

HIPOTERMIA CONTROLATĂ ÎN ATACUL CEREBROVASCULAR

Rodica Bălașa

Clinica Neurologică I din Tg.-Mureș

INTRODUCERE

Hipotermia controlată (HC) a fost introdusă în arsenalul terapeutic uman după îndelungi observații empirice și științifice. Se cunosc persoane care au supraviețuit după ce au fost îngropate în avalanșe de zăpadă și care au putut fi readuse la viață în ciuda mediului de asfixie și răcire corporală îndelungată. În plus, păstrarea organelor în vederea transplantărilor chirurgicale se bazează pe HC. Evident, aplicarea HC în diferite specialități medicochirurgicale implică cunoașterea în profunzime a efectelor temperaturilor joase la nivel celular. Perfecționarea metodelor de anestezie și terapie intensivă a permis ca HC să devină o metodă eficientă pentru protejarea unor organe vitale (cord, sistem nervos central-SNC etc.). Reducerea programată a temperaturii corporale atrage după sine diminuarea metabolismului celular. Odată cu scăderea consumului de oxigen se previne hipoxia și anoxia, principalii factori care apar în toate stările de agresiune la care poate fi supus organismul uman (1-13).

Introducerea HC a determinat demararea unor studii aprofundate cu privire la indicații, gradul și posibilitățile refrigerării optime, modalitățile de reîncălzire, complicații etc. Cu toate că s-au obținut rezultate importante, HC continuă să fie o problemă care își așteaptă răspunsuri adecvate la un număr important de întrebări. Problematika se extinde de la înțelegerea modului de răspuns al organismului uman la temperaturi joase moderate, medii sau profunde până la readucerea acestora la valori normale (14-21).

Datele cu privire la utilizarea HC în chirurgia cardiotoracică, neurochirurgie și în tratamentul traumatismelor cranio-cerebrale sunt relativ bine cunoscute. S-a utilizat HC și în atacul cerebrovascular (ACV) (22-26).

Studiile din ultimii 15 ani cu privire la înțelegerea proceselor ischemice și hemoragice cerebrale și la mecanismele de reperfuție sugerează faptul că hipotermia poate fi o modalitate terapeutică

importantă. Deși existența dificultăților de scădere a temperaturii corpului uman limitează aplicarea HC, totuși recente succese tehnice facilitează desfășurarea studiilor clinice de hipotermie terapeutică pentru pacienții cu ACV (27-29).

DEFINIȚII

Hipotermia este condiția produsă de răcirea corpului prin metode externe sau prin pierderea mecanismelor de reglare a temperaturii corporale. Starea hipotermică poate fi: a) hipotermia moderată (32°-35°C); b) hipotermia medie (25°-31°C); c) hipotermia profundă (0°-24°C); d) înghețarea (0°-8°C). Durata hipotermiei poate fi: a) acută (câteva ore); b) îndelungată (mai multe ore); c) cronică (zile sau săptămâni). Tehnicile de răcire corporală pot fi: a) externe; b) interne (28,29,29 a).

TERMOREGLAREA

Termoreglarea efectivă implică prezența senzorilor termici (reglarea centrală și răspunsurile autonome de menținere a temperaturii corpului). Răspunsurile la căldură (transpirația și vasodilatația activă) sunt declanșate la un prag de 0,2°C mai mare decât pentru apărarea la frig (vasoconstricție). Limitele termoreglării sunt afectate de vârstă, însă nu de sex (29).

Apărarea împotriva hipotermiei include vasoconstricție și tremurături. Vasoconstricția cutanată apare în șunturile arteriovenoase sunt localizate cu deosebire la nivelul degetelor. Aceste șunturi sunt controlate de receptori al adrenergici centrali. Totuși, vasoconstrucția poate fi augmentată în condițiile hipotermiei locale și prin receptori adrenergici α_2 . Tremurăturile produc căldură prin contracții repetitive ale mușchilor agoniști și antagoniști (29).

Numeroase preparate alterează controlul termoreglator, inclusiv cele mai multe anestezice și narcotice. Astfel, anestezicele volatile și propofolul inhibă termoreglarea mai mult decât opioidele, care sunt

mai active decât sedativele minore. Meperidina este cel mai relevant anestezic care inhibă răspunsurile termoreglatorii. Pragul antitremorigen la meperidină scade de două ori mai repede decât pragul vasoconstrictor. De asemenea, busiprona reduce pragul tremorigen. Ambele preparate produc o sedare minimă și o depresie respiratorie nesemnificativă. Mai recent, dexmedetomidina s-a dovedit a determina efecte sedative, hipotensoare și respiratorii minore, însă inhibă semnificativ răspunsurile termoreglatorii (29-37).

EFECTELE GENERALE ALE HC

HC determină o mare varietate de modificări neuroprotectoare cerebrale. Astfel s-au descris: a) reducerea eliberării de glutamat; b) limitarea influxului ionilor de calciu; c) reducerea răspunsurilor inflamatorii; d) limitarea formării edemului; e) scăderea ratei metabolismului; f) suspendarea formării speciilor reactive de oxigen; g) întreruperea procesului necroză/apoptoză celulară; h) limitarea producerii de acid lactic; i) reducerea consumului de oxigen și glucoză; j) încetinirea prăbușirii ATP-ului; k) reducerea transvazării produșilor prin bariera hematoencefalică; l) suprimarea activării caspazei-3; m) conservarea activității protein-kinazei C (38-51).

