

Hypothermie bij mensen met een verstandelijke beperking: een praktisch handvat



E. Stolker ¹



D. Oostwoud-Sibiryak ¹

¹. Talant,
Beetster-
zwaag

Een 40-jarige man met een ernstige verstandelijke beperking presenteert zich op een ochtend met een rectaal gemeten temperatuur van 33,4 °C. Bij verder onderzoek blijkt dat hij dagelijks wakker wordt met een lage temperatuur. Daarnaast is er bij deze normaliter alerte, actieve man sprake van regelmatig verminderde alertheid overdag, apathie, moeite met lopen, verslikincidenten, traagheid en een rood gelaat. Zijn voorgeschiedenis vermeldt een meningitis in zijn eerste

levensjaar en op beeldvorming in die tijd een hydrocefalie zonder verstoorde liquorcirculatie. Er is geen duidelijke oorzaak voor zijn verstandelijke beperking bekend. Bij lichamelijk en aanvullend labonderzoek worden geen aanwijzingen gevonden voor een onderliggende somatische oorzaak. Een beeldvormend onderzoek middels CT laat tevens geen duidelijke afwijkingen zien in het cerebrum. Na uitgebreide analyse van deze casus blijkt de oorzaak van de hypothermie voor het grootste deel te liggen in lekkend incontinentiemateriaal en het afdoen van de dekens door de cliënt in de nacht. Het aanschaffen van een waterbed zorgt ervoor dat meneer in de nacht niet meer afkoelt en overdag zichtbaar is opgeknapt.

Deze casus is representatief voor de situatie in de zorg voor mensen met een verstandelijke beperking (VB). Iedereen is wel eens een cliënt tegengekomen bij wie de normale lichaamstemperatuur 'ondertemperatuur' is, de lichaamstemperatuur daalt in plaats van stijgen bij een infectie, of spontane hypothermie optreedt zonder aanwijzingen voor somatische problematiek. Indien er geen

duidelijke oorzaken zijn voor hypothermie, wordt de diagnose per exclusionem gesteld of komt er een aantekening 'hypothermie e.c.i.' in de voorgeschiedenis.

Er is weinig onderzoek beschikbaar naar de oorzaken en incidentie van hypothermie bij mensen met VB. Cliënten met, met name, een (zeer) ernstige verstandelijke/meer-voudige beperking (EVMB) zijn lang niet altijd, op communicatief niveau in staat om zelf aan te geven of zij het warm of koud hebben. Daarbij zal een deel van hen ook zelf geen extra kleding of deken kunnen pakken vanwege hun lichamelijke beperking. Tevens komen de neurologische schade, autonome en endocriene disregulatie, gestoorde spiertonus en anatomische afwijkingen die een rol kunnen spelen in het ontwikkelen van hypothermie vaker voor bij deze doelgroep.¹ Daardoor kan bijvoorbeeld de eerste reactie op hypothermie, zoals rillen, ontbreken wat het herkennen van onderkoeling moeilijker maakt. Hierbij bestaat het risico dat de omgeving niet in de gaten heeft dat iemand die stil zit in een rolstoel het wel koud heeft. Deze cliënten zijn hierbij dus erg afhankelijk van hun omgeving en dit brengt een hoger risico op hypo-, maar ook hyperthermie met zich mee. In de algemene populatie komt met name accidentele hypothermie voor. Uit onderzoek in Denemarken, waarbij alle in het ziekenhuis geregistreerde gevallen van een accidentele hypothermie van 1996 tot 2016 zijn bekeken, blijkt dat de incidentie in de gehele populatie $4,4 \pm 1,2$ per 100.000 inwoners is. Wat met name opvalt is dat er bij een groot deel sprake was van alcoholmisbruik of alcoholintoxicatie. Epilepsie werd in 1,2% van de gevallen als relevante comorbiditeit gemeld, dementie in 5,5%.² In de Nederlandse sterftecijfers speelt overlijden door onderkoeling of bevriezing een ondergeschikte rol. In een RIVM rapport van 2009 wordt winterse oversterfte beschreven, het hogere risico dat bestaat op het overlijden door een chronische ziekte in de (koude) winterperiode. De combinatie van dakloosheid en alcoholgebruik worden benoemd als een belangrijke risicofactor voor onderkoeling.³

