

LÉČEBNÁ HYPOTERMIE U NEMOCNÝCH PO SRDEČNÍ ZÁSTAVĚ

Miroslav Solář

I. interní klinika FN Hradec Králové

Přežití a kvalita života nemocných po kardiopulmonální resuscitaci jsou do značné míry ovlivněny postischemickým poškozením mozku, které je dáno jak samotnou hypoxií během oběhové zástavy, tak patologickými ději spojenými s reperfuzí. Zatím jediným způsobem, který snižuje rozsah mozkového poškození u nemocných po oběhové zástavě je terapeutická hypotermie. Pokles tělesné teploty vede ke snížení metabolických nároků tkání a omezení patologických procesů navozených reperfuzí.

Snížení tělesné teploty na 32–34 °C po dobu 12–24 hodin příznivě ovlivňuje rozsah neurologického poškození a střednědobou mortalitu nemocných po srdeční zástavě.

Mezi nejefektivnější způsoby snížení tělesné teploty patří zevní chlazení a infuze ledových roztoků. Vzhledem k prokazatelné účinnosti, jednoduchosti a bezpečnosti, by použití léčebné hypotermie mělo být zvažováno u všech nemocných po srdeční zástavě s přetrvávající závažnou poruchou vědomí.

Klíčová slova: léčebná hypotermie, postischemická encefalopatie, kardiopulmonální resuscitace, náhlá srdeční smrt.

THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN PATIENTS AFTER CARDIAC ARREST

The survival and the quality of life in patients surviving cardiac arrest are markedly limited by postischemic encephalopathy that results from anoxia and reperfusion injury.

The extent of brain damage can be diminished by therapeutic hypothermia that leads to the decrease of metabolism and suppression of pathogenetic mechanisms related to reperfusion injury. The decrease of body temperature to 32–34° for 12–24 hours can improve neurologic finding and mortality in patients after cardiac arrest. The most effective ways of decreasing body temperature are external cooling and infusion of iced fluids. Because of its efficacy, simplicity and safety, the use of therapeutic hypothermia should be considered in all patients after cardiac arrest with persisting comatose state.

Key words: therapeutic hypothermia, postischemic encephalopathy, cardiopulmonary resuscitation, sudden cardiac death.

Interv Akut Kardiolog 2004;3:192–195

Úvod

Náhlá srdeční smrt patří mezi časté příčiny úmrtí v naší i evropské populaci. Incidence se pohybuje mezi 0,36 až 1,28 případů na 1 000 obyvatel⁽¹⁾. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory náhlého úmrtí patří věk, mužské pohlaví a manifestace či vysoké riziko koronárního onemocnění. Odhaduje se, že přibližně 95 procent případů končí smrtí ještě před přijetím do zdravotnického zařízení. Přežití nemocných s mimonemocniční zástavou je závislé hlavně na charakteru základního onemocnění a době zástavy oběhu. Prognóza může být zlepšena laickou resuscitací a rychlým zásahem zdravotnického personálu. Dlouhodobé přežití nemocných přijímaných do nemocnice po kardiopulmonální resuscitaci je do značné míry limitováno postischemickou encefalopatií. Nemocniční mortalita zresuscitovaných se pohybuje na úrovni 60–80%. Jen 15% nemocných přijatých do nemocnice po oběhové zástavě dosahuje uspokojivé kvality života s odstupem 6 měsíců od příhody⁽²⁾.

Postischemická encefalopatie

Patofyziologie poškození centrálního nervového systému v souvislosti s oběhovou zástavou (postischemická encefalopatie) je dána nejen samotnou zástavou cirkulace

a s tím související hypoxií, ale i patologickými změnami navozenými obnovením krevního průtoku dříve ischemickou tkání⁽³⁾.

