

# 신생아 저산소성 허혈성 뇌증에서의 저체온 치료

계명대학교 의과대학 소아과학교실

이상락

## Hypothermia Therapy in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Sang Lak Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

### 서 론

### 본 론

신생아 저산소성 허혈성 뇌증(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)은 만삭 신생아의 0.2~0.4%에서 발생되며, 이들 중 약 15~20%가 신생아기애 사망하게 되고, 생존아 중 약 1/4에서 영구적 신경학적 손상을 남기는 것으로 알려져 있다.<sup>1,2</sup>

과거의 HIE 치료방법은 병발하는 뇌부종을 감소시키는 약제들 - 즉, 삼투성 이뇨제(mannitol, furosemide), glucocorticosteroid-이나 경련이 동반될 때 항경련제 등이 이용되었으나 그 효과는 미미한 것으로 알려졌다.<sup>2,4</sup> 이후 HIE의 발생 기전을 차단하기 위한 glutamate 수용체 길항제(NMDA 수용체 길항제, AMPA 수용체 길항제), calcium channel 억제제, 산소 유리라디칼 억제제, nitric oxide synthase 억제제 등이 실험적으로 이용되기도 하나<sup>5-10</sup> 미숙한 뇌조직은 치료적 window period가 성숙한 뇌조직보다 짧고, 일부 glutamate 수용체 길항제는 성장하는 뇌의 발달에 좋지 않은 영향을 미칠수 있을 가능성, 동일 약제가 동물에 따라 다른 효과를 보이며 일반적으로 예방적 투여가 효과적인 이러한 제제를 출생전 손상이 주로 야기되는 신생아에게 적용하는데는 한계가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>2,11-13</sup> 근래 HIE의 치료에 저체온 치료(hypothermia therapy)에 대한 연구가 외국에서 활발히 이루어지고 있어 이에 대한 간략한 고찰을 소개하고자 한다.

### 1. 치료적 배경

기원전부터 신체의 냉각으로 질병이나 외상으로 인한 증상을 감소시킬수 있다는 역사적 기록이 있었으며, 1940~50년대에 신생동물실험에서 무산소상태에서 주위온도를 15°C 감소시 생존시간이 12배 증가하며 이러한 무산소상태의 생존은 동물의 종에 따라 차이는 있지만 대부분의 나이 어린 미숙한 동물에서 제일 큰 것으로 알려졌다.<sup>14,15</sup> 신생아에서의 적용은 1959년 Westin 등<sup>16</sup>의 고식적 소생술에 반응 않는 출생시 Apgar 점수 1점인 신생아 10명에서 직장체온을 27°C로 유지시켜 이들 중 9명(90%)이 3세까지 뇌성마비의 증상없이 생존하였다는 보고와 1964년 Miller 등<sup>17</sup>의 고식적 소생술에 반응 않는 65명의 영아에서 직장체온을 27°C로 유지시켜 이들 중 52명(80%)이 뇌성마비의 증상없이 생존하였다는 보고 등이 저체온요법이 저산소성 허혈성 뇌손상을 줄일수 있지 않을까하는 제시를 하였고, 저체온 치료의 과학적 근거는 1964년 Brevin<sup>18</sup>이 저체온이 조직의 대사성 파괴(metabolic breakdown)를 감소시켜 조직의 무산소성 변화를 지연시킨다는 것을 증명하였으며, 이후 신생아의 생명유지 치료의 방법으로 적용한 몇몇 보고들이 있어왔다.<sup>19,20</sup> 근래 소생술의 발달과 저체온으로 인한 피하 지방괴사와 석회화의 보고<sup>21</sup> 및 미숙아에서 사용할 때 사망율을 오히려 증가시킨다는 보고<sup>22,23</sup> 이후 출산직후의 광범위한 적용은 않고 있다.

