

중환자실에서의 저체온요법

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과

전 상 범

Therapeutic Hypothermia in the Intensive Care Unit

Sang-Beom Jeon, MD, PhD

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Therapeutic hypothermia is a strategy to lower core body temperature to achieve neuroprotection, and is increasingly used in the intensive care unit. This therapy has strong evidences to protect the brain in patients with hypoxic-ischemic insults from cardiac arrest and perinatal asphyxia. Therapeutic hypothermia also has beneficial effects on the reduction of brain edema and intracranial pressure. Other types of brain injuries have off-label indications and are likely to gain stronger evidences in the future. Despite its beneficial effects on the brain and spinal cord, therapeutic hypothermia may carry complications in other organs. Therefore, physicians should be familiar with side effects as well as indications of this procedure. This review provides an overview of practical issues and indications of therapeutic hypothermia for patients with acute injuries of the brain and spinal cord in the intensive care unit.

J Neurocrit Care 2014;7(1):6-15

Key Words: Hypothermia; Intensive care unit; Neuroprotection; Intracranial pressure

서 론

오래 전부터 뇌손상 환자들을 대상으로 저체온요법이 시행되었다. 기원전 400년 히포크라테스는 부상당한 군인들을 눈과 얼음으로 감싸는 치료를 했다고 한다.¹ 익사, 두부 외상, 심정지 환자들을 대상으로 체온을 낮추는 치료를 했다는 기록도 1930년대까지 거슬러 올라간다.¹ 하지만 이러한 치료법은 최근까지도 실제 진료 현장에서 그다지 활용되지 못했다. 이는 다수의 동물 실험과 증례보고에도 불구하고 대규모 임상연구 결과가 부족했기 때문이다. 그러나 최근 들어 저체온요법이 각광을 받고 있다. 이는 심정지 환자들을 대상으로 한 저체온요법의 뇌신경보호 효과가 다기관 무작위 대조 연구를 통해

확인된 것이 결정적 계기가 되었다.^{2,3} 이후 신생아의 저산소 허혈뇌병증에서도 그 효과가 입증되었으며,⁴⁻⁶ 기타 신경계 질환에서도 의학적 근거가 점차 형성되고 있다. 더불어, 저체온요법을 위한 각종 새로운 기구들이 개발되어 진료 현장으로의 보급이 늘어나고 있는 추세이다. 이러한 도구들은 중환자실 의료진들이 저체온요법을 효율적으로 실행하는 데 있어서 많은 도움이 되고 있다.

그럼에도 불구하고, 우리나라의 진료 현장에서는 저체온요법이 아직 충분히 활용되지 못하고 있는 실정이다. 그 이유로는, 중환자실 인력 및 장비 부족과 보험 급여가 인정되지 않는 점 이외에도 저체온요법에 대한 의료진의 인식 및 치료 경험 부족도 있는 것 같다. 하지만 저체온요법은 뇌손상 환자의 신경보호 및 뇌부종 감소를 위해 시도될 수 있는 효과적인 방법이다. 일차 뇌손상 후 비가역적인 각종 이차 손상이 발생함을 감안할 때,⁷ 중환자실에서의 저체온요법은 반드시 고려되어야 할 치료법이다.

본 저자는 중환자실에서 시행되는 저체온요법의 방법, 부작용 및 적응증에 대한 개괄적인 내용을 소개하고자 한다.

Received: November 7, 2013 / **Revised:** December 2, 2013

Accepted: December 8, 2013

Address for correspondence: Sang-Beom Jeon, MD, PhD
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan
College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736,
Korea

Tel: +82-2-3010-3440, Fax: +82-2-474-4691

E-mail: sbjeonmd@gmail.com

저체온요법의 방법

일반적으로 저체온요법의 단계는 유도(induction), 유지(maintenance) 그리고 재가온(rewarming)의 세 단계로 구분한다.⁸⁻¹⁰

유도(induction)

유도 단계에서 할 일은 최대한 빨리 목표 체온에 도달하는 것이다. 이를 위해, 저체온 유도기의 냉각 속도를 최대치로 설정할 뿐만 아니라, 보조적인 수단도 고려해야 한다. 얼음 주머니를 환자의 피부에 갖다 대거나, 냉장(약 4°C) 보관해 둔 생리 식염수를 빠른 속도(약 20-30 mL/kg)로 주입해 볼 수 있다.¹¹⁻¹⁴ 목표 체온은 일반적으로 32-35°C로 설정하는데, 다음 장에 소개된 바대로, 질환에 따라 다를 수 있다. 목표 체온으로의 빠른 하강 속도 자체가 특별한 부작용을 유발한다는 보고는 없다. 하지만 심장 수축력이 감소된 환자의 경우에는 냉장 생리 식염수의 과다 투여로 인해 폐부종이 발생할 수 있으므로 주의가 필요하다.

유지(maintenance)

유지 단계에서는 목표 범위에 도달한 체온을 일정하게 유지해야 한다. 현실적으로, 목표 체온을 약간씩 벗어나는 것은 불가피하지만 그 편차가 최소화되도록 한다. 유지 기간은 질환에 따라 다를 수 있다. 심정지(12-24시간) 혹은 신생아 저산소 허혈뇌병증(72시간)처럼 뇌신경 보호 효과를 기대하여 저체온 요법을 시행하는 경우에는 짧은 기간 동안 적용하는 것이 일반적이다.²⁻⁶ 하지만 뇌부종이나 뇌압 상승의 치료가 저체온요법의 목표일 경우 1주일 이상 저체온 상태를 유지할 수도 있다.¹⁵⁻¹⁷

재가온(rewarming)

재가온 시에는 천천히 일정한 속도로 체온을 올린다. 체온이 상승하는 동안 뇌혈관의 확장과 뇌혈류의 증가로 인하여 뇌압이 상승할 뿐 아니라 동반된 전신의 혈관 확장으로 인해 저혈압과 뇌관류압 저하가 발생할 수 있다.¹⁸⁻²³ 따라서, 뇌압 상승의 우려가 있을 경우에는 시간당 0.1°C 이하의 속도로 재가온 속도를 낮추고, 뇌압 상승이 문제되지 않을 경우에는 시간당 0.25°C 이하의 속도로 재가온 속도를 설정하는 것이 일반적이다.^{8,24}

