

16. Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Koseoff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986; 2: 53–63.
17. Burge FI, Bower K, Putnam W, Cox JL. Quality indicators for cardiovascular primary care. *Can J Cardiol* 2007; 23: 383–8.
18. Gagliardi AR, Fleshner N, Langer B, Stern H, Brown AD. Development of prostate cancer quality indicators: a modified Delphi approach. *Can J Urol* 2005; 12: 2808–15.
19. Quan ML, Wells BJ, McCready D, Wright FC, Fraser N, Gagliardi AR. Beyond the False Negative Rate: Development of Quality Indicators for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 17: 579–91.
20. van Hulst LT, Fransen J, den Broeder AA, Grol R, van Riel PL, Hulscher ME. Development of quality indicators for monitoring of the disease course in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1805–10.
21. Kröger E, Tourigny A, Morin D, Côté L, Kergoat MJ, Lebel P, Robichaud L, Imbeault S, Proulx S, Benounissa Z. Selecting process quality indicators for the integrated care of vulnerable older adults affected by cognitive impairment or dementia. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 195.
22. Klancar D, Svab I, Kersnik J. Vizija prihodnosti zdravstvenih domov v Sloveniji. The vision of health centers in Slovenia. *Zdrav Var* 2010; 49: 37–43.
23. Kersnik J, Poplas Susič T, Kolsek M, Svab I. What May Stimulate General Practitioners to Undertake Screening and Brief Intervention for Excess Alcohol Consumption in Slovenia? A Focus Group Study. *J Int Med Res* 2009; 37: 1561–69.
24. Erhardt L, Moller R, Puig JG. Comprehensive cardiovascular risk management—what does it mean in practice? *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 587–603.
25. Daviglius ML, Lloyd-Jones DM, Pirzada A. Preventing cardiovascular disease in the 21st century: therapeutic and preventive implications of current evidence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006; 6: 87–101.
26. Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 484–91.
27. Qin X, Jackson R, Marshall R, Lee L, Cao W, Zhan S, Hu Y. Modelling the potential impact of population-wide and targeted high-risk blood pressure-lowering strategies on cardiovascular disease in China. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 96–101.
28. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Sep; 14 Suppl 2:S1–113.
29. Ajzen I. The theory of planned behavior. *Organizational Behavior and Human Decision Processes* 1991; 50: 179–211.
30. Gatt S, Sammut R. An exploratory study of predictors of self-care behaviour in persons with type 2 diabetes. *Int J Nurs Stud* 2008; 45: 1525–33.
31. Petek D, Rotar Pavlic D, Kersnik J, Svab I. Patients' adherence to treatment of diabetes mellitus. *Zdrav vars* 2010; 49: 11–18.
32. Vodopivec-Jamsek V, Kersnik J, Svab I. Trends in patients' satisfaction with family practice in Slovenia. *Zdrav Var* 2009; 48: 145–51.

IZVIRNI ČLANEK/ORIGINAL ARTICLE

Sodobna obravnava bolnikov z omrzlinami

Modern management of patients with frostbite

Jurij Gorjanc,¹ Uroš G. Ahčan,² Matjaž Veselko,³ Metka Milčinski,⁴ Igor B. Mekjavič⁵

¹ *Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Spitalgasse 26, 9300 S. Veit/Glan, Avstrija*

² *Klinični oddelek za plastično, rekonstruktivno, estetsko kirurgijo in opeklino, UKC Ljubljana, Zaloška c. 7, 1525 Ljubljana*

³ *Klinični oddelek za travmatologijo, UKC Ljubljana, Zaloška c. 7, 1525 Ljubljana*

⁴ *Pod lipami 10, 1000 Ljubljana*

⁵ *Inštitut Jožef Stefan, Odsek za avtomatiko, biokibernetiko in robotiko, Jamova c. 39, 1000 Ljubljana*

Korespondenca/ Correspondence:

asist. mag. Jurij Gorjanc, dr. med., spec. splošne kirurgije, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Spitalgasse 26, 9300 S. Veit/Glan, Avstrija, jurij.gorjanc@bbstveit.at

Ključne besede:

zmrzljinska okvara tkiva, trifazna scintigrafija kosti, hiperbarična

Izvleček

Izhodišča: Omrzline so lokalne poškodbe tkiva, ki pomenijo za poškodovanca v primeru amputacij hudo funkcionalno okvaro. Povezane so z bivanjem in aktivnostmi v mrzlem okolju. Vrhunski razvoj alpinizma v Sloveniji se kaže tudi z večjo pojavnostjo z mrazom povezanih poškodb. Mraz je sprožilni dejavnik za procese, ki na lokalni ravni okvarijo mikrocirkulacijo. Omrzline delimo na povrhnje–reverzibilne in globoke omrzline z nepovratnimi okvarami tkiva. Povrhnje omrzline obravnavamo ambulantno, globoke pa hospitalno. Uspešnost obravnave omrzlin je odvisna od pravočasne prve (PP) in nujne medicinske pomoči (NMP), od hitre diagnostike in kombiniranega zdravljenja.

Bolniki in metode: V obdobju med letoma 2000 in 2010 smo obravnavali 27 alpinistov z omrzlinami. Povrhnje omrzline je imelo 16 alpinistov. Pri 11 alpinistih smo ugotovili globoke omrzline. Povprečna starost alpinistov je bila 36,5 let (najmlajši 23 let, najstarejši 55 let). Med njimi sta bili 2 alpinistki (18 %) in devet alpinistov (82 %). Omrzline so utrpeli na nadmorskih višinah med 2000 in 8848 metri. Devet (82 %) jih je utrpelo omrzline prstov nog, dva (18 %) omrzline prstov rok. Devet alpinistov (82 %) je na terenu prejelo PP, devet (82 %) tudi NMP. Pri sedmih alpinistih (64 %) smo po prihodu v bolnišnico naredili trifazno scintigrafijo kosti (TS), s katero smo lahko pravilno ocenili globino poškodb ter napovedali potek bolezni. Sedem alpinistov (64 %) smo zdravili s kombinacijo zdravil (acetilsalicilna

kislina, nizkomolekularni heparin, pentoksifilin, antibiotiki, iloprost). Osem alpinistov (73 %) smo zdravili s hiperbarično oksigenacijo (HBO).

Rezultati: Pri šestih bolnikih (55 %) z globokimi omrzlinami amputacije prstov niso bile potrebne. Kirurško nekrektomijo (popolne amputacije prstov) smo izvedli pri petih bolnikih (45 %). Pri dveh alpinistih smo prst amputirali v metatarzofalangealnem (MCP) sklepu, pri štirih alpinistih pa na bolj distalnih ravneh. Amputacije v distalnih interfalangealnih (DIP) sklepih smo morali izvesti pri obeh alpinistkah.