## 2. 신생동물 실험에서의 연구

저산소 상태에서 저체온 치료후 뇌손상 억제정도에 대한 현대적 신생동물실험 연구는 1990년대 초부터 활발히 이루어져서 1993년 Yager 등<sup>24</sup>이 immature rat 서 체온을 3°C 감소시 뇌가 저산소 손상을 부분적으로 억제하며, 6°C 감소시 완벽하게 억제시키는 것을 보고하였고, Saaed 등<sup>25</sup>은 7일된 rat를 한쪽 경동맥결찰하여 저산소 상태에 둔후 정상체온군(37°C)과 저체온군(30°C)을 비교하여 48시간후 저체온군에서 체중증가와 생존율이 더 높았으며 평균 뇌손상 정도가 45.5%와 0%로 정상체온군에서 훨씬 높았다고 보고하였다. 이후 1990년대 중반의 연구들에서 저산소성 허혈성 손상후 30분이내에 2~6°C 체온감소의 중등도 저체온 치료를 시작하면 25~80%정도의 neuroprotection이 생기며 그 정도는 4°C 체온감소와 12시간이상 비교적 장기간 저체온요법시 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>26~32</sup> 1994년 Lorek 등<sup>33</sup>은 신생동물에서 대뇌 산소대사량을 인자기 공명분광기(phosphorus magnetic resonance spectroscopy)로 측정하여 저체온요법시 2차적 에너지 결핍이 감소되어 뇌기능이 보존된다는 것을 증명하였다. Neuroprotection의 지속 기간은 신생쥐의 연구에서 6주(사람에서는 청소년에 해당)까지 지속되는 것으로 보고<sup>30</sup>되었고 1995년 Edwards 등<sup>34</sup>은 1일된 신생자돈을 저산소성 손상후 4°C 저체온을 12시간 두었을 때 6개월후 해마의 CA1 세포의 70%가 생존하였으며, apoptosis 세포의 수가 정상체온군보다 훨씬 적었다고 하여 장기간의 neuroprotection 효과를 보고하였다. 1997년 Gunn 등<sup>35,36</sup>은 신생양의 머리에 국소적 저체온요법을 3일간 실시하여 신경세포의 손상이 현저히 감소되고 이러한 효과는 저산소 손상 5시간후 치료를 시작하여도 효과가 있는 것으로 보고하였다. 이러한 연구 결과로 볼 때 신생 동물에서 저산소성 뇌손상후 저체온 치료가 의미있게 neuroprotection 효과가 있는 것으로 여겨진다.

## 3. 저체온 치료시 방어 기전

저산소성 허혈성 손상후 발생하는 HIE는 Fig. 1처럼 2가지 경로로 생기는 것으로 알려져 있는데 첫째 과정은 phosphocreatinine(PCr) 감소를 특징으로 하여

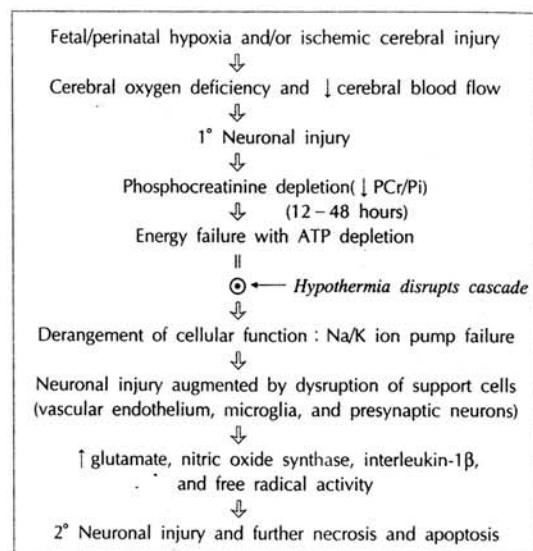


Fig. 1. Effects of hypoxic-ischemic injury(cited from reference 41).