기구(cooling devices)

저체온을 유발하기 위한 전통적인 방법으로는 얼음 찜질,

알코올로 문지르기, 선풍기 바람 쐬기, 찬물 마사지, 위장관 세척 등이 있다. 하지만 이러한 방법들은 노동력 투입에 비해 효과가 크지 않다. 특히, 유도 단계에서 빠른 시간 내에 목표 체온에 도달하기가 쉽지 않고 유지 단계에서 목표 체온을 일정하게 지속하거나 재가온 단계에서 적정 속도를 견지하기가 어렵다. 요즘은 환자의 체온을 피드백 방식으로 효율적으로 낮출 수 있는 다양한 기구들이 개발되어 임상에서 활용되고 있다. 환자에게 적용되는 방식에 따라 크게 표면 냉각(surface cooling)과 혈관내 냉각(endovascular cooling)으로 구분할 수 있다.²⁵ 냉각된 물 또는 공기를 담은 기구를 환자 밑에 깔거나, 몸을 덮거나, 몸을 둘러싸거나, 피부에 밀착시키는 형태일 경우 표면 냉각이라고 할 수 있다. 반면 경정맥, 쇄골하정맥, 하대 정맥 등 환자의 혈관 속으로 삽입한 도관을 통해 온도를 조절하는 방식은 혈관내 냉각이다. 혈관내 냉각은 빠른 냉각 속도와 목표 온도 견지 면에서 우수하고 오한을 덜 유발한다는 장점이 있는 반면, 카테터 삽입에 따른 합병증의 위험과 카테터 삽입이 숙련된 시술자에 의해 시행되어야 한다는 단점이 있다. 표면 냉각은 비침습적이며 간호 인력 만으로도 시작할 수 있다는 장점이 있지만 혈관내 냉각과 비교하면 유도 단계에서 냉각 속도가 다소 느리며 유지 단계에서 온도 변화의 폭이 약간 더 큰 경향이 있다.²⁶ 그외, 체외막형산소섭취(extracorporeal membrane oxygenation)를 적용할 경우 내장된 온도 조절 장치를 이용하여 저체온을 유도할 수 있다.²⁷ 냉각용 모자도 개발되어 신생아 저체온요법에 적용되고 있다.^{4,28} 성인에게 적용하는 냉각용 모자도 개발되어 있지만 아직 연구 결과가 충분하지 않아 널리 쓰이고 있지는 않다.²⁹ 최근에는 냉각수 스프레이 등을 비강에 적용하는 저체온 유도기도 이용되고 있다.³⁰

부작용(complications)

저체온요법 시 다양한 부작용이 발생할 수 있다. 그러므로 치료를 시작하기에 앞서 시술자는 각종 부작용의 조기 발견과 대처 법을 숙지해야 한다. 심부 체온이 30-32°C 이하가 되면 심방세동, 심실세동, 심실빈맥 등의 치명적인 부정맥 발생 위험이 높아진다.⁹ 따라서, 심폐기를 적용하는 개심수술이나 대동맥 수술이 아닐 경우, 중환자실에서 32°C 이하로 심부체온을 낮추는 것은 바람직하지 않다. 아래에 열거된 생리적 변화 또는 부작용들은 중환자실에서의 저체온 목표인 32-35°C에서 관찰될 수 있는 부작용들이다.

오한(shivering)

오한은 흔히 경험할 수 있는 부작용이다. 이로 인해 환자가 불편을 느낄 뿐만 아니라, 열 생성으로 인해 냉각이 어려워지

고 산소 소모량 및 이산화탄소 생성 증대로 인한 대사적 스트레스가 초래되며 뇌압 또한 상승한다.³¹ 따라서 오한을 조기에 확인하고 적절히 조절하는 것은 저체온요법에 있어서 매우 중요하다. 경미한 오한은 깨물근(master muscle), 목, 앞가슴 등에 국한되지만 심해지면 팔 전체로 진행하고, 악화될 경우 몸 전체로 퍼진다.³² 이에 대한 예방법은, 보온 공기 담요 등을 이용하여 피부에 온기를 전달하고, acetaminophen, buspirone, magnesium sulfate 등을 투여하는 것이다.³¹ 아울러 dexmedetomidine이나 아편유사제를 다음 단계로 쓸 수 있고, propofol도 효과가 있다.³³⁻³⁶ 그럼에도 불구하고 오한이 조절되지 않을 경우에는 근이완제를 투여해 볼 수 있다.³¹ 하지만 근이완제 적용 시 경련 발작이 걸로 드러나지 않을 수 있으므로 이에 대한 모니터링이 필요하다.

심혈관계(cardiovascular system)

서맥과 심근 수축력 저하로 인해 혈압과 심장박출량이 감소할 수 있다. 하지만 이 때문에 저체온요법을 중단해야 하는 경우는 드물고, 치명적인 부정맥이 생길 가능성도 매우 낮다.³⁷ 심전도상에서 PR interval과 QT interval이 길어지고, QRS complex widening이 생기며, Osborne J wave가 관찰될 수 있다.³⁸ 반면, 심근경색증이 동반된 경우, 저체온요법을 시행하면 혈류 재개에 기여하고 경색 부위의 크기를 줄임으로써 심근 기능 회복에 도움이 될 수 있다.^{39,40}

호흡기계(respiratory system)

폐부종이 발생할 수 있으나 저체온으로 인한 심각한 폐부종은 드물다.^{41,42} 심각한 폐부종은 저체온 보다는 신경성 폐부종(neurogenic pulmonary edema), 급성 호흡곤란증후군, 심장 기능 저하, 과도한 수액 투여에 의한 경우가 더 많다.

