

Received: 2014.04.15
Accepted: 2014.10.17
Published: 2015.01.16

Hipotermia – mechanizm działania i patofizjologiczne zmiany w organizmie człowieka

Hypothermia – mechanism of action and pathophysiological changes in the human body

Przemysław Sosnowski, Kinga Mikrut, Hanna Krauss

Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W pracy przedstawiono reakcje fizjologiczne i zmiany patofizjologiczne zachodzące w warunkach hipotermii. Prawidłowe funkcjonowanie organizmu zależy od jego zdolności do utrzymania homeostazy termicznej. Organizm człowieka można podzielić na dwa kompartmenty termiczne: wewnętrzny, tzw. korę (tułów i głowa), o precyzyjnie regulowanej temperaturze (około 37°C) i zewnętrzny (skóra i kończyny) o mniej precyzyjnie kontrolowanej temperaturze, niższej niż temperatura kory. Procesy termoregulacji obejmują trzy etapy: aferentnej recepcji termicznej, ośrodkowej regulacji, głównie przez pole przedwzrokowe przedniej części podwzgórza oraz odpowiedzi eferentnej. Ekspozycja na zimno wywołuje odpowiedź termoregulacyjną w postaci skurczu naczyń skórnych, termogenezy drżeniowej i bezdrżeniowej oraz zmian w zachowaniu. Zmiany temperatury ciała spowodowane zaburzeniami termoregulacji, zmniejszeniem wytwarzania ciepła lub zwiększeniem jego utraty mogą prowadzić do hipotermii. Hipotermią określa się obniżenie temperatury kory poniżej 35°C i klasyfikuje według kryterium pochodzenia jako przypadkową (np. spowodowaną przez niską temperaturę otoczenia, leki, choroby) lub indukowaną (terapeutyczną) oraz na podstawie stopnia głębokości jako łagodną, umiarkowaną i ciężką. Klasyfikacja według temperatury nie jest uniwersalna. Obniżenie temperatury ciała zakłóca przebieg procesów fizjologicznych na poziomie molekularnym, komórkowym i układowym, ale hipotermia stosowana przed zabiegami kardiochirurgicznymi lub neurochirurgicznymi, dzięki ograniczaniu zapotrzebowania tkanek na tlen, może zmniejszać ryzyko niedokrwienego uszkodzenia mózgu lub serca. Hipotermia terapeutyczna jest zalecana jako procedura kliniczna w stanach, którym towarzyszy niedokrwienie, takich jak: zatrzymanie akcji serca, zawał serca, urazy mózgu.

Słowa kluczowe: hipotermia • termoregulacja • zmiany patofizjologiczne

Summary

This review focuses on the physiological responses and pathophysiological changes induced by hypothermia. Normal body function depends on its ability to maintain thermal homeostasis. The human body can be divided arbitrarily into two thermal compartments: a core compartment (trunk and head), with precisely regulated temperature around 37°C, and a peripheral compartment (skin and extremities) with less strictly controlled temperature, and lower than the core temperature. Thermoregulatory processes occur in three phases: afferent thermal sensing, central regulation, mainly by the preoptic area of the anterior hypothalamus, and efferent response. Exposure to cold induces thermoregulatory responses including cutaneous vasoconstriction, shivering and non-shivering thermogenesis, and behavioral changes. Alterations of body temperature associated with impaired thermoregulation, decreased heat production or increased heat loss can lead to hypothermia. Hypothermia is defined as a core body temperature below 35°C, and may be classified according to the origin as accidental (e.g.

	caused by exposure to a cold environment, drugs, or illness) or intentional (i.e. therapeutic), or by the degree of hypothermia as mild, moderate or severe. Classification by temperature is not universal. Lowering of body temperature disrupts the physiological processes at the molecular, cellular and system level, but hypothermia induced prior to cardiosurgical or neurosurgical procedures, by the decrease in tissue oxygen demand, can reduce the risk of cerebral or cardiac ischemic damage. Therapeutic hypothermia has been recommended as a clinical procedure in situations characterized by ischemia, such as cardiac arrest, stroke and brain injuries.
Keywords:	hypothermia • thermoregulation • pathophysiological changes
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?CID=1136382
Word count:	2696
Tables:	1
Figures:	2
References:	118
Adres autorki:	dr Kinga Mikrut, Katedra i Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego, ul. Świecickiego 6, 61-781 Poznań; e-mail: kingaem@op.pl

Powstanie organizmów stałocieplnych należy do największych osiągnięć ewolucji. Organizmy te uzyskały niezwykle cenną w walce o przetrwanie niezależność od warunków termicznych otaczającego je środowiska. Zaletą ta pociągnęła jednak za sobą konieczność wykształcenia układów utrzymujących temperaturę ciała na stałym poziomie, co odbywa się przez ciągłe i precyzyjne bilansowanie wytwarzania, akumulacji oraz utraty ciepła.

Utrzymywanie stałej temperatury ciała decyduje o sprawności metabolicznej ustroju. Wynika to z tego, że aktywność enzymów jest wprost proporcjonalna do temperatury w zakresie 5-40°C. Obniżanie temperatury ciała hamuje aktywność enzymów, a więc intensywność metabolizmu ustrojowego, natomiast podwyższenie temperatury, zwłaszcza długotrwałe, może mieć dla organizmu niekorzystne skutki, będące wynikiem wyczerpania zasobów metabolicznych, a nawet inaktywacji enzymów.

PRZYCZYNY WYWOŁUJĄCE HIPOTERMIE

Hipotermią przyjęto określać obniżenie temperatury ciała poniżej 35°C. Podczas obniżania temperatury bilans cieplny organizmu staje się ujemny - utrata ciepła jest większa niż jego wytwarzanie i akumulacja. Hipotermia może powstać nawet przy całkowicie sprawnych mechanizmach termoregulacji, gdy organizm narażony na zimno pozostaje w warunkach uniemożliwiających świadomą obronę. Obniżenie temperatury ciała może nastąpić również z przyczyn wewnątrzustrojowych, jako skutek niewydolności mechanizmów biorących udział w termoregulacji [35,44].

Ze względu na sposób wywołania hipotermii, a także charakter odpowiedzi metabolicznych można wyróżnić hipotermię przypadkową lub indukowaną. Hipotermia

przypadkowa jest niekorzystnym następstwem oddziaływania czynników fizycznych (środowiskowych), np. zimnej wody, silnych mrozów, przy jednoczesnym braku ciepłego lub wodoszczelnego ubrania [44,59]. Indukowaną hipotermię mogą wywoływać środki krążeniowe rozszerzające naczynia i obniżające ciśnienie krwi, leki przeciwgorączkowe, neuroleptyczne oraz narkotyki [6,66,70,111]. Hipotermia jest często konsekwencją anestezji. Leki anestetyczne powodują poszerzenie zakresu temperatur w jakich pojawiają się reakcje termoregulacyjne z 0,2 do prawie 4°C [50,54,105]. W przypadku anestezji hipotermia ma charakter kombinowany, tj. spowodowany jednoczesnym działaniem anestetyków oraz środowiska. Obniżenie temperatury ciała jest częstym powikłaniem występującym podczas długotrwałych zabiegów operacyjnych, zwłaszcza na otwartej jamie brzusznej, a także skutkiem masywnych transfuzji [84,85]. Hipotermia jest również stanem towarzyszącym wielu chorobom: śpiączce cukrzycowej, hipoglikemii, niedoczynności tarczycy, niedoczynności przysadki, mocznicy, chorobie Parkinsona, stwardnieniu rozsianemu, zespołowi Wernickego, masywnym krwotokom, jądłowstrętowi psychicznemu, czy ciężkim oparzeniom [46,63,68,98,106]. Wolno postępujące obniżanie się temperatury ciała, nawet w temperaturze pokojowej, można także zaobserwować u ludzi starych, osób niedożywionych, z urazami ośrodkowego układu nerwowego, dysfunkcją autonomicznego lub motorycznego układu nerwowego [21,60,65,101]. Hipotermia w przebiegu niektórych chorób zakaźnych (cholera, błonica, ospa) jest skutkiem toksycznego uszkodzenia narządów biorących udział w termoregulacji [1,5].