De subliniat faptul important că scăderea temperaturii corpului cu maximum 5°C (până la 32°C) produce modificările neuroprotectoare cerebrale amintite. Tot în aceste condiții, debitul sanguin cerebral regional nu se modifică. La valori ale HC corporale sub 32°C, efectele neuroprotectoare cerebrale dispar, iar debitul sanguin cerebral regional diminuează foarte mult, cu efecte secundare majore (52-65).

EFECTELE HC ÎN ATACURILE ISCHEMICE CEREBRALE FOCALĂ

Managementul corect al HC în ACV poate constitui un beneficiu substanțial terapeutic și neuroprotector. HC în ACV are două obiective majore: scăderea presiunii intracraniene și neuroprotecția. Studiile HC asupra atacurilor ischemice cerebrale acute atât în patologia umană, cât și în patologia experimentală prezintă rezultate favorabile, cu unele rezerve (66-68).

Rezultatele experimentale ale HC în ACV sunt mai bune decât cele clinice. HC după ocluzia permanentă a arterei cerebrale medii (ACM) are efecte limitate. Volumul infarctului cerebral (IC) s-a redus după 6 ore de HC. Aceasta trebuie însă aplicată nu mai târziu de o oră de la debut. Alte studii au

demonstrat însă lipsa neuroprotecției în condițiile ocluziei permanente a ACM (69-77).

După ocluzia temporală a ACM, rezultatele aplicării HC sunt mult mai bune. Scăderea temperaturii corpului până la 32°C a determinat reducerea evidentă a volumului zonei de ischemie cerebrală. Experimental, scăderea temperaturii corpului până la 29°C a prevenit instalarea zonei de ischemie cerebrală. Rezultatele favorabile au fost obținute chiar în condițiile întârzierii HC peste o oră de la debutul experimentului. Autorii au constatat că rezultatele sunt cu atât mai bune, cu cât HC este aplicată mai mult timp (până la 24 ore) (78-86).

HC până la 32°C la 2 ore după ocluzia ACM a ameliorat parametrii cerebrali obținuți prin rezonanță magnetică în sensul reducerii evidente a edemului cerebral și a volumului IC. Rezultatele favorabile nu au mai fost remarcate dacă HC a fost aplicată după 2 ore de la producerea ocluziei ACM. La pacienții cu IC, aplicarea HC în primele 2 ore de la debut a determinat menținerea scăderii volumului zonei infarctizate și la 30 zile. În anumite centre s-a aplicat o terapie combinată (HC+hemicraniectomie) la pacienții cu infarcte cerebrale maligne, cu rezultate încurajatoare (87-97).

Cu referire la HC în ACV, datele publicate au demonstrat faptul că hipotermia de 33°C timp de 48-72 ore aplicată la 14±7 ore după debut a determinat reducerea mortalității și creșterea proporției pacienților cu scor neurologic favorabil. S-au constatat totuși efecte secundare (trombocitopenie, pneumonie, pancreatită, hipotensiune, coagulopatie severă, insuficiență cardiacă, bradicardie). Mulți pacienți care nu sunt în comă suportă greu hipotermia, motiv pentru care sunt anesteziați. În plus, HC poate fi asociată cu administrarea unor preparate în vederea obținerii celor mai bune rezultate (98-111).

EFECTELE HC ÎN ISCHEMIA CEREBRALĂ GLOBALĂ

Experimental, HC aplicată la o oră după producerea ischemiei cerebrale globale (ICG) a determinat reducerea evidentă atât a sechelelor corticale, cât și a structurilor cerebrale profunde. Aplicarea HC înainte de inducerea anoxiei/ischemiei cerebrale determină rezultate mai bune decât dacă se aplică după instalarea leziunilor cerebrale. Se consideră faptul că HC are efecte favorabile mai bune decât alte metode terapeutice aplicate. Astfel, sechelele cerebrale au fost de mai mică importanță dacă s-a aplicat HC după stop cardiac. Rata de supraviețuire a crescut de la 45% la 59%, iar sechelele neurologice au scăzut de la 55% la 39% (112-115).

EFECTELE HC ÎN TROMBOLIZĂ

În vitro, efectele activatorului de plasminogen tisular recombinat (AP-tr) sunt dependente de temperatură. Astfel, la o temperatură de 30-33°C, se produce o scădere a activității AP-tr asupra lizei chiagului de sânge. Conform datelor producătorului, activitatea AP-tr scade cu 50% dacă temperatura chiagului scade de la 40°C la 30°C. Trebuie însă să ținem seama de faptul că HC are efecte asupra întregului lanț de fenomene ale coagulării, context în care notăm limitarea agregării trombocitare în microcirculație. Într-un studiu clinic s-a putut demonstra faptul că HC nu a influențat efectele AP-tr administrat în primele 3 ore de la debutul ACV (116-120).

EFECTELE HC ÎN HEMORAGIILE CEREBRALE

Studii clinice și experimentale au demonstrat faptul că HC a determinat reducerea edemului cerebral, cât și scăderea mortalității, după hemoragie cerebrală (121-124).