Zaključek: Za dober končni rezultat zdravljenja omrzlin sta najprej potrebni hitra in pravilna PP in NMP. V zgodnji diagnostiki omrzlin se je najbolj izkazala TS. Za zdravljenje uporabljamo v primeru globokih omrzlin kombinacijo zdravil, čemur dodamo še HBO kot obliko adjuvantnega zdravljenja. S takim pristopom lahko ohranimo vitalnost tkiva in preprečimo napredovanje obsega mrtvine ter hudo funkcionalno okvaro.

Abstract

Background: Frostbite is a local cold injury that may lead to loss of tissue, and result in disability. It is normally a consequence of prolonged exposure of unprotected regions to subzero ambient temperatures, which causes impairment of the microcirculation. In Slovenia, the main risk group for frostbite injury are mountain climbers. Frostbite is classified as either a superficial-reversible injury, or an irreversible deep tissue injury. Superficial frostbite is managed in out-

oksigenacija, amputacije prstov, alpinisti

Key words:

freezing cold injury, three-phase bone scintigraphy, hyperbaric oxygenation, digit amputations, alpinists

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 699–709

Prispelo: 9. dec. 2011,
Sprejeto: 7. maj 2012

patient clinics, whereas hospital treatment is required for deep frostbite. The success of frostbite management depends a great deal on the field first aid and emergency medical treatment, as well as on the subsequent hospital treatment. The present study reports of the success of a protocol for hospital treatment of frostbite (Planica Protocol), comprising the early diagnosis with three-phase bone scintigraphy (TS), administration of appropriate medications, particularly iloprost, and initiation of hyperbaric oxygen treatment (HBOT).

Patients and methods: A total of 27 mountain climbers presented with frostbite injury between 2000 and 2010. Of these, 16 suffered superficial injuries and were treated as outpatients. The remaining 11 mountaineers (2 females, and 9 males) suffered deep frostbite and were hospitalised. Frostbite injury was sustained at different altitudes (range: 2000 to 8848 meters above sea level) in the toes (n = 9; 82 %) and fingers (n = 2; 18 %). Some climbers (n = 9; 82 %) received field first aid, and some (n = 9; 82 %) also emergency medical treatment in the field. On admission to hospital, patients received the following treat-

ment: early diagnosis with TS (n = 7; 64 %); pharmaceutical interventions, including acetylsalicylic acid, low-molecular weight heparin, pentoxifylline, antibiotics, iloprost (n = 8; 64 %); and HBOT (n = 8; 73 %).

Results: Of the 11 climbers with deep frostbite, tissue loss and amputation was avoided in 6 (55 %). Necrectomy (full amputation) was performed in 5 climbers (45 %): full-length digit amputation (n = 2), and part-length (one or two phalanges) amputations (n = 3). Amputation of the toes was required in both female climbers.

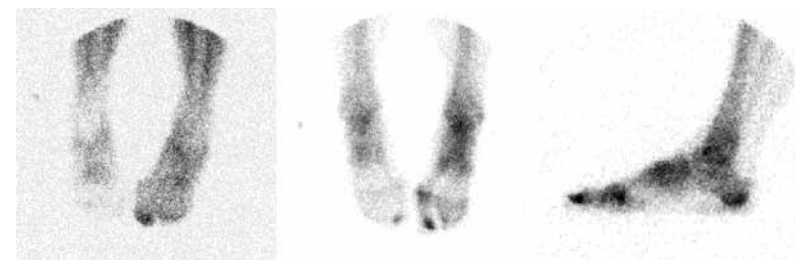
Conclusions: Timely field first aid and emergency medical treatment is of paramount importance for a good outcome of frostbite injury. Early diagnostics using three-phase bone scintigraphy (TS) can assess the extent of tissue damage before final clinical manifestation of frostbite is fully developed. The Planica Protocol for the treatment of frostbite injury, comprising early diagnostics (TS), proper medication (acetylsalicylic acid, low-molecular weight heparin, pentoxifylline, antibiotics, iloprost), and HBOT appears to provide a beneficial outcome of deep frostbite injury.

Uvod

Omrzline so lokalne poškodbe tkiva zaradi mraza. Nastanejo na nezaščiteni periferiji telesa kot posledica lokalnega delovanja mraza.¹ V slovenščini se je izraz omrzlina uveljavil kot ustrezen opis za klinično stanje poškodbe zaradi mraza, ki nastane predvsem z zmrznjenjem. S patofiziološkega vidika je omrzlina vedno sestavljena iz prevladujoče zmrzlinke okvare tkiv (ZOT, angleško freezing cold injury-FCI), in nezmrzlinke okvare tkiv (NZOT, angleško nonfreezing cold injury NFCI), ki pa k poškodbi prispeva manjši delež.²

Skupinsko se omrzline pojavljajo v zimskih vojnih spopadih³ in pri prebivalcih mrzlih območij,⁴ sporadično pa pri zimskošportnih dejavnostih, kjer je mrazu pogosto izpostavljena periferija telesa, npr. prsti, obraz, itd (alpinizem, alpsko smučanje, biatlon, ...).⁵ Njihova pogostost se zato spreminja ter se kot pojavnost ocenjuje zgolj v primerih množičnega pojavljanja. Najvišjo pojavnost omrzlin so ocenili v 1. svetovni vojni.⁶ V mirnodobnem času so omrzline najpogostejše v skandinavskih deželah ter

pri vojaki na mirovnih misijah (Bosna, Afganistan). Na Finskem ocenjujejo med celotno populacijo letno pojavnost omrzlin na približno 0,5/100.000.⁷ Pojavnost omrzlin v Sloveniji ocenjujemo na 5–10 alpinistov letno. Številka je do trikrat višja, če upoštevamo še druge skupine v ogroženi populaciji (brezdomci, opiti na mrazu).⁸ Med telesnimi regijami so najpogostejše prizadeti prsti nog, nato prsti rok, uhlji, lica in nos.^{8,9} Nastanek omrzlin je večinoma posledica termalnih dejavnikov (delovanje hudega mraza, nezadostne obleke in obutve). Vlogo netermalnih dejavnikov, med njimi najbolj individualne predispozicije, ugotavljamo šele v zadnjem času. Poskusi raziskovalne skupine na Institutu Jožef Stefan so pokazali, da ima populacija alpinistov, ki so utrpeli omrzline, na splošno slabši odziv mikrocirkulacije (relativna odsotnost mehanizma z mrazom izzvane vazodilatacije – MIVD) na mraz, kar je morda razlog za pogostejše in hujše omrzline pri teh posameznikih.⁸ Patofiziološko so omrzline posledica niza procesov, ki se kažejo v okrnjeni mikrocirkulaciji periferije.^{10,11} Pojavi se tudi stanje, ki poslabšuje



Slika 1a: Scintigram pri reverzibilni omrzlini: 1: tkivna faza, anteriorni posnetek – odsotno kopičenje radiofarmaka v distalnem delu desnega stopala, ki zato izgleda krajše; 2: kasna faza, anteriorni posnetek; 3: kasna faza, stranski posnetek – vse falange so se prikazale.