KLASYFIKACJE HIPOTERMII

Dotąd nie przyjęto jednolitego standardu klasyfikacji hipotermii. Popovic stwierdził, że obniżenie temperatury ciała do 32°C należy określić terminem hipotermia

łagodna, 32-22°C umiarkowana, 22-8°C głęboka, Moss natomiast zasugerował stosowanie pojęcia hipotermia łagodna dla temperatury ciała 35-32°C, hipotermia umiarkowana 32-28°C oraz hipotermia ciężka poniżej 28°C [71,81]. Podobny podział zaproponowała Europejska Rada Resuscytacji (European Resuscitation Council, ERC) [99]. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association, AHA) sugeruje stosowanie pojęć: hipotermia łagodna w przypadku obniżenia temperatury ciała do 34°C, hipotermia umiarkowana 34-30°C i hipotermia ciężka poniżej 30°C [110]. W ośrodkach klinicznych przyjmuje się jeszcze inne przedziały temperatur określających głębokość hipotermii, uwzględniające objawy kliniczne [51,80].

REAKCJE ORGANIZMU NA ZIMNO

Podczas działania zimna na organizm uruchamia się wiele reakcji adaptacyjnych. Pojawiają się, gdy temperatura wewnętrzna ciała obniży się poniżej 36,5°C. Można je podzielić na behawioralne i autonomiczne. Reakcje narządowe i metaboliczne są wypadkową czasu ekspozycji i intensywności z jaką zimno działa na organizm, odpowiedzi nerwowej i humoralnej na stres, szybkości wyczerpywania się rezerw energetycznych oraz zachowania świadomości organizmu.

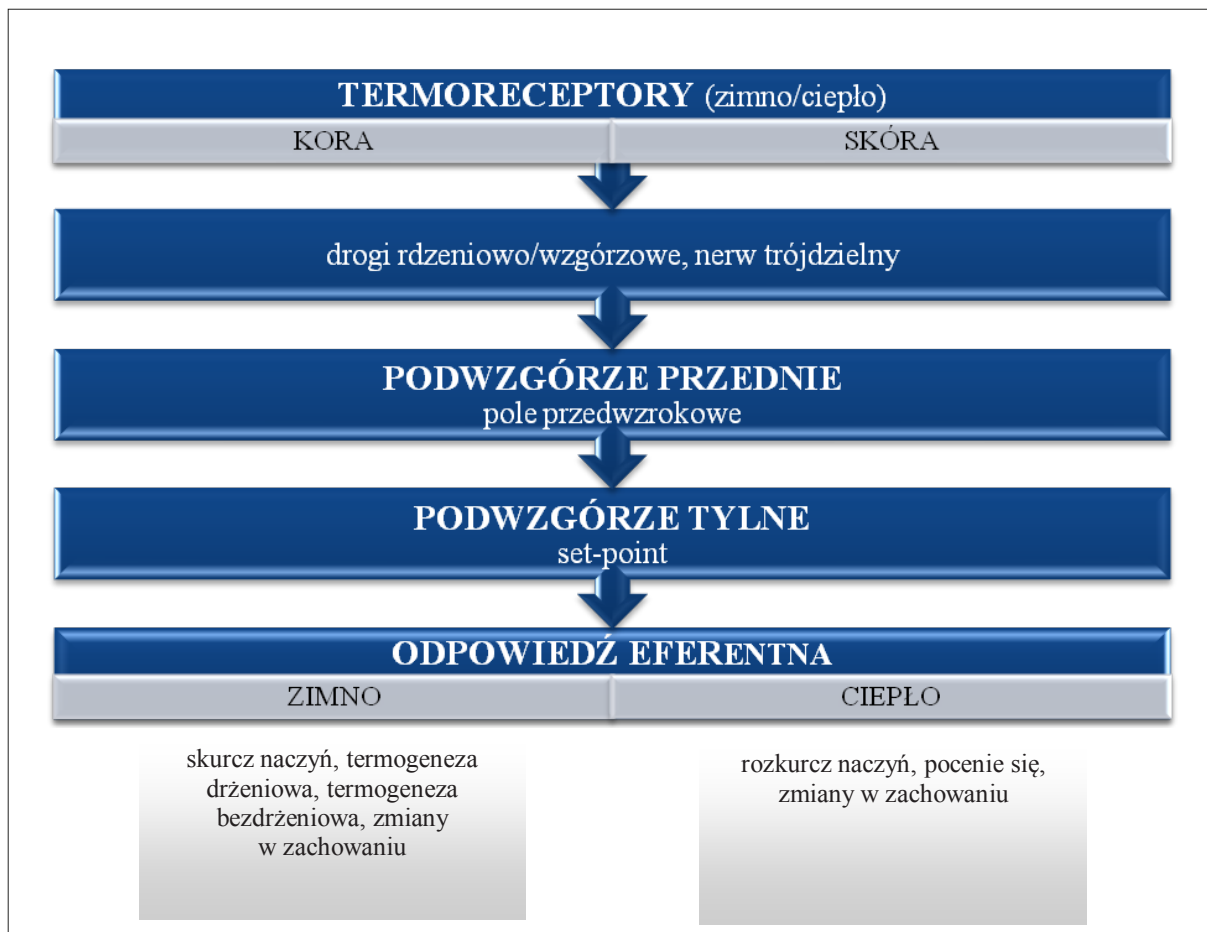
TERMOREGULACJA

Warunkiem utrzymania przez organizm optymalnej temperatury jest sprawność jego wewnętrznych mechanizmów termoregulacyjnych. Począwszy od lat 60 XX wieku opracowano wiele modeli termoregulacji, opisujących procesy transportu ciepła w organizmie człowieka, z uwzględnieniem wpływu czynników środowiskowych i cech osobniczych, ale najczęściej jest stosowany dwuskładnikowy model cieplny Gaggego [32]. Tworzą go dwa współśrodkowe walce: wewnętrzny, tzw. kora, (mózg, narządy brzuszne i klatki piersiowej) mający uregulowaną temperaturę około 37°C oraz zewnętrzny, tzw. powłoka (skóra, tkanka tłuszczowa i mięśnie) o temperaturze w zakresie 28-35°C. Temperatura skóry pełniącej funkcję buforu między korą i otoczeniem zewnętrznym zależy od wymiany ciepła między tymi obszarami. Procesy termoregulacji obejmują trzy etapy: obwodowej i korowej percepcji, integracji ośrodkowej oraz autonomicznej i behawioralnej odpowiedzi eferentnej. Redukcja sygnału temperatury odbywa się z udziałem termowrażliwych, kationoselektywnych kanałów jonowych, tzw. receptorów chwilowego potencjału (TRP): waniloidowych (TRPV1-4), aktywowanych przez wysoką temperaturę oraz melastatynowych (TRPM8), stymulowanych przez niską temperaturę [9,67,100]. Uważa się, że w przekazywaniu sygnału o niskiej temperaturze uczestniczą również inne kanały jonowe: kanały potasowe z domeną dwuporową TREK1 i TRAAK, aktywowane przez hiperpolaryzację i modulowane przez cykliczne nukleotydy sodowo-potasowe kanały HCN1, zależne od napięcia kanały potasowe K_v 1.1/1.2, bramkowane napięciem, tetrodoksynoodporne kanały sodowe

