



UPPSALA
UNIVERSITET

Kalla fakta om hypotermi

Fysiologi och överlevnad under kyliga förhållanden



Henrik Toresson

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2013
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Hypotermi definieras som en sänkning av kroppens kärntemperatur till under 35°C. Detta tillstånd försämrar både kognitiva förmågor så som reaktionstid och minne samt motoriska förmågor så som fingerfärdighet och styrka. Med tiden kan nedkylningen även leda till döden. Hur stor risken för hypotermi är beror på flera individuella faktorer så som mängd underhudsfett och muskler samt huruvida man acklimatiserat sig till kyla eller inte. För att undvika hypotermi kan kroppen producera värme genom huttring eller icke-muskulär termogenes samt bevara värmen som redan finns genom vasokonstriktion. Den icke-muskulära termogenesen behandlas extra ingående då det sker mycket forskning på detta område idag. För att beräkna den förväntade överlevnadstiden vid olika vattentemperaturer där risk för hypotermi föreligger har ett antal modeller baserade på matematiska beräkningar och verkliga nödsituationer tagits fram. Denna rapport kommer ta upp alla ovanstående punkter i detalj för att sprida kunskap som en dag kan rädda liv.

Inledning

Vi människor är jämnvarma djur som behöver en inre kroppstemperatur på cirka 37°C. I kalla miljöer där kroppens värmeförluster överstiger värmeproduktionen kommer denna temperatur att sjunka. Hur snabbt denna nedkylning sker påverkas av både individuella och yttre faktorer. Exempel på individuella faktorer är ålder och kön medan lufttemperatur och vindhastighet är exempel på yttre faktorer (Turk 2010). Hypotermi, även kallad allmän nedkylning, definieras som en sänkning av kroppens kärntemperatur till under 35°C. Detta tillstånd gör att man får svårt att tänka och arbeta och kan med tiden leda till döden. Kyla kan även medföra köldskador på huden då cellerna fryser sönder och vävnader förstörs (Lloyd 1996). Denna uppsats kommer dock endast fokusera på hypotermi.

I huden finns fria nervändar som fungerar som termoreceptorer. Dessa kan registrera både temperaturförändringar och till stor del även den faktiska temperaturen. Det finns både värmereceptorer och köldreceptorer som registrerar värme respektive kyla. Vissa receptorer registrerar hudens temperatur, T_{sk} (eng. skin temperature), medan andra registrerar kroppens kärntemperatur, T_c (eng. core temperature). Vid nedkylning skickas signaler från dessa receptorer till hypotalamus, vilket är det område i hjärnan som fungerar som kroppens termostat (Mahmood & Zweifler 2007). Genom att påverka vilka hormoner som ska frisättas kan hypotalamus styra kroppens temperaturreglering. Vid kyla frisätts främst stresshormonerna epinefrin och norepinefrin (Turk 2010). Dessa tillhör en kemisk grupp som kallas katekolaminer. I många av kroppens vävnader finns sedan adrenerga receptorer, det vill säga G protein-kopplade receptorer som binder till katekolaminer. Många av de reaktioner som sker vid kyla, så som huttring, startar då adrenerga receptorer aktiveras (Stocks *et al.* 2004).

Då kroppen utsätts för kyla förflyttas stora delar av blodvolymen från extremiteterna till bålen i en process som kallas vasokonstriktion. Detta skyddar de vitala organen i bålen från nedkylning men får till följd att händer och fötter kyls ner snabbare (Stocks *et al.* 2004). Den

ökade vätskemängden i bålen gör även att urinproduktionen ökar (Stocks *et al.* 2004). Kroppen kan öka värmeproduktionen genom huttring och icke-muskulär termogenes. Vid huttring (eng. shivering) sker flera ofrivilliga kontraktioner i skelettmusklerna i snabb följd så att värme genereras (Tiku *et al.* 1999).

Hur icke-muskulär termogenes, NST (eng. non-shivering thermogenesis) går till hos fullvuxna människor har länge varit en gåta. Hos spädbarn sker NST i den så kallade bruna fettvävnaden, BAT (eng. brown adipose tissue) och aktiveras av norepinefrin (Cannon & Nedergaard 2004). BAT finns hos alla däggdjur och får sin färg på grund av det höga innehållet av mitokondrier. Dessa mitokondrier innehåller proteinet UCP1 (uncoupling protein 1), även kallat termogenin, i sina inre membran. Detta protein frikopplar elektrontransportkedjan så att de protoner som rör sig över mitokondriemembranet längs med gradienten genererar värme istället för ATP. I celler som saknar UCP1 avstannar glykolysen och citronsyracykeln då storleken på protongradienten över mitokondriernas membran uppnått ett visst gränsvärde. Men då mitokondrierna är frikopplade kan metabolismen fortsätta obehindrat och dessa biokemiska reaktioner genererar också värme. Detta är ett effektivare sätt att alstra värme än att först bilda ATP och sedan använda detta som bränsle för att huttra. BAT finns främst hos däggdjur som går i dvala samt hos små däggdjur (Cannon & Nedergaard 2004). Då mängden BAT hos fullvuxna människor tidigare ansetts försumbar har det länge varit oklart hur vår NST fungerar (Lesná *et al.* 1999). Bittel (1987) visade att T_c och metabolisk hastighet, mätt som syrgasförbrukning, hos köldacklimatiserade försökspersoner hade samma värden som innan tillvänjningen till kyla. Dock var de köldacklimatiserade personernas respons att huttra kraftigt reducerad. Detta indikerade att huttringen hade ersatts av någon annan energikrävande process som genererade värme. Senare studier har visat att den ökade värmeproduktionen hos köldacklimatiserade personer beror på ökad NST och att denna sker i både brunt fett samt genom frikoppling av den så kallade sercapumpen i skelettmuskulaturen (Sahoo *et al.* 2013). Det har också visat sig att UCP1-positiva adipocyter kan bilda fler mitokondrier innehållande UCP1 så att det bildas brunt fett i områden med vit fettvävnad (Boström *et al.* 2012). Således är NST hos människan beroende av både skelettmuskulaturen och den bruna fettvävnaden.

Om kroppens värmebevarande och värmeproducerande reaktioner är otillräckliga sjunker T_c vilket resulterar i försämrade kognitiva och motoriska förmågor. Då hjärnans temperatur sjunker färdas aktionspotentialerna långsammare och det tar längre tid för neurotransmittorer att frisättas (Hoffman 2001). Följden är att till exempel uppmärksamhet, reaktionstid och minne försämras (Hoffman 2001). Aktionspotentialerna går även långsammare i musklerna, vilket är en av anledningarna till att styrka och snabbhet avtar då kroppen blir nedkyld (Mäkinen 2007). Även fingrarna påverkas av kylan på så sätt att deras känslighet och fingerfärdighet avtar (Morton & Provins 1960).

Hur utsatt man är för hypotermi påverkas bland annat av mängden underhudsfett och muskler då dessa kan ge isolering mot omgivningen (Noakes 2000). Även kön påverkar då man sett att T_c generellt sjunker snabbare hos kvinnor än hos män (Lemire *et al.* 2009). Acklimatisering är också en faktor som påverkar hur väl man tål kyla. Genom att upprepade gånger utsätts för låga temperaturer reduceras hudens känslighet så kylan upplevs mindre intensivt och

vasokonstriktionen försvagas så risken för köldskador minskar (Mäkinen 2007). Acklimatisering till kyla kan även göra att värmeproduktionen genom NST stiger samt att mängden underhudsfett ökar (Bittel 1992).

Hur länge man kan överleva i kallt vatten beror bland annat på vattentemperatur och mängd underhudsfett. I vattentemperaturer precis över fryspunkten kan en människa med genomsnittlig mängd underhudsfett överleva ungefär en timme (Stocks *et al.* 2004). Detta gäller förutsatt att ansiktet kan hållas ovanför vattenytan, något som försvåras av det kalla vattnet som gör musklerna stela så simning försvåras samtidigt som hyperventilering ökar risken att andas in vatten (Noakes 2000). Huruvida man rör sig eller är stilla har också stor betydelse för hur länge man kan överleva i kallt vatten (Wallingford *et al.* 2000).