Ke ztrátě funkce neuronů dochází za přibližně 10 sekund po oběhové zástavě. Irreversibilní strukturální změny se objevují po 4–6 minutách. Obnovení systémové cirkulace není spojeno s okamžitým obnovením normálního průtoku mozkovou tkání, ale i při dosažení normálního systémového krevního tlaku zůstávají v mozku určitou dobu po oběhové zástavě oblasti se sníženou perfuzí, což bývá vysvětlováno obstrukcí mikrocirkulace v důsledku lokálního vazospazmu, mikrotrombů a edému endotelií. Obnovení perfuze dříve ischemickou mozkovou tkání je spojeno s celou řadou chemických reakcí, které v konečném důsledku vedou k další progresi mozkového poškození. Jde mimo jiné o zánětlivou reakci, zvýšenou produkci excitačních neuromediátorů a volných kyslíkových radikálů, poruchy intracelulárního metabolismu kalcia a poškození DNA.

Pokusů, jak zmírnit reperfuční poškození pomocí farmak, byla provedena celá řada. I přes příznivé výsledky některých experimentálních prací, žádná z klinických studií jejich efekt neprokázala⁽⁴⁾. Prospektivní randomizované studie zkoumající efekt

kalciových blokátorů, tiopentalu a vysokých dávek katecholaminů spolu s retrospektivním hodnocením efektu glukokortikoidů neprokázaly příznivý efekt těchto léků u nemocných po srdeční zástavě. Zatím jediným způsobem, u kterého bylo prokázáno snížení rozsahu postischemického poškození centrálního nervového systému v souvislosti s oběhovou zástavou, je léčebná hypotermie.

Léčebná hypotermie

Léčebná hypotermie (LH) je definována jako řízené snížení tělesné teploty z terapeutických důvodů. V rutinním využití je od 50. let, kdy se stala nedílnou součástí některých kardiokirurgických výkonů. Mezi další klinická využití LH patří neurochirurgické operační výkony, kraniotraumata a v poslední době i postresuscitační poškození centrálního nervového systému. LH je možné rozdělit dle cílové tělesné teploty na mírnou střední a hlubokou. Mírná hypotermie označuje snížení tělesné teploty na úroveň 33–36 °C. Je jednoduchá, bezpečná a možná i nejvíce účinná. Střední hypotermie znamená snížení tělesné teploty na úroveň mezi 28–33 °C. Hluboká hypotermie, při které se snižuje teplota těla pod 28 °C, se používá výhradně při operacích při zástavě oběhu.

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2004
Článek přijat k publikaci: 5. 9. 2004

MUDr. Miroslav Solář
I. interní klinika FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: solarmir@seznam.cz

Účinek hypotermie na organismus je několikerý(5). Pokles teploty je spojen se snížením metabolických nároků tkání. Snížení teploty mozkové tkáně o 1 °C vede k poklesu metabolických nároků o 6–7%. Po resuscitaci tak může LH vést k relativnímu snížení nároků na kyslík v oblastech mozku se sníženou perfúzí. LH omezuje tvorbu mozkového edému a způsobuje snížení intrakraniálního tlaku. U experimentálního modelu ischemického poškození mozku vede hypotermie k omezené produkci excitačních neuromediátorů, laktátu a potlačení zánětlivé reakce. Rozsah histologických změn navozených mozkovou ischemií je zmírněn v souvislosti s použitím hypotermie. Efekt hypotermie se dle experimentálních dat zdá být nejvýraznější, pokud k ochlazení dojde bezprostředně po oběhové zástavě.

Mírná hypotermie vede ke zvýší systémové vaskulární rezistence a snížení minutového srdečního výdeje při zachování středního arteriálního tlaku. Arytmie se vyskytují častěji při snížení tělesné teploty pod 33 °C. Zvýšená diuréza je důsledkem snížené reabsorpcí solutů ve vzestupném raménku Henleho klíčky. Pokles tělesné teploty je spojen se snížením hladiny kalia a zvýšením glykémie. Snížení tělesné teploty mění rozpustnost krevních plynů v plazmě, což může vést k abnormalitám v měření acidobazické rovnováhy. Prolongované snížení tělesné teploty má za následek prodloužení koagulačních časů, poklesu počtu krevních destiček a funkce bílých krvinek, což může vést ke krvácivým a infekčním komplikacím.