Na_v 1.8, a także receptory TRPA1. Receptory TRPA1 odgrywają prawdopodobnie istotną rolę w odpowiedzi na działanie bardzo niskiej, uszkodzającej temperatury (<18°C), chociaż istnieją także pewne wątpliwości co do ich znaczenia jako sensorów zimna [14,17,52,67]. Informacje o zmianach temperatury są przekazywane dośrodkowo za pośrednictwem włókien typu A δ (czucie zimna) oraz bezmielinowych włókien typu C (czucie ciepła), modulowane na poziomie rdzenia kręgowego i pnia mózgu (głównie jądra wielkiego szwu oraz miejsca sinawego), a następnie scalane w obrębie umiejscowionego w podwzgórzu ośrodka termoregulacji. Ośrodek termoregulacji składa się z dwóch części: ośrodka „utruty ciepła” znajdującego się w polu przedwzrokowym przedniej części podwzgórza, zawiadującego reakcjami zwiększającymi eliminację ciepła oraz ośrodka „zachowania ciepła” położonego w podwzgórzu tylnym, kierującego reakcjami zmniejszającymi utratę i zwiększającymi wytwarzanie ciepła przez organizm [18]. Neurony umiejscowione w przednim podwzgórzu są termodetektorami i reagują głównie na wzrost temperatury, uruchamiając wydzielanie potu oraz wywołując rozszerzenie naczyń skóry i tkanki podskórnej. Neurony znajdujące się w podwzgórzu tylnym nie mają charakteru termodetektorów, są stacją przełącznikową dla impulsacji z termoreceptorów obwodowych. Ich pobudzenie wyzwala reakcje termogenezy chemicznej. Sugeruje się także, że odpowiedzi autonomicznego układu nerwowego na zmiany temperatury (pocenie się, drżenie mięśni) są regulowane głównie przez temperaturę kory i kontrolowane przede wszystkim przez podwzgórze przednie, podczas gdy reakcje behawioralne zależą od temperatury skóry i znajdują się pod kontrolą tylnej części podwzgórza [93]. Bardzo wąski, $\pm 0,2^\circ\text{C}$, zakres temperatury, w którym reaguje ośrodek termoregulacji sugeruje istnienie jednego punktu wrażliwości centralnego termostatu [12,39]. Temperatura odniesienia (set point), będąca wypadkową aktywności wrażliwych na ciepło, zimno oraz niewrażliwych na temperaturę neuronów podwzgórza jest porównywana z temperaturą rejestrowaną przez termoreceptory skóry i kory. Różnica między tymi temperaturami prowadzi do wygenerowania proporcjonalnego do jej wielkości sygnału aktywującego termoeфекtory odpowiedzialne za wydzielanie lub utratę ciepła [23,67,94].

ZMIANY CZYNNOŚCIOWE

W procesie szybkiego obniżania temperatury organizmu można zaobserwować trzy fazy: faza pierwsza, pobudzenie, trwa do obniżenia się temperatury ciała do 34°C. Mechanizmy adaptacyjne w tej fazie nasilają procesy wytwarzania ciepła, a także hamują jego utratę. Pobudzenie termoreceptorów obwodowych uruchamia reakcję stresową, co prowadzi do zwiększenia aktywności układu adrenergicznego oraz wzrostu wydzielania hormonów rdzenia nadnerczy [23,82]. Uwolnione katecholaminy aktywują ośrodek oddechowy i ośrodek krążenia w rdzeniu przedłużonym [35]. Zintensyfikowanej pracy serca i układu oddechowego towarzyszy zwiększone



Ryc. 1. Kontrola termoregulacji (wg [11] zmodyfikowano)

wydzielanie ciepła. Jednocześnie ośrodek termoregulacji, przez pobudzenie motoneuronów α , doprowadza do wzrostu napięcia i zwiększenia aktywności metabolicznej mięśni szkieletowych, a w konsekwencji do wytwarzania przez mięśnie znacznych ilości ciepła [71,92]. Jeżeli ilość uzyskanej podczas tych procesów energii cieplnej jest niewystarczająca do utrzymania homeostazy termicznej, zostaje uruchomiony proces termogenezy drżeniowej [46].

W czasie oziębiania organizmu obserwuje się zwiększenie wydzielania zarówno hormonu tyreotropowego (TSH), jak i hormonów tarczycy. Skutkiem tego jest nasilenie przemiany materii (termogeneza bezdrżeniowa) i wytwarzania ciepła, co jest określane jako efekt kalorygeny [13,56,115].

Zwiększeniu wytwarzania ciepła towarzyszy zmniejszenie jego utraty, co następuje przez zwężenie naczyń krwionośnych skóry i tkanki podskórnej (centralizacja przepływu krwi) oraz zahamowanie czynności gruczołów potowych [15,37]. Obniżenie temperatury skóry do około 12°C sprawia jednak, że pojawiają się okresowe rozszerzenia naczyń i zwiększenie przepływu krwi, powodujące ocieplenie oziębionego obszaru. Mechanizm fazowego przepływu krwi przez naczynia krwionośne

obwodowych części ciała, określane jako fale Lewisa, ma na celu ochronę tych części przed odmrożeniem. Dalsze obniżanie temperatury prowadzi do dysfunkcji mechanizmów regulacyjnych i całkowitego zahamowania przepływu krwi przez obszary dystalne [63,108].

Po fazie pobudzenia następuje faza druga - zmniejszonej reaktywności ośrodków rdzenia przedłużonego. Obniżenie temperatury ciała poniżej 34°C prowadzi do postępującego zwolnienia akcji serca, najprawdopodobniej na skutek oddziaływania schłodzonej krwi na układ bódźoprzewodzący serca. Przy temperaturze poniżej 28°C pojawiają się zaburzenia w postaci bloków serca, a w stanie narkozy, podczas przeprowadzania zabiegów chirurgicznych może wystąpić migotanie komór [6,35]. Podczas oziębiania organizmu zaobserwowano również zmniejszenie aktywności pomp jonowych - sodowo-potasowej oraz wapniowej, a także ograniczenie przewodności błony komórkowej dla jonów Na^+ , K^+ , Ca^{2+} [4,49,69].

W stanie głębokiej hipotermii przepływ krwi przez naczynia wieńcowe jest znacznie ograniczony (do 40% przepływu wyjściowego), jednak proporcjonalnie większy niż w innych tkankach i narządach, gdzie osiąga wartości mniejsze niż 20% w stosunku do wartości wyjściowych [2,107]. Jest to spowodowane

redystrybucją krwi oraz autoregulacją przepływu wieńcowego, który staje się proporcjonalny do zużycia tlenu przez serce [58,103].

W czasie obniżania temperatury ciała hamowaniu ulega również czynność układu oddechowego, zwiększa się martwa przestrzeń anatomiczna i fizjologiczna oraz zaleganie krwi w płucach [6,33,35,43]. Charakterystyczny dla hipotermii jest wzrost powinowactwa hemoglobiny do tlenu (przesunięcie krzywej dysocjacji w lewo). Jednocześnie na skutek lepszego rozpuszczania się CO₂ w osoczu zmniejsza się wartość współczynnika oddechowego RQ [3,29,34,89].

W nerkach w stanie hipotermii obserwuje się proporcjonalne do obniżania temperatury zmniejszenie resorpcji zwrotnej w kanalikach nerkowych. Szczególnie istotne jest ograniczenie resorpcji jonów sodu. Zwiększona utrata Na⁺, mimo zmniejszonej filtracji powoduje, że ilość wydalanego moczu zwiększa się przy temperaturze 32°C dwukrotnie, a przy 30°C nawet trzykrotnie [10,61].