EFECTELE HC ÎN HEMORAGIILE SUBARAHNOIDIENE

Un număr important de studii clinice și experimentale au arătat că HC a avut efecte favorabile asupra hemoragiilor subarahnoidiene prin reducerea spasmului vascular atât la loturi tratați medicamentos, cât și la cei care au fost supuși tratamentului neurochirurgical pentru anevrisme cerebrale rupte. În hemoragiile subarahnoidiene, introducerea rapidă a HC este benefică chiar la pacienții cu stare clinică gravă. Deteriorarea cerebrală apărută după operații pentru înlăturarea anevrismelor cerebrale la pacienții cu hemoragii subarahnoidiene este mai puțin severă și mai rar întâlnită în HC, decât în normatermie (125-129).

ASPECTE TEHNICE ALE HC

În condițiile răcirii corporale la suprafață se utilizează următoarele metode: a) cuverturi speciale răcite cu aer; b) saltele cu apă rece; c) îmbăieri în alcool; d) împachetări cu gheață. Aceste metode au inconvenientul că: a) realizează răcirii lente; b) țintele de temperatură nu sunt ușor de atins; c) controlul nesigur al temperaturii propuse; d) administrarea

este stânjenitoare pentru pacienții conștienți. Administrarea intravenoasă de meperidină pare să limiteze aceste neajunsuri. În plus, se impune să amintim producerea vasoconstricției tegumentelor cu redistribuția sângelui în interiorul corpului și limitarea schimbului de căldură. Temperaturile corpului sub 33°C constituie un factor de risc important pentru apariția complicațiilor cardiace sau de altă natură. Răcirea corporală internă prin infuzii de soluții reci constituie o metodă care încearcă să înlătore inconvenientele răcirii corporale externe. Această metodă reușește să reducă rapid temperatura corpului la pacienți anesteziați, însă necesită cantități mari de soluții perfuzabile. Ritmul de răcire este de 1,4±0,6°C/oră. Ambele metode determină aproximativ aceleași complicații (130-153).

REÎNCĂLZIREA CORPORALĂ

O problemă majoră a ambelor metode de răcire este reprezentată de reîncălzirea corporală. Reîncălzirea după HC la pacienții SA reprezintă un punct crucial deoarece în această perioadă presiunea intracraniană poate crește brusc cu efecte dezastruoase. Reîncălzirea post HC trebuie efectuată lent progresiv, într-un interval de aproximativ 12 ore, sub un control strict al parametrilor funcționali cerebrali și extracerebrali, cu deosebire presiunea intracraniană și complicațiile infecțioase (154, 155).

PROBLEME ALE HC CARE ÎȘI AȘTEAPTĂ REZOLVAREA

Studiile viitoare ale HC trebuie să dea răspunsuri cât mai precise la următoarele întrebări: a) care este nivelul optim de răcire în vederea obținerii celor mai bune efecte ale HC asupra ACV; b) nivelul optim de răcire este același pentru infarctul cerebral ca și pentru hemoragia cerebrală sau hemoragia subarahnoidiană; c) care este durata optimă de răcire; d) care este timpul optim de aplicare a HC după debutul ACV; e) care sunt metodele cele mai bune pentru obținerea HC și pentru reîncălzirea corpului; f) care este durata optimă de reîncălzire a corpului; g) poate HC să reducă tendința de transformare hemoragică a infarctului cerebral; h) poate HC să reducă riscurile trombolizei; i) care sunt combinațiile medicamentoase care se pot asocia HC pentru obținerea celor mai bune rezultate în tratamentul ACV (66-68, 156-161).