Slika 1b: Scintigram ireverzibilne omrzline; 1: tkivna faza, plantarni posnetek – distalni del levega stopala se ne prikaže, označen je zunanji obris stopala; 2: kasna faza, stranski posnetek, neomrznjeno desno stopalo; 3: omrznjeno levo stopalo, falange se ne prikažejo.

samo sebe (začarani krog), ko porast viskoznosti krvi kot posledice delovanja mraza mikrocirkulacijo še oslabi, kar pomeni dodatni padec temperature tkiva in še večjo viskoznost krvi.¹² Omrzline se subjektivno kažejo s parestezijami in področji anestezije, objektivno pa z lokalnim edemom podkožja, bistrimi in/ali krvavimi mehurji ter mrtvinami tkiva.¹³ Klasično delitev klinične

slike na štiri stopnje smo na podlagi slovenskih ugotovitev že pred leti spremenili v delitev na povrhnje in globoke omrzline.^{8,13} Ta delitev je povezana s patofiziološkim dogajanjem in ima svojo analogijo pri opeklinah.¹⁴ Diagnoza omrzlin in predvsem ocena njihove globine je razvidna iz klinične slike. Ker se ta razvije šele v 48 ali celo 72 urah, ima ugotavljanje globine na podlagi zgodnjega kliničnega pregleda omejeno vrednost. Za ustrezno diagnozo, prognozo in odločitev o ustreznem zdravljenju se je med slikovnimi preiskavami najbolj uveljavila trifazna scintigrafija kosti (TS).

Medikamentno zdravljenje omrzlin obsega antitrombotično, antikoagulantno in ob sumu okužbe tudi antibiotično zdravljenje. Glede na ugodne izkušnje nekaterih tujih poročevalcev^{15,16} smo v zadnjih 5 letih tudi v Sloveniji uvedli v redno prakso zdravljenja globokih omrzlin prostaciklin iloprost.

Prvo zdravljenje globokih omrzlin s hiperbarično oksigenacijo (HBO) v Sloveniji je bilo leta 1994. Od takrat vse globoke omrzline v Sloveniji dodatno zdravimo s HBO.

To je posebnost, saj marsikje v Evropi in celo po svetu te možnosti nimajo. HBO se je izkazala za učinkovito možnost zunajžilne oksigenacije v primerih tkivne hipoksije kot posledice kapilarne in venske tromboze. Nasploh je hiperbarična oksigenacija znana kot uspešna metoda zdravljenja pri vseh t. i. akutnih poškodbenih ishemijah periferije (angl. »ATPI – acute traumatic peripheral ischaemia«): opeklinah, diabetičnem stopalu, rovovskem stopalu itd.).^{17,18} Učinek hiperbarične oksigenacije na tkivo je kompleksen: HBO zmanjšuje proliferacijo mikroorganizmov,¹⁹ aktivira protimikrobne mehanizme,²⁰ aktivira imunski sistem²¹ in značilno izboljša preskrbo s kisikom v ozdravljivo okvarjenem tkivu.¹⁷

V Sloveniji priporočil za zdravljenje omrzlin kljub relativno veliki razširjenosti alpinizma in pohodništva do sedaj nismo imeli. Zato je smiselno izdelati algoritem preiskavnih metod in zdravljenja omrzlin.

V retrospektivni raziskavi smo ocenjevali učinek preiskavnih metod in metod zdravljenja na končni izid – amputacije tkiv in posledično hudo funkcionalno okvaro pri najbolj aktivni skupini prebivalstva. Ocenjevali smo učinke prve (PP) in nujne medicinske pomoči (NMP), vloge TS, zdravljenja z iloprostom in HBO ter naše izkušnje primerjali z ugotovitvami iz tujine.

Bolniki in metode

V 11-letnem obdobju (med letoma 2000 in 2010) smo v Sloveniji zdravili 27 alpinistov z omrzlinami prstov, nosu in uhljev. 16 alpinistov smo zaradi majhnega obsega omrznjene kože in povrhnjih omrzlin obravnavali ambulantno z rednimi pregledi; od njih nihče ni imel funkcionalnih ali estetskih motenj. V bolnišnici smo zdravili 11 alpinistov z globokimi omrzlinami prstov rok in nog. Med njimi sta bili dve alpinistki (18 %) in devet alpinistov (82 %). Njihova povprečna starost je bila 36,5 let (najmlajši 23 let, najstarejši 55 let). Nobeden od njih ni imel spremljajočih bolezni. Omrzline so utrpeli na različnih nadmorskih višinah (od 2000 do 8848 m nadmorske višine). Devet (82 %) jih je utrpelo omrzline prstov nog, dva (18 %) omrzline prstov rok. Po nastan-

ku omrzlin je 9 alpinistov (82 %) prejelo ustrezno PP s hitrim ogrevanjem prizadetih prstov (v vodi 40–42°C 30–45 minut). V okviru PP na terenu so vsi alpinisti vsak dan vzeli 500 mg acetilsalicilne kisline peroralno, s čimer so nadaljevali kasneje med bolnišničnim zdravljenjem. Devet alpinistov (82 %) je od zdravnika na terenu (NMP) poleg lokalne nekrektomije (odstranitve mehurjev) prejelo različna dodatna zdravila (antibiotik, pentoksifilin in nizkomolekularni heparin-NMH). NMH smo dajali v obliki podkožnih injekcij v preventivnem odmerku (dalteparin 5000 enot/dan ali enoksaparin 40 mg/dan). Čas med nastankom omrzlin in prvim pregledom v bolnišnici je bil v povprečju 4,1 dni (najmanj 1 dan, največ 7 dni). Pri sedmih bolnikih (64 %) smo ob sprejemu v bolnišnico in 5. do 7. dan zdravljenja opravili TS ter pri vseh potrdili globoke omrzline. Uporabili smo kamero gama, opremljeno z nizkoenergijskim visokoločljivostnim kolimatorjem, s katero smo prikazali prekrvitev tkiva med arterijsko fazo, neposredno po intravenskem dajanju radiofarmaka (s tehnejem označenih fosfonatov- ^{99m}Tc-MDP, 700 MBq), tkivno fazo 5–10 minut po dajanju in kasno, kostno fazo, 3–4 ure po intravenskem dajanju radiofarmaka. Ločili smo med tremi scintigraf-

skimi vzorci: hiperemično perfuzijsko fazo z normalnimi kasnimi scintigrami, odsotno začetno prekrvitev in normalne kasne scintigrame–obe stanji sta prisotni pri omrzlinah, ki so vedno reverzibilne oz. povrhnje (Slika 1); vzorec odsotne prekrvitve in odsotnega kasnega kopičenja radiofarmaka pa pomeni globoke omrzline. Pri alpinistih, pri katerih se kosti členkov prstov niso prikazale, smo kontrolne scintigrame ponovili najmanj 72 ur po prvi scintigrafiji.