Klinické využití léčebné hypotermie

Jak již bylo zmíněno výše rutinní využití LH se dnes týká hlavně kardiocirurgických výkonů. Použití LH u nemocných s kraniotraumaty není založeno na jasných datech z klinických studií(6,7). Příznivé údaje vycházejí z malých studií provedených jednotlivými pracovišti. Zatím jediná multicentrická studie na toto téma neprokázala příznivý efekt léčebného snížení teploty. V experimentu je LH testována v léčbě cévních mozkových příhod, neonatálních hypoxie, akutních koronárních syndromů, jaterní encefalopatie, hemoragického šoku a neuroinfekcí(5).

Jedinou indikací, kde byl dobře prokázán příznivý vliv LH, je postischemické poškození mozku v souvislosti s oběhovou zástavou. V roce 2002 byly publikovány dvě prospektivní randomizované studie, které prokázaly příznivý účinek LH na mortalitu a morbiditu nemocných přijímaných do nemocnice po srdeční zástavě.

První z nich proběhla v devíti evropských centrech(9) a druhá byla provedena ve čtyřech

centrech australského Melbourne(10). Do studie byli vzati nemocní po kardiopulmonální resuscitaci s přetrvávající závažnou poruchou vědomí. V Evropě bylo do studie zařazeno 275 nemocných a v Austrálii 77.

Fibrilace komor nebo komorová tachykardie bez hmatných pulzů byly mezi základními vstupními kritérii v obou studiích. Společná vylučovací kritéria zahrnovala přítomnost kardiogenního šoku a jiný než kardiální typ oběhové zástavy. Vylučovací kritéria australské studie nebyla s výjimkou dolní věkové hranice přesněji specifikována. Na druhé straně vylučovací kritéria evropské studie obsahovala oběhovou zástavu v nepřítomnosti druhých osob, dobu od kolapsu do zahájení profesionální resuscitace méně než 5 a více než 15 minut, dobu do obnovení spontánního oběhu více než 60 minut, dlouhodobější hypoxémii definovanou poklesem saturace hemoglobinu na méně než 85%, preexistující koagulopatii a věk nad 75 let. Z 3551 možných kandidátů tak vyhovělo vstupním kritériím a bylo randomizováno jen 275, tj. necelých 8%.

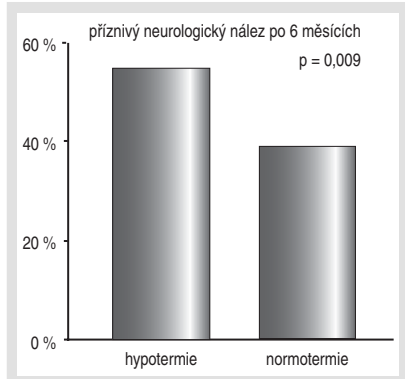
Australská studie použila tzv. pseudorandomizaci přímo na místě oběhové zástavy. Nemocní byli děleni do léčebných skupin v závislosti na sudých a lichých dnech. Aktivní léčba byla zahajována krátce po oběhové zástavě posádkou sanitního vozu.

V obou studiích byla zvolena metoda zevního chlazení. Australská centra chladila nemocné po dobu 12 hodin na cílovou centrální teplotou 33 °C s následným aktivním ohřátím dle potřeby v 18.–24. hodině od přijetí. V druhé studii byly nemocní chlazení na cílovou teplotu mezi 32–34 °C po dobu 24 hodin s následným pasivním zahřátím. Výrazný rozdíl mezi oběma studii byl mezi dobou potřebnou pro dosažení cílové teploty. Zatímco v australské studii bylo ochlazování zahajováno již v sanitě po obnovení spontánního oběhu a cílové teploty bylo dosaženo již při přijetí na jednotku intenzivní péče, tj. cca dvě hodiny od srdeční zástavy. Střední doba potřebná k dosažení cílové teploty v evropské studii byla 8 hodin od obnovení oběhu.