Utrata wody z organizmu jest powodem zwiększenia lepkości krwi i wzrostu ciśnienia tętniczego [35]. Dopiero obniżenie temperatury ciała poniżej 32°C obniża ciśnienie tętnicze, głównie na skutek nasilającej się niewydolności serca. Przy temperaturze 25°C ciśnienie skurczowe lewej komory jest niższe nawet o ponad 50% [44,107,108]. Podwyższenie wartości hematokrytu dodatkowo potęguje przechodzenie elementów morfotycznych krwi z puli śledzionowej do krążenia obwodowego. W osoczu wzrasta stężenie α-globulin przy jednoczesnym obniżeniu β- i γ-globulin, obserwuje się także zaburzenia wytwarzania tromboksanu A₂ przez płytki krwi, a po obniżeniu temperatury ciała poniżej 33°C, wydłużenie czasu protrombinowego i tromboplastynowego [61,83]. W warunkach hipotermii stężenie jonów K⁺ ulega obniżeniu na skutek ich przesunięcia z przestrzeni zewnątrzdo wewnątrzkomórkowej. Zaobserwowanie wzrostu stężenia potasu w płynie zewnątrzkomórkowym może być sygnałem świadczącym o stanie głębokiej kwasicy, lizie komórek i obumieraniu tkanek [63,69]. Hipotermia zaburza również równowagę kwasowo-zasadową. Zwiększenie intensywności pracy układu oddechowego w początkowej fazie ochładzania organizmu prowadzi do rozwoju zasadowicy. Wraz ze wzrostem stopnia głębokości hipotermii, w wyniku hamowania czynności układu oddechowego, niewydolności mikrokrążenia, zwiększenia retencji CO₂, a także gromadzenia się kwasu mlekowego na skutek nasilenia termogenezy drżeniowej przy jednoczesnej dysfunkcji procesów utleniania, rozwija się mieszana, oddechowo-metaboliczna kwasica [20,35].

Obniżaniu temperatury ciała towarzyszy zmniejszanie się przepływu mózgowego o 6-10% na każdy 1°C [31,79]. Jednocześnie zanika pobudliwość ośrodków korowych. U ludzi, już przy temperaturze ciała 35°C, obserwuje się niebezpieczne dla życia objawy psychiczne, polegające głównie na braku chęci do walki o przetrwanie, zabu-

wienia świadomości, niezdolność do artykulacji. Przy temperaturze 30°C dochodzi do utraty świadomości i niemożności wykonywania ruchów dowolnych [6,35].

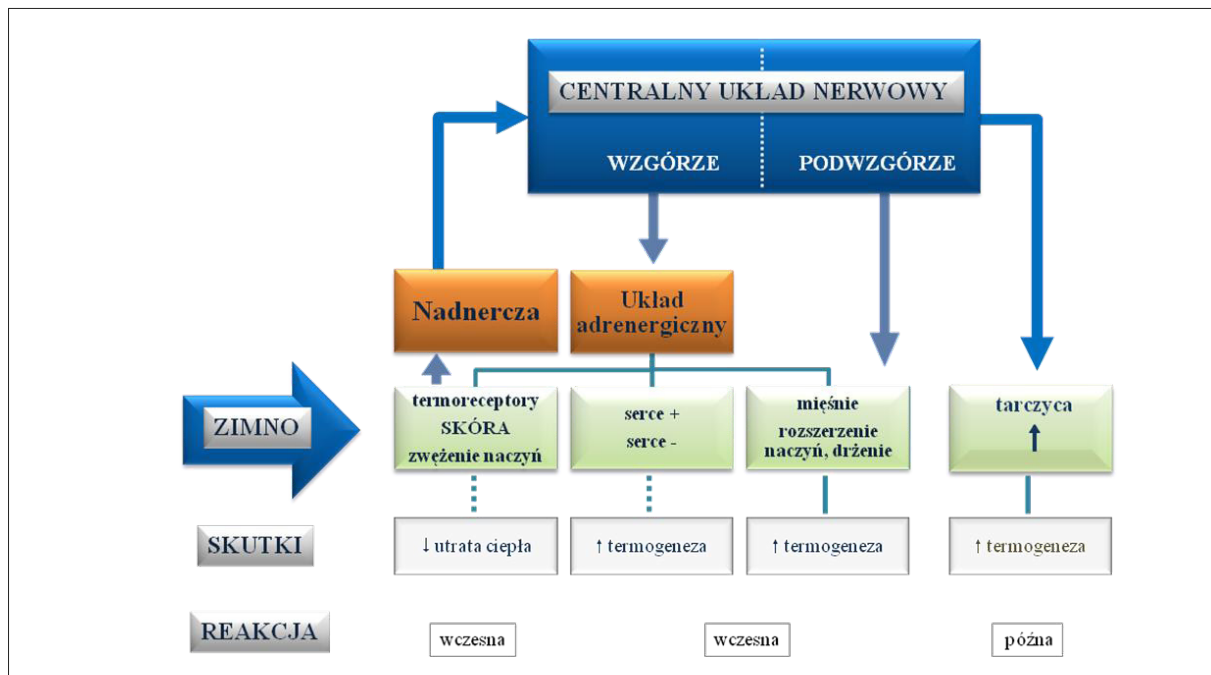
Hipotermia ogranicza także czynność motoryczną przewodu pokarmowego. Dowiedziono, że już przy obniżeniu temperatury do 34°C może wystąpić niedrożność jelit [61]. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały również, że w warunkach hipotermii zwiększa się wytwarzanie kwasu żołądkowego, przy jednoczesnym zmniejszeniu wydzielania wodorowęglanów przez dwunastnicę, co predestynuje do uszkodzenia błony śluzowej obu tych narządów [104]. Przepływ krwi przez wątrobę w warunkach hipotermii jest zmniejszony, funkcja odtruwająca wątroby zostaje ograniczona, maleje wydzielanie żółci, wzrasta stężenie enzymów wątrobowych: aminotransferazy asparaginowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT). Hamowana jest również czynność zewnątrzwydzielnicza trzustki [63].

Poniżej 27°C faza druga przechodzi w fazę trzecią - odpowiadającą letargowi. W fazie tej stwierdza się występowanie objawów zbliżonych do objawów śmierci klinicznej - oziębienie ciała i błądność powłok, brak tętna na obwodzie, brak odruchów neurologicznych, sztywność mięśni. Czynność układu krążenia i oddychania jest prawie nieuchwytna [6,18]. W głębokiej hipotermii obserwuje się obniżenie neurosekrecji w obrębie osi podwzgórze-przysadka, a także zmniejszone wydzielanie hormonów tarczycy i ograniczoną sekrecję katecholamin, która w temperaturze poniżej 20°C ustaje całkowicie. Zniesione zostaje także obwodowe działanie adrenaliny [36,87]. W fazie tej czynności termoregulacyjne są jeszcze zachowane, czego wyrazem są dreszcze i wzmożone zużycie tlenu podczas ogrzewania ustroju [55]. Jeżeli działanie zimna na organizm jest długotrwałe, po kilku godzinach następuje śmierć w wyniku wyczerpania się jego rezerw energetycznych [62].

ZMIANY METABOLICZNE

Zmiany metaboliczne obserwowane podczas hipotermii są konsekwencją zaburzeń w gospodarce energetycznej organizmu. Przy istniejącym ujemnym bilansie energetycznym polegają na zmniejszeniu zużycia i wytwarzania energii [25]. Głównym źródłem zmagazynowanej energii są dla organizmu nukleotydy adenylowe. Magazynowanie energii w tych związkach zachodzi głównie w warunkach tlenowych, w wyniku fosforylacji oksydacyjnej oraz w mniejszym stopniu w warunkach beztlenowych, podczas fosforylacji substratowej. Skutkiem rozpadu obecnych w nukleotydach adenylowych wiązań wysokoenergetycznych jest uwolnienie energii. W czasie obniżania temperatury ciała dochodzi do zmniejszenia aktywności enzymów odpowiedzialnych za syntezę i rozkład związków wysokoenergetycznych oraz ograniczenia zużycia ATP przez tkanki [25,31,35].