Po sprejemu v bolnišnico so osnovna zdravila (acetilsalicilno kislino, NMH in pentoksifilin) prejeli vsi alpinisti (100 %). Pentoksifilin smo prva dva dneva dajali v odmerku 2-krat 400 mg peroralno, nato 3-krat 400 mg peroralno dnevno za čas trajanja hospitalizacije. Sedem alpinistov (64 %) je prejelo iloprost (sintetični analog prostaciklina PGI₂) v odmerku 1–2 ng/kgTT/min v počasni (6-urni) dopoldanski intravenski infuziji ob spremljanju krvnega tlaka. Trajanje zdravljenja z iloprostom je bilo v povprečju 6,9 dni (najmanj 5 in največ 10 dni). Osem od 11 alpinistov (73 %) je vsaj 5 dni prejelo antibiotik (amoksicilin s klavulansko kislino, enemu bolniku smo na podlagi antibiograma dodali še antibiotik za zdravljenje anaerobne okužbe). HBO smo kot dopolnilno metodo zdravljenja omrzlin



Slika 2: Protokol HBO je vključeval 1–2 90-minutni dnevni obravnavi na tlaku 2,5 absolutnih atmosfer (ATA) ob izmeničnem vdihavanju 100-odstotnega kisika.

uvredli pri 8 od 11 bolnikov (73 %) v povprečju 4,6 dni po nastanku omrzlin (najhitreje 2. dan, najkasneje 7. dan po nastanku). Povprečno trajanje zdravljenja je bilo 17,6 dni (najmanj 10 dni, največ 30 dni). HBO se je izvajala v okviru raziskovalnih nalog, njeno uporabo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje. Bolniki so bili s tem seznanjeni ter so s postopki soglašali. Zdravljenje s HBO pri posameznem alpinistu je trajalo 1- do 2-krat 90 minut dnev-

Tabela 2: Rezultati zdravljenja omrzlin (LN – leva noga, DN – desna noga; 1, 2,...–število amputiranih prstov, ↓–delna amputacija (PIP, DIP sklep), ⇕–popolna amputacija (MTP)).

Bolniki	Amputacije	LN	DN
1	Ne		
2	Da	2 ↓	
3	Da		1 ↓
4	Ne		
5	Ne		
6	Da*	4 ↓	1 ↓
7	Ne		
8	Da	1 ↓	4 ↓
9	Ne		
10	Ne		
11	Da	2 ⇕	1 ↓

*Vlažna gangrena (nujna amputacija).

no pri tlaku 2,5 ATA (absolutnih atmosfer), pri čemer so alpinisti vsakih 10 minut izmenično vdihavali zrak in 100-odstotni kisik. Vsi alpinisti so bili med diagnosticiranjem in zdravljenjem hospitalizirani v UKC Ljubljana ali v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec.

Značilnosti bolnikov so razvidne iz Tabele 1.

Rezultati

Pri šestih od 11 alpinistov z globokimi omrzlinami (55 %) smo z učinkovitim zdravljenjem dosegli popolno ozdravitev brez amputacij. Prstov rok ni bilo potrebno amputirati pri nobenem alpinistu. Pri petih od 11 alpinistov (45 %) smo naredili amputacije prstov nog; pri enem alpinistu smo morali amputirati 2 prsta v predelu metatarzofalangealnega sklepa (celotna dolžina prsta), pri treh v proksimalnem (PIP), pri enem pa v distalnem interfalangealnem sklepu (DIP). Amputacije prstov nog smo izvedli pri obeh alpinistkah, ki sta utrpeli globoke omrzline. Obseg amputacij prstov je razviden iz Tabele 2.

Amputacije prstov nog smo izvedli na giljotinski način, s čimer smo ohranili maksimalno dolžino prstov (Slika 3).

Razpravljanje

Omrzline so sorazmerno redka patologija, ki pa se pogosteje pojavlja pri alpinistih in pri športnikih v zimskem okolju. Globoke omrzline se brez zdravljenja vedno končajo z amputacijami prizadetih delov.²² Še pred dobrim desetletjem v Sloveniji omrzlin pri alpinistih sploh nismo diagnosticirali, zdravili pa smo jih brez pravil. Slabih rezultatov, ki so se zaradi amputacij tkiv končali s funkcionalno in estetsko motnjo, je bilo preveč (Slika 3). S sodobnim pristopom (PP, NMP, TS, zdravljenje z zdravili in HBO) smo dosegli vidno izboljšanje rezultatov, saj kar pri 55 % alpinistov z globokimi omrzlinami niso bile potrebne amputacije.

Pomembnost PP, sestavljene iz hitrega ogrevanja in lokalne oskrbe omrzlin, je za končni uspeh zdravljenja velika. Postopki PP, opisani v mednarodni literaturi, so po-

Tabela 1: Obravnava alpinistov z globokimi omrzlinami.

Bolniki	Prva pomoč na terenu	Nujna medicinska pomoč na terenu	Čas do sprejema v bolnišnico (dnevi)	Scintigrafija	Iloprost	HBO
1	Da	Da	6	Ne	Ne	Da
2	Da	Ne	7	Ne	Ne	Da
3	Ne	Da	2	Da	Da	Da
4	Da	Da	1	Da	Ne	Da
5	Da	Da	2	Da	Ne	Da
6*	Da	Da	2	Da	Da	Da
7	Da	Da	4	Da	Da	Da
8	Ne	Da	7	Ne	Da	Ne
9	Da	Da	3	Da	Da	Ne
10	Da	Da	2	Ne	Da	Ne
11	Da	Ne	3	Da	Da	Da

*vlažna gangrena



Slika 3a, b, c: V primeru globokih omrzlin in neustrezne oskrbe poškodovanca je potrebno opraviti amputacije mehkih tkiv in kosti (prsti desne noge 1 teden, 4 tedne in 8 tednov po amputaciji).