소화기계(digestive system) 및 내분비계(endocrinological system)

무력성 장폐색증, 위궤양, 간기능 저하, amylase와 lipase의 상승 등이 발생할 수 있다.⁴² 또한, 인슐린 저항성으로 인한 고혈당이 초래될 수 있다.⁴²

신기능 이상(renal dysfunction)

저체온 시 소변량이 증가한다(cold diuresis). 이는 말초 혈관 수축으로 인해 central blood volume이 증가하고 또한 항이뇨호르몬의 분비가 감소되기 때문이다.⁴³ 이러한 이뇨 효과는 저혈량 상태에서도 발생할 수 있으므로 주의할 필요가 있다.

전해질 장애(electrolyte imbalance)

혈액 내 칼륨, 마그네슘, 인산, 칼슘 수치가 낮아지는 경우가 흔하다.⁴⁴⁻⁴⁶ 재가온 시에는 저체온 상태와는 반대로 이러한

전해질 수치가 상승하므로 주의가 필요하다.

산 · 염기장애(acid-base dysregulation)

동맥혈 pH가 상승한다.⁴⁷ 이는 이산화탄소의 용해도 증가로 인해 동맥혈 내 이산화탄소 분압이 감소하며 물 분자의 수소이온으로의 해리가 억제되기 때문이다.⁴⁷ 하지만 동맥혈 가스 분석기는 37°C 상태에서 작동하기 때문에 검사상 나타난 pH와 이산화탄소 수치는 저체온 상태인 체내의 실제 수치와는 다르다.⁴⁸ 37°C 상태에서 검사한 pH와 이산화탄소 분압을 저체온 상태일 때의 값으로 변환하지 않고 있는 그대로 환자에게 적용하는 것은 alpha-stat이며 저체온 상태일 때의 값으로 보정하여 해석하는 것은 pH-stat이라고 한다.^{47,48} pH-stat을 적용하면 뇌 혈류량과 뇌압이 증가할 수 있고, alpha-stat을 적용할 경우 뇌 혈류량과 뇌압이 감소할 수 있다.⁴⁷ 이 중 어떤 전략을 선택하는 것이 바람직한가에 대해서는 논란이 있지만 특정 방법을 취하는 것 자체가 환자의 치료나 예후 면에서 임상적으로 큰 차이를 가져오는 것 같지는 않다.^{9,47,49}

면역기능저하(impaired immune function)

백혈구의 이동력과 탐식력이 낮아지는 등 신체 면역력이 감소될 뿐만 아니라 세균 증식이 활발해질 수 있어 폐렴 등의 감염 위험이 높아진다.^{9,50-52} 아울러, 저체온요법 중에는 열이 발생하더라도 걸로 드러나지 않기 때문에 감염 상태를 발견하지 못할 수 있다. 하지만 이학적 진찰, 염증 지표, 세균 배양, 흉부 방사선 등의 검사 외에도 저체온 유도기 내의 물의 온도 변화를 통해 조기에 감염 여부를 감지할 수도 있다.

혈액응고시스템(hematologic and coagulation system)

혈장이 제3구획(third space)으로 소실되고 이뇨(cold diuresis)에 따른 혈액량 감소로 인해 적혈구용적률(hematocrit)이 증가한다. 혈소판의 기능이 떨어지고 prothrombin time과 activated partial thromboplastin time이 증가되며 혈전 형성이 줄어든다.⁵³⁻⁵⁶ 하지만 일반적 검사는 저체온 상태에서 이루어지는 것이 아니므로 이러한 이상이 간과될 수 있다.

약물대사(pharmacokinetics and pharmacodynamics)

저체온 상태에서는 약물대사와 배설이 감소되므로 진정제, 진통제, 근이완제 등의 약물 농도가 높아진다.^{57,58} 따라서 이러한 약제를 중단하더라도 일반적인 경우보다 의식이 회복되기까지의 시간이 길어질 수 있으므로 이에 대한 이해가 필요하다.

적응 질환(specific diseases for therapeutic hypothermia)

심정지(cardiac arrest)

심정지 후 혼수가 지속되는 환자의 저체온요법에 대한 다기관 무작위 대조 연구 결과가 발표되었다. 오스트리아의 The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group²은 심정지가 목격되고 초기 심전도 리듬이 심방세동 혹은 심실빈맥이며, 자발순환(restoration of spontaneous circulation)까지 소요된 시간이 60분 이내인 275 명의 환자들 중 137명을 대상으로 표면 냉각을 이용하여 32-34°C 상태로 24시간 동안 유지하였다. 6개월 후, 저체온요법을 받은 군이 대조군에 비해 생존율과 기능적 회복률이 높았다. 호주의 Bernard 등³은 심정지 후 심실세동이 확인된 77명의 환자들 중 자발순환 후에도 혼수가 지속되는 43명을 대상으로 저체온요법을 적용하였다. 이 연구에서는 구급대원이 출동 현장에서부터 얼음 주머니를 이용하여 냉각을 시작하였고 병원에 도착한 후 표면 냉각을 통해 33°C 상태로 12시간을 유지하였다. 저체온요법을 받은 군에서 기능적 회복률이 유의하게 높았고 생존율 또한 높은 경향을 보였다. 이후 발표된 메타분석에서도 number needed to treatment가 6으로서 심정지 환자들을 대상으로 한 저체온요법의 효과가 매우 우수함이 확인되었다.⁵⁹ 따라서 병원 밖 심실세동으로 발견된 후 자발순환이 회복된 후에도 혼수 상태가 지속되는 경우 32-34°C 저체온요법을 12-24시간 유지하여야 한다.^{60,61} 병원 밖 심정지 환자들 중 초기 심전도 리듬이 심실세동이 아닌 경우를 대상으로 한 대규모 무작위 대조 연구는 아직 발표되지 않았지만 여러 소규모 연구들에서 저체온요법의 우수한 치료 효과가 확인되었다.⁶²⁻⁶⁷ 가이드라인에 의하면 병원 밖 심정지 환자들 중 최초 심장리듬이 전기적 무맥박 또는 무수축인 경우 저체온요법을 고려할 수 있다.^{60,61} 아울러 병원 내에서 발생한 심정지 환자들을 대상으로 한 대규모 무작위 대조 연구는 없지만, 환자 대조군 연구의 결과에서는 통계적 의미가 있었다.^{59,68} 따라서, 병원 내에서 심정지 환자가 발생하여 자발순환이 회복된 후에도 혼수가 지속될 경우 최초 심장리듬에 상관없이 저체온요법을 고려할 수 있다.^{60,61} 마찬가지로, 소아도 심정지 후 혼수가 지속될 경우 저체온요법을 고려할 수 있다.⁶⁹ 초기에 저체온을 유도하기 위해 구급 현장에서부터 냉각을 시작할 수 있고, 혈전용해술 및 관상동맥중재술(percutaneous coronary intervention)과 냉각을 병행할 수도 있다.^{30,70} 심정지 상태에서 심폐소생술과 동시에 저체온요법을 시도하는 것 또한 생존율, 자발순환, 심장기능 회복률을 추가적으로 높인다고 보고된 바 있다.^{30,70-76} 지역사회와 병원 단계에서 환자 이송 시스템을 개선하고 치료 프로토콜을 도입하면 치료 시작을