Tabell 1. Viktiga förkortningar

T_c	Kroppens kärntemperatur (eng. core temperature)
T_{sk}	Hudens temperatur (eng. skin temperature)
NST	Icke-muskulär termogenes (eng. non-shivering thermogenesis)

Syftet med denna rapport är att beskriva kylans påverkan på kroppen och vilka individuella faktorer som påverkar risken för hypotermi. Beräknad överlevnadstid i kallt vatten behandlas också.

Frågeställningar:

- Vilka fysiologiska reaktioner sker vid kyla då kroppen motverkar nedkylning?
- Vilka effekter har kyla på kognition och motorik?
- Hur ser symtomen ut vid olika kroppstemperaturer då kroppen kyls ner?
- Vilka individuella faktorer påverkar risken för hypotermi?
- Hur länge kan man överleva kylan vid olika vattentemperaturer?

Fysiologiska reaktioner då kroppen registrerar och motverkar nedkylning

För att bibehålla en kroppstemperatur på 37°C trots en mycket kallare omgivning kan kroppen minska värmeförlusten samt öka värmeproduktionen. Värmeförlusten minskas av vasokonstriktion med en förändrad vätskebalans som följd. Värmeproduktionen ökar genom huttring och icke-muskulär termogenes som i sin tur medför en ökad metabolism. Man kan även själv aktivt öka värmeproduktionen genom att ägna sig åt ansträngande fysisk aktivitet.

Vasokonstriktion

Det första som händer när man utsätts för kyla är att T_{sk} sjunker. Då stryps blodtillförseln till extremiteterna och blodet ansamlas istället i bålen. Detta fenomen kallas vasokonstriktion och utan detta skulle blodet hela tiden kylas av i armar och ben för att sedan gå tillbaka in i bålen och orsaka en snabb sänkning av T_c . Vasokonstriktion medför alltså att T_c sjunker långsammare så att de vitala organen i bålen skyddas. En bieffekt är dock att den minskade cirkulationen gör att T_{sk} sjunker snabbare och man börjar frysa om händer och fötter (Stocks

et al. 2004). Huvudets blodcirkulation påverkas minimalt av kyla så att vasokonstriktionen i huvudet kan anses vara försumbar. Detta förklaras med att hjärnan hela tiden måste ha en jämn tillförsel av värme och glukos vilket leder till att värmeförlusten genom huvudet är väldigt stor (Froese & Burton 1957).

Förändrad vätskebalans

Då vätskemängden i bålen ökar till följd av vasokonstriktion ökar även produktionen av urin. Baroreceptorer i bålen känner av det ökade vätsketrycket och inhiberar då utsöndringen av vasopressin (Stocks *et al.* 2004). Vasopressin, även kallat antidiuretiskt hormon (ADH), kan binda till membranreceptorer på njurens samlingsrör. Detta aktiverar cykliskt AMP som i sin tur gör att vesiklar innehållande aquaporiner fuserar med membranet mot samlingsrörets lumen. Därmed kan primärurinen reabsorberas. Då vasopressin inhiberas ökar mängden sekundärurin (Valenti *et al.* 2005).

Då perifera kapillärer trycks ihop vid vasokonstriktion ökar trycket i dessa. Det ökade blodtrycket medför att blodplasma trycks ut från blodkärlen och hamnar i interstitium, det vill säga utrymmet mellan kroppens celler. Ökad urinproduktion i kombination med förflyttning av blodplasma till interstitium medför att blodets viskositet ökar hos nedkylda personer. Då personen värms upp återgår viskositeten till stor del till ursprungsläget då blodplasman åter kommer in i kapillärerna (Vogelaere *et al.* 1992).

Huttring

Huttring startar då T_{sk} sjunker. Huttring är ofrivilliga kontraktioner av skelettmuskulerna vars syfte är att producera värme. Om värmeproduktionen inte är tillräcklig kommer T_c sjunka vilket stimulerar utsöndringen av fler katekolaminer så att huttringen intensifieras. Ju mer T_c sjunker, desto kraftigare blir därför huttringen. Då huttringen kräver energi ökar den metaboliska hastigheten. Eftersom metabolismen kräver syre brukar syreförbrukningen fungera som ett mått på denna hastighet (Lesná *et al.* 1999). Vid intensiv huttring kan den metaboliska hastigheten vara 5-6 gånger högre än vid vila. Eftersom det krävs så mycket energi är kroppens förmåga att upprätthålla tillräckligt högt blodsocker en viktig begränsning för hur länge huttringen kan pågå (Stocks *et al.* 2004). Forskning tyder på att huttringen i början drivs av kolhydratmetabolism medan fettmetabolismen ökar i takt med att musklernas glykogenreserver tar slut. Detta gäller särskilt om man är nedkyld under flera timmar och inte har möjlighet att äta något (Tikusis *et al.* 1999). Den ökade muskelaktiviteten medför dock vissa nackdelar. För att musklerna ska kunna kontrahera och förbruka energi krävs det att de hela tiden får nytt blod. Den ökade blodcirkulationen i extremiteterna som detta innebär medför alltså att den värmeisolerande effekten av vasokonstriktion minskar. Huttring ökar därför både värmeproduktionen och värmeförlusten. Effekten på T_c är således beroende av vilken av dessa två faktorer som dominerar (Golden & Tipton 1987).

Icke-muskulär termogenes

Icke-muskulär termogenes är en värmeproducerande process som inte involverar huttring. Idag pågår mycket forskning på detta område vilket framgår av avsnittet ”Icke-muskulär termogenes” (se sida 5) där denna typ av värmeproduktion behandlas extra ingående.

Ökad metabolism

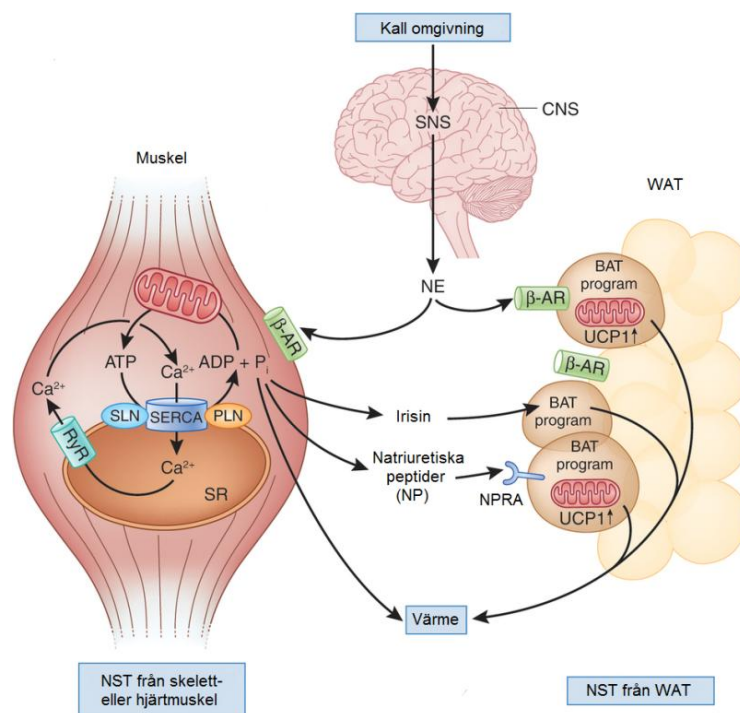
Som nämnts tidigare utsöndras katekolaminer vid kyla som aktiverar adrenerga receptorer med förhöjd metabolism som följd. Det är då främst värmeproduktion genom huttring och icke-muskulär termogenes som kräver extra mycket syre och energi. Bukspottkörteln stimuleras därför att utsöndra glukagon. Detta främjar glykogenolys där glykogen i lever och muskler bryts ner till glukos samt glukoneogenes där aminosyror och pyruvat omvandlas till glukos. Detta gör att blodsockret stiger initialt hos personer som utsätts för kyla. Ökad nedbrytning av fett sker även i form av ökad lipolys (Stocks *et al.* 2004).

