

MODUL DE REACȚIE A ORGANISMULUI UMAN ÎN CONTEXTUL FENOMENULUI DE ÎNCĂLZIRE GLOBALĂ; FIZIOPATOLOGIA TERMOREGLĂRII ȘI FIZIOPATOLOGIA TULBURĂRILOR NEUROLOGICE ÎN CONTEXTUL TULBURĂRILOR HIDROELECTROLITICE

Daniela Adriana Ion¹, Laura Ioana Chivu², R. D. Chivu³, Octavia Răduță², Alina Fanea²

¹ Prof. univ. dr. U.M.F. „Carol Davila” - București, Facultatea de Medicină, Catedra de Boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș”, Disciplina Fiziopatologie II

² Prep. univ. U.M.F. „Carol Davila” - București, Facultatea de Medicină, Catedra de Boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș”, Disciplina Fiziopatologie II

³ Asis. univ. drd. - București, Facultatea de Medicină, Catedra de Boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș”, Disciplina Fiziopatologie II

Cuvinte cheie

modificări climaterice,
termoreglare,
dezechilibre hidro-electrolitice

Recentele evaluări, la nivel mondial, ale dinamicii climaterice au demonstrat o creștere cu 0,65°C a temperaturii medii la suprafața pământului, în ultimii 50 de ani (Comitetul Interguvernamental pentru Schimbări Climaterice al ONU, 2007) și se estimează, pentru următorii 100 de ani, o încălzire cu 1,1 – 6,4°C. S-a demonstrat impactul important al încălzirii globale asupra sănătății publice, principalele efecte datorându-se modificărilor extreme de temperatură (valuri de căldură excesivă/valuri de frig), modificărilor *pattern*-ului precipitațiilor (inundații, secetă excesivă), poluării aerului, modificării caracteristicilor epidemiologice ale bolilor infecțioase.

Riscurile asupra sănătății umane sunt cu atât mai mari cu cât regiunea afectată de schimbările climaterice este mai defavorizată din punct de vedere socio-economic. România se încadrează, ca infrastructură și nivel socio-economic, în grupul țărilor cu risc legat de modificările climatice.

Din punct de vedere fiziopatologic, puținele studii realizate sugerează că organismul uman are rezervele necesare adaptării la modificări climaterice lineare. În același timp însă, fenomenele extreme (valuri de căldură sau frig etc.) sunt însoțite de morbiditate și mortalitate ridicată în rândul persoanelor cu capacitate scăzută de adaptare: bătrâni, copii, bolnavi cronici.

Mortalitatea și morbiditatea se datorează unor dezechilibre ale mecanismelor de termoreglare ce induc tulburări ale homeostaziei hidroelectrolitice și acido-bazice:

- hipovolemie cu hipernatremie prin deshidratare în urma expunerii la temperaturi ridicate;
- hipovolemie cu hiponatremie prin diaree, secundar infecțiilor cu transmitere digestivă (atât inundațiile, cât și seceta limitând accesul la apă potabilă);
- acidoză, prin hipoxie, în șocul caloric etc.

Toate tulburările homeostaziei hidroelectrolitice și acido-bazice pot avea consecințe negative la nivelul sistemului nervos central, cunoașterea acestor fenomene fiind esențială atât pentru diagnosticul complicațiilor, cât, mai ales, pentru terapie, întrucât, intervențiile inadecvate pentru corectarea acestor dezechilibre pot genera leziuni neurologice ireversibile

Keywords

climate change, thermoregulation, hydroelectrolytic disturbances

The reaction of human organism in the context of global warming pathophysiology of thermoregulation; neurological pathophysiology caused by disorders of fluid and electrolyte balance

Recent worldwide evaluation of climate dynamics has demonstrated a 0,65°C increase in Earth surface mean temperature over the last 50 years (UN's Intergovernmental Committee for Climate Changes, 2007) and a further 1.1–6.4°C increase is predicted for the next 100 years. A significant impact of global warming on public health has been demonstrated, mainly due to extreme temperature variations (floods, excessive drought), air pollution, and changes in epidemiological features of infectious diseases.

