effect of interleukin 8 production by hypothermia: an experimental study with endothelial cells. Intensive Care Med., 2008, 34, 109–115.
- [70] Meybohm, P., Greunewald, M., Zacharowski, K. D. és mtsai: Mild hypothermia alone or in combination with anesthetic post-conditioning reduces expression of inflammatory cytokines in the cerebral cortex of pigs after cardiopulmonary resuscitation. Crit. Care, 2010, 14, R21.
- [71] Lim, C. M., Kim, E. K., Koh, Y. és mtsai: Hypothermia inhibits cytokine release of alveolar macrophage and activation of nuclear factor κ B in endotoxemic lung. Intensive Care Med, 2004, 30, 1638–1644.

(Zima Endre dr.,
Budapest, Városmajor u. 68., 1122
e-mail: endre.zima@mkardio.hu)

Tisztelt Olvasónk!

Újítsa meg előfizetését változatlan áron 2011-re is!

Köszönjük, hogy figyelemmel kíséri az **Orvosi Hetilap**ban megjelenő közleményeket.
Reméljük, hogy továbbra is olvasóink, előfizetőink táborában tudhatjuk.

A 2011. évi előfizetési díj egy évre:	22 900 Ft,
fél évre:	14 520 Ft,
negyed évre:	9 160 Ft.
Nyugdíjas és ifjúsági (35 év alatti) kedvezmények:	
A 2011. évi előfizetési díj egy évre:	16 030 Ft,
fél évre:	10 140 Ft,
negyed évre:	6 395 Ft.
Egyes lapszámok ára: 760 Ft	

Az egyes lapszámok megvásárolhatók a **Mediprint Orvosi Könyvesboltban**.
1053 Budapest, Múzeum krt. 17. • Telefon: 317-4948

Az Orvosi Hetilap az alábbi elérhetőségeken rendelhető meg:
Akadémiai Kiadó Zrt. 1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19/d, Telefon: (06-1) 464-8240, kapcsolattartó: Gulyás Andrea,
E-mail: journals@akkrt.hu