enoteni, pri čemer osrednje mesto zastopa hitro ogrevanje omrzlih prstov. V Sloveniji so ti ukrepi znani že več kot petnajst let in so sestavni del poučevanja kandidatov na izobraževanjih iz PP.^{13,23,24} Kot preprosto, a pomembno posebnost smo v Sloveniji na podlagi znanja patofiziologije omrzlin in objavljene literature v PP uvedli jemanje 500 mg acetilsalicilne kisline dnevno v primerih, ko lahko laik zanesljivo izključi preobčutljivost na to zdravilo.¹³ V naši seriji je devet bolnikov (82 %) prejelo ustrezno PP v celoti. Pri obeh alpinistih (18 %), ki PP nista prejela, so bile kasneje potrebne amputacije prstov nog. Razlog za opustitev PP pri njiju so bile težke vremenske razmere na terenu. Upoštevati moramo, da omrzline velikokrat nastanejo v okoliščinah, ko imajo lasten varen sestop, zdravljenje drugih stanj (poškodbe, splošna podhladitev) ali celo reševanje življenja prednost pred izvajanjem PP.^{13,18} Na podlagi raziskav o učinkovitosti različnih nesteroidnih antirevmatikov priporočajo nekateri avtorji v okviru PP in NMP zamenjavo acetilsalicilne kisline z ibuprofenom. Ibuprofen ima poleg vpliva na presnovo arahidonske kisline še učinek na fibrinolizo.²⁵ Izsledkov študij različnih kombinacij antiagregacijskih substanc (npr. acetilsalicilne kisline + dipiridamola) pri omrzlinah še nimamo.

Idealno je, če prejme alpinist z omrzlinami poleg PP še zdravila v okviru NMP (pentoksifilin, nizkomolekularni heparin, antibiotik), saj lahko predvsem z zdravili pravočasno prekinemo škodljivo dogajanje med fazo reperfuzije.²⁶ Poleg tega nekateri avtorji v okviru NMP svetujejo čimprejšnjo odstranitev mehurjev, v katerih se nabirajo agregacijske in vazokonstriksijske snovi (tromboksani in nekateri prostaciklini). To velja le v primeru, da je na terenu in med

nadaljnjim prevozom zagotovljena sterilnost nastalih omrzlinskih ran.^{27,28} V naši analizi globokih omrzlin je NMP, vključno z zgodnjo odstranitvijo omrzlinskih mehurjev, prejelo 9 alpinistov (82 %), dva alpinista (18 %) pa NMP nista prejela. To se je zgodilo pri drugih dveh alpinistih, ki nista prejela PP (Tabela 1). Razlog opustitve NMP je bil v odsotnosti zdravnika na visokogorski odpravi v tujini. Pri obeh alpinistih, ki nista prejela NMP, je kasneje prišlo do amputacij prstov nog. Ugotovimo lahko, da sta PP in NMP zelo pomemben sestavni del zdravljenja omrzlin.

Pomemben dejavnik za končni uspeh je tudi čas, ki mine od nastanka omrzlin do začetka zdravljenja v bolnišnici.²⁹ Pri alpinistih, ki so utrpeli amputacije, je bil čas do prvega pregleda v bolnišnici v povprečju 4,2 dni, pri alpinistih, ki niso utrpeli amputacij, pa 3 dni. Podobno pomembnost časa, ki mine do prvega pregleda v bolnišnici, ugotavljajo tudi drugi raziskovalci; bolniki, ki so prejeli zdravila v bolnišnici v okviru 12 ur po nastanku globokih omrzlin, so utrpeli amputacije prstov le v 4,8 %.¹⁶ Po prihodu v bolnišnico mora slediti takojšnje diagnosticiranje omrzlin. Zgodnje amputacije imajo prednost pred preiskavami le v primerih vlažne gangrene ob hospitalizaciji. V Sloveniji smo TS pri omrzlinah prvič uporabili leta 2000; od takrat jo kot redno diagnostično metodo uporabljamo pri vseh bolnikih z omrzlinami. Na ta način pospešimo terapevtske postopke in s tem celjenje.³⁰ Z uvedbo TS je dosedanje klinično pravilo „omrzline januarja, amputacije junija“ postalo zgolj zgodovinska zanimivost. V mednarodni literaturi je TS kot koristna metoda pogosto omenjena tam, kjer je pojavnost omrzlin visoka.¹⁵ Na podlagi opravljene TS lahko zanesljivo ločimo med povrhnjimi in