BIBLIOGRAFIE

1. **Chopp M, Knight R, Tidwell CD et al** – The metabolic effects of mild hypothermia in global cerebral ischemia and recirculation in the cat: comparison to normothermia and hyperthermia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 141-148.
2. **Mitani A, Kataoka K** – Critical levels of extracellular glutamate mediating gerbil hippocampal neuronal death during hypothermia: brain microdialysis study. *Neuroscience* 1991; 42: 661-670.
3. **Lo EH, Steinberg GK** – Effects of hypothermia on evoked potentials, magnetic resonance imaging, and blood flow in focal ischemia in rabbits. *Stroke* 1992; 23: 889-893.
4. **Green EJ, Dietrich WD, Van Dijk F et al** – Protective effects of brain hypothermia on behavior and histopathology following global cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 1992; 580: 197-204.
5. **Carroll M, Beek O** – Protection against hippocampal CA1 cell loss by post-ischemic hypothermia is dependent on delay of initiation and duration. *Metab Brain Dis* 1992; 7: 45-50.
6. **Kader A, Brisman MH, Maraire N et al** – The effect of mild hypothermia on permanent focal ischemia in the rat. *Neurosurgery* 1992; 31: 1056-1060.
7. **Sano T, Drummond SC, Patel PM et al** – A comparison of the cerebral protective effects mild hypothermia in a model of incomplete forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1992; 76: 221-228.
8. **Zhang R-L, Chopp M, Chen H et al** – Postischemic (1 hour) hypothermia significantly reduces ischemic cell damage in rats subjected to 2 hours of middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1993; 24: 1235-1240.
9. **Karibe H, Chen SF, Zarow GJ et al** – Mild intranscemic hypothermia suppresses consumption of endogenous antioxidants after temporary focal ischemia in rats. *Brain Res* 1994; 649: 12-18.
10. **Illievich UM, Zornow MH, Choi KT et al** – Effects of hypothermic metabolic suppression on hippocampal glutamate concentrations after transient global cerebral ischemia. *Anesth Analg* 1994; 78: 905-911.
11. **Kader A, Frazzini VI, Baker CJ et al** – Effect of mild hypothermia on nitric oxide synthesis during focal cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1994; 35: 272-277.
12. **Baker CJ, Fiore AJ, Frazzini VI et al** – Intranscemic hypothermia decreases the release of glutamate in the cores of permanent focal cerebral infarcts. *Neurosurgery* 1995; 36: 994-1001.
13. **Busto R, Globus MYT, Dietrich WD** – Effect of mild hypothermia on ischemia induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989; 20: 904-910.
14. **Minamisawa H, Smith ML, Siesjo BK** – The effect of mild hypothermia and hypothermia on brain damage following 5, 10 and 15 minutes of forebrain ischemia. *Ann Neurol* 1990; 28: 26-33.
15. **Welsh FA, Sims RE, Harris VA** – Mild hypothermia prevents ischemic injury in gerbil hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 557-563.
16. **Onesti ST, Baker CJ, Sun PP et al** – Transient hypothermia reduces focal ischemic brain injury in the rat. *Neurosurgery* 1991; 29: 369-373.
17. **Baker C, Onesti S, Barth K et al** – Hypothermic protection following middle cerebral artery occlusion in the rat. *Surg Neurol* 1991; 36: 175-180.
18. **Chen H, Chopp M, Welch KMA** – Effect of mild hypothermia on the ischemic infarct volume after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Neurology* 1991; 41: 1133-1135.
19. **Chopp M, Chen H, Dereski MO et al** – Mild hypothermic intervention after graded ischemic stress in rats. *Stroke* 1991; 22: 37-43.
20. **Welsh FA, Harris VA** – Postischemic hypothermia fails to reduce ischemic injury in gerbil hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 617-620.
21. **Baker CJ, Onesti ST, Solomon RA** – Reduction by delayed hypothermia of cerebral infarction following middle cerebral artery occlusion in the rat: a time-course study. *J Neurosurg* 1992; 77: 438-444.
22. **Ridenour TR, Warner DS, Todd MM et al** – Mild hypothermia reduces infarct size resulting from temporary but not permanent focal ischemia in rats. *Stroke* 1992; 23: 733-738.
23. **Clifton GL, Christensen ML** – Use of moderate hypothermia during elective craniectomy. *Tex Med* 1992; 88: 66-69.