Risks for human health are greater as the region affected by climate changes is more impaired socio-economically. Therefore, Romania is among the countries with risk related to climate changes.

From the pathophysiological perspective, the few studies conducted show that the human body is capable to adapt to linear climate changes. Still, extreme phenomena (heat or cold waves) yield high morbidity and mortality among persons with reduced adaptation ability such as elders, children and those suffering from chronic diseases.

Morbidity and mortality are subsequent to impairments of the thermal regulation mechanisms as the latter yield disturbances of the hydroelectrolytic and acid-base homeostasis:

- dehydration with hypovolemia and hyponatremia from exposure to high temperature;
- diarrhoea with hypovolemia and hyponatremia from foodborne infections (both floods and drought limit accessibility to potable/drinking water);
- hypoxia with acidosis in heat shock etc.

Since all disturbances of the hydroelectrolytic and acid-base homeostasis can lead to negative consequences for the central nervous system, knowledge of these phenomena is essential both for diagnosing complications and especially for therapy, as inadequate measures in order to correct these disturbances can lead to permanent neurological injuries.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a stabilit ca și temă pentru “Ziua Mondială a Sănătății” 2008: “Protejarea sănătății față de schimbările climaterice globale”. Dr. Margaret Chan, Director-General al OMS, afirma: “Deoarece sănătatea publică este văzută ca un aspect definitoriu pentru pace și securitate, aceasta trebuie să devină etalonul impactului schimbărilor climaterice. Cei care lucrează în domeniul sănătății sunt primii care se confruntă cu efectele schimbărilor climaterice. Cele mai vulnerabile populații sunt cele care trăiesc în țări unde sectorul de sănătate întâmpină deja dificultăți legate de prevenirea și controlul anumitor situații: diareea infecțioasă, malnutriția, utilizarea sigură a surselor de apă sau asigurarea unui suport sanitar adecvat în condiții de urgență”.

Emisiile gazelor de seră care determină modificările climaterice se întâlnesc în mod pre-

ponderent în orașele dezvoltate, fiind produse majoritar în sectoarele construcțiilor, transporturilor și agriculturii⁽¹⁾. Comitetul Interguvernamental al ONU pentru Schimbări Climaterice a emis o ipoteză, conform căreia, temperatura globală medie va crește, între anii 1990 și 2100, cu 1,1 - 6,4°C. Această creștere, asociată cu modificări în ciclul hidrologic, va avea un impact important asupra sănătății⁽²⁾, mai ales asupra copiilor din comunitățile sărace, comunități care, în realitate, au contribuit cel mai puțin la emisiile gazelor de seră⁽³⁾.

Schimbările climaterice globale sunt reprezentate de: modificări regionale ale climatului, valuri de căldură extremă, valuri de frig extrem, inundații, furtuni, uragane, secetă.(figura 1)

Valurile de căldură sunt definite prin temperaturi maxime zilnice cu 5°C mai ridicate decât temperaturile maxime “normale” (calculate pentru