Er zijn slechts twee aanwijzingen te vinden in de literatuur voor de prevalentie van hypothermie bij VB. In 1994 is in een Amerikaans onderzoek gebleken dat 3,6% van de mensen met een VB incidenteel een hypothermie lieten zien. 98% van deze mensen had een IQ <30. Daarnaast had het grootste deel epilepsie en/of een aantoonbare hersenbeschadiging.⁴ In 2004 is er een leeronderzoek gedaan vanuit de AVG-opleiding naar de prevalentie van hypothermie bij mensen met een (Z)EVb. Uit dit onderzoek kwam een prevalentie van 7,9% naar voren. Significant bijdragende factoren waren epilepsie, benzodiazepine-gebruik en spasticiteit.⁵ Aanwijzingen voor verstoorde temperatuurregulatie worden gezien bij het syndroom van Down (SvD). Bij de analyse van de lichaamsoppervlakte-temperatuur voor en na fysieke inspanning bij mensen

met het syndroom van Down, is gebleken dat de lichaamstemperatuur lager was dan bij de controlegroep. De fysieke inspanning leidde tot stijging van de lichaamstemperatuur in beide groepen, echter verliep het herstel naar de initiële temperatuur bij mensen met SvD minder efficiënt dan bij de controlegroep.⁶

Om een bredere blik te creëren over de problematiek van hypothermie bij VB willen wij u meenemen in de fysiologie van pathofysiologie, oorzaken en behandelingen hiervan.

Fysiologie van thermoregulatie

Thermoregulatie is een gebalanceerd proces tussen het waarnemen van temperatuur, verwerken van de informatie en het inzetten van effectoren om te zorgen voor een temperatuur die optimaal is voor het functioneren van weefsels en systemen. Het thermoregulatiecentrum bevindt zich in het preoptisch anterior gebied van de hypothalamus en krijgt informatie over de lichaamstemperatuur vanuit zowel de centraal gelegen thermosensitieve neuronen als de perifeer gelegen thermoreceptoren. De thermosensitieve neuronen van het preoptisch gebied zijn warmte gevoelige neuronen. Perifeer gelegen thermoreceptoren detecteren zowel warmte als kou. De meest oppervlakkig gelegen receptoren zijn sub-epidermale koude receptoren. Warmte receptoren liggen iets dieper in de dermis. Deze zijn verantwoordelijk voor de detectie van de lichaamsoppervlaktetemperatuur. Andere perifere receptoren zijn gelegen in verschillende interne organen en detecteren de kerntemperatuur. Het detecteren van temperatuurverschillen door de thermosensitieve neuronen en receptoren is mogelijk dankzij de transient receptor potential (TRP) ion-kanalen. Deze ion-kanalen worden geactiveerd door verandering van het intracellulaire metabolisme in thermosensitieve cellen.^{7,8}

De belangrijkste functie van thermoregulatiecentrum is balans houden tussen productie en verlies van warmte door het lichaam. Afferente en efferente interactie tussen temperatuursensoren en effectoren leidt tot het instellen van een zogenaamd temperatuurbalanspunt. Het balanspunt varieert zowel individueel als tussen verschillende individuen. Bij een individu kan het balanspunt wisselen in de loop van de dag omdat het afhankelijk is van het circadiaanse ritme, de omgevingstemperatuur en het niveau van lichamelijke inspanning. De lichaamstemperatuur zal bijvoorbeeld op een warme dag hoger zijn dan op een koude dag. Vroeg in de ochtend is de lichaamstemperatuur lager dan overdag, dit kan met 0,5 °C verschillen. Lichamelijke activiteit leidt tot stijging van de temperatuur, bij iemand met weinig mobiliteit zou de basis lichaams-

temperatuur lager zijn dan bij actieve mensen. Daarnaast is bij ieder mens de balans- of normale temperatuur afhankelijk van genetisch aanleg, leeftijd, gender, grootte van het lichaam, hoeveelheid vetweefsel en algemene gezondheid.⁷⁻⁹