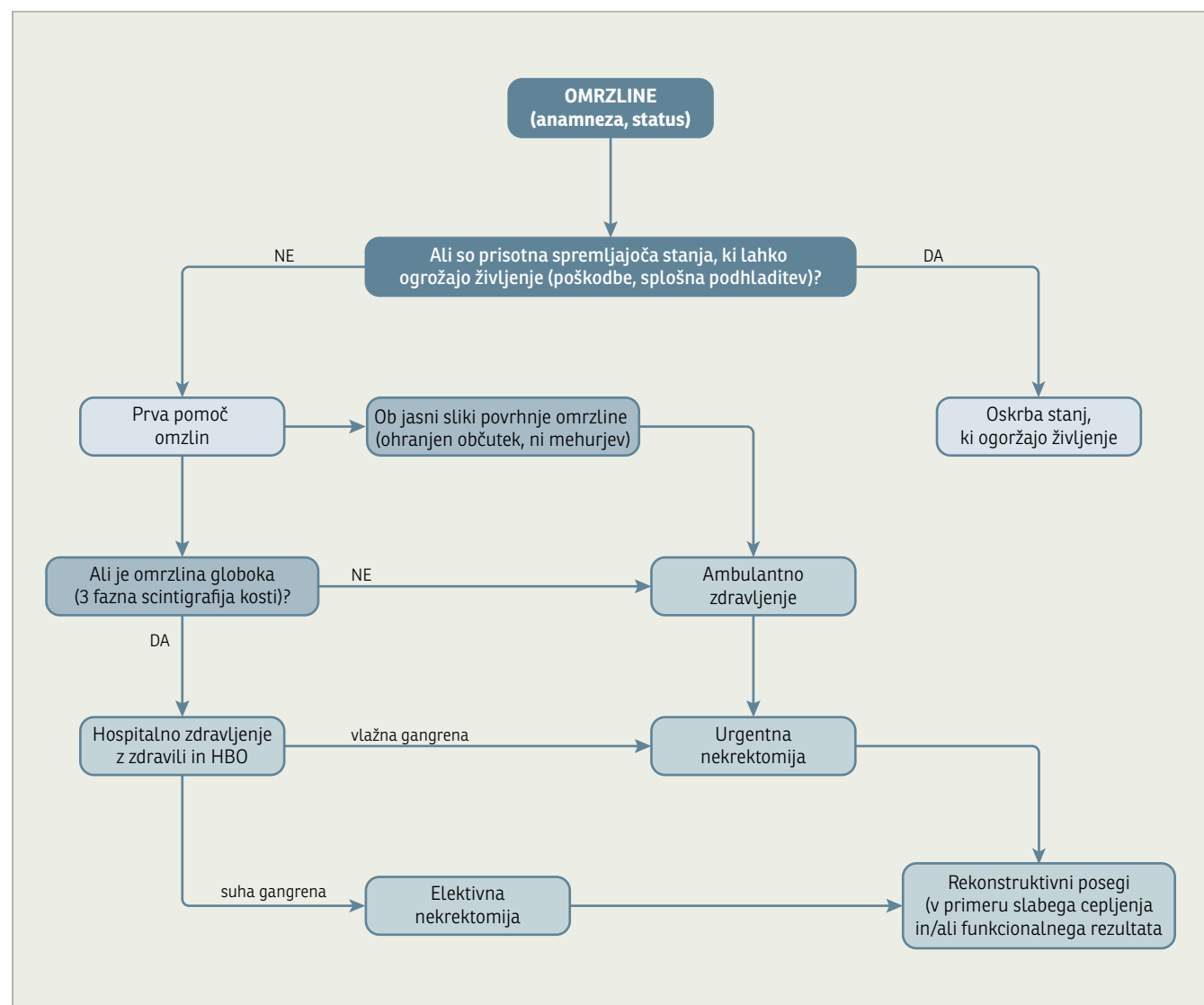
globokimi omrzlinami. S pomočjo TS lahko napovemo tudi obseg kasnejše amputacije. V študiji pri 92 bolnikih, od tega 88 alpinistih, so ugotovili 100-odstotno pozitivno napovedno vrednost perfuzijske faze scintigrafije za ozdravitev ne glede na videz omrzlin, medtem ko je bila pozitivna napovedna vrednost perfuzijske faze kmalu po poškodbi (2.–3. dan) za amputacijo falang 84 %, kadar te scintigrafsko niso bile vidne.¹⁵ Za takšno oceno sta potrebni dve sosedni preiskavi (ob sprejemu in 5.–7. dan hospitalizacije). Kontrolna TS velikokrat pokaže izboljšanje stanja, saj med obema preiskavama alpinisti prejema kombinirano zdravljenje. V naši seriji smo TS opravili pri sedmih alpinistih (64 %) in pri vseh potrdili globoke omrzline. Pri alpinistih, pri katerih se falange prstov niso prikazale, smo scintigrame ponovili najmanj 72 ur po prvi scintigrafiji, saj smo s tem pomembno zmanjšali možnost lažno pozitivnih rezultatov.^{15,31} Izboljšanje stanja je kontrolna TS (5.–7. dan) pokazala pri štirih alpinistih; kasnejše amputacije pri teh alpinistih niso bile potrebne. Pri treh alpinistih, pri katerih smo opravili kontrolno TS kljub sočasnemu zdravljenju izboljšanja ni bilo, kasneje so bile potrebne amputacije (Tabela 1 in 2). Pri treh alpinistih (27 %) TS ni bila potrebna zaradi časa, ki je minil od nastanka omrzlin (6 dni), pri enem alpinistu (9 %) pa ob sprejemu v bolnišnico zaradi praznikov oddelek za nuklearno medicino ni deloval. V Sloveniji žal še nimamo možnosti, da bi bolnikom zagotovili 24-urno

nujno TS tudi v nočnih in prazničnih terminih. Ugotavljamo, da je TS visoko specifična in občutljiva metoda za oceno globine omrzlin. Na podlagi tuje literature in naših izkušenj ugotavljamo, da lahko s TS ocenimo, ali bodo amputacije sploh potrebne. V primeru potrebe po amputacijah lahko z dvema sosednima TS ob upoštevanju učinka zdravljenja ocenimo obseg amputacije še pred dokončnim oblikovanjem klinične slike oziroma demarkacije med vitalnim in avitalnim tkivom.^{32,33}

Osnovna zdravila (acetilsalicilno kislino, NMH in pentoksifilin) je v naši seriji prejelo 9 alpinistov v okviru NMP, ostala dva pa ob sprejemu v bolnišnico (skupaj 100 %). Osem alpinistov (76 %) je prejelo antibiotik (amoksicilin in klavulansko kislino). Iloprost je prejelo 7 alpinistov (64 %). Pri treh alpinistih, ki so prejeli iloprost, kasneje ni prišlo do amputacij prstov, pri štirih pa smo kljub uvedbi iloprosta morali narediti amputacije. Pri teh štirih bolnikih je dinamika TS pokazala izboljšanje, zato so bile kasnejše amputacije izvedene v manjšem obsegu. Uporaba iloprosta kot močnega vazodilatatorja zahteva tudi previdnostne ukrepe. Bolnikom smo med zdravljenjem spremljali srčni utrip in krvni tlak; v primeru padca sistoličnega tlaka pod 100 mmHg smo infundiranje iloprosta upočasnili ali prilagodili odmerek. Razlogi za popolno opustitev iloprosta so bili kljub upočasnjeni infuziji hipotonija pri dveh bolnikih (omotica, sistolni tlak pod 90 mmHg), pri enem

Tabela 3: Odmerki zdravil pri obravnavi omrzlin.

Vrsta zdravljenja	Odmerek
PP: ibuprofen	2-krat 400 mg
NMP: ibuprofen pentoksifilin nizkomolekularni heparin (NMH); enoksaparin antibiotik (amoksicilin+klavulanska kislina)	2-krat 400mg 2-krat 400 mg dva dni, nato 3-krat 400 mg 40 mg/dan 1–1,2 g 2- do 3-krat dnevno
Hospitalno zdravljenje: vsa zdravila kot pri NMP iloprost	enaki odmerki 1–2ng/kgTT/min v 6-urni infuziji ob spremljanju krvnega tlaka
Hiperbarična oksigenacija (HBO):	1- do 2-krat 90 minut/dan pri tlaku 2,5 absolutnih atmosfer in izmeničnem vdihavanju 100-odstotnega kisika in zraka vsakih 10 minut



Slika 4: Algoritem obravnave omrzlin »Planica«

bolniku pretekla anamneza peptične razjede želodca, pri enem bolniku pa v času praznikov iloprost preko bolnišnične lekarne ni bil dosegljiv. Za kombinirano zdravljenje z zdravili in uvedbo iloprosta se torej odločimo po izključitvi kontraindikacij, saj se ob kombinaciji opisanih zdravil nagnjenost h krvavitvam občutno zveča.¹⁶

Na podlagi objavljene literature smo eden redkih centrov za zdravljenje omrzlin, ki nudi poškodovancem z omrzlinami poleg opisanih oblik zdravljenja tudi možnost HBO.³⁰ Kot dodatno metodo zdravljenja smo jo v naši seriji uporabili pri osmih bolnikih z globokimi omrzlinami (73 %). Pri štirih od njih amputacije niso bile potrebne. Pri treh alpinistih je izboljšanje stanja med zdravljenjem s HBO pokazala tudi TS (Tabela 1). Bolniki, ki smo jih zdravili s HBO,

so v prizadetih prstih po dajanju zdravil opisovali občutek toplote, objektivno pa smo v okviru kliničnega pregleda neposredno po zdravljenju ugotovili izboljšanje prekrvnosti tkiv (izrazito pordelost pred tem navidezno avaskularnega tkiva). Zato domnevamo, da se je raven kasnejših amputacij pri štirih bolnikih, pri katerih smo kasneje izvedli amputacije, pomaknila distalno. Te ugotovitve potrjuje tudi redka tuja literatura.³⁴ Glavni razlog za opustitev HBO pri treh bolnikih so bile kontraindikacije (nezmožnost izenačevanja pritiska v hiperbarični komori). Pri enem bolniku smo HBO prekinili po nekaj dneh zaradi vlažne gangrene prizadetih prstov, ki so potrebovali urgentno amputacijo.