24. **Goto Y, Kassell NF, Hiramatsu K et al** – Effects of intranscemic hypothermia on cerebral damage in a model of reversible focal ischemia. *Neurosurgery* 1993; 32: 980-984.
25. **Dietrich WD, Busto R, Alonso O et al** – Intranscemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 541-549.
26. **Karibe H, Zarow GJ, Graham SH et al** – Mild intranscemic hypothermia reduces postischemic hyperperfusion, delayed postischemic hypoperfusion, blood-brain barrier disruption, brain edema, and neuronal damage volume after temporary focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 620-627.
27. **Karibe H, Chen J, Zarow GJ et al** – Delayed induction of mild hypothermia to reduce infarct volume after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosurg* 1994; 80: 112-119.
28. **Marion DW, Leonov Y, Ginsberg M et al** – Resuscitative hypothermia. *Crit Care Med* 1996; 24 (Suppl 2): S81-S89.
29. **Ciontos I** – Hipotermia controlată în tratamentul traumatismului acut al sistemului nervos. Ed Universitaris, Petroșani, 2002.
29. **a. Rosomoff HL** – Historical review of development of brain hypothermia. In: **Hayashi N et al** (Eds). *Hypothermia for acute brain damage*, Springer Verlag, Tokyo, 2004, 3-16.
30. **Verhaegen M, Iazzo PA, Todd MM** – A comparison of the effects of hypothermia, pentobarbital, and isoflurane on cerebral energy stores at the time of ischemic depolarization. *Anesthesiology* 1995; 82: 1209-1215.
31. **Nakashima K, Todd MM** – Effects of hypothermia, pentobarbital, and isoflurane on postdepolarization amino acid release during complete global cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1996; 85: 161-168.
32. **Lesser JB, Koorn R, Vioka JD et al** – The interaction of temperature with thiopental and etomidate on extracellular dopamine and glutamate levels in Wistar-Kyoto rats subjected to forebrain ischemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 989-998.
33. **Schmid-Elsaesser R, Hungerhuber E, Zausinger S et al** – Combination drug therapy and mild hypothermia. *Stroke* 1999; 30: 1891-1899.
34. **Zausinger S, Westermaier T, Plesnila N et al** – Neuroprotection in transient focal cerebral ischemia by combination drug therapy and mild hypothermia: comparison with customary therapeutic regimen. *Stroke* 2003; 34: 1526-1532.
35. **Doufas AG, Lin CM, Suleman MI et al** – Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. *Stroke* 2003; 34: 1218-1223.
36. **Zausinger S, Schöller K, Palesnila N et al** – Combination drug therapy and mild hypothermia after transient focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2003; 34: 2246-2251.
37. **Leker RR, Gai N, Mechoulam R et al** – Drug – induced hypothermia reduces ischemic damage. Effects of the Cannabinoid HU-210. *Stroke* 2003; 34: 2000-2006.
38. **Colbourne F, Corbett D** – Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci* 1995; 15: 7250-7256.
39. **Nakashima K, Todd MM** – Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. *Stroke* 1996; 27: 913-918.
40. **Winfree CJ, Baker CJ, Connolly ES Jr et al** – Mild hypothermia reduces penumbral glutamate levels in the rat permanent focal cerebral ischemia model. *Neurosurgery* 1996; 38: 1216-1222.
41. **Toyoda T, Suzuki S, Kassell NF et al** – Intranscemic hypothermia attenuates neutrophil infiltration in the rat neocortex after focal ischemia reperfusion injury. *Neurosurgery* 1996; 39: 1200-1205.
42. **Si QS, Nakamura Y, Kataoka K** – Hypothermic suppression of microglial activation in culture: inhibition of cell proliferation and production of nitric oxide and superoxide. *Neuroscience* 1997; 81: 223-229.
43. **Zhao H, Asai S, Kanematsu K et al** – Real-time monitoring of the effects of normothermia and hypothermia on extracellular glutamate re-uptake in the rat following global brain ischemia. *Neuroreport* 1997; 8: 2389-2393.
44. **Takata T, Nabetani M, Okada Y** – Effects of hypothermia on the neuronal activity, $[Ca^{2+}]_i$ accumulation and ATP levels during oxygen and/or glucose deprivation in hippocampal slices of guinea pigs. *Neurosci Lett* 1997; 227: 41-44.