SCHIMBĂRILE CLIMATERICE GLOBALE

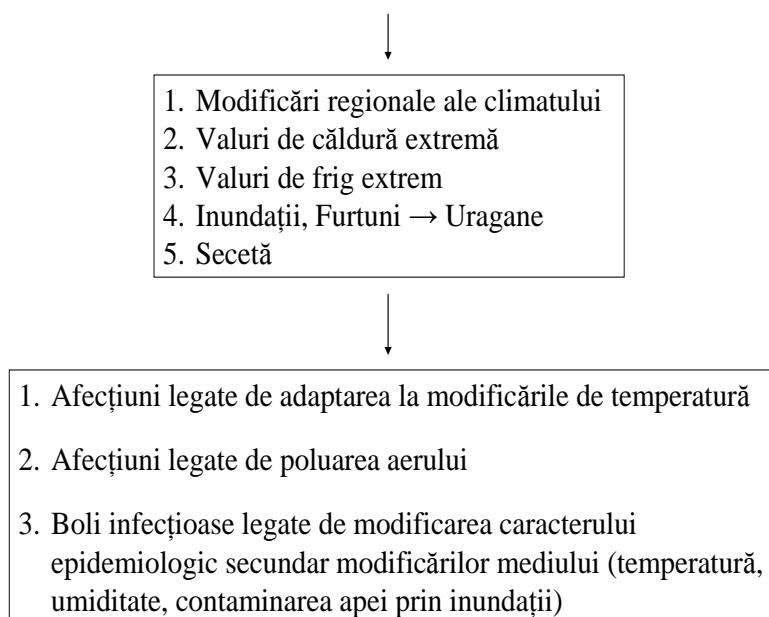


Figura 1

intervalul 1961-1990), înregistrate timp de cel puțin 5 zile consecutive ⁽⁴⁾. Cele mai multe decese apar în primele două zile de la debutul unui val de căldură ⁽⁵⁾, canicula fiind responsabilă de decompensarea unui bolnav cronic. De exemplu, hemoconcentrația secundară deshidratării reprezintă un factor de risc important pentru evenimente ischemice coronariene sau cerebrale ⁽⁶⁾.

Valurile de căldură extremă au apărut, în principal, la nivelul orașelor, datorită vegetației sărace, construcțiilor masive care împiedică evaporarea și schimburile curenților de aer ⁽⁴⁾, precum și datorită efectului de depozitare a căldurii din cauza emisiilor crescute de dioxid de carbon; s-a constatat că la nivel urban temperatura medie este cu 5 - 11°C mai mare decât la nivelul zonelor rurale înconjurătoare ^(7,8).

Tipul specific de precipitații a suferit schimbări zonale: astfel, regiuni aride și semiaride au devenit și mai uscate din cauza secetei, fenomen destul de frecvent începând cu anii 1970, în timp ce alte regiuni, situate la nivel de latitudini mijlocii-înalte, au devenit mai umede. Deși s-a semnalizat o reducere în cantitatea totală de precipitații, numărul episoadelor de precipitații extreme a crescut ⁽²⁾.

Consecințele schimbărilor climaterice globale sunt reprezentate de apariția afecțiunilor legate de poluarea aerului și de adaptarea la modificările de temperatură, de apariția bolilor infecțioase legate de modificările epidemiologice secundare modificărilor mediului (temperatură, umiditate,

contaminarea apei prin inundații), precum și de apariția malnutriției în mediile socio-economice precare, în care agricultura suferă consecințele dezastrelor meteorologice.

Adaptarea la temperaturile ambientale crescute se realizează, de obicei, într-un interval de timp de 7 - 10 zile, prin capacitatea de termoreglare a organismului ⁽⁹⁾; termoreglarea eficientă menține temperatura centrală a organismului între 36 și 38°C într-un mediu ambiental cu temperaturi foarte variate ⁽¹⁰⁾.

Mecanismele de reglare a temperaturii centrale a organismului

1. **Radiația** este un fenomen care poate permite scăderea temperaturii organismului atunci când temperatura mediului extern este mai scăzută decât aceea a mediului intern.
2. **Conducția** reprezintă transferul de căldură de la suprafața pielii direct către obiectele cu care aceasta se află în contact (strat de aer, solide, apă etc.), în condițiile în care acestea au temperatura mai scăzută.
3. **Convecția** reprezintă îndepărtarea stratului de aer cald din jurul corpului și înlocuirea acestuia cu un strat de aer mai rece, pentru a permite menținerea procesului de conducție. Acest fenomen se realizează prin mișcarea organismului sau prin curenți de aer.
4. **Evaporarea** (prin transpirație, perspirație)

este **mecanismul principal** de scădere a temperaturii interne. Evaporarea depinde de umiditatea atmosferică. O umiditate peste 75% face acest mecanism ineficient. La o temperatură ambientală mai mare de 35°C, evaporarea rămâne singurul mecanism posibil al termoreglării. Evaporarea depinde de buna funcționare a glandelor sudoripare și de hidratarea adecvată a organismului. O deshidratare de doar 1% poate altera disiparea căldurii de la nivelul organismului, fiecare procent de pierdere ponderală, rezultată în urma deshidratării, ducând la o creștere a temperaturii interne cu 0,1-0,3°C ⁽¹¹⁾.