Prste nog smo pri vseh alpinistih amputirali v Oberstovem prevodnem bloku. Spinal-

na ali splošna anestezija nista bili potrebni, smiselni sta zgolj pri večjih rekonstrukcijah in mikrokirurških posegih, predvsem pri omrzlinah prstov rok. Amputacije so bile gijlotinske v smislu nekrektomije do klinično vitalnih delov. Popolna zacelitev krnov na prstih nog je bila pri vseh bolnikih zaključena v 9 tednih po amputaciji; pri enem bolniku smo na popolno zacelitev morali čakati več kot 3 mesece (razlog je bila bolnikova želja po minimalni prikrajšavi členka ter posledično večja izpostavljenost kostnine tik pod kožnim pokrovom).

Razlogov, da so bili med prizadetimi deli telesa le prsti nog, je več. Med izpostavljenostjo mrazu je prste rok lažje zaščititi kot prste nog (menjava mokrih rokavic, ogrevanje). Poleg tega ugotavljamo, da imajo prsti rok boljši odziv mikrocirkulacije na mraz kot prsti nog.⁸ V primeru globokih omrzlin predstavljajo amputacije hudo funkcijsko okvaro, zaradi nezmožnosti opravljanja finega dela pri amputacijah prstov rok tudi veliko finančno breme za posameznika in svojce. Možnost namestitve estetskih protez lahko vsaj z vidika socializacije olajša življenje posameznikom.³⁵ Tkivne rekonstrukcije po omrzlinah so pomembne predvsem z estetskega vidika (nos, uhlji), pri manjših okvarah lahko pride v poštev tudi kritje kožnih okvar na prstih.³⁶

Spol na podlagi tuje literature ni pomemben dejavnik za nastanek omrzlin,³⁷ s čimer se ujema tudi naše ugotovitve. V naši seriji ena od alpinistk, pri kateri so bile potrebne kasnejše amputacije, ni prejela PP, druga ni prejela NMP. Pri eni od njiju je bil čas do sprejema v bolnišnico dolg (7 dni), v tem času ni prejela razen acetilsalicilne kisline nobenih drugih zdravil.

Na podlagi tuje literature in naših podatkov ugotavljamo, da so na terenu PP in NMP, v bolnišnici pa TS kot preiskovalna metoda in opisane metode zdravljenja zelo pomembne za ohranitev tkiv in ugoden funkcionalni rezultat pri alpinistih z globokimi omrzlinami.³⁸ Važno vlogo igra tudi čas, ki mine od nastanka omrzlin do začetka bolnišničnega zdravljenja.

Pomembnosti posameznih metod zdravljenja na podlagi dosedanjih podatkov ni možno natančneje opredeliti. Tako smo pri

enem od alpinistov z globokimi omrzlinami kljub scintigrafsko dokazani odsotnosti perfuzije uspeli z zgodnjim medikamentnim zdravljenjem in HBO doseči reperfuzijo tkiv ter ozdravitev brez amputacij. Pomembno je tudi, da znamo pravočasno prepoznati nastanek nevarnega zapleta – vlažne gangrene, čemur morajo slediti čimprejšnje amputacije. V takih primerih nam je izvid TS v veliko pomoč, saj lahko z njegovo pomočjo natančno določimo obseg potrebnih amputacij.

Večina dosedanjih spoznanj iz obravnave omrzlin je posledica retrogradnih analiz kliničnih primerov.^{18,39} Prospektivnih študij je zaradi sporadičnosti omrzlin, razen vojaških urjenj in spopadov, malo.⁴⁰ Za natančnejše raziskave učinka HBO bi potrebovali dober živalski model. Poskusov na živalih je v literaturi opisanih veliko,^{41,42} vendar je njihova klinična uporabnost omejena. Za človeku najbolj ustrezen model sta se doslej izkazala podganji rep in udi kuncev.⁴³ Omenjena tkiva imajo podobno pogostnost arteriovenskih anastomoz kot človeški prsti in ostali akralni deli človekove kože.⁸

Zaključki

Ustrezna prva pomoč s hitrim ogrevanjem je pri oskrbi omrzlin velikega pomena. Zdravljenje omrzlin z zdravili moramo začeti čim prej, po možnosti že na terenu. TS je ključna diagnostična metoda za oceno globine omrzlin, ima pa tudi pomembno napovedno vrednost glede nadaljnega poteka zdravljenja in okrevanja. HBO je pomembna adjuvantna oblika zdravljenja omrzlin, pri čemer je zelo pomemben zgodnji začetek.

Predlagamo sledeči algoritem preiskovalnih metod in zdravljenja omrzlin, ki smo ga zaradi boljše prepoznavnosti v strokovni javnosti poimenovali po olimpijskem športnem centru in uveljavljenem raziskovalnem oddelku Instituta Jožef Stefan v Planici (Slika 4).

Odmerki zdravil so razvidni iz Tabele 3.

Zahvala

HBO smo izvajali v okviru raziskovalnih nalog, ki jih podpira Agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS). Med izvajanjem zdravljenja so nam pomagali številni kolegi, ki so opravili izobraževanje o HBO; predvsem se zahvaljujemo doc. dr. Poloni Jaki Mekjavič, dr. med., in prof. dr. Fajku Bajroviću, dr. med.