45. **Mori K, Maeda M, Miyazaki M et al** – Effects of mild and moderate hypothermia on cerebral metabolism and glutamate in an experimental head injury. *Acta Neurochir* 1998 (Suppl); 71: 222-224.
46. **Zhao H, Asai S, Kohno T et al** – Effects of brain temperature on CBF thresholds for extracellular glutamate release and reuptake in the striatum in a rat model of graded global ischemia. *Neuroreport* 1998; 9: 3183-1388.
47. **Asai S, Zhao H, Takahashi Y et al** – Minimal effect of brain temperature changes on glutamate release in rat following severe global brain ischemia: a dialysis electrode study. *Neuroreport* 1998; 9: 3863-3868.
48. **Kataoka K, Yanase H** – Mild hypothermia-a revived countermeasure against ischemic neuronal damages. *Neurosci Res* 1998; 32: 103-117.
49. **Li PA, He QP, Miyashita H et al** – Hypothermia ameliorates ischemic brain damage and suppresses the release of extracellular amino acids in both normo- and hyperglycemic subjects. *Exp Neurol* 1999; 158: 242-253.
50. **Sick TJ, Guangpin X, Pérez-Pinzón MA** – Mild hypothermia improves recovery of cortical extracellular potassium ion activity and excitability after middle cerebral occlusion in the rat. *Stroke* 1999; 30: 2416-2422.
51. **Ooboshi H, Ibayashi S, Takano K et al** – Hypothermia inhibits ischemia-induced efflux of amino acids and neuronal damage in the hippocampus of aged rats. *Brain Res* 2000; 884: 23-30.
52. **Kawamura S, Suzuki A, Hadeishi H et al** – Cerebral blood flow and oxygen metabolism during mild hypothermia in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 1117-1121.
53. **Koinig H, Morimoto Y, Zornow MH** – The combination of lamotrigine and mild hypothermia prevents ischemia-induced increase in hippocampal glutamate. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13: 106-112.
54. **Schäbitz WR, Berger C, Schellinger PD et al** – Neurometabolic changes during treatment with moderate hypothermia in a patient suffering from severe middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 298-302.
55. **Inamasu J, Suga S, Sato S et al** – Intra- ischemic hypothermia attenuates intracellular molecule - 1 (ICAM-1) and migration of neutrophil. *Neural Res* 2001; 1: 105-111.
56. **Kawai N, Nakamura T, Nagao S** – Effects of brain hypothermia on brain edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. *Acta Neurochir* 2002 (Suppl); 81: 233-235.
57. **Han HS, Qiao Y, Karabiyikoglu M et al** – Influence of mild hypothermia on inducible nitric oxide synthase expression and reactive nitrogen production in experimental stroke and inflammation. *J Neurosci* 2002; 22: 3921-3928.
58. **Yenari MA, Iwayama S, Cheng D et al** – Mild hypothermia attenuates cytochrome C release but does not alter Bcl-2 expression or caspase activation after experimental stroke. *J Cereb Blood Flow* 2002; 22: 29-38.
59. **Xu LJ, Yenari MA, Steinberg GK et al** – Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 21-28.
60. **Wang GJ, Deng HY, Maier CM et al** – Mild hypothermia reduces (CAM-1) expression, neutrophil infiltration and microglia/monocyte accumulation following experimental stroke. *Neuroscience* 2002; 114: 1081-1090.
61. **Ehrlich MP, McCulloch JN, Zhang N et al** – Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 191-197.
62. **Kawanishi M** – Effect of hypothermia on brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *Acta Neurochir* 2003 (Suppl); 86: 453-456.
63. **Han HS, Karabiyikoglu M, Kelly S et al** – Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappaB translocation in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 589-598.
64. **Deng H, Han HS, Cheng D et al** – Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke* 2003; 34: 2495-2501.
65. **Van Hemelrijck A, Vermijlen D, Hachimi-Idrissi S et al** – Effect of resuscitative mild hypothermia on glutamate and dopamine release, apoptosis and ischaemic brain damage in the endothelin-1 rat model for focal cerebral ischaemia. *J Neurochem* 2003; 87: 66-75.
66. **Georgiadis D, Schwab S** – Hypothermia in acute stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7: 119-127.
67. **Schwab S** – Therapy of severe ischemic stroke: breaking the conventional thinking. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 169-178.
68. **Lyden PD, Krieger D, Yenari M et al** – Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Int J Stroke* 2006; 1: 9-19.
69. **Colbourne F, Corbett D** – Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci* 1995; 15: 7250-7256.
70. **Schwab S, Spranger M, Aschoff A et al** – Brain temperature monitoring and modulation in patients with severe MCA infarction. *Neurology* 1997; 48: 762-767.
71. **Maier CM, Ahern K, Cheng ML et al** – Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation. *Stroke* 1998; 29: 2171-2180.
72. **Schwab S, Schwarz, Spranger M et al** – Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29: 2461-2466.
73. **Colbourne F, Li H, Buchan A** – Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 742-749.
74. **Mori K, Maeda M, Miyazaki M et al** – Misery perfusion caused by cerebral hypothermia improved by vasopressor administration. *Neural Res* 1999; 21: 585-592.
75. **Schwab S, Schwarz S, Bertram M et al** – Moderate hypothermia for the treatment of malignant middle cerebral artery infarct. *Nervenarzt* 1999; 70: 539-546.
76. **Colbourne F, Corbett D, Zhao Z et al** – Prolonged but delayed postischemic hypothermia a long term outcome study in the rat middle cerebral artery occlusion model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1702-1708.
77. **Yanamoto H, Nagata I, Niitsu Y et al** – Prolonged mild hypothermia therapy protects the brain against permanent focal ischemia. *Stroke* 2001; 32: 232-239.
78. **Karibe H, Zarow GJ, Weinstein PR** – Use of mild intras ischemic hypothermia versus mannitol to reduce infarct size after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosurg* 1995; 83: 93-98.
79. **Yanamoto H, Hong SC, Soleau S et al** – Mild postischemic hypothermia limits cerebral injury following transient focal ischemia in rat neocortex. *Brain Res* 1996; 718: 207-211.
80. **Yanamoto H, Nagata I, Nakahara I et al** – Combination of intras ischemic and postischemic hypothermia provides potent and persistent neuroprotection against temporary focal ischemia in rats. *Stroke* 1999; 30: 2720-2726.
81. **Kawai N, Okauchi M, Morisaki K et al** – Effects of delayed intras ischemic and postischemic hypothermia on a focal model of transient cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2000; 31: 1982-1989.
82. **Krafft P, Frietsch T, Lenz C** – Mild and moderate hypothermia (a-stat) do not impair the coupling between local cerebral blood flow and metabolism in rats. *Stroke* 2000; 30: 1393-1401.
83. **Inamasu J, Suga S, Horiguchi T et al** – Post-ischemic hypothermia delayed neutrophil accumulation and microglial activation following transient focal ischemia in rats. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 66-74.
84. **Corbett D, Hamilton M, Colbourne F** – Persistent neuroprotection with prolonged postischemic hypothermia in adult rats subjected to transient middle cerebral artery occlusion. *Exp Neurol* 2000; 163: 200-206.
85. **Maier CM, Sun GH, Kunis D et al** – Delayed induction and long-term effects of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: neurological outcome and infarct size. *J Neurosurg* 2001; 94: 90-96.
86. **Pabello NG, Tracy SJ, Keller RW Jr** – Protective effects of brief intra- and delayed postischemic hypothermia in a transient focal ischemia model in the neonatal rat. *Brain Res* 2004; 995: 29-38.
87. **Doerfler A, Schwab S, Hoffmann TT et al** – Combination of decompressive craniectomy and mild hypothermia ameliorates infarction volume after permanent focal ischemia in rats. *Stroke* 2001; 32: 2675-2681.
88. **Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A et al** – Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 1847-1854.