앞당길 수 있다.⁷⁰ 저체온요법을 받고 생존한 많은 수의 심정지 환자들이 일상 생활과 직업 활동이 가능할 정도로 회복될 수 있음을 고려할 때, 저체온요법을 포함하여 최대한 적극적인 소생술을 시행해야 하겠다.⁷⁷

신생아 저산소허혈뇌병증(perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy)

출산 직후 질식에 의해 발생하는 신생아 저산소허혈뇌병증(perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy)에 대해 저체온요법이 뇌손상을 줄인다는 다기관 무작위 대조 연구 결과들이 발표되었다. The CoolCap trial은 생후 6시간 이내의 저산소허혈 뇌병증을 가진 234명의 만삭아들을 대상으로 두부에 씌우는 냉각 장치를 이용하여 34-35°C의 저체온 상태로 72시간 동안 유지하였다. 18개월 후, 전체 사망률과 심각한 장애 발생률 면에서는 치료군이 대조군에 비해 뚜렷한 장점이 없었지만, 뇌파 검사상 심한 배경파 억제(background suppression)나 경련을 보이지 않았던 환자들에 있어서는 저체온요법이 대조군에 비해 사망률과 장애 발생률이 낮았다.⁴ Shankaran 등⁵은 생후 6시간 이내이면서 임신 36주 이상인 저산소허혈뇌병증 환자들을 대상으로 표면 냉각을 이용하여 33.5°C의 상태로 72시간을 유지함으로써 18-22개월째 사망률과 후유증이 현저하게 감소할 수 있음을 보여 주었다. The Total Body Hypothermia for Neonatal Encephalopathy (TOBY) trial은 임신 36주 이상의 신생아 저산소허혈뇌병증 환자들에게 표면 냉각을 이용하여 33.5°C의 상태로 72시간 동안 유지함으로써 18개월 후 사망률과 뇌성마비 등의 후유증이 발생할 위험성을 낮출 수 있음으로 보여 주었다.⁶ 1,505명의 신생아를 대상으로 한 최근의 메타분석에서도 저체온요법 적용 시 사망률과 후유증 발생률이 현저하게 낮아짐이 확인되었다.^{78,79}

외상성 뇌손상(traumatic brain injury)

외상성 뇌손상 환자들을 대상으로 시도한 저체온요법이 뇌부종에 의한 뇌압을 낮추며 환자의 예후를 호전시킨다는 다수의 소규모 연구가 있었다.⁸⁰ 하지만 이러한 긍정적인 결과에 고무되어 시행한 성인 대상의 다기관 무작위 대조 연구에서는 저체온요법의 치료 효과를 확인할 수 없었다.⁸¹ 그 이유로, 저체온요법의 시작 시점이 늦어졌기 때문이라는 비판이 있었다(목표 체온 33°C에 도달하기까지 평균 8.4시간 소요). 이에 대해, 목표 체온 도달 시까지 평균 4.4시간으로 짧게 소요된 연구에서도 저체온요법의 치료 효과는 확인되지 않았다.²³ 외상성 뇌손상에 의해 혼수 상태가 된 소아를 대상으로 하여 32.5°C 상태에서 24시간을 유지한 연구 역시 저체온요법의 효과를 입증하지 못했다.⁸² 이러한 일련의 연구들을 분석한 메타

분석에 따르면 전체 무작위 대조 연구들을 종합하면 생존율과 기능적 회복률 측면에서 저체온요법이 유의하게 우월하였다.⁸³ 하지만 충분한 환자 수를 대상으로 한 다기관 무작위 대조 연구 결과판으로 분석을 해 보면 저체온요법이 일반 치료에 비해 오히려 열등한 경향을 띄었다.⁸³ 기대와 달리 대규모 연구에서 일반 치료에 비해 저체온요법이 우월한 효과를 보이지 못하는 이유로서, 재가온을 시행할 시점이 실제로는 뇌부종이 악화되는 시점이라는 점, 외상성 뇌손상의 기전은 심정지에 의한 뇌손상과는 기전이 다르다는 점, 수액 양과 혈압 조절 등 기본적인 처치가 미숙했다는 점 등이 거론되고 있다.⁸ 대규모 연구들의 실패에도 불구하고 현재 각종 다른 조건하에서 외상성 뇌손상을 대상으로 한 또다른 연구들이 계속 진행 중이다.