PCr/Pi의 감소로 나타나고 이는 ATP 소모, 세포막 기능부전, 산화대사의 부전으로 이차적 에너지 결핍을 초래하며, 둘째 과정은 reperfusion 손상으로 주위세포의 이차적 세포고사(apoptosis)를 유발하게 된다.<sup>33,37~40</sup>

이러한 HIE의 과정에 대한 저체온 효과는 Fig. 2<sup>41</sup>과 같아서 산소를 소모하는 효소반응과 대뇌 산소소모를 감소시켜 2차적 에너지 부전의 정도를 줄이고, 뇌의 ATP 감소를 억제시킨다.<sup>26,33,38</sup> 뇌 손상후 중등도의 저체온(33~30°C) 유지시 대뇌세포의 감소가 억제되고, 과도한 신경전달물질 분비의 감소, blood-brain barrier 파괴의 예방 등이 일어나는 것으로 알려져 있다.<sup>42~45</sup> 일부 동물실험에서 세포독성의 흥분성 아미노산 축적의 억제,<sup>45,46</sup> citrulline/arginine 비의 감소로 nitric oxide 생성 억제,<sup>47</sup> nitric oxide synthase 활성의 억제,<sup>48</sup> Interleukin-1β의 감소 및 기타 세포독성 cytokine의 생성 억제,<sup>49</sup> 유리 라디칼 활성 억제,<sup>50</sup> apoptosis에 의한 이차적 세포파괴의 억제<sup>34</sup> 등이 생기고, 두개내압을 감소시키며<sup>51</sup> 뇌세포의 파괴를 억제하는 유전자의 유도를 일으키고,<sup>50</sup> 대뇌의 산소 소모와 에너지 이용률이 감소되며 blood-brain barrier의 투과성이 억제되는 것으로 알려져 있다.<sup>51,52</sup>

<i>Natural course of events without Intervention</i>	<i>Course with induced Hypothermia</i>
Cerebral O <sub>2</sub> consumption ↑	Cerebral O <sub>2</sub> consumption ↓
Cerebral energy utilization rate ↑	Cerebral energy utilization rate ↓
Mitochondrial enzyme failure with ↑ ATP depletion loss of oxidative metabolism	Mitochondrial function preserved ↓ ATP depletion oxidative metabolism continue
Ion gradient fail → cell membrane dysfunction → cellular swelling and rupture	Ion gradients remain functional decreased cellular swelling
Microglial activation and release of cytokines ↑ release of cytotoxins Excitatory amino acids ↑	↓ Microglial cell activation ↓ release cytotoxic substances ↓ Excitatory AA accumulation
Nitric oxide synthase activity ↑	↓ Nitric oxide synthase activity
Interleukin-1β levels ↑	↓ Interleukin-1β levels
Free radical levels ↑	↓ Free radical levels
DNA degradation	Rate of DNA degradation ↓

Fig. 2. Natural hypoxic-ischemic cerebral injury and effect of induced hypothermia(cited from reference 41).

#### 4. 저체온 치료의 적용 방법

##### 1) 저체온 정도에 따른 구분

체온을 36~34°C 유지시 경한 저체온, 34~30°C 유지시 중등도 저체온, 30°C 이하 유지시 심한 저체온 치료로 구분하며, 일반적으로 심한 저체온 치료는 생리적 기능에 많은 문제를 야기하여 부작용 유발의 위험이 있으므로 사용 않는 것으로 알려져 있다.<sup>41,53</sup>

##### 2) 적용부위에 따른 구분

초기 저체온 치료는 전신적 저체온 방법이 이용되어 왔으나 최근 전신 저체온시 일어날 수 있는 부작용을 감소시키기 위한 머리(두부)만 냉각시키는 방법이 보고<sup>35,36,54</sup>되고 있으며, 이때 뇌손상후 5시간 이후에 72시간 동안 저체온을 적용하여도 neuroprotection이 일어나는 것으로 알려져 있다.<sup>36</sup>

##### 3) 저체온 치료 기간

3시간 이하의 짧은 저체온 치료는 뇌기능 보호가 미약하고, 특히 심한 뇌손상후에는 별로 효과가 없는 것으로 보고<sup>41,48</sup>되고 있으나, 12시간 동안 중등도 저체온 적용시 대뇌 에너지 결핍이나 조직학적 손상의 억제가 높은 것으로 보고<sup>26,34</sup>되어 12시간 이상 장기간 적용이 효과적이라 여겨진다.