Discussie over de waarden van een normale lichaams-temperatuur is een blijvende kwestie. Volgens de literatuurreview van Sund-Levander et al (2002) varieert de normale temperatuur tussen de 33,2 en 38,3 °C.¹⁰ In de meest recente literatuurreview van Geneva et al. (2019) wordt een minder brede range van een normale temperatuur benoemd, tussen de 36,16 en 37,02 °C.¹¹ Volgens Geneva et al is temperatuur van mensen ouder dan 60 jaar gemiddeld 0,23 °C lager. Afhankelijk van de locatie van de meting zijn de waarden als volgt: voor rectale meting is het gemiddelde 37,4 °C (36,32–37,76 °C), in het oor, of tympanisch gemeten 36,64 °C (35,76–37,5 °C), in de urine 36,61 °C (35,61–37,61 °C), oraal gemeten 36,57 °C (35,73–37,41 °C) en axillair 35,97 °C (35,01–36,93 °C).^{10,11}

Van alle beschikbare in de woonsetting temperatuurmeting methodes, is de rectale meting het meest representatief voor de kerntemperatuur. Nieven et al laten zien in hun meta-analyse dat de zogenaamde ‘perifere’ metingen (buiten het lichaam) minder nauwkeurig zijn dan ‘centrale’, waaronder rectale, metingen.¹² Deze data wordt bevestigd in de meta-analyse en de systematische review van Pecoraro et al waar perifere thermometrie wel specifiek blijkt, maar niet voldoende sensitief in verhouding tot rectale metingen.¹³

Pathofysiologie en klinisch beeld van hypothermie

Het menselijk lichaam is in staat om zelf warmte te produceren en te reguleren. Warmte die het menselijk lichaam produceert is een bijproduct van het metabolisme waarbij energie wordt omgezet in warmte. Dit geldt met name voor de kerntemperatuur die bepaald wordt door organen met een snel metabolisme zoals het brein, het hart en de lever. De oppervlaktetemperatuur is meer afhankelijk van de doorbloeding van de huid en de externe temperatuur.^{7,8} Regulatie van het warmteverlies wordt verzorgd door vier mechanismen. Het grootste deel van de warmte, meer dan 50%, gaat verloren door straling. Door verdamping via de huid, zweten en via de ademhaling en defecatie verliest het lichaam tot 20 procent van de warmte. Door convectie (beweging van lucht/water langs de huid) gaat tot 15 procent warmte verloren en het kleinste verlies ontstaat door geleiding (contact van de huid met bijvoorbeeld koude kleding of grond).^{9,14}

Bij daling van de lichaamstemperatuur worden de mechanismen ingezet die zorgen voor conservatie en verhoogde productie van warmte. De bloedstroom naar de huid toe wordt minder waardoor warmteverlies door straling, convectie en conductie wordt beperkt. Tevens wordt bloed dat vanuit de ledematen terug stroomt geshunt in de diepe aderen om maximale warmte te behouden. De mechanismen van warmteproductie die worden ingezet om de temperatuur weer in balans te brengen zijn ‘shivering’ and ‘nonshivering’ thermogenesis. Bij sterke activatie van de warmteproductie stijgt de spiertonus tot het punt waarop de rekreceptoren in de spieren zodanig worden gestimuleerd dat ze korte contracties van spieren en antagonisten produceren wat resulteert in rillen. Rillen zorgt voor energieproductie en dus meer warmtevorming. De ‘non shivering’ thermogenese gebeurt via de stimulatie van metabole activiteit in de weefsels, bijvoorbeeld glycolysis in de lever en skeletmusculatuur, katabolisme van nutriënten via de hypothalamus-hypofyse-schilddklier-as (HPT-as). Bij pasgeborenen wordt de temperatuur met name gereguleerd via het metabolisme in bruin vet. Eerder werd verondersteld dat volwassenen vrijwel geen bruin vet hebben. Recent is het aangetoond dat het actieve bruine vet ook aanwezig is bij volwassenen en een belangrijke rol speelt bij het metabolisme en de thermoregulatie.^{7-9,15}