허혈뇌졸중(ischemic stroke)

수많은 뇌경색 동물 실험 모델에서 저체온요법의 치료 성과가 충분히 증명되었음에도 불구하고,⁴⁷ 아직까지 환자를 대상으로 한 연구들에서 명확한 뇌신경 보호 효과는 확인되지 않았다. The Copenhagen Stroke 연구는 발병 12시간 이내의 뇌경색 환자들을 대상으로 표면 냉각을 통해 35°C 상태에서 6시간을 유지하였으나, 생존율과 기능적 회복 면에서는 분명한 효과를 보이지 못했다.⁸⁴ The Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID) 연구는 발병 6시간 이내의 환자들에게 표면 냉각으로 32°C 상태로 12-72시간을 유지하였다.⁸⁵ 후속 연구인 COOL AID II 연구는 발병 12시간 이내의 환자들을 대상으로 혈관내 냉각 기법으로 평균 77분만에 목표 체온인 33°C에 도달하여, 표면 냉각을 이용한 COOL AID I 에서 소요된 평균 3.5시간보다 짧았다.⁸⁶ The Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke (ICTuS) 연구는 발병 12시간 이내의 환자들에게 혈관내 냉각을 통해 33°C 상태에서 12-24시간 동안 유지하였다.⁸⁷ The Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L) 연구는 발병 6시간 이내의 환자들에게 혈관내 냉각을 적용하여 24시간 동안 유지한 연구로서 대상 환자들 중 3시간 이내의 환자들에게는 tissue plasminogen activator를 정맥 내로 주입하였다. 이러한 일련의 연구들은 각기 다른 대상자와 방식을 통해 저체온요법의 실행 가능성과 안전성을 보여 주었으나 환자 수 부족 등의 이유로 저체온요법이 뇌경색 환자들의 생존율과 기능적 회복을 개선시킨다는 뚜렷한 효과를 보여 주지 못했다.

반면, 저체온요법의 또 다른 치료 목표인 뇌부종과 뇌압 감소에 중점을 둔 연구들도 발표되었다.⁸⁸ 이들은 대부분 악성 중대뇌동맥 영역 뇌경색 환자들에게 32-34°C 상태의 저체온을 유도하여 뇌압 감소 효과가 있음을 보여 주었다.^{18,89} 재가온

속도가 빠르면 반동성 뇌부종이 잘 발생하였고 이는 높은 사망률과 관련되었다.⁸⁹

발병 3시간 이내의 뇌경색 환자 1,600명에게 혈관내 냉각을 이용하여 24시간 동안 33°C 상태로 유지한 후 3개월째 사망률과 기능적 회복률을 살펴 보고자 하는 다기관 2-3상 연구인 ICTuS 2/3 연구(ClinicalTrials.gov number, NCT01123161)와 발병 6시간 이내의 환자 1,500명에게 혈관내 또는 표면 냉각법으로 34-35°C 상태에서 24시간 동안 유지한 후 3개월째 예후를 확인하고자 하는 다기관 3상 연구인 EuroHYP-1 연구가 현재 진행 중이다.⁹⁰ 이러한 연구들은 정맥내 tissue plasminogen activator 투여를 허용하고 있다.

뇌내출혈(intracerebral hemorrhage)

25 mL 이상의 뇌내출혈 환자들을 대상으로 혈관내 냉각 기법으로 35°C 상태에서 10일간 저체온요법을 적용한 연구 결과를 보면, 대조군에 비해 뇌내출혈 양 자체에는 변화가 없었으나 혈종 주변 부종(perihematomal edema)의 증가가 훨씬 적었다.¹⁵ 1년 후 이러한 치료를 받은 환자들과 대조군을 비교하였을 때, 생존율과 기능적 회복률 면에서 저체온요법이 더 우월하였다.¹⁶ 하지만 치료 기간 동안 저체온 군에서 오한, 폐렴, 기관절개술 비율이 높았고 입원 기간도 더 길었다. 현재 뇌내출혈 환자들에게 혈관내 냉각을 통해 8일간 35°C 상태를 유지하고자 하는 2상 임상 연구가 진행 중이다.⁹¹

거미막밑출혈(subarachnoid hemorrhage)

거미막밑출혈에 의한 뇌압 상승이 쉽게 조절되지 않을 경우, 33-34°C의 상태로 체온을 낮추면 뇌압이 효율적으로 조절될 수 있다.⁹² 출혈 후 발생하는 뇌압 상승은 여러 날 지속된다는 속성을 고려할 때, 저체온요법을 2-3일 이상 장기간 유지하는 것이 필요하다.^{92,93} 한편, World Federation Neurosurgical Society (WFNS) grade IV-V 및 Fisher grade 3-4의 심한 거미막밑출혈 환자들의 체온을 34°C로 낮춘 채로 48시간 동안 유지하더라도 생존율이나 기능적 회복률이 높아지는 않는다는 상반된 연구 결과도 있다.⁹⁴ 하지만 거미막밑출혈 환자들을 대상으로 저체온요법을 적용한 대규모 연구 결과는 아직까지 보고되지 않았다.

한편 다기관 무작위 대조 연구에서 동맥류 묶음술(clipping) 도중 표면 냉각을 이용하여 심부체온을 33°C로 유지하는 방법이 기능적 회복 면에서 효과를 보여주지 못했고 오히려 저체온요법을 시행받은 환자들에서 수술 후 세균혈증이 더 많이 관찰되었다.⁹⁵ 하지만 이 연구는 WFNS grade I-III의 비교적 경미한 환자들만을 대상으로 하였다는 한계점이 있다.

급성 간부전(acute liver failure)

고식적 치료에 반응하지 않는 급성 간부전에 대한 마지막 단계의 치료법은 간이식이다.⁹⁶ 하지만 장기 부족 등의 문제로 인하여 실제로 이러한 환자들이 간이식 수술을 받기까지는 최소 수일 이상 소요되는 경우가 많다. 이들이 간이식을 대기하는 동안 사망하는 주요 원인 중 하나는 심한 뇌부종과 이로 인한 뇌압 상승이다.⁹⁷ 따라서 수술 대기 상태에서 뇌부종을 적극적으로 치료해야 하며 저체온요법은 이에 효과적이다.⁹⁸⁻¹⁰⁰ 기존 연구에 의하면 32-33°C로 체온을 낮추면 거의 대부분의 환자에 있어서 과도하였던 뇌혈류량이 감소하면서 뇌압이 10-30 mmHg 정도 감소한다.⁹⁸⁻¹⁰⁰ 하지만 아직까지 이러한 환자들을 대상으로 한 다기관 무작위 대조 연구 결과는 발표되지 않았다.