89. Kurokawa Y, Kano H, Yonemasu Y et al – Brain hypothermia relieves severe brain swelling following acute major cerebral artery occlusion. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001; 41: 53-61.
90. Steiner T, Ringleb P, Hacke W – Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* 2001; 57 (Suppl 2): S61-S68.
91. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J et al – Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001; 32: 2033-2035.
92. Leker RR, Ovadia H – Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2002; 33: 877 [letter to editor].
93. Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP – Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol* 2003; 2: 410-416.
94. Kabon B, Bacher A, Spiss CK – Therapeutic hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 551-568.
95. Su J, Qiu YM, Chen ZH et al – Clinical analysis of massive hemispheric infarction treated with moderate hypothermia. *Clin J Traumatol* 2003; 6: 318-320.
96. Jian S, Yongming Q, Zhihua C et al – Feasibility and safety of moderate hypothermia after acute ischemic stroke. *J Dev Neurosci* 2003; 21: 353-356.
97. Els T, Oehm E, Voigt S et al – Safety and therapeutic benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 79-85.
98. Mancuso A, Derugin N, Hara K et al – Mild hypothermia decreases the incidence of transient ADC reduction detected with diffusion MRI and expression of C-fos and hsp 70m RNA acute focal ischemia in rats. *Brain Res* 2000; 887: 34-45.
99. Huh PW, Belayev L, Zhao W et al – Comparative neuroprotective efficacy of prolonged moderate intras ischemic hypothermia in focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 2000; 92: 91-99.
100. Yenari MA, Onley D, Hedehus M et al – Diffusion - and perfusion - weighted magnetic resonance imaging of focal cerebral ischemia and cortical spreading depression under conditions of mild hypothermia. *Brain Res* 2000; 885: 208-219.
101. Rossi S, Zanier ER, Mauri I et al – Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 448-454.
102. Feigin VL, Anderson CS, Rodgers A et al – The emerging role of induced hypothermia in the management of acute stroke. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 502-507.
103. Georgiadis D, Schwarz S, Evans DH et al – Cerebral autoregulation under moderate hypothermia in patients with acute stroke. *Stroke* 2002; 33: 3026-3029.
104. Ren Y, Hashimoto M, Pulsinelli WA et al – Hypothermic protection in rat focal ischemia models: strain differences and relevance to „reperfusion injury”. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 42-53.
105. Scholler K, Zausinger S, Baethmann A et al – Neuroprotection in ischemic stroke-combination drug therapy and mild hypothermia in a rat model of permanent focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2004; 1023: 272-278.
106. Kollmar R, Henninger N, Bardutzky J et al – Combination therapy of moderate hypothermia and thrombolysis in experimental thromboembolic stroke-an MRI study. *Exp Neurol* 2004; 190: 204-212.
107. Berger C, Schäbitz WR, Wolf M et al – Hypothermia and brain-derived neurotrophic factor reduce glutamate synergistically in acute stroke. *Exp Neurol* 2004; 185: 305-312.
108. Hamman GF, Burggraf D, Martens HK et al – Mild to moderate hypothermia prevents microvascular basal lamina antigen loss in experimental focal cerebral ischemia. *Stroke* 2004; 35: 764-769.
109. Milhaud D, Thouvenot E, Heroum C et al – Prolonged moderate hypothermia in massive hemispheric infarction: clinical experience. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 49-53.
110. Stocchetti N, Protti A, Lattuada M – Impact of pyrexia on neurochemistry and cerebral oxygenation after acute brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1135-1139.
111. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS et al – Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: A case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 2000; 31: 2251-2256.
112. Zeiner A, Holzer M, Sterz F et al – Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. *Stroke* 2000; 31: 86-94.
113. Interbitzen B, Yon S, Lasheros J et al – Safety and performance of a novel intravascular catheter for induction and reversal of hypothermia in a porcine model. *Neurosurgery* 2002; 50: 364-370.
114. The hypothermia after cardiac arrest study group: mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-556.
115. Sterz F, Holzer M, Roine R et al – Hypothermia after cardiac arrest: a treatment that works. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 205-210.
116. Yenari MA, Palmer JT, Bracci PM et al – Thrombolysis with tissue plasminogen activator (TPA) is temperature dependent. *Thromb Res* 1995; 77: 475-481.
117. Kawai N, Kawanishi M, Okauchi M et al – Effects of hypothermia on thrombin-induced brain edema formation. *Brain Res* 2001; 895: 50-58.
118. Hammer MD, Krieger DW – Hypothermia for acute ischemic stroke: not just another neuroprotectant. *Neurologist* 2003; 9: 280-289.
119. Urrea C, Danton GH, Bramlett HM et al – The beneficial effect of mild hypothermia in a rat model of repeated thromboembolic insults. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 107: 413-420.
120. Meden P, Overgaard K, Pedersen H et al – Effect of hypothermia and delayed thrombolysis in a rat embolic stroke model. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 91-98.
121. MacLellan C, Shuaib A, Colbourne F – Failure of delayed and prolonged hypothermia to favorably affect hemorrhagic stroke in rats. *Brain Res* 2002; 958: 192-200.
122. MacLellan CL, Girgis J, Colbourne F – Delayed onset of prolonged hypothermia improves outcome after intracerebral hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 432-440.
123. MacLellan CL, Colbourne F – Mild to moderate hypothermia does not worsen outcome after severe intracerebral hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 1020-2029.
124. MacLellan CL, Davies LM, Fingas MS et al – The influence of hypothermia on outcome after intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke* 2006; 37: 1266-1270.
125. Hindman BJ, Todd MM, Gelb AW, et al – Mild hypothermia as a protective therapy during intracranial aneurysm surgery: a randomized prospective pilot trial. *Neurosurgery* 1999; 44: 32-33.
126. Karibe H, Sato K, Shimizu H et al – Intraoperative mild hypothermia ameliorates postoperative cerebral blood flow impairment in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2000; 47: 594-599.
127. Wagner KR, Zuccarello M – Local brain hypothermia for neuroprotection in stroke treatment and aneurysm repair. *Neurol Res* 2005; 27: 238-245.
128. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR et al – Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005; 352: 135-145.
129. Kimme P, Fridriksson S, Engdahl O et al – Moderate hypothermia for 359 operations to clip cerebral aneurysms. *Br J Anaesth* 2004; 93: 343-347.
130. Keller E, Imhof HG, Gasser S et al – Endovascular cooling with heat exchange catheters: a new method to induce and maintain hypothermia. *Intensive Care Med* 2003; 29: 939-943.
131. Zweifler R, Voorhees ME, Mahmood MA et al – Induction and maintenance of mild hypothermia by surface cooling in non-intubated subjects. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003; 12: 237-243.
132. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA – Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 513-530.
133. Dae MW, Gao DW, Ursell PC et al – Safety and efficacy of endovascular cooling and rewarming for induction and reversal of hypothermia in human-sized pigs. *Stroke* 2003; 34: 734-738.
134. Mack WJ, Huang J, Winfree C et al – Ultrarapid, convection-enhanced intravascular hypothermia; a feasibility study in nonhuman primate stroke. *Stroke* 2003; 34: 1994-1999.
135. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A et al – Cooling for acute ischemic brain damage (Cool aid): a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 2004; 63: 312-317.
136. Abou-Chebl A, DeGeorgia MA, Andrefsky JC et al – Technical refinements and drawbacks of a surface cooling technique for the treatment of severe acute ischemic stroke. *Neurocrit Care* 2004; 1: 131-143.