De klinische diagnose hypothermie wordt gesteld bij een lichaamstemperatuur onder de 35 °C. Op basis van de gemeten kerntemperatuur wordt hypothermie verdeeld in milde hypothermie (32 – 35 °C), matige hypothermie (28 – 32 °C) en ernstige hypothermie (onder 28 °C).^{16,17} Andere classificering van hypothermie, het Zwitserse stadiëringssysteem, is gebaseerd op de klinische symptomen en een ruwe correlatie daarvan met de kerntemperatuur.^{14,16} Als onderscheidingscriteria worden de mate van bewustzijn, het al dan niet rillen, de hartactie en de kerntemperatuur waarbij deze symptomen zouden kunnen ontstaan gebruikt. Deze classificatie wordt gebruikt voor het assessment in de acute situatie en helpt de ernst van hypothermie in te schatten op basis van symptomen (tabel 1).

Oorzaken van hypothermie

De complexiteit van het thermoregulatiesysteem en de beïnvloedbaarheid van de lichaamstemperatuur door zowel interne als externe factoren leiden tot een brede differentiaaldiagnose bij met name hypothermie.¹⁸ Het volgende overzicht geeft inzicht in de meest voorkomende oorzaken van hypothermie.

Externe factoren

Het is van belang om altijd, ook in de woonsituatie, de omgevingsfactoren uit te sluiten die tot hypothermie

Tabel 1. Classificatie en klinische kenmerken van hypothermie.

Hypothermie	Kerntemperatuur	Bewustzijn/rillen	Klinische presentatie
I (milde)	35–32 °C	Heldere bewustzijn met rillen	Neurologisch: het gevoel het koud te hebben, opwinding, dysartrie, ataxie Cardiologisch: blauwe/bleke huid, tachycardie, verlening alle ECG intervallen en J-golf Metabool: rillingen, tachypnoe Renaal: koude diurese Gastro-intestinaal: ileus, pancreatitis, stressulcera, daling van de orale medicatie absorptie, afname leverfunctie
II (matige)	32–28 °C	Verminderde bewustzijn zonder rillen	Neurologisch: daling bewustzijn Metabool: stoppen van rillingen, oppervlakkige en langzame ademhaling, apneu Cardiaal: langzame pols, risico op ritmestoornis Renaal: oligurie
III (ernstige)	28–24 °C	Bewusteloos	Pupildilatatie Areflexie Zwakke langzame pols Onregelmatige ademhaling Hartritmestoornissen (AF, VF)
IV (circulatiestilstand of low flow state)	<24 °C	Geen of minimale vitale tekenen	
V (dood als gevolg van onomkeerbare hypothermie)	<13.7 °C	Geen vitale tekenen	

kunnen leiden. Dat zijn bijvoorbeeld slecht isolerende of natte kleding, langdurige blootstelling aan kou en hoge luchtvochtigheid (langere tijd in het water liggen, buiten lopen in natte kleding, open raam in de kamer, sneeuw of wind buiten).¹⁴

Neurologisch

Aangezien de temperatuur geregeld wordt via verschillende routes in het zenuwstelsel is het logische gevolg dat als er ergens in dat traject een beschadiging optreedt, de temperatuurregulatie verstoord kan raken. Zo kan de verstoorde waarneming van temperatuur bij dementie, encefalopathie of psychiatrische problematiek leiden tot onderkoeling. Bij perifere neuropathie kan de sensatie van de kou aangetast zijn. Een niet efficiënte warmteproductie als gevolg van verminderde mobiliteit en gestoorde thermoregulatie kunnen het gevolg zijn van cerebraal of spinaal trauma, cerebraal vasculair accident, neurodegeneratieve aandoening, de ziekte van Parkinson of het Shapiro syndroom.¹⁷

Endocrinologisch

De bekende en vaak voorkomende endocrinologische oorzaak van hypothermie is hypothyreoïdie. Bij milde hypothyreoïdie komt met name het gevoel het koud te hebben voor. Echter kan een tekort aan schildklierhormoon in ongunstige situaties ook leiden tot ernstige hypothermie.¹⁹ 50% van de cliënten met het SvD ontwikkelen hypothyreoïdie als volwassene.²⁰ Echter is er geen

onderzoek gedaan naar hypothermie in verband met hypothyreoïdie bij deze doelgroep. Naast hypothyreoïdie kan hypothermie zich ook voordoen bij hypoglykemie, diabetische ketoacidose en bij nierinsufficiëntie.¹⁷

Huid

De huid speelt een belangrijke rol in de thermoregulatie. Beschadiging van thermoreceptoren, zweetklieren en vaten in de huid bijvoorbeeld bij psoriasis of brandwonden kan tot verstoorde thermoregulatie leiden.