Răspunsul fiziologic în urma expunerii la temperaturi ambientale ridicate este reprezentat de inhibarea centrului termogenezei (situat la nivelul hipotalamusului posterior) și stimularea centrului termolizei (situat la nivelul hipotalamusului anterior).

Efectele impulsurilor simpatice și parasimpatice provenite de la nivelul centrului termolizei sunt următoarele:

- a. vasodilatația periferică (cutanată) și vasoconstricția splanhnică, ce permit realizarea schimburilor de căldură cu mediul extern și menținerea unei temperaturi interne normale;
- b. stimularea colinergică a secreției glandelor sudoripare;
- c. scăderea activității metabolice a organismului (scade producția internă de căldură);
- d. inhibarea centrului motor primar de la nivelul hipotalamusului posterior pentru inhibarea fasciculațiilor musculare;
- e. adaptări comportamentale: asigurarea de lichide, căutarea unui loc cu temperatură mai scăzută etc. ⁽¹¹⁾

Sindroamele secundare expunerii la o temperatură ambientală crescută (> 35°C)

1. **Sincopa hipertermică** apare, de obicei, imediat după o activitate fizică susținută, secundar vasodilatației cutanate și deshidratării. Din punct de vedere clinic, se manifestă prin puls slab și tensiune arterială sistolică sub 100 mmHg.

2. **Crampele musculare hipertermice** sunt contracții musculare dureroase ale mușchilor abdominali și ai extremităților (cel mai intens solicițat) ce apar secundar depleției volemice și electrolitice, care durează aproximativ 1-3 minute și care se asociază cu o temperatură corporală normală sau ușor crescută.

3. **Epuizarea hipertermică** apare secundar deshidratării, tulburărilor electrolitice și modificărilor cardiovasculare, în urma unei activități fizice intense cu aport hidroelectrolitic inadecvat, efectuată într-un mediu cu temperatura ridicată, având ca mecanism patogenetic hiperventilația și alcaloza respiratorie. Din punct de vedere clinic, se caracterizează prin temperatură (măsurată intrarectal) mai mare de 37,8°C, puls accelerat, slăbiciune, cefalee, sete. În cazurile determinate de pierderi volemice apar anxietate, parestezii, fenomene de isterie, psihoze.

4. **Șocul hipertermic** reprezintă o agresiune celulară multisistemică (a sistemului nervos central, a aparatului cardiovascular, renal, hepatic și a sistemului coagulării), apărută secundar unei creșteri extreme și prelungite a temperaturii centrale a organismului (> 40°C), cu evoluție potențial letală. Clinic, se caracterizează prin alterarea conștienței, febră, absența transpirației, piele caldă, uscată, tensiune arterială crescută, inițial și scăzută, ulterior. Inițial, există alcaloză respiratorie prin hiperventilație, iar în final se instalează acidoza metabolică. 25% dintre pacienți prezintă simptome prodromale: amețeli, slăbiciune, greață, confuzie, tulburări comportamentale.

Apariția șocului hipertermic este determinată de depășirea capacității de adaptare (de termoliză) a organismului la agentul agresor (creșterea temperaturii ambientale) ⁽¹²⁾.

Factori favorizanți pentru apariția șocului hipertermic ⁽¹³⁾

1. *Vârstele extreme* - reprezentate de nou-născuți (prezintă o imaturitate a sistemului nervos central) și vârstnici (prezintă, de obicei, fenomene de ateroscleroză, cu afectarea osmoreceptorilor corticali și modificarea ulterioară a comportamentului de aport hidric)

2. *Obezitatea* - țesutul adipos este caracterizat prin vascularizație săracă (debit sanguin periferic scăzut) și conținut scăzut de apă, ceea ce duce la o conducție ineficientă, de aproximativ 1/3 față de aceea care se realizează la nivelul altor tipuri de țesuturi.

3. *Deshidratarea* - care apare prin aport hidric inadecvat, diaree, BPOC acutizat, infecții severe, duce la scăderea volumului sanguin periferic și a evaporării.

4. *Bolile cardiovasculare* - în cazul acestora este necesară creșterea debitului cardiac, prin tahicardie, pentru adaptarea la vasodilatația periferică. La pacienții cu aritmii, ischemie, insuficiență cardiacă

acest mecanism adaptativ nu poate funcționa fără apariția complicațiilor.