Hipotermii towarzyszy hiperglikemia i hipoinsulineemia [19,80]. Zaburzenia metabolizmu glukozy w tych warunkach są głębsze niż wynikałoby to z samego obni-



Ryc. 2. Reakcje ustrojowe uruchamiane podczas ekspozycji organizmu na zimno (wg [90] zmodyfikowano)

żenia temperatury ciała i wywołanego tym zmniejszenia intensywności reakcji enzymatycznych oraz mniejszego zapotrzebowania energetycznego tkanek. Uważa się, że przyczyną hiperglikemii jest wzmożone wydzielanie katecholamin, nasilające glikogenolizę wątrobową i glukoneogenezę, przy jednoczesnym zintensyfikowaniu lipolizy i zużyciu WKT przez tkanki [61,63,72]. W warunkach hipotermii dochodzi również do zahamowania sekrecji insuliny oraz zmniejszenia wrażliwości tkanek na jej działanie [78]. Dodatkowym czynnikiem potęgującym hipoinsulinemię jest bezpośrednie, hamujące działanie niskiej temperatury na wyspy Langerhansa [63]. Oba te mechanizmy, bezpośrednie działanie niskiej temperatury oraz hamujący wpływ katecholamin, mogą się wzajemnie uzupełniać. Hipotermię charakteryzuje także zaburzenie stosunku insulina/glukagon, który decyduje o stopniu intensywności metabolizmu [109]. Wzrost stężenia glukagonu i obniżenie tego stosunku dodatkowo nasilają stymulowaną przez katecholaminy glikogenolizę wątrobową i lipolizę w tkance tłuszczowej. W surowicy krwi zwiększa się stężenie wolnych kwasów tłuszczowych, mleczanów i glicerolu [56,63].

ZASTOSOWANIE HIPOTERMII

Pierwsze doniesienia o zastosowaniu hipotermii jako potencjalnej metody ograniczania wtórnych uszkodzeń mózgu pochodzą z lat czterdziestych XX w. [27,28]. W 1950 r., po serii eksperymentów z ochładzaniem powierzchniowym, kanadyjski badacz Biegelow zasugerował możliwość klinicznego zastosowania hipotermii. Pod koniec tego roku wykazał, że można bezpiecznie zatrzymać krążenie krwi u psów schłodzonych do temperatury 20°C na 15 minut i stwierdził, że hipotermia taka zmniej-

sza zużycie energii i zapotrzebowanie na tlen [7,8]. W latach pięćdziesiątych potwierdzono także celowość stosowania indukowanej hipotermii jako czynnika chroniącego ośrodkowy układ nerwowy przed niedotlenieniem, zwłaszcza podczas operacji z zatrzymaniem krążenia [7,88]. W 1960 r. hipotermię głęboką połączoną z zatrzymaniem krążenia wprowadzono do praktyki klinicznej [64]. Hipotermia stała się wkrótce metodą powszechnie stosowaną, szczególnie podczas zabiegów kardiologicznych prowadzonych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. Okazało się jednak, że w przebiegu hipotermii, zwłaszcza głębokiej (około 15°C), występują powikłania neurologiczne, np. choreo-atoza, a także zaburzenia w gospodarce tłuszczowej i węglowodanowej, których następstwem bywało obserwowane już w latach pięćdziesiątych przez Knockera, a później przez Browna, tak znaczne nasilenie infiltracji narządów wewnętrznych przez lipidy, że prowadziło to do śmierci organizmu [22,48,86]. Jak wykazały badania eksperymentalne, narządami najbardziej narażonymi na infiltrację były narządy aktywnie wychwytyjące lipidy - serce, wątroba, nerki i nadnercza. Zmiany w ich obrębie pojawiały się nawet po stosunkowo krótko trwającej hipotermii (2,5 godziny w temperaturze 25-27°C). Powikłania będące skutkiem schładzania organizmu spowodowały, że po początkowym okresie entuzjazmu, w latach późniejszych zainteresowanie hipotermią jako metodą leczniczą się zmniejszyło [64]. Ponowny wzrost zainteresowania hipotermią przypada na lata 80 ubiegłego wieku i wiąże się głównie z rozwojem transplantologii. Wiele ośrodków prowadziło wówczas badania nad możliwościami przechowywania narządów pobranych w celu dokonania przeszczepu [77,97]. Obecnie obniżanie temperatury ciała jest zamierzonym działaniem terapeutycznym podejmowanym w określonych sta-

nach klinicznych, najczęściej kardiologicznych i neurologicznych. Wykazano, że hipotermia zwiększa stężenie neurotrofin, w tym czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) i nasila angiogenezę w obszarach niedokrwienia, ogranicza także zjawisko ekscytotoksycznego działania glutaminianu i innych pobudzających neuroprzekaźników, będące wynikiem ich nadmiernego uwalniania w stanach patologicznych ośrodkowego układu nerwowego [40,75,76,112,113]. W warunkach hipotermii dochodzi również do ograniczenia procesów apoptozy: hamowania proapoptotycznych komórkowych szlaków sygnałowych indukowanych przez TNF- α (tumor necrosis factor- α) i kaspazy, modulowania ścieżek sygnalizacyjnych kinaz MAP (mitogen-activated protein kinases, MAPK), odgrywających istotną rolę w regula-

cji programowanej śmierci komórki, obniżania poziomu i aktywności białek inicjujących apoptozę: białka p53 - aktywatora genów apoptozy, kalpain, katepsyn, granzymów, czynnika indukującego apoptozę (apoptosis inducing factor, AIF) oraz kinazy białkowej C-delta, przy jednoczesnym zwiększaniu aktywności czynników antyapoptotycznych: kinazy białkowej C-epsilon, serynowo-treoninowej kinazy Akt, a także białka Bcl-2 [30,41, 45,57,91,95,96,116,117,118]. Hipotermia wpływa również normalizująco na zaburzone w warunkach niedokrwienia procesy metaboliczne: obniża stężenie powstających w wyniku metabolizmu beztlenowego mleczanów, zmniejszając nasilenie kwasicy komórkowej, usprawnia przemiany i jednocześnie utrzymuje pulę glukozy w mózgu, ogranicza wydzielanie wolnych rodników w uszkodzonych neuronach, zmniejsza wytwarzanie

Tabela 1. Głębokość hipotermii uwzględniająca kryteria kliniczne (wg [44,73] zmodyfikowano)

	Hipotermia łagodna 35 – 32°C	Hipotermia umiarkowana 32 – 28°C	Hipotermia głęboka < 28°C
Układ krążenia	- tachykardia, -↑ rzutu serca, -↑ ciśnienia krwi, - wydłużenie odstępuów PR i QT, - obwodowe zwężenie naczyń, - arytmie (<33°C)	- bradykardia, -↓ rzutu serca, -↓ ciśnienia krwi, - fala Osbourne w EKG, - przedłużony skurcz serca, - arytmie	- bradykardia, -↓ rzutu serca, -↓ ciśnienia krwi, - arytmie, - asystolia (<2°C)
Układ oddechowy	- tachypnoe, -↑ wentylacji minutowej, zasadowica oddechowa	- bradyapnoe, -↓ wentylacji minutowej, kwasica oddechowa, - zniesienie odruchów obronnych	- bezdech (<24°C), - obrzęk płuc
Układ nerwowy	- ataksja, apatia, amnezja, dizartria, -↓ metabolizmu mózgowego	- halucynacje, zachowania paradoksalne, ośupienie, utrata świadomości, - rozszerzenie źrenic, ↓ odruchu źrenicznego	- obniżenie aktywności elektrycznej mózgu, -↓ mózgowego przepływu krwi, - zniesienie odruchów, - śpiączka
Układ moczowy	- poliuria („zimna diureza”), zaburzenia elektrolitowe	- poliuria („zimna diureza”) -↓ przesączania kłębuszkowego, - zaburzenia elektrolitowe, kwasica metaboliczna	- oliguria, zaburzenia elektrolitowe
Układ pokarmowy	- niedrożność jelit, zapalenie trzustki, wrzód żołądka, dysfunkcja wątroby		
Krew	-↑ wartości hematokrytu (o 2% na każdy 1°C poniżej temperatury kory), - zaburzenia krzepnięcia		
Metabolizm	-↑ zużycia tlenu, -↑ wydzielania katecholamin, -↓ uwalniania/ wykorzystania insuliny, hiperglikemia, - drżenie mięśni	-↓ zużycia tlenu, -↓ tempa metabolizmu, - zahamowanie drżenia mięśni	-↓ zużycia tlenu, -↓ tempa metabolizmu (do 20% wartości wyjściowej)