척수손상(spinal cord injury)

The American Spinal Injury Association Impairment Scale (AIS) 등급 A의 극심한 척수 손상 환자 14명을 대상으로 한 case series에서, 혈관내 냉각을 이용하여 48시간 동안 33°C 상태를 유지한 후 1년 경과한 시점에 6명(43%)이 AIS B-E 등급으로 호전되었다.¹⁰¹ 이러한 수치는 대조군의 호전 빈도인 20%보다 높았기 때문에 저체온요법이 척수 손상 환자의 회복에 효과가 있을 가능성을 시사하였다. 현재 이러한 환자들을 대상으로 한 저체온요법에 대한 전향적 관찰 연구가 진행 중이며 (ClinicalTrials.gov number, NCT01739010), 다기관 무작위 대조 연구가 계획 중이다.¹⁰²

발작지속상태(status epilepticus)

30년 전, Orłowski 등¹⁰³은 발작지속상태(refractory status epilepticus) 환자를 대상으로 심부체온을 30-31°C로 낮추면서 thiopental 투여를 병행하여 경련을 효과적으로 조절하였다. 이후 최근까지 31-35°C로 냉각을 유도하여 1-5일간 적용하는 저체온요법에 대한 소규모 case series들이 보고되었다.^{104,105} 현재 성인 경련성 발작지속상태(convulsive status epilepticus) 환자를 대상으로 24시간 동안 32-34°C로 체온을 낮춘 후 3개월째 사망률과 후유증을 비교하고자 하는 무작위 대조 연구가 진행 중이다(ClinicalTrials.gov number, NCT01359332).

세균성 뇌수막염(bacterial meningitis)

폐렴구균에 의한 뇌수막염 동물 모델에서 저체온요법이 심한 뇌수막염에 치료 효과가 있음이 보고된 바 있지만, 이를 뒷받침하는 임상 데이터는 증례보고에 불과하다.^{106,107} 최근, 심한 세균성 뇌수막염 환자들을 대상으로 32-34°C의 저체온 상태를 48시간 동안 적용하는 무작위 대조 연구가 시행되었다

(ClinicalTrials.gov number, NCT00774631).

결론

저체온요법은 급성 뇌손상 환자들의 심부 체온을 낮추어 신경 보호와 뇌부종 감소를 유도하는 치료법이다. 수많은 동물 실험 모델을 통해 저체온요법의 이러한 치료 효과가 확인되었다. 저체온요법은 심정지 환자의 허혈 뇌손상과 신생아 저산소허혈뇌손상에서 명확한 뇌신경 보호 효과를 보였다. 또한 이는 다양한 질환에서 뇌부종과 뇌압을 감소시킬 수 있다. 외상성 뇌손상의 경우, 다수의 소규모 연구들에서는 저체온요법의 효과가 확인되었으나 세 차례의 다기관 무작위 대조 연구에서는 치료 효과가 확인되지 않았다. 기타 질환들에서는 소규모 연구에서 저체온요법의 효과가 확인된 바 있으며 대규모 임상 연구가 진행 중이다. 저체온요법을 실제 임상에 적용함에 있어서 최대 효과를 얻기 위해서는 급성 뇌손상 발생 후 빠른 시간 내에 저체온을 유도하는 것이 권고된다. 하지만 저체온요법의 허용 가능한 지연 시간, 목표 체온, 유지 기간, 재가온 속도, 냉각 방법, 부작용 예방 등 추가적인 연구를 통해 해결해야 할 수많은 쟁점들이 있다.

REFERENCES

- Rivera-Lara L, Zhang J, Muehlschlegel S. Therapeutic hypothermia for acute neurological injuries. *Neurotherapeutics* 2012;9:73-86.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
- Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: Multicentre randomised trial. *Lancet* 2005;365:663-70.
- Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84.
- Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349-58.
- Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the icu: Opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med* 2004;30:556-75.
- Choi HA, Badjatia N, Mayer SA. Hypothermia for acute brain