137. Luan X, Li J, McAllister JP 2nd et al – Regional brain cooling induced by vascular saline infusion into ischemic territory reduces brain inflammation in stroke. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 107: 227-234.
138. Slotboom J, Kiefer C, Brekenfeld C et al – Locally induced hypothermia for treatment of acute ischaemic stroke: a physical feasibility study. *Neuroradiology* 2004; 46: 923-934.
139. Wang H, Olivero W, Lanzino G et al – Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg* 2004; 100: 272-277.
140. Mayer SA, Kowalski RG, Prescinti M et al – Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2508-2515.
141. Zweifler RM, Voorhees ME, Mahmood MA et al – Magnesium sulfate increases the rate of hypothermia via surface cooling and improve confort. *Stroke* 2004; 35: 2331-2334.
142. Mahmood MA, Voorhees ME, Parnell M et al – Transcranial doppler ultrasonographic evaluation of middle cerebral artery hemodynamics during mild hypothermia. *J Neuroimaging* 2005; 15: 336.
143. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM et al – Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med* 2005; 33: 2744-2751.
144. Yamada K, Moriwaki H, Oe H et al – The feasibility and safety of mild brain hypothermia with local surface cooling in acute stroke. *Stroke* 2004; 35: 298A.
145. Takenabu Y, Oe H, Imakita S et al – Neuroprotective effect of local surface cooling in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 495A.
146. Gupta R, Jovin TG, Krieger DW – Therapeutic hypothermia for stroke: do new outfits change an old friend? *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 235-246.
147. Lyden P, Allgren R, Ng N et al – Intravascular cooling in the treatment of stroke (ICTUS): early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005; 14: 107-114.
148. Eberspacher E, Werner C, Engelhard K et al – 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: 477-478.
149. Berger C, Schromm P, Schwab S – Reduction of diffusion-weighted after early moderate hypothermia in ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 56-58.
150. Takenabu Y, Oe H, Imakita S et al – Neuroprotective effect of local surface cooling in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 495A.
151. Holzer M, Müllner M, Sterz F et al – Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest. *Stroke* 2006; 37: 1792-1797.
152. Georgiadis D, Schwarz S, Kollmar R et al – Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach. *Stroke* 2001; 32: 2550-2553.
153. Kawamura S, Suzuki E, Suzuki A et al – Hypothermia bed system for stroke patients. Technical note. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1999; 39: 466-469.
154. Steiner T, Friede T, Aschoff A et al – Effect and feasibility of controlled rewarming after moderate hypothermia in stroke patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *Stroke* 2001; 32: 2833-2835.
155. Aoki A, Mori K, Maeda M – Adequate cerebral perfusion pressure during rewarming to prevent ischemic deterioration after therapeutic hypothermia. *Neurol Res* 2002; 24: 271-280.
156. Krieger DW, Yenari MA – Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? *Stroke* 2004; 35: 1482-1489.
157. Krieger PD – Stay cool in stroke. *Int J Stroke* 2006; 1: 36-37.
158. Kollmar R, Schäbitz WR, Heiland S et al – Neuroprotective effect of delayed moderate hypothermia after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2002; 33: 1899-1904.
159. Hayashi N – A new concept of brain hypothermia treatment and pitfalls in intensive care unit hypothermia management. In: Hayashi N et al (Eds). Hypothermia for acute brain damage, Springer Verlag, Tokyo, 2004, 49-75.
160. Doppenberg EMR, Bullock R – Management of induced hypothermia in the intensive care unit. In: Hayashi N et al (Eds). Hypothermia for acute brain damage, Springer Verlag, Tokyo, 2004, 84-89.
161. Steiner T – The management of cerebral stroke by brain hypothermia treatment. In: Hayashi N et al (Eds). Hypothermia for acute brain damage, Springer Verlag, Tokyo, 2004, 181-185.