5. *Alcoolul* - prin inhibiția sistemului nervos central, cu inhibarea consecutivă a eliberării de hormon antidiuretic și deshidratare.

6. *Medicamentele* - de tip diuretice, care produc deshidratare și scăderea debitului cardiac, sau de tip *beta*-blocante adrenergice, care scad debitul sanguin periferic și capacitatea de transpirație.

7. *Efortul fizic* - prin contracțiile musculare, crește producția internă de căldură. În timpul unui efort fizic intens temperatura internă poate crește până la 42°C.

8. *Drogurile* - tip Heroină, Cocaină, Amfetamine - afectează funcția endorfinelor endogene și a ACTH, implicate în termoreglare și cresc activitatea musculară, deci, cresc producția internă de căldură.

9. *Afecțiunile cutanate* - de tip sclerodermie, eczemă, psoriazis, arsuri - afectează funcția glandelor sudoripare, cu scăderea perspirației. Eritemul solar duce la obstrucția ductelor glandelor sudoripare prin resturi keratozice, cu scăderea consecutivă a perspirației.

Agresiunea celulară multisistemică ce caracterizează șocul hipertermic poate duce la moarte celulară prin ischemie și necroză sau prin apoptoză celulară.

În cazul hipertermiei, ischemia și necrozele celulare sunt cauzate de:

- hipovolemia secundară deshidratării și vasodilatației periferice;
- vasoconstricția splanhnică (în șocul hipertermic se poate pierde până la 80% din debitul central);
- stimularea hipovolemică a sistemului renină – angiotensină – aldosteron (angiotensina accentuează vasoconstricția splanhnică);
- hipercoagulabilitate, datorită activării directe a trombocitelor (secundar activării cascadei inflamației sau hemoconcentrației).

Ischemia și necroza celulară sunt responsabile, la rândul lor, de creșterea permeabilității intestinale și de translocarea endotoxinelor bacteriene care ajung în circulația portală. La nivel hepatic, secundar ischemiei celulare, scade funcția sistemului reticulo-endotelial și inactivarea endotoxinelor respective, cu apariția endotoxinemiei circulatorii și activarea cascadei inflamației.

Funcția renală este și ea afectată în contextul ischemiei și necrozelor celulare, cu apariția insuficienței renale acute și a tulburărilor hidro-

electrolitice și acido-bazice.

Alte consecințe ale ischemiei celulare sunt: tulburările de ritm și de conducere, acidoza metabolică, tulburările neurologice (convulsii, afectarea stării de conștiență) și rabdomioliza.

Secundar endotoxinemiei, rabdomiolizei și necrozelor celulare se activează cascada inflamației, în evoluția șocului hipertermic apărând, astfel, elemente comune cu șocul septic. Eliberarea de mediatori ai inflamației (NO, TNF α , IL1) agravează șocul prin accentuarea vasodilatației periferice. Mediatorii inflamației activează trombocitele. Hipercoagulabilitatea (agravată de hemoconcentrație) este responsabilă de apariția trombozelor în diferite teritorii vasculare. Astfel, secundar inflamației și hipercoagulabilității sistemice, poate apărea o coagulopatie de consum, caracterizată prin hiperfibrinoliză și hemoragii (hemoragii digestive, hemoptizii, purpură), în cadrul sindromului de coagulare intravasculară diseminată.

În mod fiziologic, secundar expunerii la temperaturi ridicate, **activitatea mitocondrială scade** cu scopul de a reduce producția internă de căldură (depleție energetică). În urma acestei depleții energetice, se observă însă afectarea sintezelor proteice (scăderea sintezei și sinteza de proteine cu defecte conformaționale), creșterea producției de specii reactive de oxigen (stres oxidativ) și creșterea riscului inducerii apoptozei (hiperpermeabilizarea membranei mitocondriale, cu eliberare de factori mitocondriali proapoptotici).

Expunerea la temperaturi ambientale crescute stimulează sinteza celulară de proteine de stres caloric – HSP (*heat shock proteins*). Acestea sunt chaperonine cu rol în adaptarea celulelor la stres⁽¹⁴⁾.