- injury— mechanisms and practical aspects. *Nat Rev Neurol* 2012;8:214-22.
9. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37:S186-202.
 10. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009;37:1101-20.
 11. Kliegel A, Losert H, Sterz F, Kliegel M, Holzer M, Uray T, et al. Cold simple intravenous infusions preceding special endovascular cooling for faster induction of mild hypothermia after cardiac arrest— a feasibility study. *Resuscitation* 2005;64:347-51.
 12. Rajek A, Greif R, Sessler DI, Baumgardner J, Laciny S, Bastanmehr H. Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4°C and 20°C) fluid: Isolation of core and peripheral thermal compartments. *Anesthesiology* 2000;93:629-37.
 13. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: A preliminary report. *Resuscitation* 2003;56:9-13.
 14. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR. 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;33:2744-51.
 15. Kollmar R, Staykov D, Dorfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010;41:1684-9.
 16. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Doerfler A, Schwab S, Kollmar R. Mild prolonged hypothermia for large intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2013;18:178-83.
 17. Milhaud D, Thouvenot E, Heroum C, Escuret E. Prolonged moderate hypothermia in massive hemispheric infarction: Clinical experience. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005;17:49-53.
 18. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke* 2001;32:2033-5.
 19. Steiner T, Friede T, Aschoff A, Schellinger PD, Schwab S, Hacke W. Effect and feasibility of controlled rewarming after moderate hypothermia in stroke patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *Stroke* 2001;32:2833-5.
 20. Diephuis JC, Balt J, van Dijk D, Moons KG, Knape JT. Effect of rewarming speed during hypothermic cardiopulmonary bypass on cerebral pressure-flow relation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:283-8.
 21. Jiang JY, Xu W, Li WP, Gao GY, Bao YH, Liang YM, et al. Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:771-6.
 22. Linares G, Mayer SA. Hypothermia for the treatment of ischemic and hemorrhagic stroke. *Crit Care Med* 2009;37:S243-9.
 23. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the national acute brain injury study: Hypothermia II): A randomised trial. *Lancet Neurol* 2011;10:131-9.
 24. Badjatia N. Fever control in the neuro-ICU: Why, who, and when? *Curr Opin Crit Care* 2009;15:79-82.
 25. Wu TC, Grotta JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2013;12:275-84.
 26. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: A prospective intervention study. *Crit Care* 2007;11:R91
 27. Mizobuchi M, Nakamura S, Muranishi H, Utsunomiya M, Funatsu A, Kobayashi T, et al. Hypothermia with extracorporeal membrane oxygenation for sudden cardiac death and submersion. *Am J Emerg Med* 2010;28:115 e11-4.
 28. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: A safety study. *Pediatrics* 1998;102:885-92.
 29. Wang H, Olivero W, Lanzino G, Elkins W, Rose J, Honings D, et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg* 2004;100:272-7.
 30. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent JL, Desruelles D, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: A randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 2010;122:729-36.
 31. Choi HA, Ko SB, Presciutti M, Fernandez L, Carpenter AM, Lesch C, et al. Prevention of shivering during therapeutic temperature modulation: The Columbia anti-shivering protocol. *Neurocrit Care* 2011;14:389-94.
 32. Badjatia N, Strongilis E, Gordon E, Prescutti M, Fernandez L, Fernandez A, et al. Metabolic impact of shivering during therapeutic temperature modulation: The bedside shivering assessment scale. *Stroke* 2008;39:3242-7.
 33. Kimberger O, Ali SZ, Markstaller M, Zmoos S, Lauber R, Hunkeler C, et al. Meperidine and skin surface warming additively reduce the shivering threshold: A volunteer study. *Crit Care* 2007;11:R29.
 34. Zweifler RM, Voorhees ME, Mahmood MA, Parnell M. Magnesium sulfate increases the rate of hypothermia via surface cooling and improves comfort. *Stroke* 2004;35:2331-4.
 35. Doufas AG, Lin CM, Suleman MI, Liem EB, Lenhardt R, Morioka N, et al. Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. *Stroke* 2003;34:1218-23.
 36. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995;82:1169-80.
 37. Rittenberger JC, Polderman KH, Smith WS, Weingart SD. Emergency neurological life support: Resuscitation following cardiac arrest. *Neurocrit Care* 2012;17 Suppl 1:S21-8.
 38. Aslam AF, Aslam AK, Vasavada BC, Khan IA. Hypothermia: Evaluation, electrocardiographic manifestations, and manage-

- ment. *Am J Med* 2006;119:297-301.
39. Schwartz BG, Kloner RA, Thomas JL, Bui Q, Mayeda GS, Burstein S, et al. Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2012;110:461-6.
 40. Gotberg M, Olivecrona GK, Engblom H, Ugander M, van der Pals J, Heiberg E, et al. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:7.
 41. Bloch M. Cerebral effects of rewarming following prolonged hypothermia: Significance for the management of severe cranio-cerebral injury and acute pyrexia. *Brain* 1967;90:769-84.
 42. Schubert A. Side effects of mild hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995;7:139-47.
 43. Knight DR, Horvath SM. Urinary responses to cold temperature during water immersion. *Am J Physiol* 1985;248:R560-6.
 44. Boelhouwer RU, Bruining HA, Ong GL. Correlations of serum potassium fluctuations with body temperature after major surgery. *Crit Care Med* 1987;15:310-2.
 45. Bruining HA, Boelhouwer RU. Acute transient hypokalemia and body temperature. *Lancet* 1982;2:1283-4.
 46. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 2001;94:697-705.
 47. van der Worp HB, Macleod MR, Kollmar R, European Stroke Research Network for H. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: Ready to start large randomized trials? *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:1079-93.
 48. Murkin JM. Cerebral autoregulation: The role of CO₂ in metabolic homeostasis. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;11:269-73.
 49. Bacher A. Effects of body temperature on blood gases. *Intensive Care Med* 2005;31:24-7.
 50. Farkas LG, Bannantyne RM, James JS, Umamaheswaran B. Effect of two different climates on severely burned rats infected with *Pseudomonas Aeruginosa*. *Eur Surg Res* 1974;6:295-300.
 51. Saririan K, Nickerson DA. Enhancement of murine in vitro antibody formation by hyperthermia. *Cell Immunol* 1982;74:306-12.
 52. Mackowiak PA. Direct effects of hyperthermia on pathogenic microorganisms: Teleologic implications with regard to fever. *Rev Infect Dis* 1981;3:508-20.
 53. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987;205:175-81.
 54. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med* 1992;20:1402-5.
 55. Reed LJ, Lawson JE, Niu XD, Yazdi MA, Fussey SP. Biochemical and molecular genetic aspects of eukaryotic pyruvate dehydrogenase multienzyme complexes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1992;Spec No:46-51.
 56. Kettner SC, Kozek SA, Groetzner JP, Gonano C, Schellongowski A, Kucera M, et al. Effects of hypothermia on thrombelastography in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1998;80:313-317.
 57. Beaufort AM, Wierda JM, Belopavlovic M, Nederveen PJ, Kleef UW, Agoston S. The influence of hypothermia (surface cooling) on the time-course of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;11:95-106.
 58. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 1995;80:1007-14.
 59. Holzer M, Mullner M, Sterz F, Robak O, Kliegel A, Losert H, et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: Cohort study and bayesian approach. *Stroke* 2006;37:1792-7.
 60. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, Geocadin RG, Zimmerman JL, Donnino M, et al. Part 9: Post-cardiac arrest care: 2010 american heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010;122:S768-86.
 61. Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation* 2010;81 Suppl 1:e93-174.
 62. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, et al. Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:29-39.
 63. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146-153.
 64. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34:1865-73.
 65. Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K. Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1277-83.
 66. Don CW, Longstreth WT, Jr., Maynard C, Olsufka M, Nichol G, Ray T, et al. Active surface cooling protocol to induce mild therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective before-and-after comparison in a single hospital. *Critical Care Med* 2009;37:3062-9.
 67. Storm C, Steffen I, Schefold JC, Krueger A, Oppert M, Jorres A, et al. Mild therapeutic hypothermia shortens intensive care unit stay of survivors after out-of-hospital cardiac arrest compared to historical controls. *Crit Care* 2008;12:R78.
 68. Arrich J, European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study G. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med*