Infectieus

Een infectie uit zich over het algemeen in een hyperthermie, maar ook bij een hypothermie dient men alert te zijn op een infectieuze focus. Er wordt vaak gesproken over hypothermie als teken van een meer ernstige infectie, c.q. sepsis. Hypothermie komt bij ongeveer 9% van de patiënten met sepsis voor en lijkt een teken te zijn van een ongunstig klinisch beloop.²¹ Onderzoek naar hypothermie bij sepsische patiënten door Fonseca et al laat zien dat het een zelflimiterende, transitoire reactie is en geen indicatie geeft van de ernst en het klinisch beloop. De hogere mortaliteit in de groep van patiënten met hypothermie heeft volgens hen te maken met de hogere prevalentie van hypothermie bij ernstige sepsis.²² Hypothermie bij ouderen is in 70-78% van de gevallen ook een uiting van onderliggende infectie en sepsis met een verhoogd risico op mortaliteit.^{23,24}

Ernstige nierfunctiestoornissen

Hypothermie kan naast vocht- en elektrolyten disbalans een symptoom zijn van een uremisch syndroom bij chronische nierziekte. Er zijn casussen beschreven van hypothermie als primair symptoom van uremisch syndroom bij nierfalen als gevolg van hypertensie of diabetes mellitus.²⁵ De oorzaak van hypothermie hierbij is mogelijk een verandering van het metabolisme op cellulair niveau als gevolg van ophoping van toxines.

Medicamenteus

Er is een brede lijst aan medicamenten die hypothermie als bijwerking kunnen hebben of het risico op onderkoeling verhogen. Dat zijn onder andere sedativa, fenothiazine, opiaten, clonidine, neuromusculaire blokkers en anesthetica.¹⁷ Een groot deel van deze medicatie wordt gebruikt in de zorg voor mensen met een verstandelijke beperking, waaronder antipsychotica²⁶, barbituraten, benzodiazepines, tricyclische antidepressiva, lithium, bètablokkers, baclofen en bromcriptin.

Intoxicatie

Een intoxicatie met alcohol kan ervoor zorgen dat iemand zich warm voelt vanbinnen, terwijl de kerntemperatuur niet verhoogd is. Dit kan ervoor zorgen dat mensen zich ontkleden of onvoldoende aankleden en hierdoor afkoelen. Ook een thiaminedeficiëntie bij chronische alcoholabusu kan de oorzaak zijn van hypothermie.²⁷ Een intoxicatie met opioïden kan tevens hypothermie veroorzaken door (een combinatie van) omgevingsfactoren en een verminderde thermogenese.²⁸

Sociale factoren

Sociale factoren spelen met name in een aantal subgroepen van de populatie een grote rol. Denk hierbij aan dak- en thuislozen, mensen met een (ernstige) psychiatrische aandoening, ouderen en mensen met een verstandelijke beperking die zelfstandig wonen. Oorzaken liggen dan in een slechte huisvesting met geen of weinig isolatie, een laag inkomen waardoor er onvoldoende mogelijkheden zijn tot het opwarmen van de woning of zichzelf, maar ook aan ondervoeding of dehydratie vanwege gebrek aan zelfzorg.

Ouderen

Het is bekend dat bij het ouder worden het homeostatische mechanisme dat dient om veranderingen in de huidtemperatuur waar te nemen, beschadigd raakt. Daarnaast vertraagt het basaal metabolisme bij veroudering waardoor het vermogen op te warmen door rillen vermindert. Ten derde neemt het aantal actieve haarfollikels af wat maakt dat minder warmte wordt vastgehouden via de huid. Ten slotte hebben de bloedvaten vaak een afnemend vermogen tot vasoconstrictie, naast het feit dat ouderen relatief vaak vasodilerende medicatie gebruiken. Dit

laatste zorgt er voor dat er meer warmte verloren gaat via deze route.²³

Behandeling van hypothermie

De basisregels voor het behandelen van hypothermie zijn het halen van de patiënt uit de koude omgeving, het voorkomen van verder warmteverlies en snel vervoer naar het ziekenhuis. Bij matige of ernstige hypothermie wordt behandeling met zuurstof geadviseerd. Lichamelijk onderzoek en controles monitoring moeten snel en effectief verlopen om warmteverlies te minimaliseren. Het opwarmen dient voortgezet te worden tot de komst van de ambulance. Indien de patiënt stopt met rillen moet er rekening worden gehouden met verergering van hypothermie en nog sneller warmteverlies.^{14,16}