prozapalnych cytokin (TNF- α , IL-6), redukuje również dysfunkcję śródbłonna naczyń i stabilizuje barierę krew-mózg, zapobiegając niedokrwiennej uszkodzeniu tkanek i narządów [16,38,42,47,114]. Hipotermia terapeutyczna jest jedną z ważnych metod neuroochron-

nych stosowanych obecnie w przypadkach zatrzymania akcji serca, urazu czaszkowo-mózgowego, uszkodzenia rdzenia kręgowego, udaru mózgu, encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej noworodków, a także ostrej niewydolności wątroby [24,26,51,53,74,102].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alcamí A., Smith G.L.: A mechanism for inhibition of fever by a virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 11029-11034
- [2] Anzai T., Turner M.D., Gibson W.H., Neely W.A.: Blood flow distribution in dogs during hypothermia and posthypothermia. *Am. J. Physiol.*, 1978; 234: H706-H710
- [3] Bacher A., Illievich U.M., Fitzgerald R., Ihra G., Spiss C.K.: Changes in oxygenation variables during progressive hypothermia in anesthetized patients. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 1997; 9: 205-210
- [4] Bader M.K., Rovzar M., Baumgartner L., Winokur R., Cline J., Schiffman G.: Keeping cool: a case for hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Am. J. Crit. Care*, 2007; 16: 631-635
- [5] Basilico L., Parenti M., Fumagalli A., Parolaro D., Giagnoni G.: Cholera toxin effects on body temperature changes induced by morphine. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997; 56: 499-505
- [6] Beebe R., Myers J.: Professional paramedic: trauma care & EMS operations (Vol. III). Delmar, Cengage Learning, New York, 2012
- [7] Biegelow W.G., Callaghan J.C., Hopps J.A.: General hypothermia for experimental intracardiac surgery. *Ann. Surg.*, 1950; 132: 531-539
- [8] Biegelow W.G., Lindsay W.K., Harrison R.C., Gordon R.A., Greenwood W.F.: Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. *Am. J. Physiol.*, 1950; 160: 125-137
- [9] Brauchi S., Orta G., Salazar M., Rosenmann E., Latorre R.: A hot-sensing cold receptor: C-terminal domain determines thermosensation in transient receptor potential channels. *J. Neurosci.*, 2006; 26: 4835-4840
- [10] Broman M., Källskog O.: The effects of hypothermia on renal function and haemodynamics in the rat. *Acta Physiol. Scand.*, 1995; 153: 179-184
- [11] Buggy D.J., Crossley A.W.: Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and post-anaesthetics shivering. *Br. J. Anaesth.*, 2000; 84: 615-628
- [12] Campbell I.: Body temperature and its regulation. *Anaesth. Int. Care Med.*, 2008; 9: 259-263
- [13] Cannon B., Nedergaard J.: Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. *J. Exp. Biol.*, 2011; 214: 242-253
- [14] Caspani O., Heppenstall P.A.: TRPA1 and cold transduction: an unresolved issue? *J. Gen. Physiol.*, 2009; 133: 245-249
- [15] Charkoudian N.: Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J. Appl. Physiol.*, 2010; 109: 1221-1228
- [16] Chi O.Z., Liu X., Weiss H.R.: Effects of mild hypothermia on blood-brain barrier disruption during isoflurane or pentobarbital anesthesia. *Anesthesiology*, 2001; 95: 933-938
- [17] Chung M.K., Caterina M.J.: TRP channel knockout mice lose their cool. *Neuron*, 2007; 54: 345-347
- [18] Connolly E., Worthley L.I.: Induced and accidental hypothermia. *Crit. Care Resusc.*, 2000; 2: 22-29
- [19] Cueni-Villoz N., Devigili A., Delodder F., Cianferoni S., Feihl F., Rossetti A.O., Eggimann P., Vincent J.L., Taccone F.S., Oddo M.: Increased blood glucose variability during therapeutic hypothermia and outcome after cardiac arrest. *Crit. Care Med.*, 2011; 39: 2225-2231
- [20] Danzl D.: *Accidental hypothermia*. W: *Wilderness medicine*, 5th ed., red.: P. Auerbach. Mosby Elsevier, St. Louis 2007, 125-160
- [21] De Tanti A., Gasperini G., Rossini M.: Paroxysmal episodic hypothalamic instability with hypothermia after traumatic brain injury. *Brain Injury*, 2005; 19: 1277-1283
- [22] DeLeon S.Y., Thomas C., Roughneen P.T., King N., Lehne R., DeLeon A.M., Walenga J., Pifarre R.: Experimental evidence of cerebral injury from profound hypothermia during cardiopulmonary bypass. *Pediatr. Cardiol.*, 1998; 19: 398-403
- [23] Díaz M., Becker D.E.: Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia. *Anesth. Prog.*, 2010; 57: 25-33
- [24] Dietrich W.D., Bramlett H.M.: The evidence for hypothermia as a neuroprotectant in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*, 2010; 7: 43-50
- [25] Erecinska M., Thoresen M., Silver I.A.: Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2003; 23: 513-530
- [26] Faridar A., Bershah E.M., Emiru T., Iaizzo P., Suarez J., Divani A.A.: Therapeutic hypothermia in stroke and traumatic brain injury. *Front. Neurol.*, 2011; 2: 80
- [27] Fay T.: Observation on prolonged human refrigeration. *N.Y. State J. Med.*, 1940; 15: 1351-1354
- [28] Fay T.: Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. Proc.*, 1943; 24: 611-619
- [29] Frappell P.: Hypothermia and physiological control: the respiratory system. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1998; 25: 159-164
- [30] Frink M., Flohé S., van Griensven M., Mommsen P., Hildebrand F.: Facts and fiction: the impact of hypothermia on molecular mechanisms following major challenge. *Mediators Inflamm.*, 2012; 2012: 762840
- [31] Froehler M.T., Geocadin R.G.: Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: mechanisms, clinical trials and patient care. *J. Neurol. Sci.*, 2007; 261: 118-126
- [32] Gagge A.P., Fobelets A.P., Berglund L.G.: A standard predictive index of human response to the thermal environment. *ASHRAE Trans.*, 1986; 92: 709-731
- [33] Gautier H., Gaudy J.H.: Ventilatory recovery from hypothermia in anesthetized cats. *Respir. Physiol.*, 1986; 64: 329-337
- [34] Giraud R., Siegenthaler N., Bendjelid K.: Cardiac index during therapeutic hypothermia: which target value is optimal? *Crit. Care*, 2013; 17: 214
- [35] Hildebrand F., Giannoudis P.V., van Griensven M., Chawda M., Pape H.C.: Pathophysiologic changes and effects of hypothermia