#### 5. 인체에서의 뇌손상후 저체온 치료

저체온 치료가 인체에서 뇌손상 억제에 효과적이라는 것은 성인을 위주로 한 뇌졸증, 뇌손상 및 간질 환자에서 보고되고 있어왔다.<sup>49,55,56</sup> 신생아에서의 적용은

Table 1. Potential adverse effects of mild hypothermia(32~35°C) : risk increases with depth of hypothermia (cited from reference 58)

Factor	Adverse effect
Mortality	↑ in preemies
Cardiovascular	↑ Hematocrit & viscosity, ↑ diuresis, ↓ blood pressure
Cardiac	↓ cardiac output, ↓ contractility & HR, ↑ QT interval
Pulmonary	Pulmonary edema, hypoxemia in <34°C
Coagulopathy	↓ Platelet count, ↑ PT & PTT
Metabolic	↑ Metabolic rate(brown fat), systemic acidosis
Hormonal	Hypokalemia, ↑ corticosterone, ↑ TSH, ↓ ADH
Immunological	Depression(↓ neutrophil phagocytosis) ↑ sepsis, pneumonia

Gunn 등<sup>57</sup>이 주산기 가사 환아에 처음 두부 국소냉각을 실시하여 별 부작용없이 사용할 수 있다고 1998년 보고하였으나 아직까지 적절한 저체온 정도와 치료기간 등에 대한 연구는 아직 없으며 향후 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

#### 6. 저체온 치료의 부작용

어떤 치료법이나 부작용이 생길수 있으며, 중등도 이상의 저체온요법을 시행시 생길수 있는 부작용들은 Table 1<sup>58</sup>과 같으나, 이는 저체온의 정도와 비례하며 두부만 국소 냉각시는 미미한 것으로 알려져 있고,<sup>35,57</sup> 실제 신생동물 연구에서 우려할만한 부작용은 보고되지 않