Ökad fysisk aktivitet

Då vi rör på oss kan kroppen liknas vid en värmeproducerande ugn. Anledningen är att musklerna har ganska låg verkningsgrad. Av all den kemiska energi som omsätts i musklerna utnyttjas bara 25 % till att uträtta mekaniskt arbete. De övriga 75 % avges i form av värme. Ju intensivare musklerna jobbar desto mer värme genereras (Noakes 2000).

Icke-muskulär termogenes

Ny forskning har visat att NST hos vuxna människor kan ske i både BAT och i skelettmusklerna (figur 1). Då man utsätts för kyla stimuleras sympatiska nervsystemet (SNS) inom det centrala nervsystemet (CNS) att utsöndra norepinefrin (NE) som genom en serie reaktioner medför ökad värmeproduktion (Kozak & Young 2012).

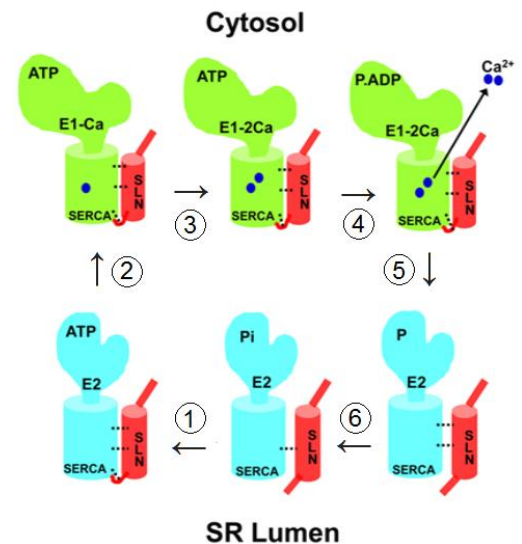


Figur 1. Icke-muskulär termogenes med muskler och brunt fett. Figuren är omritad från Kozak & Young (2012).

NST via skelettmuskulatur

Idag pågår forskning för att utröna exakt hur NST i skelettmusklerna går till och det finns några olika hypoteser. Frikoppling av elektrontransportkedjan i skelettmusklernas mitokondriemembran är en hypotes som har lagts fram (Wijers *et al.* 2008). En nyare hypotes

som idag är mer accepterad är att muskelcellernas sarcoplasmatiska reticulum (SR) bär största ansvaret (Bal *et al.* 2012). Då en skelettmuskel vilar lagras kalciumjoner i SR. För att kontraktion ska ske lämnar Ca^{2+} -jonerna SR genom kalciumkanaler som kallas ryanodinreceptorer (RyR). Detta möjliggör myosinets bindning till aktinet. Vid muskelavslappning transporteras Ca^{2+} tillbaka in i SR via SERCA (eng. sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Calcium-ATPase). Sercapumpen drivs av ATP och dess aktivitet kontrolleras av regulatorerna sarcolipin (SLN) och fosfolamban (PLN) (Kozak & Young 2012). PLN binder främst till hjärtmuskulernas sercapumpar medan SERCA i skelettmuskler främst kontrolleras av SLN. Sahoo *et al.* (2013) visade att T_c inte påverkas av PLN men att avsaknad av SLN ökar risken för hypotermi. Att SLN spelar en nyckelroll för T_c och termogenesen har också visats av Bal *et al.* (2012). Studier på möss indikerar att värmeproduktionen ökar då Ca^{2+} -joner läcker ut genom RyR samtidigt som SLN frikopplar SERCA. Det är möjligt att även människans NST fungerar på samma sätt. Mekanismen bakom detta framgår av figur 2. Då SERCA befinner sig i E2-läget (eng. E2 state), det vill säga då den ej binder kalcium, fäster ATP och SLN till denna (steg 1 i figuren). På SERCA finns två platser dit Ca^{2+} kan binda, plats I och II. Första kalciumjonen binder till plats I och SERCA sägs då befinna sig i E1-läge (eng. E1 state) (steg 2). Först när plats I är upptagen kan nästa kalciumjon binda till plats II (steg 3). När plats I och II är upptagna kan ATP hydrolyseras till ADP. I vanliga fall medför detta att Ca^{2+} pumpas in i lumen av SR, men i närvaro av SLN blockeras denna väg och istället pumpas kalciumjonerna tillbaka ut i cytosolen (steg 4). Då SERCA åter befinner sig i E2-läget minskar SLN:s affinitet till SERCA tillfälligt (steg 5 och 6) tills ATP binder och cykeln börjar om. SLN inhiberar alltså inpumpningen av Ca^{2+} utan att påverka hastigheten med vilken ATP hydrolyseras. Då omvandlingen av ATP till ADP är exergonisk frigörs energi i form av värme (Sahoo *et al.* 2013).

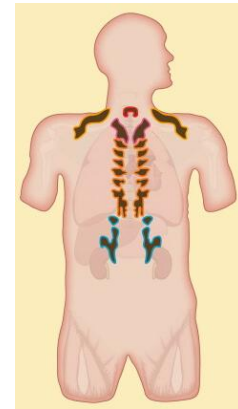


Figur 2. Schematisk framställning av hur SLN frikopplar SERCA. E2-läget markeras av blå färg och E1 av grön. Interaktion mellan SLN och SERCA ses som prickade bindningar. Figuren är omritad från Sahoo *et al.* (2013).

NST via brunt fett

Den nya forskningen som rör brunt fett handlar om ett fenomen som på engelska kallas ”browning”. Detta innebär att UCP1-positiva adipocyter, det vill säga fettceller som kan omvandlas till BAT, på ett eller annat sätt stimuleras att bilda fler mitokondrier innehållande UCP1 så att det bildas brunt fett i områden med vit fettvävnad, WAT (eng. white adipose tissue) (Boström *et al.* 2012). Med ny teknik, så som scanningar med PET-CT, har man sett att vi människor har mer BAT än vad som tidigare var känt och att mängden UCP1-positiva adipocyter kan ha en väsentlig roll i vår NST (Enerbäck 2010). BAT är lokaliserat i kroppskärnan som synes i figur 3 på nästa sida.

Då NE binder till adrenerga receptorer av β -typ (β -AR) på WAT bildas UCP1 med ökad NST som följd (Kopecký *et al.* 1990). Vid fysisk aktivitet och huttring stimulerar PGC1- α i skelettmuskulaturen en ökad produktion av FNDC5. PGC1- α är en transkriptionell medaktivator (eng. coactivator) och interagerar således med transkriptionsfaktorer för att öka ett genuttryck. FNDC5 är ett membranprotein som kan klyvas och klyvningsprodukten kallas irisin. Irisin är ett hormon som lämnar skelettmuskulaturen och transporteras med blodet till WAT där det stimulerar de UCP1-positiva adipocyterna att bilda BAT. Hur WAT kan reagera på irisin är okänt då ingen receptor för detta hormon än så länge har hittats (Boström *et al.* 2012).



Figur 3. Bruna områden visar lokaliseringen av BAT hos en vuxen människa. Figuren är omritad från Enerbäck (2010).

Hjärtmuskulaturen kan frisätta hormoner som kallas natriuretiska peptider (NP). Dessa kan sedan binda till NP-receptorer (NPR) som delas in i NPRA, NPRB och NPRC, varav mängden NPRA och NPRC har visat sig påverkas av aklimatisering till kyla. Då NPRA som sitter på WAT aktiveras ökar transkriptionen av *UCP1*-gener och därmed bildas mer BAT. Dessutom ökar lipolysen så att mer bränsle till NST blir tillgänglig. NPRC binder till NP och avlägsnar dessa från blodomloppet. Möss som aklimatiserats till kyla har fler cirkulerande NP i blodomloppet och ökar även kvoten NPRA/NPRC vilket leder till ökat produktion av BAT och ökad NST. Då vi människor har NP och NPR på samma sätt bör detta även vara applicerbart på vår NST (Bordicchia *et al.* 2012).