- 2007;35:1041-7.
69. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, et al. Part 14: Pediatric advanced life support: 2010 american heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010;122:S876-908.
 70. Mooney MR, Unger BT, Boland LL, Burke MN, Kebed KY, Graham KJ, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: Evaluation of a regional system to increase access to cooling. *Circulation* 2011;124:206-14.
 71. Bruel C, Parienti JJ, Marie W, Arrot X, Daubin C, Du Cheyron D, et al. Mild hypothermia during advanced life support: A preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Crit Care*. 2008;12:R31.
 72. Garrett JS, Studnek JR, Blackwell T, Vandeventer S, Pearson DA, Heffner AC, et al. The association between intra-arrest therapeutic hypothermia and return of spontaneous circulation among individuals experiencing out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2011;82:21-5.
 73. Callaway CW, Tadler SC, Katz LM, Lipinski CL, Brader E. Feasibility of external cranial cooling during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002;52:159-65.
 74. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Induction of therapeutic hypothermia during pre-hospital CPR using ice-cold intravenous fluid. *Resuscitation* 2008;79:205-11.
 75. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital induction of therapeutic hypothermia during CPR: A pilot study. *Resuscitation* 2008;76:360-3.
 76. Scolletta S, Taccone FS, Nordberg P, Donadello K, Vincent JL, Castren M. Intra-arrest hypothermia during cardiac arrest: A systematic review. *Crit Care* 2012;16:R41.
 77. Fugate JE, Moore SA, Knopman DS, Claassen DO, Wijdicks EF, White RD, et al. Cognitive outcomes of patients undergoing therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurology* 2013;81:40-5.
 78. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: Synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010;340:c363.
 79. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
 80. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet* 2008;371:1955-69.
 81. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR, Jr., et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63.
 82. Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, Hebert PC, Barnes MA, Bohn DJ, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med* 2008;358:2447-56.
 83. Georgiou AP, Manara AR. Role of therapeutic hypothermia in improving outcome after traumatic brain injury: A systematic review. *Br J Anaesth* 2013;110:357-67.
 84. Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jorgensen HS, Reith J, Weber U, Olsen TS. 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;31:2251-6.
 85. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID): An open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* 2001;32:1847-54.
 86. De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, Devlin TG, Jauss M, Davis SM, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID): A feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology* 2004;63:312-7.
 87. Lyden PD, Allgren RL, Ng K, Akins P, Meyer B, Al-Sanani F, et al. Intravascular cooling in the treatment of stroke (IC-TuS): Early clinical experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2005;14:107-14.
 88. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): Final results. *Stroke* 2010;41:2265-70.
 89. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:2461-6.
 90. Kollmar R, Gebhardt B, Schwab S. [EuroHYP-1 trial: EU-funded therapy study on the effectiveness of mild therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke]. *Nervenarzt* 2012;83:1252-9.
 91. Kollmar R, Juettler E, Huttner HB, Dorfler A, Staykov D, Kallmuenzer B, et al. Cooling in intracerebral hemorrhage (CINCH) trial: Protocol of a randomized German-Austrian clinical trial. *Int J Stroke* 2012;7:168-72.
 92. Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2009;64:86-92.
 93. Gasser S, Khan N, Yonekawa Y, Imhof HG, Keller E. Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: Feasibility and intensive care complications. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:240-8.
 94. Anei R, Sakai H, Iihara K, Nagata I. Effectiveness of brain hypothermia treatment in patients with severe subarachnoid hemorrhage: Comparisons at a single facility. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010;50:879-83.
 95. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005;352:135-45.
 96. Mpabanzi L, Jalan R. Neurological complications of acute

- liver failure: Pathophysiological basis of current management and emerging therapies. *Neurochem Int* 2012;60:736-42.
97. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the united states. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
 98. Jalan R, SW OD, Deutz NE, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999;354:1164-8.
 99. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Davies NA, Garden OJ, Madhavan KK, et al. Moderate hypothermia prevents cerebral hyperemia and increase in intracranial pressure in patients undergoing liver transplantation for acute liver failure. *Transplantation* 2003;75:2034-9.
 100. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004;127:1338-46.
 101. Levi AD, Casella G, Green BA, Dietrich WD, Vanni S, Jagid J, et al. Clinical outcomes using modest intravascular hypothermia after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* 2010;66:670-7.
 102. Wilson JR, Forgione N, Fehlings MG. Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury. *CMAJ* 2013;185:485-92.
 103. Orłowski JP, Erenberg G, Lueders H, Cruse RP. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1984;12:367-72.
 104. Corry JJ, Dhar R, Murphy T, Diringer MN. Hypothermia for refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2008;9:189-97.
 105. Williams K, Rosen M, Buttram S, Zempel J, Pineda J, Miller B, et al. Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2013;54:1586-94.
 106. Angstwurm K, Reuss S, Freyer D, Arnold G, Dirnagl U, Schumann RR, et al. Induced hypothermia in experimental pneumococcal meningitis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:834-38.
 107. Lepur D, Kutlesa M, Barsic B. Induced hypothermia in adult community-acquired bacterial meningitis— more than just a possibility? *J Infect* 2011;62:172-7.