- on outcome in elective surgery and trauma patients. *Am. J. Surg.*, 2004; 187: 363-371
- [36] Hirvonen J., Huttunen P.: Hypothermia markers: serum, urine and adrenal gland catecholamines in hypothermic rats given ethanol. *Forensic Sci. Int.*, 1995; 72: 125-133
- [37] Hodges G.J., Johnson J.M.: Adrenergic control of the human cutaneous circulation. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2009; 34: 829-839
- [38] Horiguchi T., Shimizu K., Ogino M., Suga S., Inamasu J., Kawase T.: Postischemic hypothermia inhibits the generation of hydroxyl radical following transient forebrain ischemia in rats. *J. Neurotrauma*, 2003; 20: 511-520
- [39] Horosz B., Malec-Milewska M.: Niezamierzona śródoperacyjna hipotermia. *Anest. Int. Ter.*, 2013; 45: 41-47
- [40] Huang X.C., Xu W., Jiang, J.Y.: Effect of resuscitation after selective cerebral ultraprofound hypothermia on expressions of nerve growth factor and glial cell line-derived neurotrophic factor in the brain of monkey. *Neurosci. Bull.*, 2008; 24: 150-154
- [41] Ji X., Luo Y., Ling F., Stetler R.A., Lan J., Cao G., Chen J.: Mild hypothermia diminishes oxidative DNA damage and pro-death signaling events after cerebral ischemia: a mechanism for neuroprotection. *Front. Biosci.*, 2007; 12: 1737-1747
- [42] Jiang J.Y., Liang Y.M., Luo Q.Z., Zhu C.: Effect of mild hypothermia on brain dialysate lactate after fluid percussion brain injury in rodents. *Neurosurgery*, 2004; 54: 713-717
- [43] Joachimsson P.O., Nyström S.O., Tyden H.: Postoperative ventilatory and circulatory effects of heating after aort coronary bypass surgery. Postoperative external heat supply. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1987; 31: 532-542
- [44] Kempainen R.R., Brunette D.D.: The evaluation and management of accidental hypothermia. *Resp. Care*, 2004; 49: 192-205
- [45] Khar A., Pardhasaradhi B.V., Ali A.M., Kumari A.L.: Protection conferred by Bcl-2 expression involves reduced oxidative stress and increased glutathione production during hypothermia-induced apoptosis in AK-5 tumor cells. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003; 35: 949-957
- [46] Khasawneh F.A., Thomas A., Thomas S.: Accidental hypothermia. *Hosp. Physician*, 2006; 42: 16-21
- [47] Kimura T., Sako K., Tanaka K., Kusakabe M., Tanaka T., Nakada T.: Effect of mild hypothermia on energy state recovery following transient forebrain ischemia in the gerbil. *Exp. Brain Res.*, 2002; 145: 83-90
- [48] Knochner P.: Effects of experimental hypothermia on vital organs. *Lancet*, 1955; 269: 837-840
- [49] Kourosh Arami M., Khamenei S., Zarghami N., Vahabian M.: The effect of moderate hypothermia on renin-angiotensin-aldosterone system in male rats. *Int. J. Endocrinol. Metab.*, 2005; 3: 111-115
- [50] Kurz A.: Thermal care in the perioperative period. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2008; 22: 39-62
- [51] Kwon B.K., Mann C., Sohn H.M., Hilibrand A.S., Phillips F.M., Wang J.C., Fehlings M.G.: Hypothermia for spinal cord injury. *Spine J.*, 2008; 8: 859-874
- [52] Latorre R., Brauchi S., Madrid R., Orío P.: A cool channel in cold transduction. *Physiology*, 2011; 26: 273-285
- [53] Lay C., Badjatia N.: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2010; 12: 336-342
- [54] Lenhardt R.: The effect of anesthesia on body temperature control. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, 2010; 2: 1145-1154
- [55] Lenhardt R., Negishi C., Sessler D.I.: Perioperative fever. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.*, 1997; 111: 325-328
- [56] Leppälüoto J.: *Hormones and cold: integration of endocrinology, morphology, physiology and behaviour*. W: Physiology and maintenance, t.3, red.: O.O.P. Hänninen, M. Atalay. Eolss Publishers, Oxford 2009, 119-131
- [57] Liu L., Kim J.Y., Koike M.A., Yoon Y.J., Tang X.N., Ma H., Lee H., Steinberg G.K., Lee J.E., Yenari M.A.: FasL shedding is reduced by hypothermia in experimental stroke. *J. Neurochem.*, 2008; 106: 541-550
- [58] London M.J., Sybert P.E., Mangano D.T., Fisher D.M., Bainton C.R., Hickey R.F.: Surface-induced hypothermia: effects on coronary blood flow autoregulation and vascular reserve. *J. Surg. Res.*, 1988; 45: 481-495
- [59] Long W.B. 3rd, Edlich R.F., Winters K.L., Britt L.D.: Cold injuries. *J. Long Term Eff. Med. Implants.*, 2005; 15: 67-78
- [60] Lu S.H., Leasure A.R., Dai Y.T.: A systematic review of body temperature variations in older people. *J. Clin. Nurs.*, 2010; 19: 4-16
- [61] Luscombe M., Andrzejowski J.C.: Clinical applications of induced hypothermia. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain*, 2006; 6: 23-27
- [62] Makinen T.M.: Different types of cold adaptation in humans. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, 2010; 2: 1047-1067
- [63] Mallet M.L.: Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJM*, 2002; 95: 775-785
- [64] Marion W.D., Leonov Y., Ginsberg M., Katz L.M., Kochanek P.M., Lechleuthner A., Nemoto E.M., Obrist W., Safar P., Sterz F., Tisherman S.A., White R.J., Xiao F., Zar H.: Resuscitative hypothermia. *Crit. Care Med.*, 1996; 24, Suppl. 2: 81S-89S
- [65] Mathias C.J.: Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2003; 74, Suppl. 3: iii31-iii41
- [66] Matuszek M., Szreder Z., Korolkiewicz Z.: Effects of prazosin on metabolism and body temperature in normothermic rabbits. *Pol. J. Pharmacol.*, 1986; 38: 417-423
- [67] McKemy D.D.: The molecular and cellular basis of cold sensation. *ACS Chem. Neurosci.*, 2013; 4: 238-247
- [68] Miller K.K., Grinspoon S.K., Ciampa J., Hier J., Herzog D., Klibanski A.: Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 561-566
- [69] Mirzoyev S.A., McLeod C.J., Bunch T.J., Bell M.R., White R.D.: Hypokalemia during the cooling phase of therapeutic hypothermia and its impact on arrhythmogenesis. *Resuscitation*, 2010; 81: 1632-1636
- [70] Mizobe T., Nakajima Y., Sunaguchi M., Ueno H., Sessler D.I.: Clonidine produces a dose-dependent impairment of baroreflex-mediated thermoregulatory responses to positive end-expiratory pressure in anaesthetized humans. *Br. J. Anaesth.*, 2005; 94: 536-541
- [71] Moss J.: Accidental severe hypothermia. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1986; 162: 501-513
- [72] Motamed S., Klubien K., Edwardes M., Mazza L., Carli F.: Metabolic changes during recovery in normothermic versus hypothermic patients undergoing surgery and receiving general anesthesia and epidural local anesthetic agents. *Anesthesiology*, 1998; 88: 1211-1218
- [73] Mulcahy A., Watts M.: Accidental hypothermia: an evidence-based approach. *Emerg. Med. Pract.*, 2009; 11: 1-24
- [74] Nowacka-Gotowiec M., Dunin-Wąsowicz D.: Zastosowanie hipotermii leczniczej w encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennnej noworodków. *Neurol. Dziec.*, 2012; 21: 11-17
- [75] Okuda C., Saito A., Miyazaki M., Kuriyama K.: Alteration of the turnover of dopamine and 5-hydroxytryptamine in rat brain associated with hypothermia. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1986; 24: 79-83
- [76] Ooboshi H., Ibayashi S., Takano K., Sadoshima S., Kondo A., Uchimura H., Fujishima M.: Hypothermia inhibits ischemia-induced efflux of amino acids and neuronal damage in the hippocampus of aged rats. *Brain Res.*, 2000; 884: 23-30
- [77] Palombo J.D., Hirschberg Y., Pomposelli J.J., Blackburn G.L., Zeisel S.H., Bistrian B.R.: Decreased loss of liver adenosine triphosphate

during hypothermic preservation in rats pretreated with glucose: implications for organ donor management. *Gastroenterology*, 1988; 95: 1043-1049

[78] 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

[79] Polderman K.H.: Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit. Care Med.*, 2009; 37: S186-S202

[80] 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

[81] Popovic V., Popovic P.: *Hypothermia in biology and medicine*. Grune & Stratton Inc., New York 1974

[82] Putzu M., Casati A., Berti M., Pagliarini G., Fanelli G.: Clinical complications, monitoring and management of perioperative mild hypothermia: anesthesiological features. *Acta Biomed.*, 2007; 78: 163-169