NST och fetma

En fråga som alltid dyker upp i samband med NST är huruvida detta fenomen kan användas för att bota fetma då ökad värmeproduktion och energiförbrukning tycks vara ett enkelt sätt att gå ner i vikt. Knockoutmöss utan SLN som inte kan generera värme genom frikoppling av SERCA är extra benägna att gå upp i vikt (Bal *et al.* 2012). Då man injicerat överviktiga möss med irisin har de gått ner i vikt på grund av ökad NST. Försöket var kortvarigt så man vet inte om långvarig behandling skulle ge några komplikationer. Man vet inte heller hur människor skulle svara på en sådan behandling (Boström *et al.* 2012). Möss som injicerats med NP ökade sin metabolism, mätt som syrgasförbrukning, så även detta är ett möjligt botemedel mot fetma (Bordicchia *et al.* 2012).

Kylans effekter på kognition och motorik

Kyla kan ha stark påverkan på människans kognitiva, det vill säga mentala, kapacitet. Processer som påverkas är bland annat uppmärksamhet, reaktionstid och minne. Även motoriska egenskaper så som taktill känslighet, fingerfärdighet, styrka och snabbhet påverkas negativt av kylan.

Kylans påverkan på hjärnan

Som nämnts tidigare ökar blodets viskositet hos nedkylda personer. Det mer trögflytande blodet rör sig långsammare genom hjärnans blodkärl så att det cerebrala blodflödet minskar. Det kalla blodet kyler också ner hjärnan, vilket medför att hjärncellernas metabolism avtar. Kylan gör även att aktionspotentialer färdas långsammare utmed axonerna. Dessutom går informationsöverföringen i synapserna långsammare då utsöndring av neurotransmittorer tar längre tid. Alla dessa effekter påverkar kognitionen på ett negativt sätt (Hoffman 2001).

Distraction kontra ökad vakenhet

Forskning som studerat kylans påverkan på människors kognitiva prestationsförmåga har visat på stor inkonsekvens. Då försökspersonerna bara har blivit måttligt nedkylda har de ibland presterat sämre än kontrollgruppen och ibland bättre. För att förklara detta finns två teorier, den ena handlar om distraction medan den andra handlar om vakenhet. Den första teorin menar att obehaget som kylan medför är distraherande för försökspersonen så att uppmärksamhet tas från uppgiften och att personen då presterar sämre (Enander 1987). Teorin som behandlar vakenhet menar att måttlig kyla leder till ökad vakenhet och därmed bättre prestation (Ellis 1982). Denna teori har fått stöd av försök där man studerat hur lång tid det tar från att en retning av ett stimuli påverkar hjärnan på ett mätbart sätt. Man har då sett att signaler i centrala nervsystemet kan komma fram till hjärnan och behandlas snabbare vid måttlig nedkylning (Mäkinen 2007). Dessa två effekter kan förklara de motsägande resultaten i många av de kognitiva tester som gjorts vid måttlig kyla.

Nedan följer ett antal kognitiva och motoriska funktioner som försämras vid kyla. För vidare läsning om de experiment som undersökt detta rekommenderas Hoffman (2001).

Uppmärksamhet

Kissen *et al.* (1964) visade att uppmärksamheten hos sina icke köldacklimatiserade försökspersoner försämrades i takt med att T_c sjönk. I ett annat försök som gjordes på dykare som var vana vid kyla kunde ingen signifikant försämring i uppmärksamhet påvisas trots en sänkning av T_c på $0,7^\circ\text{C}$ (Baddeley 1975). En förklaring till detta kan vara att försökspersonerna som inte var vana vid kyla blev mer distraherade än dykarna (Hoffman 2001).

Reaktionstid

Flera försök har gjorts där man studerat kylans effekt på både enkel och komplex reaktionstid. Vid mätning av enkel reaktionstid ska försökspersonen så snabbt som möjligt vid en given signal trycka på en knapp. Då komplex reaktionstid mäts måste någon sorts enkel beräkning göras innan personen trycker på en av flera alternativa knappar. Många försök har visat att komplex reaktionstid försämras vid kyla (Hoffman 2001). Ellis (1982) visade att enkel reaktionstid inte påverkas så mycket av kyla medan Palinkas (2001) visade att den till och med kan förbättras vid måttlig nedkylning. Förbättringen kan då bero på ökad vakenhet.

Minne

Det råder stark enighet om att nedkylning har kraftig negativ inverkan på inlärning och minne (Hoffman 2001). Exempelvis lät Coleshaw *et al.* (1983) sina försökspersoner sitta nedsänkta i

kallt vatten tills dess att T_c sjunkit till 34-35°C för att sedan memorera en text. Försöket visade att minnet försämrades med 70% vid hypotermi jämfört med vid normal T_c .

Taktil känslighet och fingerfärdighet

Vid kyla försämras snabbt känsligheten i fingrarna. Ju lägre omgivningens temperatur är och ju mer det blåser desto snabbare domnar fingrarna av (Mackworth 1953). Den taktila känsligheten påverkas av T_{sk} i mycket högre grad än av T_c (Stocks *et al.* 2004). Känsligheten är ganska oförändrad så länge $T_{sk} > 8^\circ\text{C}$ men försämras snabbt då T_{sk} sjunker under detta värde. Detta indikerar att hudens känselreceptorer eller deras nervfibrer "stängs av" inom detta temperaturområde (Morton & Provins 1960). Att känseln upphör vid dessa temperaturer är förrädiskt eftersom man då inte känner när man får köldskador och huden fryser sönder (Stocks *et al.* 2004). Gaydos och Duseks (1958) visade att fingerfärdigheten, mätt som antal knutar knutna på ett snöre under en minut, försämrades kraftigt då $T_{sk} < 12^\circ\text{C}$. Denna siffra har bekräftats av Clark och Cohen (1960).

Styrka och snabbhet

Kroppens muskler försvagas ju kallare de blir. Varför musklerna fungerar sämre vid kyla är inte helt klarlagt. De två främsta anledningarna är förmodligen att antagonisten till muskeln man vill spänna också kontraherar så att alla muskelrörelser måste kämpa mot sin antagonist samt att aktionspotentialerna i musklerna transporteras långsammare vid kyla (Mäkinen 2007). Andra föreslagna anledningar är att nödvändiga enzymer arbetar långsammare, det tar längre tid för kalciumjoner att frisättas i muskelcellerna samt att vasokonstriktionen gör att musklerna får mindre bränsle och syre (Stocks *et al.* 2004). Man har sett att musklerna börjar försvagas signifikant då deras temperatur understiger 27°C (Clarke *et al.* 1958). Den försämrade muskelkapaciteten gäller även snabbhet så att alla muskelrörelser tar längre tid att genomföra. Denna effekt förstärks av att ledvätskans viskositet ökar i kyla. Försämring i snabbhet märks redan vid små sänkningar av T_c och är väldigt påtaglig då nedkylningen gått långt (Enander 1987).

Balans

Balansen försämras vid kyla av flera anledningar. Mekanoreceptorer i fötter och anklar fungerar sämre så att uppfattningen om underlaget minskar. Både afferenta och efferenta nervsignaler färdas långsammare. Slutligen är de långsamma och försvagade musklerna sämre på att kompensera för kroppens små ofrivilliga rörelser i rummet (Mäkinen 2007). Dessa effekter tillsammans med nedsatt kognitiv förmåga gör att risken för olyckor och skador ökar markant vid de tillfällen då risk för nedkylning föreligger (Hoffman 2001).