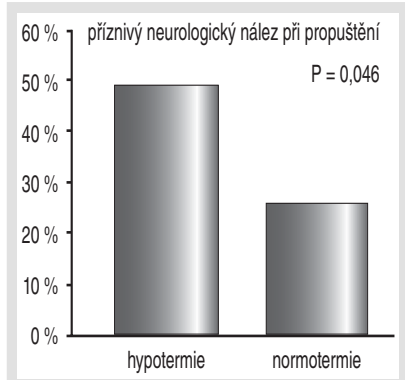
Cílové teploty nebylo dosaženo u 4 (9,3%) nemocných v australské skupině a u 19 (13%) nemocných ve skupině evropské.

Jako hlavní cílový ukazatel v evropské studii byl vybrán neurologický status přeživších s odstupem 6 měsíců. Za příznivý výsledek byla považována schopnost nezávislého života a případně možnost alespoň částečného pracovního úvazku. Ten byl pozorován u 75 (55%) ze 136 nemocných léčených hypotermií ve srovnání s 54 (39%) ze 137 případů léčených konvenčním způsobem. Rozdíl dosáhl statistické významnosti ($p = 0,009$) – viz. graf 1. Rozdíl v šestiměsíční

Graf 1. Hlavní výsledek evropské studie. Ve skupině nemocných léčených hypotermií byl příznivý neurologický nále z odstupem 6 měsíců pozorován v 55% (75 ze 136) ve srovnání s nemocnými léčenými konvenčním způsobem, kde byl příznivý neurologický nále z popsán pouze u 39% (54 ze 137) případů. Rozdíl ve výskytu hlavního cílového ukazatele tak dosáhl statistické významnosti ($p = 0,009$)



Graf 2. Hlavní výsledek australské studie. Příznivý neurologický nále z při propuštění byl pozorován u 49% (21 z 43) nemocných léčených hypotermií ve srovnání s 26% (9 z 34) těch, kteří byli léčeni konvenčním způsobem. Rozdíl mezi oběma skupinami dosáhl statistické významnosti ($p = 0,046$)



mortalitě mezi oběma skupinami se pohyboval na úrovni 14% (55 vs. 41%) a byl rovněž statisticky významný ($p = 0,02$).

V Austrálii byli nemocní hodnoceni při propuštění z nemocnice. Za dobrý léčebný výsledek se považovalo propuštění domů nebo do rehabilitačního zařízení. Smrt a překládání do zařízení následné ošetrovatelské péče byly považovány za výsledek nepříznivý. Dle těchto kritérií bylo dosaženo příznivého léčebného výsledku u 21 (49%) ze 43 nemocných léčených hypotermií ve srovnání s 9 (26%) z 34 nemocných léčených konvenčním způsobem – viz. graf 2. Rozdíl se pohyboval těsně pod hranicí statistické významnosti ($p = 0,046$). Po korekci na věk a dobu oběhové zástavy byl příznivý efekt hypotermie výraznější ($p = 0,011$). Rozdíl v mortalitě mezi skupinou nemocných léčených hypotermií a konvenčním způsobem (51% vs. 68%) nedosáhl statistické

významnosti, což je třeba interpretovat také v kontextu relativně malého počtu nemocných zařazených do studie.

Žádná z obou studií nezaznamenala statisticky významně vyšší výskyt komplikací u nemocných léčených hypotermií. U nemocných v evropské studii byl zaznamenán nevýznamně vyšší výskyt septických stavů v souvislosti s hypotermií (13 vs. 7%). V australské studii byl dokumentován pokles tepové frekvence, srdečního indexu a vzestup systémové vaskulární rezistence ve skupině léčené hypotermií. Hladina laktátu však zůstávala během hypotermie stejná jako v kontrolní skupině. Pokles minutového výdeje zřejmě kopíruje snížené metabolické potřeby tkání v souvislosti s nižší tělesnou teplotou.