고 있다.<sup>59</sup>

## 결 론

이상의 고찰로 볼 때 저산소성 허혈성 뇌손상후 일어나는 이차적 뇌세포 파괴를 방지하기 위해서 소생술 실시후 조기에 12시간 이상 장기간 두부 국소 냉각으로 중등도의 저체온을 유지 하는 것이 신생 동물 실험에서 별 부작용 증가 없이 효과적인 것으로 보고되므로. 높은 이환율과 후유증 및 사망률을 야기할 수 있는 주산기 저산소성 허혈성 뇌손상 환아에의 치료를 위한 저체온 치료의 신생아에서 적용을 위해서는 첫째 어느 정도의 저체온을 얼마동안 적용할지?, 둘째 저체온 치료를 소생술후 몇시간내에 시작하는 것이 좋을지(치료적 window period가 몇 시간인지)?, 셋째 저산소성 허혈성 손상의 정도에 따른 neuroprotection 차이는 있는지?, 넷째 두부 국소 냉각외의 부작용을 최소화할 수 있는 다른 방법이 있는지?, 마지막으로 기존 약물 치료와의 병합효과는 어떠한지? 등에 대한 연구가 이후 활발히 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) Mulligan JC, Painter MJ, O'Donoghue PA, Mac-Donald HM, Allen AC, Taylor PM. Neonatal asphyxia. II. Neonatal mortality and longterm sequelae. *J Pediatr* 1980 ; 96 : 903-7.
- 2) Vannucci RC, Perlman JM. Interventions for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 1004-14.
- 3) Chumas PD, Del Bigio MR, Drake JM, Tuor UI. A comparison of the protective effect of dexamethasone to other potential prophylactic agents in a neonatal rat model of cerebral hypoxia-ischemia. *J Neurosurg* 1993 ; 79 : 414-20.
- 4) Goodlin RC, Lloyd D. Use of drugs to protect against fetal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1970 ; 107 : 227-31.
- 5) Gunn AJ, Mydler T, Bennet L, Faull RL, Gorter S, Cook C, et al. The neuroprotective actions of a calcium channel antagonist, flunarizine, in the infant rat. *Pediatr Res* 1989 ; 25 : 573-6.
- 6) Vannucci RC. Current and potentially new man-
- gement strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1990 ; 85 : 961-8.
- 7) Sheardown MJ, Suzdak PD, Nordholm L. AMPA, but not NMDA, receptor antagonism is neuroprotective in gerbil global ischemia, even with delayed 24 hours. *Eur J Pharmacol* 1993 ; 236 : 347-53.
- 8) Thordstein M, Bagenholm R, Thiringer K, Kjellmer I. Scavengers of free oxygen radicals in combination with magnesium ameliorate perinatal hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Pediatr Res* 1993 ; 34 : 23-6.
- 9) Hagberg H, Gilland E, Diemer NH, Andine P. Hypoxia-ischemia in the neonatal rat brain : histopathology after post-treatment with NMDA and non-NMDA receptor antagonists. *Biol Neo-nate* 1994 ; 66 : 205-13.
- 10) Hamada Y, Hayakawa T, Hattori H, Mikawa H. Inhibitor of nitric oxide synthesis reduces hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Pediatr Res* 1994 ; 35 : 10-4.
- 11) Marks KA, Mallard CE, Roberts I, Williams CE, Gluckman PD, Edwards AD. Nitric oxide synthase inhibition attenuates delayed vasodilation and increases injury after cerebral ischemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1996 ; 40 : 185-91.
- 12) Wangen K, Myhrer T, Nybakken JM, Iverson EG, Fonnum F. Modulatory treatment of NMDA receptors in neonatal rats affects cognitive behavior in adult age. *Dev Brain Res* 1997 ; 99 : 126-30.
- 13) Gunn AJ, Williams CE, Mallard EC, Tan WK, Gluckman PD. Flunarizine, a calcium channel antagonist, is partially prophylactically neuroprotective in hypoxic-ischemic encephalopathy in the fetal sheep. *Pediatr Res* 1994 ; 35 : 657-63.
- 14) Kabat H. The greater resistance of very young animals to arrest of the brain circulation. *Am J Physiol* 1940 ; 122 : 588-99.
- 15) Miller JA. Factors in neonatal resistance to anoxia. I. Temperature and survival of newborn guinea pigs under anoxia. *Science* 1949 ; 110 : 113-4.
- 16) Westin B, Miller JA, Nyberg R, Wedenberg E. Neonatal asphyxia pallida treated with hypothermia alone or with hypothermia and transfusion of oxygenated blood. *Surgery* 1959 ; 45 : 868-79.
- 17) Miller JA, Miller FS, Westin B. Hypothermia in the treatment of asphyxia neonatorum. *Biol Neonate* 1964 ; 6 : 148-63.
- 18) Brevin FG. Physiology of hypothermia. *Int Anesthesiol Clin* 1964 ; 2 : 803-12.
- 19) Ehrstrom J, Hirvensalo M, Donner M, Hietalathi J.