Symtom vid olika kroppstemperaturer

Förenklat har kylan samma effekt som bedövningsmedel innan narkos. Ju lägre T_c blir desto trögare blir nämligen de kognitiva och motoriska processerna, så till slut kommer personen vara mentalt frånvarande och inkapabel att ta vara på sig själv. Det kan nämnas att för att få ett tillförlitligt värde på T_c brukar alltid en rektaltermometer användas eftersom muntermometrar har för dålig precision (Lloyd 1996). Symtomen vid olika T_c framgår av tabell 2 som baseras på Hoffman (2001) samt Danzl och Pozos (1994).

Tabell 2. Fysiologiska reaktioner vid olika kroppstemperaturer.

T _c (°C)	Fysiologiska reaktioner
37	Normal kroppstemperatur
Något under 37	Uppliver kyla, svaga enstaka huttringar
36	Ökad utsöndring av katekolaminer. Kraftig vasokonstriktion. Därmed ökar blodtrycket och man blir kissnödig. Händer och fötter känns kalla. Kognitiva förmågor börjar försämrans
35	Muskelfunktion börjar avta. Huttringar är ständigt återkommande
34	Muskler är så stela att det kan vara svårt att sträcka ut armar och ben. Fingerfärdigheten är kraftigt försämrad. Kraftiga huttringar som liknar skakningar. Personen är omtöcknad samt kan uppleva apati och förvirring. Eventuellt förekommer hallucinationer och det är omöjligt att ta vara på sig själv
32	Andningsfrekvens och hjärtfrekvens minskar. Huttring avtar. Risk för medvetslöshet finns
30	Medvetslöshet
26	Kan inte reagera på några stimuli, inte ens stark smärta
Lägre än 26	Koma följt av döden

Det ska dock nämnas att det finns flera individuella skillnader vad beträffar vilka symtom som uppkommer vid olika T_c. Vissa personer huttrar inte trots en T_c på 35°C, andra har huttrat med en T_c på 27°C och trots att medvetslöshet ska inträffa vid 30°C har en kvinna hittats vid medvetande, om än förvirrad, med en T_c på 24,3°C (Lloyd 1996).

Inducerad hypotermi används ofta vid behandling av till exempel hjärtproblem då man medvetet sänker T_c hos patienten, men en 29-årig kvinna innehar än så länge världsrekordet i att ha överlevt lägst kroppstemperatur som ej inducerats av sjukvårdspersonal (Stocks *et al.* 2004). Efter att ha gått igenom isen på en skidtur var hennes T_c endast 14,4°C när hon räddades. Denna temperatur sjönk sedan till 13,7°C på grund av afterdrop (se sida 11). Då hon kliniskt sett varit död över en timme kunde hon återupplivas och blev sedan nästan helt återställd (Gilbert *et al.* 2000). Anledningen till att kvinnan kunde vara kliniskt död under så lång tid utan att drabbas av omfattande hjärnskador är att hjärnan blev så pass nedkyld att dess metabolism och därmed syrebehov sjönk drastiskt (Golden *et al.* 1997). En kombination av dykreflexen och denna nedkyllning av hjärnan har gjort att människor vid flera olika tillfällen har sjunkit till botten av en vintersjö och återupplivats efter att ha varit utan syre upp emot en timme (Lloyd 1996).

Symtom vid nedsänkning i kallt vatten

Tabell 2 gäller även vid nedsänkning i iskallt vatten med undantaget att det första som händer är att man hamnar i köldchock. Vasokonstriktion sker omedelbart samtidigt som pulsen ökar drastiskt. Detta leder till ett markant ökat blodtryck som kan leda till döden, men som hos friska människor är ofarligt. Personen börjar hyperventilera vilket ökar risken att dra ner vatten i lungorna eftersom det är mer eller mindre omöjligt att hålla andan.

Hyperventileringen kan även framkalla respiratorisk alkalos då mängden koldioxid i blodet minskar så att blodets pH höjs. Detta leder till rubbade jonbalanser, förvirring och till slut

medvetlöshet. Köldchocken påverkas ingenting av hur vältränad man är med undantaget att hjärtats rusning är mindre farlig om man har bra kondition (Noakes 2000).

Paradoxal avklädning samt ”gömma sig och dö”-syndromet

Innan en person avlider av hypotermi är två fenomen ganska vanliga, nämligen paradoxal avklädning samt ”gömma sig och dö”-syndromet (eng ”Hide-and-die” syndrome). När personen blivit så nedkyld att förvirring uppstått kan det hända att personen börjar klä av sig, vilket påskyndar nedkylningen och döden. Varför denna avklädning sker är inte helt klart. Troligtvis är det antingen för att hypotalamus påverkas och skickar felaktiga signaler om att kroppen är varm eller för att vasokonstriktionen upphör så att varmt blod går ut i extremiteterna och värmer upp dessa (Turk 2010). Slutligen kan personen lägga sig under till exempel en säng eller en buske innan döden inträffar. Detta beteende beror antagligen på en kombination av förvirring och en uråldrig reflex likt de djur som söker skydd innan de går i dvala (Turk 2010).

Afterdrop

Om den nedkylda personen räddas och värms upp är faran dock inte över. Undantagslöst så sker det alltid ett afterdrop vid behandling av hypotermi. Detta innebär att T_c kommer sjunka i början då personen kommer in i värmen. Ett afterdrop på någon grad är vanligt men så stora sänkningar i kroppstemperatur som 3-6°C har observerats på grund av detta fenomen (Giesbrecht & Bristow 2006). Om personen bara är lindrigt nedkyld brukar detta inte vara några problem, men vid en kroppstemperatur runt 30°C kan efterföljande nedkylning på grund av afterdrop få dödliga konsekvenser i form av hjärtrubbningar (Lloyd 1996).

Man vet inte exakt varför afterdrop inträffar men det finns några teorier. Vissa menar att uppvärmningen medför vasodilation så att kallt blod från extremiteterna går in i kroppskärnan så att T_c sjunker (Hervey 1973). Alternativt så finns det knappt något blod i extremiteterna på grund av vasokonstriktionen men att uppvärmningen gör att varmt blod från kroppskärnan går ut i extremiteterna och kommer tillbaka nedkyld (Hervey 1973). En helt annan teori är att T_{sk} är mycket lägre än T_c så när personen kommer in i värmen finns det fortfarande en temperaturgradient mellan kroppens inre och yttre vävnader. Värme kommer då flöda från kroppskärnan till de yttre vävnaderna så T_c sjunker. Denna teori har fått stöd av försök där man kunnat påvisa afterdrop i bland annat döda grisar och cylindrar med gelatin (Giesbrecht & Bristow 2006).

Individuella faktorer som påverkar köldtålighet

Hur känslig man är för kyla påverkas av flera faktorer så som genuppsättning, kroppsfett, muskler, ålder, kön och huruvida man acklimatiserat sig till kyla eller ej.

Genotypiska anpassningar

De folkslag som har levt många generationer i polartrakterna har utvecklat en mindre kroppsarea i förhållande till kroppsvolymen än de människor som lever i varma länder. Andelen kroppsmassa som har direkt kontakt med omgivningen minskar då så att nedkylningen tar längre tid (Mäkinen 2007). Iampietro *et al.* (1959) undersökte köldtåligheten bland människor med ljus respektive mörk hudfärg. Han fann att T_c sjunker lika snabbt

oavsett hudfärg vid en given lufttemperatur men att fingrarnas T_{sk} sjunker snabbare hos mörkhyade människor. Att sänkningen av T_c är oberoende av hudfärg har senare bekräftats av Glickman *et al.* (2001). Schiefer *et al.* (1984) visade också att fingrarnas T_{sk} är högre hos ljushyade personer då lufttemperaturen understiger 24°C . Vidare konstaterade de att mörkhyade personer behöver 6°C högre lufttemperatur vid kyla för att behålla samma fingerfärdighet som de ljushyade. Risken för hypotermi är alltså lika stor oavsett hudfärg medan risken för köldskador är större hos mörkhyade personer.