Rolul benefic al HSP este exercitat pe multiple planuri:

- HSP contribuie la sinteza de structuri proteice normal conformate (asigură respectarea structurii tridimensionale) și previn agregarea proteinelor celulare; pentru ca proteinele celulare să-și exercite funcția, acestea trebuie să-și mențină structura tridimensională (alterarea acesteia determină agregarea proteinelor; disfuncții celulare și moarte celulară);
- HSP pot interveni în adaptarea la stres prin scăderea producției de mediatori ai inflamației, scăderea formării speciilor reactive de oxigen și prin prevenirea apoptozei;
- HSP, eliberate în spațiul extracelular, pot preveni agregarea trombocitară⁽¹⁵⁾.

Șocul hipertermic ireversibil este caracterizat prin alterarea sintezei HSP, cu afectarea stabilității proteice și stres oxidativ, urmate de afectarea structurilor celulare, a sistemelor enzimaticice celulare și apoptoză celulară ⁽¹⁵⁾.

Investigațiile de laborator și cele para-clinice sunt utile pentru a evidenția implicarea pluriorganică și evaluarea prognosticului în cadrul șocului hipertermic:

- Hemograma evidențiază hemoconcentrație, cu hematocrit crescut și leucocitoză (martor al activării inflamației);
- Transaminazele sunt întotdeauna crescute (datorită citolizei hepatice); dacă valoarea transaminazelor este normală, diagnosticul de șoc hipertermic trebuie reconsiderat;
- Timpul de protrombină, aPTT, antitrombina III, fibrinogenul seric, produșii de degradare a fibrinei, D-dimerii, numărul de trombocite reprezintă teste utile pentru diagnosticarea unui posibil sindrom de coagulare diseminată intravasculară;
- Ionograma (hipo/hiper-natremie, hiperpotasemie secundară acidozei, rabdomiolizei sau insuficienței renale); determinarea presiunilor parțiale ale gazelor sanguine, evaluarea status-ului acido-bazic (raportul lactat/piruvat), măsurarea creatininei și ureei plasmaticice sunt necesare pentru evaluarea dezechilibrelor hidro-electrolitice, detresei respiratorii sau insuficienței renale;
- Hipoglicemia poate fi determinată de utilizarea crescută a glucozei și de inhibiția gluconeogenezei hepatice;
- Creatinfosfokinaza (CK-MB) poate avea niveluri plasmaticice crescute, în cazul producerii rabdomiolizei;
- Proteinuria, hematuria, mioglobinuria evidențiază insuficiența renală acută sau rabdomioliza;
- Radiografia pulmonară este utilă în detresa respiratorie;
- Computer-tomografia cerebrală este utilă pentru diagnosticul diferențial, la pacienții cu simptomatologie care sugerează afectarea sistemului nervos central.

În final, considerăm utilă sublinierea faptului că modificările concentrației electroliților sanguini (sodiu, potasiu) pot determina apariția de tulburări neurologice.

În cadrul șocului hipertermic, variațiile ionului de sodiu sunt, cel mai frecvent, de tip **hipona-**

tremie (concentrația Na seric sub 135 mEq/l), dar simptomatologia apare la o scădere a natremiei sub 125 mEq/l. Tulburările neurologice apar secundar edemului celulelor neuronale prin transferul apei extracelulare la nivel intracelular (datorită forțelor Frank-Starling) și sunt reprezentate de greață, iritabilitate, astenie, crampe musculare, convulsii, halucinații sau comă.

Cea mai severă complicație a hiponatremiei este edemul cerebral cu hernierea transtentorială a structurilor cerebrale și compresia trunchiului cerebral, ducând în final la stop respirator și deces. În urma terapiei intempestive pentru corectarea hiponatremiei, la pacienții cu șoc hipertermic și hipoxie apare riscul dezvoltării sindromului de demielinizare osmotică (demielinizarea structurilor cerebrale, mai ales pontine), manifestat prin tetraplegie flască, dizartrie, disfagie ⁽¹⁶⁾.