Obě studie prokázaly výhodnost terapeutického užití LH u nemocných po mimonemocniční oběhové zástavě z kardiálních příčin. Mezi hlavní přínosy evropské studie patří to, že díky většímu množství pacientů poskytuje data nejen o příznivém ovlivnění neurologického poškození, ale i o střednědobé mortalitě. Velmi cenné je to, že cílové ukazatele jsou hodnoceny s odstupem šesti měsíců od příhody. Určitou nevýhodou této práce je vysoká preselektovanost studijní populace. Díky relativně přísným vylučovacím kritériím bylo do studie zařazeno jen asi 8% vytipovaných nemocných. Je otázkou, zda by léčebný efekt hypotermie nebyl výraznější, pokud by střední doba od zástavy do dosažení cílové tělesné teploty byla kratší než udávaných osm hodin.

Mezi přednosti australské studie patří to, že výběr nemocných nebyl omezen vyšším počtem vylučovacích kritérií a design studie se tak více přiblížil klinické realitě. Přesto, že do studie byl zařazen poměrně malý počet nemocných, bylo možné se prokázat příznivý efekt LH na rozsah neurologického poškození, což může svědčit o vysoké účinnosti metody.

Technické aspekty

Jak naznačují data z preklinických i klinických studií je při léčebném využití hypotermie u nemocných po resuscitaci důležité rychlé snížení tělesné teploty bezprostředně po obnovení oběhu. Z tohoto důvodu je nutná volba optimálního způsobu ochlazení. Mezi nejčastěji používané techniky u této skupiny nemocných patří zevní chlazení a infuze chlazených roztoků.

K zevnímu chlazení lze použít jak ledové obklady nebo speciální chladicí zařízení (helmy, vesty, matrace a příkrývky). Evropská studie⁽⁹⁾ chladila nemocné pomocí speciální matrace a příkrývky. Cílové teploty bylo dosaženo u 87% nemocných za střední dobu 6,5 hodiny po zahájení ochlazování. Ledové obklady však musely být podány u 70% nemocných po

nedostatečný efekt chladicího zařízení. Australská studie⁽¹⁰⁾ použila k chlazení výhradně ledové obklady a cílové teploty bylo dosaženo již během 2 hodin od zahájení chlazení.

Použití speciální chladicí helmy sice vedlo k poklesu celkové tělesné teploty⁽¹¹⁾, ale vzhledem k tomu, že teplota mozku velmi těsně kopíruje teplotu celého těla nepřináší lokální chlazení hlavy zásadnější výhody ve srovnání s chlazením celého těla.

Velmi efektivním a levným způsobem chlazení je rychlá infuze velkého množství ochlazených krystaloidů. Účinnost a bezpečnost této metody u nemocných přijímaných po srdeční zástavě byla ověřena klinickou studií⁽⁸⁾. Podání krystaloidů o teplotě 4 °C v dávce 30 ml/kg tělesné hmotnosti vedlo k poklesu teploty o 1,6 °C během 25 minut. Starší osoby reagují na tento způsob chlazení více než mladší jedinci, což je dáno pravděpodobně rozdílnou schopností vazokonstrikce, termogeneze a aktivitou sympatiku. Chlazení gastrickou laváží není technicky bez komplikací a neprokázalo se být efektivní v rychlém navození hypotermie.

Mezi další možnosti chlazení patří kontinuální hemodialýza nebo mimotělní oběh. Tyto metody se však pro svoji technickou náročnost a omezenou dostupnost u nemocných po resuscitaci běžně nepoužívají. V experimentu jsou zkoušeny speciální intravaskulární katetry s cirkulujícím chladícím médiem. Zdájí se být účinné, ale zatím nedosáhly širšího klinického uplatnění⁽¹²⁾.