Kroppsfett

T_c sjunker snabbare hos smala personer än hos överviktiga då de är nedsänkta i kallt vatten eftersom fett isolerar bra (Edholm & Pugh 1955, Keatinge 1960). De överviktiga personerna har dessutom mindre kroppsarea i förhållande till volymen. Att underhudsfett är ett viktigt skydd mot kyla har även framgått av experiment som visat att smala försökspersoner har mycket kraftigare NST än överviktiga vid kyla (van Marken Lichtenbelt & Schrauwen 2011).

Muskler

Muskler isolerar också mot kyla så länge de är avslappnade. Så fort de blir aktiva fylls de med blod som kyls ner och går in i bålen som då blir nedkyld. Fett är därför bättre för värmeisolering eftersom det inte fylls med blod på samma sätt oavsett aktivitet. Men så länge man är passiv är det alltså en fördel att ha mycket muskler (Noakes 2000). Musklerna ska även vara uthålliga så att man kan huttra länge utan att bli utmattad. Det har också visat sig att utmattning gör att vasokonstriktionen fungerar sämre (Young & Castellani 2001).

Kön

Kvinnor har generellt mer underhudsfett än män vilket är en fördel när det gäller köldtålighet. Trots detta sjunker T_c snabbare hos kvinnor än hos män då de till exempel sänks ner i kallt vatten. En stor del av förklaringen är att kvinnor generellt är mindre än män så att de har större kroppsytta i förhållande till volymen samt att de har mindre muskler som kan isolera (Stocks *et al.* 2004). I ett försök jämförde man dock sänkningen av T_c hos män och kvinnor med liknade area i förhållande till volymen. Trots att kvinnorna då hade cirka 10 % mer underhudsfett än männen sjönk T_c mycket snabbare hos kvinnorna. Forskarna kom fram till att det är den magra kroppsmassan (eng. Lean body mass), vilket grovt förenklat är den massan man skulle ha utan fett, som är avgörande. Denna är större hos män då de har mindre underhudsfett. Då man jämförde män och kvinnor med liknade area i förhållande till den magra kroppsmassan fann man att T_c sjönk lika snabbt hos de båda könen. Faktum kvarstår dock att T_c generellt sjunker snabbare hos kvinnor än hos män (Lemire *et al.* 2009). En annan faktor som påverkar kvinnornas köldtålighet är vart de befinner sig i menstruationscykeln. Denna cykel kan nämligen orsaka förändringar i T_c på över $0,7^\circ\text{C}$, vilket har stor påverkan på bland annat vasokonstriktionen (Stocks *et al.* 2004).

Det finns en myt om att kvinnor brukar överleva längre än män vid skeppsbrott i kallt vatten. Denna uppfattning grundas på ett par stora skeppsbrott så som Titanic där andelen överlevande kvinnor var över tre gånger större än andelen män. Anledningen är dock att kaptenen på Titanic gav order om att kvinnor och barn skulle sätta sig i livbåtarna innan männen. Då livbåtarna inte räckte till alla så gick det som det gick för männen. Vid de

skeppsbrott då dessa order ej har utlysts så har männen en signifikant större överlevnadschans än kvinnorna (Elinder & Erixon 2012)

Ålder

Nyfödda barn är väldigt känsliga för kyla då de har stor kroppsytta i förhållande till volymen, centret för värmereglering i hjärnan inte är helt utvecklat och de saknar förmåga att huttra. Detta kompenseras till viss del med NST från brunt fett (Cannon & Nedergaard 2004). Äldre människor är också i riskzonen då de oftast har lite underhudsfett samt att deras vasokontraherande förmåga är nedsatt (Turk 2010).

Acklimatisering

De långsiktiga ärftliga anpassningarna till kyla som beskrivits tidigare, till exempel de som medför mindre kroppsytta i förhållande till kroppsvolymen, har utvecklats över många generationer. Det har länge varit oklart huruvida vi människor även kan anpassa oss kortsiktigt till kyla inom loppet av dagar eller veckor. Många försök har gjorts utan att kunna påvisa någon signifikant acklimatisering. Detta beror antagligen på att sådana förändringar kräver väldigt långvarig köldexponering och att de flesta försök som gjorts varit för korta (Budd 1993). Idag vet vi dock att viss köldanpassning kan ske. Det första som händer vid acklimatisering till kyla är att köldreceptorerna i huden blir mindre känsliga så att man inte upplever kylan lika intensivt samt att färre katekolaminer frisätts. Detta kan inträffa redan efter ett par köldexponeringar (Mäkinen 2007).

Andra anpassningar till kyla utöver hudens reducerade känslighet delas in i hypotermiska, metaboliska eller isolerande (Bittel 1992). Hypotermiska och metaboliska anpassningar påverkar fysiologin medan isolerande anpassningar påverkar morfologin. Hypotermisk anpassning medför att huttring inträffar senare och att vasokonstriktionen försvagas så att händerna blir varmare och fingerfärdigheten behålls. Detta gör att T_c sjunker snabbare hos acklimatiserade personer men förekommer ändå eftersom kroppen ”lär sig” att det inte är så farligt att frysa. Vid metabolisk anpassning ökar värmeproduktionen genom huttring eller NST (Mäkinen 2007). Många äldre laboratorieförsök som förmodligen varit för korta har visat att människan inte kan öka sin värmeproduktion genom NST trots upprepade exponeringar av kyla. Idag vet vi dock att metabolism och värmeproduktion kan öka genom acklimatisering men att det krävs många och långa köldexponeringar för att uppnå detta (Lesná *et al.* 1999). Isolering anpassning innebär att mängden underhudsfett ökar (Mäkinen 2007). Huruvida man kan förvänta sig en hypotermisk, metabolisk eller isolerande anpassning beror bland annat på kroppsbyggnad och om kylan man utsätts för är kort och intensiv eller svag och långvarig (Mäkinen 2007).

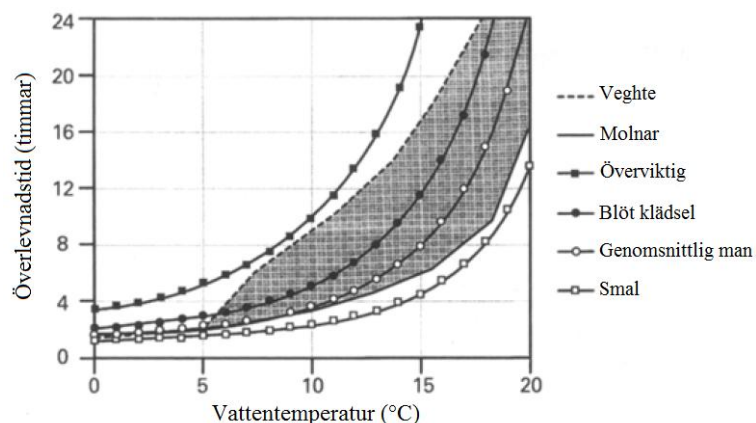
Överlevnad i kallt vatten

I kallt vatten påverkas T_c till stor del av huruvida man simmar eller håller sig stilla i vattnet. Om man simmar ökar värmeproduktionen till följd av muskelarbetet men samtidigt ökar värmeförlusten på grund av minskad vasokonstriktion. Dessutom ersätts hela tiden det uppvärmda vattnet närmast kroppen med nytt kallt vatten då man rör sig. Hos smala individer sjunker T_c snabbare vid simning än då de är stilla. För överviktiga människor gäller motsatsen

då underhudsfeftet håller kvar värmen som genereras i musklerna. Dessa människor kan därför till och med höja sin T_c då de simmar i vattentemperaturer som på kort tid kan orsaka hypotermi hos smala människor (Edholm & Pugh 1955, Keatinge 1960). Att vara stilla har nackdelen att musklerna snabbt blir nedkylda och därmed så stela att simning för att hålla sig flytande omöjliggörs. Smala människor som håller sig stilla i kallt vatten kan därför drunkna av muskelstelhet långt innan hypotermi inträffat (Edholm & Pugh 1955, Tipton *et al.* 1999). Smala individer måste alltså göra en avvägning: simma och dö av hypotermi eller var stilla och drunkna av muskelstelhet.