[83] Ramaker A.J., Meyer P., van der Meer J., Struys M.M., Lisman T., van Oeveren W., Hendriks H.G.: Effects of acidosis, alkalosis, hyperthermia and hypothermia on haemostasis: results of point-of-care testing with the thromboelastography analyser. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2009; 20: 436-439

[84] Reynolds B.R., Forsythe R.M., Harbrecht B.G., Cuschieri J., Minei J.P., Maier R.V., Moore E.E., Billiar E.E., Peitzman A.B., Sperry J.L.: Hypothermia in massive transfusion: have we been paying enough attention to it? *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2012; 73: 486-491

[85] Reynolds L., Beckmann J., Kurz A.: Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2008; 22: 645-657

[86] Rheinlander H.F., Wallace H.W.: The effect of coronary artery perfusion on myocardial metabolism during hypothermic cardiac arrest. *Surgery*, 1962; 52: 47-54

[87] Ririe D.G., Butterworth J.F., Hines M., Hammon J.W.Jr, Zaloga G.P.: Effects of cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest on thyroid axis during and after repair of congenital heart defects: preservation by deep hypothermia? *Anesth. Analg.*, 1998; 87: 543-548

[88] Rosomoff H.L.: Protective effects of hypothermia against pathological processes of the nervous system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959; 80: 475-486

[89] Schaller B., Graf R.: Hypothermia and stroke: the pathophysiological background. *Pathophysiology*, 2003; 10: 7-35

[90] Schaller M.D.: La clinique de L'hypothermie. *Rev. Med. Suisse Rom.*, 1990; 110: 671-675

[91] Schmitt K.R., Diestel A., Lehnardt S., Schwartlander R., Lange P.E., Berger F., Ullrich O., Abdul-Khaliq H.: Hypothermia suppresses inflammation via ERK signaling pathway in stimulated microglial cells. *J. Neuroimmunol.*, 2007; 189: 7-16

[92] Seiyama A., Kosaka H., Maeda N., Shiga T.: Effect of hypothermia on skeletal muscle metabolism in perfused rat hindlimb. *Cryobiology*, 1996; 33: 338-346

[93] Sessler D.I.: Perioperative thermoregulation. W: *Geriatric Anesthesiology*, 2nd ed., red.: J. Silverstein, A. Rooke, J.G. Reves, C.H. McCleskey. Williams & Wilkins, Baltimore 2008, 107-122

[94] Sessler D.I.: Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology*, 2008; 109: 318-338

[95] Shimohata T., Zhao H., Steinberg G.K.: ϵ PKC may contribute to the protective effect of hypothermia in a rat focal cerebral ischemia model. *Stroke*, 2007; 38: 375-380

[96] Shimohata T., Zhao H., Sung J.H., Sun G., Mochly-Rosen D., Steinberg G.K.: Suppression of δ PKC activation after focal cerebral ischemia contributes to the protective effect of hypothermia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2007; 27: 1463-1475

[97] Shragge B.W., Digerness S.B., Blackstone E.H.: Complete recovery of the heart following exposure to profound hypothermia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1981; 81: 455-458

[98] Singer A.J., Taira B.R., Thode H.C. Jr, McCormack J.E., Shapiro M., Aydin A., Lee C.: The association between hypothermia, pre-hospital cooling, and mortality in burn victims. *Acad. Emerg. Med.*, 2010; 17: 456-459

[99] Soar J., Perkins G.D., Abbas G., Alfonso A., Barelli A., Bierens J.J.L.M., Brugger H., Deakin C.D., Dunning J., Georgiou M., Handley A.J., Lockey D.J., Paal P., Sandroni C., Thies K.C., Zideman D.A., Nolan J.P.: *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution*. Resuscitation, 2010, 81:1400-1433

[100] Sokabe T., Tominaga M.: Molecular mechanisms underlying thermosensation in mammals. *Brain Nerve*, 2009; 61: 867-873

[101] Stratton R.J., Green C.J., Elia M.: *Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment*. CABI Publishing, Wallingford 2003

[102] Stravitz R.T., Larsen F.S.: Therapeutic hypothermia for acute liver failure. *Crit. Care Med.*, 2009; 37: S258-S264

[103] Su J.Y., Amory D.W., Sands M.P., Mohri H.: Effects of circulatory arrest and rewarming on regional blood flow during surface-induced hypothermia. *Am. Heart J.*, 1980; 100: 332-340

[104] Takeuchi K., Suzuki K., Araki H., Mizoguchi H., Sugamoto S., Umehda M.: Roles of endogenous prostaglandins and nitric oxide in gastroduodenal ulcerogenic responses induced in rats by hypothermic stress. *J. Physiol. Paris*, 1999; 93: 423-431

[105] Torossian A.: Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 2008; 22: 659-668

[106] Tran C., Gariani K., Herrmann F.R., Juan L., Philippe J., Rutschmann O.T., Vischer U.M.: Hypothermia is a frequent sign of severe hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetes Metab.*, 2012; 38: 370-372

[107] Tveita T., Mortensen E., Hevroy O., Refsum H., Ytrehus K.: Experimental hypothermia: effects of core cooling and rewarming on hemodynamics, coronary blood flow and myocardial metabolism in dogs. *Anesth. Analg.*, 1994; 79: 212-218

[108] Tveita T., Ytrehus K., Skandfer M., Oian P., Helset E., Myhre E.S., Larsen T.S.: Changes in blood flow distribution and capillary function after deep hypothermia in rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1996; 74: 376-381

[109] Unger R.H., Orci L.: Physiology and pathophysiology of glucagon. *Physiol. Rev.*, 1976; 56: 778-786

[110] Van den Hoek T.L., Morrison L.J., Shuster M., Donnino M., Sinz E., Lavonas E.J., Jeejeebhoy F.M., Gabrielli A.: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 12: Cardiac arrest in special situations. *Circulation*, 2010, 122: S829-S861

[111] Van Marum R.J., Wegewijs M.A., Loonen A.J., Beers E.: Hypothermia following antipsychotic drug use. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2007; 63: 627-631

[112] Vosler P.S., Logue E.S., Repine M.J., Callaway C.W.: Delayed hypothermia preferentially increases expression of brain-derived neurotrophic factor exon III in rat hippocampus after asphyxial cardiac arrest. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 2005; 135: 21-29

[113] Xie Y.C., Li C.Y., Li T., Nie D.Y., Ye F.: Effect of mild hypothermia on angiogenesis in rats with focal cerebral ischemia. *Neurosci. Lett.*, 2007; 422: 87-90

[114] Xiong M., Yang Y., Chen G.Q., Zhou W.H.: Post-ischemic hypothermia for 24h in P7 rats rescues hippocampal neuron: association with decreased astrocyte activation and inflammatory cytokine expression. *Brain Res. Bull.*, 2009; 79: 351-357

[115] Yamashita K., Sukanuma K., Funase Y., Yamauchi K., Aizawa T.: Elevation of thyrotropin upon accidental hypothermia in an elderly man. *Thyroid*, 2012; 22: 1291-1293

[116] Yang D., Guo S., Zhang T., Li H.: Hypothermia attenuates ischemia/reperfusion-induced endothelial cell apoptosis via alterations in apoptotic pathways and JNK signaling. *FEBS Lett.*, 2009; 583: 2500-2506

[117] Zhao H., Shimohata T., Wang J.Q., Sun G., Schaal D.W., Sapolsky R.M., Steinberg G.K.: Akt contributes to neuroprotection by hypothermia against cerebral ischemia in rats. *J. Neurosci.*, 2005; 25: 9794-9806

[118] Zhao H., Wang J.Q., Shimohata T., Sun G., Yenari M.A., Sapolsky R.M., Steinberg G.K.: Conditions of protection by hypothermia and effects on apoptotic pathways in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion. *J. Neurosurg.*, 2007; 107: 636-641

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.