- Hypothermia in the resuscitation of severely asphyctic newborn infants. Ann Clin Res 1969 : 1 : 40-9.
- 20) Dunn JM, Miller JM Jr. Hypothermia combined with positive pressure ventilation of the asphyxiated neonate. Am J Obstet Gynecol 1969 : 104 : 58-67.
- 21) Dunn R, Schoen EJ, Siu M. Subcutaneous fat necrosis with extensive calcification after hypothermia in two newborn infants. Pediatrics 1973 : 41 : 661-4.
- 22) Jolly H, Molyneux P, Newell DJ. A controlled study of the effect of temperature on premature babies. J Pediatr 1962 : 60 : 889-94.
- 23) Day RL, Caliguri L, Kamensky C, Ehrlich F. Body temperature and survival of premature infants. Pediatrics 1964 : 34 : 171-81.
- 24) Yager J, Towfighi J, Vannucci RC. Influence of mild hypothermia on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. Pediatr Res 1993 : 34 : 525-9.
- 25) Saaed D, Goetzman BW, Gospe SM. Brain injury and protective effects of hypothermia using triphenyltetrazolium chloride in neonatal rat. Pediatr Neurol 1993 : 9 : 263-7.
- 26) Thoresen M, Penrice J, Lorek A, Wyatt J, Cady EB, Wylezinska M, et al. Mild hypothermia following severe transient hypoxia-ischemia ameliorates delayed("secondary") cerebral energy failure in the newborn piglet. Pediatr Res 1995 : 37 : 667-70.
- 27) Sirimanne ES, Blumberg RM, Bossano D, Gunnong M, Edwards AD, Gluckman PD, et al. The effect of prolonged modification of cerebral temperature on the outcome after hypoxic-ischemic brain injury in the infant rat. Pediatr Res 1996 : 39 : 591-7.
- 28) Thoresen M, Bagenholm R, Loberg EM, Apricena F, Kjellmer I. Posthypoxic cooling of neonatal rats provides protection against brain injury. Arch Dis Child 1996 : 74 : F3-9.
- 29) Amess PN, Penrice J, Cady EB, Lorek A, Wylezinska M, Cooper CE, et al. Mild hypothermia after severe transient hypoxia-ischemia reduces the delayed rise in cerebral lactate in the piglet. Pediatr Res 1997 : 41 : 803-8.
- 30) Bona E, Loberg EM, Bagenholm R, Hagberg H, Thoresen M. Protective effects of moderate hypothermia after hypoxia-ischemia in a neonatal rat model : short and long-term outcome. J Cereb Blood Flow Metab 1997 : 17(suppl 1) : S857.
- 31) Haaland K, Loberg EM, Steen PA, Thoresen M. Posthypoxic hypothermia in newborn piglets. Pediatr Res 1997 : 41 : 505-12.
- 32) Bona E, Hagberg H, Loberg EM, Bagenholm R, Thoresen M. Protective effects of moderate hypothermia after hypoxia-ischemia : short- and long-term outcome. Pediatr Res 1998 : 43 : 738-45.
- 33) Lorek A, Takei Y, Cady E, Wyatt J, Penrice J, Edwards A, et al. Delayed("secondary") cerebral energy failure following acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet : continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Pediatr Res 1994 : 36 : 699-706.
- 34) Edwards AD, Yue X, Squier MV, Thoresen M, Cady E, Penrice J, et al. Specific inhibition of apoptosis after cerebral hypoxia-ischemia by moderate post-insult hypothermia. Biochem Biophys Res Comm 1995 : 217 : 1193-9.
- 35) Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. J Clin Invest 1997 : 99 : 248-56.
- 36) Gunn TR, Gunn AJ, Gluckman PD. Substantial neuronal rescue with prolonged selective head cooling begun 5.5h after cerebral ischemia in the fetal sheep. Pediatr Res 1997 : 41 : 898.
- 37) Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. Brain Res 1982 : 239 : 57-69.
- 38) Azzopardi D, Wyatt JS, Cady EB, Delpy DT, Baldwin J, Stewart AL, et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Pediatr Res 1989 : 25 : 445-51.
- 39) Beilharz EJ, Williams CE, Dragunow M, Sirimanne ES, Gluckman PD. Mechanism of delayed cell death following hypoxic/ischemic injury in the immature rat : evidence for apoptosis during selective neuronal loss. Mol Brain Res 1995 : 29 : 1-14.
- 40) Fellman V, O'Raiivio K. Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. Pediatr Res 1997 : 41 : 599-606.
- 41) Wagner CL, Eicher DJ, Katikaneni LD, Barbosa E, Holden KR. The use of hypothermia : a role in the treatment of neonatal asphyxia? Pediatr Neurol 1999 : 21 : 429-43.
- 42) Karibe H, Chen SF, Zarow GJ, Gafni J, Graham SH, Chan PH. Mild intraischemic hypothermia