T_c hos smala personer sjunker alltså långsammare då de är stilla jämfört med om både armar och ben används för att simma. Allra långsammast sjunker T_c då armarna hålls stilla och benen trampar vatten. Detta på grund av att värmeförlusten från armarna är större än från benen då armarna har större area i förhållande till volymen än vad benen har (Golden & Tipton 1987). Värmeförlusten från armarna bär största ansvaret för hur långt man kan simma i kallt vatten. Ju mer underhudsfeft som finns på överarmarna desto längre kan man simma. Fettet i armarna, och därmed förmågan att hålla dessa varma, har större betydelse än både kondition och mängd fett i bålen (Wallingford *et al.* 2000).

Det har gjorts ett antal modeller för att förutsäga hur länge man kan överleva i olika vattentemperaturer. Molnar (1946) och Veghte (1972) grundar sina data på verkliga händelser med folk som överlevt respektive avlidit vid till exempel skeppsbrott medan Tikuisis (1995) har förutspått överlevnadstiden under olika förhållanden med hjälp av matematiska modeller. Dessa resultat har sammanställts i figur 4.



Figur 4. Förväntad överlevnadstid vid olika vattentemperaturer. Resultaten från Molnar (1946) och Veghte (1972) separeras av det skuggade området. Övriga linjer baseras på Tikuisis (1995) matematiska modell. Figuren är omritad från Tikuisis (1995).

Ur figur 4 kan man utläsa att det är bra att vara överviktig och att man ska ha kläder på sig. Kläderna gör nämligen att det uppvärmda vattnet närmast kroppen behålls (Noakes 2000). Det är termodynamiskt osannolikt att en vuxen människa med genomsnittlig mängd underhudsfeft som är nedsänkt i 1°C vatten ska drabbas av hypotermi inom 20 minuter (Stocks *et al.* 2004). För att sänka T_c 2°C inom denna tid måste vattnet nämligen vara kallare men då fryser det som bekant till is. Först när denna gräns på tjugo minuter passerats är risken för hypotermi stor (Stocks *et al.* 2004). Döden inträder, som synes i figur 4, efter drygt en timme vid vattentemperaturer precis över fryspunkten. Detta gäller förutsatt att man kan hålla sig

flytande. Ändå är det många som avlider inom bara några minuter i kallt vatten. Detta förklaras med köldchocken som gör att människor andas in vatten på grund av hyperventileringen så att de drunknar innan det hunnit skett någon nämnbar sänkning i T_c (Noakes 2000).

Förutom hyperventileringen så medför den försämrade simförmågan ökad risk för drunkning i kallt vatten. Kylan utlöser nämligen kraftiga huttringar samt muskelstelhet som gör det omöjligt att ta ordentliga simtag. I vattentemperaturer mellan 10°C och 14°C kan den genomsnittliga personen simma mellan 800 och 1500 meter innan muskelstelheten leder till drunkning (Ducharme & Loundsbury 2007). Denna distans minskar sedan i takt med att vattentemperaturen sjunker. I vatten nära fryspunkten finns risken att man blir så paralyserad av köldchocken att man inte ens kan simma tre meter (Keatinge *et al.* 1969). Många av dödsfallen vid till exempel skeppsbrott i kallt vatten beror därför inte på att människorna fryser ihjäl (Stocks *et al.* 2004).

Diskussion

Paradoxa kring icke-muskulär termogenes

Inledningsvis skulle en bättre svensk översättning till NST behövas nu när det är vedertaget att musklerna faktiskt har en betydande roll i denna värmeproduktion.

Då människor går vilse i skogen är nedkylning ett av de största hoten, men trots detta har fullvuxna människor relativt lite BAT. Spädbarn har en större mängd BAT som sedan försvinner med åldern (Cannon & Nedergaard 2004). Det borde då finnas en fördel med denna förlust av brunt fett. Vad denna fördel skulle vara är till synes ett mysterium.

Det kan tyckas paradoxalt att muskelarbete stimulerar bildning av UCP1 då det sista man vill öka vid fysisk aktivitet är värmeproduktionen och energikostnaden (Boström *et al.* 2012). Detta är bra vid huttring men samtidigt är det så mycket muskelarbete som inte sker i samband med kyla. Varför irisin inte enbart frisätts vid kyla är ännu ett oförklarad fenomen.

Fetma kan potentiellt botas tack vare forskning på NST-stimulerande läkemedel (Bal *et al.* 2012). Dock finns risken att konsumtionen av mat kommer öka då ett sådant preparat lanseras. Resultatet blir ökad förbrukning av jordens resurser vid framställning av mat som sedan äts upp bara för att avges som värme. Detta slöseri med mat gör att forskning på aptithämmande läkemedel skulle kunna anses lämpligare.

Vidare studier

Forskningen på nedkylning är knappast någon ny vetenskap men trots detta finns det ändå ett antal fenomen som inte är helt klarlagda. Hur möss, och sedan människor, reagerar på en långvarig behandling av irisin skulle kunna ge viktiga verktyg i kampen mot fetma (Boström *et al.* 2012). Det är möjligt att man i framtiden kan ha med sig ett antal NST-stimulerande tabletter, innehållande till exempel irisin, då man vistas i miljöer där man riskerar att gå vilse och kanske frysa ihjäl. Polarforskare och militärer skulle garanterat vara intresserade av ett sådant preparat.

Hur WAT kan reagera på irisin behöver också studeras då man ännu inte hittat någon receptor för detta (Boström *et al.* 2012). Kvoten NPRA/NPRC ökar hos möss som acklimatiserats till kyla (Bordicchia *et al.* 2012). Hur denna kvot ser ut då människor acklimatiseras till kyla är ännu okänt men skulle öka kunskapen om vår NST. Slutligen måste även den exakta bakgrunden till afterdrop utredas (Giesbrecht & Bristow 2006). Då okunskap om detta fenomen sannolikt kostar liv på grund av felbehandlingar måste denna gåta lösas.

Tack

Jag vill tacka Ida Bernhardsson, Karin Hedin och alla övriga kursare för all bra återkoppling. Tack Monika Schmitz för artikeln jag fick i kursens början. Tack mamma och pappa för stödet hemifrån och tack Niclaz Wictorsson på Svenska Överlevnadssällskapet för bilden jag får använda till framsidan. Tack alla handledare för allt fika vi fått under seminarierna och särskilt tack till Lage Cerenius för bra feedback.

Referenser

- Baddeley AD. 1975. Cognitive efficiency of divers working in cold water. *Human Factors* **17**: 446-454.
- Bal NC, Maurya SK, Sopariwala DH, Sahoo SK, Gupta SC, Shaikh SA, Pant M, Rowland LA, Goonasekera SA, Molkentin JD, Periasamy M. 2012. Sarcolipin is a newly identified regulator of muscle-based thermogenesis in mammals. *Nature Medicine* **18**: 1575-1579.
- Bittel JH. 1987. Heat debt as an index for cold adaptation in men. *Journal of Applied Physiology* **62**: 1627-1634.
- Bittel J. 1992. The different types of general cold adaptation in man. *International Journal of Sports Medicine* **13**: 172-176.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA *et al.* 2012. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* **481**: 463-468.
- Bordicchia M, Liu D, Amri EZ, Ailhaud G, Dessì-Fulgheri P, Zhang C, Takahashi N, Sarzani R, Collins S. 2012. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *The Journal of Clinical Investigation* **122**: 1022-1036.
- Budd GM. 1993. Cold stress and cold adaptation. *Journal of Thermal Biology* **18**: 629-631.
- Cannon B, Nedergaard J. 2004. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological Reviews* **84**: 277-359.
- Clarke RSJ, Hellon RF, Lind AR. 1958. The duration of sustained contractions of the human forearm at different muscle temperatures. *The Journal of physiology* **143**: 454-473.
- Clark RE, Cohen A. 1960. Manual performance as a function of rate of change in hand skin temperature. *Journal of Applied Physiology* **15**: 496-498.
- Coleshaw SR, Van Someren RN, Wolff AH, Davis HM, Keatinge WR. 1983. Impaired memory registration and speed of reasoning caused by low body temperature. *Journal of Applied Physiology* **55**: 27-31.
- Danzl DF, Pozos RS. 1994. Accidental hypothermia. *New England Journal of Medicine* **331**: 1756-1760.