Literatura

- Lehmuskalio E. The skin in the cold. *Int J Circumpolar Health* 2002; 61: 227–86.
- Felicijan A. Vpliv višinske aklimatizacije na mehanizem z mrazom izzvane vazodilatacije [Magistrska naloga]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2006.
- Vaughn PB. Local cold injury—menace to military operations: a review. *Mil Med* 1980; 145: 305–11.
- Cattermole TJ. The epidemiology of cold injury in Antarctica. *Aviat Space and Environ Med* 1999; 70: 135–40.
- Rintamäki H. Predisposing factors and prevention of frostbite. *Int J Circumpolar Health* 2000; 59: 114–21.
- Orr KD, Fainer DC. Cold injuries with emphasis on frostbite; preliminary report. *US Armed Forces Med J* 1952; 95–103.
- Juopperi K, Hassi J, Ervasti O, Drebs A, Näyhä S. Incidence of frostbite and ambient temperature in Finland, 1986–1995. A national study based on hospital admissions. *Int J Circumpolar Health* 2002; 61: 352–62.
- Gorjanc J. Učinkovitost mehanizma z mrazom izzvane vazodilatacije kot napovednega dejavnika za nastanek zmrzlinke okvare tkiv [Magistrska naloga]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2011.
- Hassi J, Mäkinen TM. Frostbite: occurrence, risk factors and consequences. *Int J Circumpolar Health* 2000; 59: 92–8.
- Manson PN, Jesudass R, Marzella L et al. Evidence for an early free radical-mediated reperfusion injury in frostbite. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 7–10.
- McCauley RL, Hing DN, Robson MC, Heggors JP. Frostbite injuries: a rational approach based on pathophysiology. *J Trauma* 1983; 23: 143–7.
- Francis TJR, Golden FSC. Non-freezing cold injury: the pathogenesis. *J Roy Nav Med Serv* 1985; 71: 3–8.
- Gorjanc J. Poškodbe zaradi mraza. In: Ahčan U. Prva pomoč—priročnik s praktičnimi primeri. Ljubljana: Rdeči križ Slovenije; 2006. p. 439–44.
- Goertz O, Hirsch T, Buschhaus B, et al. Intravital pathophysiologic comparison of frostbite and burn injury in a murine model. *J Surg Res*. 2011; 167: 395–401.
- Foray J, Salon F, Foray P, et al. Frostbite. New prognostic and therapeutic contributions. *Apropos of statistics on 1000 cases. Chirurgie* 1986; 112: 502–11.
- Cauchy E, Cheguillaume B, Chetaille E. A controlled trial of a prostacyclin and rt-PA in the treatment of severe frostbite. *N Engl J Med*. 2011; 364: 189–90.
- Kindwall E. Hyperbaric oxygen. *BMJ* 1993; 28: 515–6.
- Gorjanc J, Mekjavič IB, Jaki Mekjavič P. Zdravljenje zmrzlin s hiperbarično oksigenacijo. *Med Razgl* 2002; 41: 211–14.
- Cimşit M, Uzun G, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. *Aviat Space Environ Med* 2004; 75: 109–13.
- Duydu Y, Ustündağ A, Aydin A, Eken A, Dündar K, Uzun G. Increased sensitivity to mitomycin C-induced sister chromatid exchange in lymphocytes from patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Environ Mol Mutagen* 2006; 47: 185–91.
- Shinkai M, Shinomiya N, Kanoh S, Motoyoshi K, Kobayashi H. Oxygen stress effects on proliferation rates and heat shock proteins in lymphocytes. *Aviat Space Environ Med* 2004; 75: 109–13.
- Prommersberger KJ, van Schoonhoven J, Lanz U. Treatment of 3rd degree fingertip frostbite in a mountain climber with semi-occlusive dressings. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2001; 33: 95–100.
- Kalinšek M. Nujna medicinska pomoč. Ljubljana: DZS; 1987. p. 245–6.
- Tomazin I. Zmrzline in njihova oskrba na terenu. *Alpin Razgl* 1995; 48: 24–7.
- Heggors JP, Robson MC, Manavalen K, Weingarten MD, Carethers JM, Boertman JA, Smith DJ Jr, Sachs RJ. Experimental and clinical observations on frostbite. *Ann Emerg Med*. 1987 Sep; 16: 1056–62.
- Manson PN, Jesudass R, Marzella L et al. Evidence for an early free radical-mediated reperfusion injury in frostbite. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 7–10.
- Mills WJ, O'Malley J, Kappes B. Cold and freezing: a historical chronology of laboratory investigation and clinical experience. *Alaska Med* 1993; 35: 89–116.
- Waris T, Kyösola K. Cold injury of the rat skin. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1982; 16: 1–9.
- Gostishchev VK, Lipatov KV, Borodin AV, Marakutsa EV, Kho BO, Stan EA. Treatment tactics by frostbites. *Khirurgiia* 2010; 6: 10–5.
- Mekjavič IB, Gorjanc J, Jaki P, Bajrovič F, Milčinski M. Hyperbaric oxygen as adjunct treatment of freezing cold injury. *RTO Human factors and Medicine Panel Meeting. Amsterdam* 2005; Symposium proceedings: 81–4.
- Shih Wj, Riley C, Magoun S, Ryo UY. Intense bone imaging agent uptake in the soft tissues of the lower legs and feet relating to ischaemia and cold exposure. *Eur J Nucl Med* 1988; 14: 419–21.
- Salimi Z, Wolverson MK, Herbold DR, Vas W. Frostbite: experimental assessment of tissue damage using Tc-99m pyrophosphate. *Radiology* 1986; 161: 227–31.
- Ikawa G. Frostbite and bone scanning: the use of 99m-labeled phosphates in demarcating the line of viability in frostbite victims. *Orthopedics* 1986; 9: 1257–61.
- Okuboye JA, Ferguson CC. The use of hyperbaric oxygen in the treatment of experimental frostbite. *Can J Surg* 1968; 11: 78–84.
- Infanger M. Improved fixation of finger prostheses by means of intramedullary titanium anchors and magnets. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2005; 37: 202–6.
- Delgado-Martínez J, Martínez-Villén G, Morandeira JR, Velasco R. Skin coverage in frostbite injuries: experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: 713–9.
- DeGroot DW, Castellani JW, Williams JO, Amoroso PJ. Epidemiology of U.S. Army cold weather injuries, 1980–1999. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74: 564–70.
- Roche-Nagle G, Murphy D, Collins A, Sheehan S. Frostbite: management options. *Eur J Emerg Med* 2008; 15: 173–5.
- Finderle Z, Cankar K. Delayed treatment of frostbite injury with hyperbaric oxygen therapy: a case report. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 392–4.
- Daanen H.A., van der Struijs NR. The Resistance Index of Frostbite as a predictor of cold injury in arctic operations. *Aviat Space Environ Med* 2005; 76: 1119–22.
- Junila J, Kaarela O, Waris T. The formation of the demarcation line at experimental frostbite. *Int J Circumpolar Health* 1999; 58: 44–51.
- Schoning P, Hall SM, Hamlet MP. Experimental frostbite: freezing times, rewarming times, and lowest temperatures of pig skin exposed to chilled air. *Cryobiology* 1990; 27: 189–93.
- Da Costa J, Sharp FR, Gill W. The effect of dipyridamole on tissue perfusion following freezing injury in the rat. *Br J Surg* 1971; 58: 201–4.