- suppresses consumption of endogenous antioxidants after temporary focal ischemia in rats. *Brain Res* 1994 ; 649 : 12-8.
- 43) Dietrich WD, Busto R, Halley M, Valdes I. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990 ; 49 : 486-97.
  - 44) Thoresen M. Post-hypoxic hypothermia reduces cerebrocortical release of NO and excitotoxins. *Neuroreport* 1997 ; 8 : 3359-62.
  - 45) Illievich UM, Zornow MH, Choi KT, Scheller MS. Effects of hypothermic metabolic suppression on hippocampal glutamate concentrations after transient global cerebral ischemia. *Anesth Analg* 1995 ; 78 : 905-11.
  - 46) Nakashima K, Todd MM. Effects of hypothermia, phenobarbital and isoflurane on post-depolarization amino acid release during complete global cerebral ischemia. *Anesthesiology* 1996 ; 85 : 61-8.
  - 47) Thoresen M, Satas S, Hallstrom A, Whitelaw A, Puka-Sundvall M, Loberg EM, et al. Posthypoxic hypothermia in newborn pigs : effect on excitatory amino acids and the citrulline/arginine ratio. *Neuroreport* 1997 ; 8 : 20.
  - 48) Kader A, Frazzini VI, Baker CJ, Solomon RA. Effect of mild hypothermia on nitric oxide synthesis during focal cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1994 ; 35 : 272-7.
  - 49) Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AD, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 540-6.
  - 50) Kamme F, Wieloch T. Induction of junD mRNA after transient forebrain ischemia in the rat : effect of hypothermia. *Mol Brain Res* 1996 ; 43 : 51-6.
  - 51) Smith SL, Hall ED. Mild pre- and post-traumatic hypothermia attenuates blood-brain barrier damage following controlled cortical impact injury in the rat. *J Neurotrauma* 1996 ; 13 : 1-9.
  - 52) Laptook AR, Corbett RJ, Sterett R, Burns DK, Garcia D, Tollesbol G. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using  $^{31}\text{P}$  and  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1995 ; 38 : 919-25.
  - 53) Edwards AD, Wyatt JS, Thoresen M. Treatment of hypoxic-ischemic brain damage by moderate hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 ; 78 : F85-8.
  - 54) Towfighi J, Housman C, Heitjan DF, Vannucci RC, Yager JY. The effect of focal cerebral cooling on perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Acta Neuropathol Berl* 1994 ; 87 : 598-604.
  - 55) Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 1993 ; 10 : 263-71.
  - 56) Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakayama H, Raaschou HO, Jeppesen LL, et al. Body temperature in acute stroke : relationship to stroke severity, infarct size, mortality and outcome. *Lancet* 1996 ; 347 : 442-5.
  - 57) Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants following perinatal asphyxia : a safety study. *Pediatrics* 1998 ; 102 : 885-92.
  - 58) Gunn AJ, Gunn TR. The 'pharmacotherapy' of neuronal rescue with cerebral hypothermia. *Early Hum Dev* 1998 ; 53 : 19-35.
  - 59) Thoresen M, Wyatt J. Keeping a cool head, post-hypoxic hypothermia-an old idea revisited. *Acta Paediatr* 1997 ; 86 : 1029-33.