Obecně lze říci, že v současné době jsou pro navození a udržení hypotermie nejúčinnější fyzikální metody založené na zevním chlazení a intravaskulárním podání chladných roztoků. Ostatní více sofistikované a nákladné metody zatím jednoznačně neprokázaly větší efektivitu ve srovnání s jednoduchými a levnými postupy. Pokles tělesné teploty je spojen s reaktivní termogenezí, která je dána hlavně svalovým třesem. K jeho eliminaci může být výhodné podání myorelaxace, a to zejména ve fázi indukce hypotermie. V dalších fázích však dle našich zkušeností obvykle stačí prostá analgosedace.

Na našem pracovišti používáme kombinaci zevního chlazení ledovými obklady spolu s podáním přetlakových infuzí chlazených roztoků o teplotě 4 °C do několika centrálních žilních vstupů do doby než je dosaženo cílové teploty. Teplotu dále udržujeme pouze ledovými obklady s případným podáním chlazených roztoků dle aktuální potřeby. Chlazené infuze je potřeba podávat velmi rychle, aby nedošlo k jejich ohřátí okolním vzduchem. Myorelaxaci používáme hlavně v počáteční fázi hypotermie do doby než je dosažena cílová teplota. Při dobrém technickém provedení a souhře

ošetřovatelského personálu lze tímto způsobem snížit tělesnou velmi rychle – řádově během hodiny. K ochlazení pacienta stačí kolem cca 4–6 litrů chladných roztoků za 24 hodin. Vysoký objem chlazených roztoků je obvykle kompenzován chladem indukovanou diurézou. Při obavách z plicního edému lze tekutinovou bilanci korigovat dle potřeby diuretiky a případnou hypoxémii řešit dle aktuálního stavu úpravou parametrů ventilátoru.

Během hypotermie, zejména je-li navozena infuzní terapií, může dojít ke vzniku minerálové dysbalance. Hyponatrémie může zhoršit otok mozku a hypokalémie zvyšuje riziko arytmií. Z toho důvodu považujeme za vhodné provádět v úvodní fázi hypotermie častější kontroly mineralogramu s úpravou infuzní léčby dle stavu.

Pokles tělesné teploty pod 33 °C může vést sám o sobě k vyššímu riziku arytmií. Pokud k tomu dojde, je pravděpodobně vhodné na prvním místě zvolit klasické postupy (kardioverze, antiarytmika, kardiostimulace). Zvýšení tělesné teploty nebo ukončení hypotermie by mělo být indikováno až při neúspěchu standardní terapie. Závažnější arytmie při přijetí by měly být léčeny stejným způsobem a neměly by se stát absolutní kontraindikací provedení LH.

Zvýšení glykémie v souvislosti s hypotermií je dáno nespíše sníženou schopností pankreatu secernovat inzulin. Stejně jako u jiných kritických stavů je vhodné korigovat zvýšené hladiny glykémie kontinuální infuzí inzulinu. V experimentálním modelu postischemického poškození mozku bylo prokázáno, že korekce hyperglykémie vede k menšímu rozsahu ischemií indukovaných změn.

Měření teploty během LH je nevhodnější cestou plicnicového nebo močového katétru. Měření rektální teploty nemusí být přesné zvláště v době indukce hypotermie. Není nic známo nic o tom, zda je klinicky přínosné monitorování intrakraniálního tlaku u nemocných po oběhové zástavě léčených hypotermií.

Ukončení hypotermie bývá spojeno s reaktivním vzestupem tělesné teploty (subfebrilie až febrilie). Není jasné, zda tento jev přispívá k postischemickému poškození centrálního nervového systému a zda vyžaduje terapeutickou intervenci.

Závěr

Léčebná hypotermie patří mezi nové způsoby, jak zlepšit dlouhodobou prognózu nemocných po kardiopulmonální resuscitaci. Jde o technicky jednoduchou a levnou metodu, kterou lze možná velmi výrazně omezit poškození centrálního nervového systému i střednědobou mortalitu nemocných po kardiopulmonální resuscitaci⁽¹³⁾.