Variațiile concentrației sanguine a ionului de potasiu în cadrul șocului hipertermic sunt de tip **hiperpotasemie** (concentrația K⁺ seric peste 5,5 mEq/l) cauzată de acidoză, rabdomioliză și insuficiența renală. Creșterea concentrației potasiului extracelular determină depolarizarea membranelor, cu deschiderea canalelor de sodiu-voltaj dependente. Datorită prezenței extracelulare a unei concentrații crescute de potasiu, deschiderea canalelor de sodiu nu va induce generarea unui potențial de acțiune. În timp, apare inactivarea acestor canale și creșterea pragului de generare a potențialului de acțiune. Simptomatologia este de tip neuromuscular (slăbiciune musculară, paralizie flască) și cardiac (aritmii nodale și ventriculare, fibrilație ventriculară până la asistolie, alungirea intervalului QT și unde T înalte, simetrice pe ECG).

În concluzie, deși capacitatea de adaptare a organismului uman la modificările ambientale este crescută, prezența unor factori favorizanți poate determina apariția unui sindrom hipertermic, cu tablou clinic și paraclinic nespecific, ridicând numeroase probleme de diagnostic diferențial. Datorită evoluției potențial severe (letală), este importantă identificarea acestui tip de agent etiologic ce se asociază frecvent cu alte afecțiuni (infecții, deshidratare) care cresc riscul de progresie spre o stare de șoc.

Referințe bibliografice

1. Campbell-Lendrum D, Corvalan C: Climate Change and Developing-Country Cities: Implications For Environmental Health and Equity. J Urban Health 2007; 84 (Suppl 3): 109-117
2. McMichael A, Campbell-Lendrum DH, Kovats RS,

- Edwards S, Wilkinson P, Wilson T et al:** Climate change. In: Ezzati M, Lopez A, Rodgers A, Murray C (eds). *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease due to Selected Major Risk Factors*. World Health Organization, Geneva, 2004: 1543–1649
3. **Patz JA, Campbell-Lendrum D, Holloway T, Foley JA:** Impact of regional climate change on human health. *Nature* 2005; 438: 310-317
 4. **Frich P, Alexander LV, Della-Marta P, Gleason B, Haylock M, Klein Tank AMG, Peterson T:** Observed coherent changes in climatic extremes during the second half of the twentieth century. *Climate Research* 2002; 19: 193-212
 5. **MacFarlane A, Waller RE:** Short term increases in mortality during heat waves. *Nature* 1976; 264: 434-436
 6. **Keatinge WR, Coleshaw SRK, Easton JC, Cotter F, Mattock MB, Chelliah R:** Increased platelet and red cell count, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis. *Am J Med* 1986; 81: 795-800
 7. **Aniello C, Morgan K, Busbey A, Newland L:** Mapping micro-urban heat islands using Landsat TM and a GIS. *Comput Geosci* 1995; 21: 965-969
 8. **Frumkin H:** Urban sprawl and public health. *Public Health Rep* 2002;117: 201-217
 9. **Tek D, Olshaker JS:** Heat illness. *Emerg Med Clin North Am* 1992; 10: 299-310
 10. **Knochel JP:** Heat stroke and heat stress disorders. *Dis Mon* 1989; 35: 301-377
 11. **Walker JS, Hogan DE:** Heat Emergencies. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds) *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide 6th Edition*, McGraw-Hill Inc., New York, 2004: 1183-1190
 12. **Bowers RC, Anderson TK:** Disorders Due to Physical & Environmental Agents. In: Stone CK, Humphries RL (eds). *Current Diagnosis & Treatment Emergency Medicine 6th Edition*, McGraw-Hill Inc., New York, 2008
 13. **Yaqub B, Al Deeb S:** Heat strokes: etiopathogenesis, neurological characteristics, treatment and outcome. *J Neurol Sci* 1998; 156: 144-151
 14. **Franklin TB et al:** The role of heat shock proteins Hsp70 and Hsp27 in cellular protection of the central nervous system. *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 379-392
 15. **Lee WC et al:** Heat shock protein 72 overexpression protects against hyperthermia, circulatory shock, and cerebral ischemia during heatstroke. *J Appl Physiol* 2006; 100: 2073-82
 16. **Moritz ML, Ayus M:** The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2486–2491