- Ducharme MB, Lounsbury DS. 2007. Self-rescue swimming in cold water: the latest advice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* **32**: 799-807.
- Edholm OG, Pugh LG. 1955. The physiology of channel swimmers. *Lancet* **269**: 761.
- Elinder M, Erixson O. 2012. Gender, social norms, and survival in maritime disasters. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **109**: 13220-13224.
- Ellis HD. 1982. The effects of cold on the performance of serial choice reaction time and various discrete tasks. *Human Factors* **24**: 589-598.
- Enander A. 1987. Effects of moderate cold on performance of psychomotor and cognitive tasks. *Ergonomics* **30**: 1431-1445.
- Enerbäck S. 2010. Human brown adipose tissue. *Cell Metabolism* **11**: 248-252.
- Froese G, Burton AC. 1957. Heat losses from the human head. *Journal of Applied Physiology* **10**: 235-241.
- Gaydos HF, Dusek ER. 1958. Effects of localized hand cooling versus total body cooling on manual performance. *Journal of Applied Physiology* **12**: 377-380.
- Giesbrecht GG, Bristow GK. 2006. Recent advances in hypothermia research. *Annals of the New York Academy of Sciences* **813**: 663-675.
- Gilbert M, Busund R, Skagseth A, Nilsen PÅ, Solbø JP. 2000. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7° C with circulatory arrest. *The Lancet* **355**: 375-376.
- Glickman EL, Cheatham CC, Caine N, Blegen M. 2001. The influence of ethnicity on thermosensitivity during cold water immersion. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* **72**: 632.
- Golden FS, Tipton MJ. 1987. Human thermal responses during leg-only exercise in cold water. *The Journal of Physiology* **391**: 399-405.
- Golden FSC, Tipton MJ, Scott RC. 1997. Immersion, near-drowning and drowning. *British Journal of Anaesthesia* **79**: 214-225.
- Hervey GR. 1973. Proceedings: Physiological changes encountered in hypothermia. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* **66**: 1053-1058.
- Hoffman RG. 2001. Human psychological performance in cold environments. *Medical Aspects of Harsh Environments* **1**: 383-410.
- Iampietro PF, Goldman RF, Buskirk ER, Bass DE. 1959. Response of negro and white males to cold. *Journal of Applied Physiology* **14**: 798-800.
- Keatinge WR. 1960. The effects of subcutaneous fat and of previous exposure to cold on the body temperature, peripheral blood flow and metabolic rate of men in cold water. *The Journal of Physiology* **153**: 166-178.
- Keatinge WR, Prys-Roberts C, Cooper KE, Honour AJ, Haight J. 1969. Sudden failure of swimming in cold water. *British Medical Journal* **1**: 480-483.
- Kissen AT, Reifler CB, Thaler VH. 1964. Modification of thermoregulatory responses to cold by hypnosis. *Journal of Applied Physiology* **19**: 1043-1050.
- Kopecký J, Baudysová M, Zanotti F, Janíková D, Pavelka S, Houstěk J. 1990. Synthesis of mitochondrial uncoupling protein in brown adipocytes differentiated in cell culture. *Journal of Biological Chemistry* **265**: 22204-22209.
- Kozak LP, Young ME. 2012. Heat from calcium cycling melts fat. *Nature Medicine* **18**: 1458-1459.

- Lemire BB, Gagnon D, Jay O, Kenny GP. 2009. Differences between sexes in rectal cooling rates after exercise-induced hyperthermia. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **41**: 1633-1639.
- Lesná I, Vybíral S, Janský L, Zeman V. 1999. Human nonshivering thermogenesis. *Journal of Thermal Biology* **24**: 63-69.
- Lloyd EL. 1996. Accidental hypothermia. *Resuscitation* **32**: 111-124.
- Mackworth NH. 1953. Finger numbness in very cold winds. *Journal of Applied Physiology* **5**: 533-543.
- Mahmood MA, Zweifler RM. 2007. Progress in shivering control. *Journal of the Neurological Sciences* **261**: 47-54.
- Molnar GW. 1946. Survival of hypothermia by men immersed in the ocean. *Journal of the American Medical Association* **131**: 1046-1050.
- Morton R, Provins KA. 1960. Finger numbness after acute local exposure to cold. *Journal of Applied Physiology* **15**: 149-154.
- Mäkinen TM. 2007. Human cold exposure, adaptation, and performance in high latitude environments. *American Journal of Human Biology* **19**: 155-164.
- Noakes TD. 2000. Exercise and the cold. *Ergonomics* **43**: 1461-1479.
- Palinkas LA. 2001. Mental and cognitive performance in the cold. *International Journal of Circumpolar Health* **60**: 430-439.
- Sahoo SK, Shaikh SA, Sopariwala DH, Bal NC, Periasamy M. 2013. Sarcolipin protein interaction with sarco (endo) plasmic reticulum Ca²⁺ ATPase (SERCA) is distinct from phospholamban protein, and only sarcolipin can promote uncoupling of the SERCA pump. *Journal of Biological Chemistry* **288**: 6881-6889.
- Schiefer RE, Kok R, Lewis MI, Meese GB. 1984. Finger skin temperature and manual dexterity - some inter-group differences. *Applied Ergonomics* **15**: 135-141.
- Stiles GL, Caron MG, Lefkowitz RJ. 1984. Beta-adrenergic receptors: biochemical mechanisms of physiological regulation. *Physiological Reviews* **64**: 661-743.
- Stocks JM, Taylor NAS, Tipton MJ, Greenleaf, John E. 2004. Human physiological responses to cold exposure. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* **75**: 444-457.
- Tikusis P. 1995. Prediction of survival time for cold exposure. *International Journal of Biometeorology* **39**: 94-102
- Tikusis P, Ducharme MB, Moroz D, Jacobs I. 1999. Physiological responses of exercised-fatigued individuals exposed to wet-cold conditions. *Journal of Applied Physiology* **86**: 1319-1328.
- Tipton M, Eglin C, Gennser M, Golden F. 1999. Immersion deaths and deterioration in swimming performance in cold water. *The Lancet* **354**: 626-629.
- Turk EE. 2010. Hypothermia. *Forensic Science, Medicine, and Pathology* **6**: 106-115.
- Valenti G, Procino G, Tamma G, Carosino M, Svelto M. 2005. Minireview: aquaporin 2 trafficking. *Endocrinology* **146**: 5063-5070.
- van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P. 2011. Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **301**: 285-296.
- Veghte JH. 1972. Cold sea survival. *Aerospace Medicine* **43**: 506-511.

- Vogelaere P, Savourey G, Deklunder G, Lecroart J, Brasseur M, Bekaert S, Bittel J. 1992. Reversal of cold induced haemoconcentration. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* **64**: 244-249.
- Wallingford R, Ducharme MB, Pommier E. 2000. Factors limiting cold-water swimming distance while wearing personal floatation devices. *European Journal of Applied Physiology* **82**: 24-29.
- Wijers SLJ, Schrauwen P, Saris WHM, van Marken Lichtenbelt WD. 2008. Human skeletal muscle mitochondrial uncoupling is associated with cold induced adaptive thermogenesis. *PLoS One*, doi:10.1371/journal.pone.0001777
- Young AJ, Castellani JW. 2001. Exertion-induced fatigue and thermoregulation in the cold. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part A: Molecular & Integrative Physiology* **128**: 769-776.