I když chybějí jasná klinická data o rychlosti zavedení, způsobu a optimální délce trvání LH, z výsledku experimentálních prací se zdá, že nemocní by měli být ochlazení co nejrychleji po obnovení krevního oběhu. Pravděpodobně nejvýhodnější by bylo, kdyby ochlazování bylo zahajováno již v sanitním voze co nejdříve po obnovení a stabilizaci oběhu. LH však může mít svůj význam i pokud je ochlazení provedeno s odstupem až 8 hodin od oběhové zástavy. Prospektivní randomizované studie prokázaly, že cílová teplota mezi 32 a 34 °C je účinná a bezpečná. Optimální doba chlazení zatím není známa, ale je jasné, že svůj význam má ochlazení po dobu 12 hodin, ale není prokázáno, zda se tento efekt zvyrazňuje při delším trvání hypotermie. Dvacetčtyři hodin trvající hypotermie s cílovou teplotou mezi 32 a 34 °C je bezpečná a nevede k výrazně vyššímu výskytu komplikací.

Jedinými absolutními kontraindikacemi LH je jasně infaustní prognóza a závažné, na léčbu refrakterní arytmie. I když závažná oběhová nestabilita patřila mezi vylučovací kritéria obou velkých výše citovaných studií, jsou k dispozici údaje o příznivém vlivu léčebné hypotermie u nemocných v kardiogenním šoku⁽¹⁴⁾. I když studie s léčebnou hypotermií byly provedeny u nemocných s mimone-mocniční zástavou při jasně definovaném základním rytmu (komorová tachykardie, fibrilace komor), není důvod se domnívat, že by tato metoda nebyla účinná i u jiných typů

oběhové zástavy. Léčebná hypotermie by tak pravděpodobně měla být zvažována u všech nemocných po kardiopulmonální resuscitaci s podezřením na možné postischemické poškození centrálního nervového systému (CNS), u kterých nejsou jasné důvody k zadržené nebo bazální terapii. Vzhledem k tomu, že poškození CNS po resuscitaci lze často těžko hodnotit bezprostředně po obnovení

oběhu (sedace, myorelaxace), bude indikace hypotermie záviset na klinickém odhadu a zkušenosti ošetřujících lékařů. S ohledem na jednoduchost, nízkou cenu a na malé množství závažných komplikací spojených s mírnou léčebnou hypotermií se tato léčebná metoda může brzy stát standardním léčebným postupem u nemocných po srdeční zástavě s postischemickým poškozením.

Literatura

1. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death, European Society of Cardiology. *Europace* 2002; 4(1): 3–18.
2. Granja C, Cabral G, Pinto AT, et al. Quality of life 6-months after cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 55(1): 37–44.
3. Vaagenes P, Ginsberg M, Ebmeyer U, et al. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: pathophysiologic mechanisms. *Crit Care Med* 1996; 24(2 Suppl): S57–68.
4. Gisvold SE, Sterz F, Abramson NS, et al. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: treatment potentials. *Crit Care Med* 1996; 24(2 Suppl): S69–80.
5. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003; 31(7): 2041–2051.
6. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, et al. Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults: a systematic review. *JAMA* 2003; 289(22): 2992–2999.
7. Henderson WR, Dhingra VK, Chittlock DR, et al. Hypothermia in the management of traumatic brain injury. A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2003; 29(10): 1637–1644.
8. Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. *Resuscitation* 2003; 56(1): 9–13.
9. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 549–556.
10. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 557–563.
11. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, et al. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001; 51(3): 275–281.
12. Kandzari DE, Chu A, Brodie BR, et al. Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOWTEMP pilot study). *Am J Cardiol* 2004; 93(5): 636–639.
13. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation. *Resuscitation* 2003; 57(3): 231–235.
14. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Grothe A, Pieske BM. Mild hypothermia in cardiogenic shock (COOL-SHOCK) (abstrakt kongres ESC Mnichov 2004) *EHJ suppl.* 2004.