Het opwarmen in de woonsituatie kan op twee manieren gebeuren. Passieve opwarming houdt in dat de patiënt zichzelf nog kan opwarmen met behulp van eigen energie, mits het warmteverlies beperkt wordt. Dit kan worden gerealiseerd door bijvoorbeeld eerst natte kleding te verwijderen en het lichaam goed af te drogen. Vervolgens dient de patiënt zo goed mogelijk te worden ingepakt in een slaapzak, een deken, een aluminium deken of warmte isolerende kleding. Denk erom dat het hoofd ook bedekt moet worden. Het is belangrijk om ervoor te zorgen dat energie die door het lichaam verbruikt wordt voor het opwarmen tijdig wordt aangevuld door het aanbieden van een warme suikerrijke drank en calorierijk eten, maar nadrukkelijk geen alcohol.

De actieve externe opwarming wordt toegepast als de patiënt niet meer kan rillen. De actieve externe opwarming houdt in dat het beperken van warmteverlies niet voldoende is en externe warmte aangeboden moet worden. Daarvoor kunnen Heat Packs gebruikt worden, een elektrisch deken, kersenpittenkussens, een warmwaterkruik. Externe warmte mag niet ter hoogte van de ledematen aangebracht worden. Warmte die te ver van de kern van het lichaam wordt aangebracht, kan een afterdrop fenomeen veroorzaken. Dit is een verdere daling van de kerntemperatuur, te wijten aan de terugkeer van koud bloed uit de periferie naar de kern van het lichaam. Let er wel op dat het slachtoffer zich niet verbrandt (bijv. door een doek tussen de huid en het warme voorwerp te leggen).^{14,16}

Binnen het ziekenhuis, bij niet effectieve externe opwarming of ernstige hypothermie, wordt overgegaan naar actieve invasieve opwarming in de vorm van een opgewarmd intraveneus infuus, inhalatie, peritoneale lavage of dialyse.¹⁷

Conclusie en adviezen

- Thermoregulatie is een complex proces dat afhankelijk is van zowel interne als externe factoren.
- Een normale temperatuur kan zelfs variëren binnen een individu. Hou hier rekening mee bij het interpreteren van een temperatuurmeting.
- Hypothermie is een acute situatie en vraagt om directe behandeling. Overweeg laagdrempelige overdracht van de behandeling naar het ziekenhuis vanwege het risico op het ontstaan van hartritmestoornis.
- Voorkom het ontstaan van hypothermie door advies te geven over optimale kleding. Bij cliënten met permanente ondertemperatuur en weinig mobiele cliënten is het niet overbodig om thermo ondergoed en sokken te gebruiken. Waarschuw over de mogelijke blootstelling aan koude lucht zowel buiten als binnen de woning (denk aan een open raam tijdens verschoon en verkleed momenten), vochtige of natte kleding, beddengoed of incontinentiemateriaal.
- Behandel op tijd mogelijke onderliggende somatische oorzaken.
- Denk altijd aan de invloed van externe factoren op lichaamstemperatuur in de differentiaal diagnose van hypothermie.
- Wees kritisch bij het voorschrijven van bepaalde medicatie bij mensen met een normaal-lage lichaams-temperatuur.

Correspondentieadres: Dr. Darya Oostwoud-Sibiryak, Talant, Postbus 16, 9244ZN, Beetsterzwaag, Nederland (e-mail: d.oostwoud-sibiryak@talant.nl)

Literatuur

1. De Tanti A, Gasperini G, Rossini M. Paroxysmal episodic hypothalamic instability with hypothermia after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2005 Dec 20;19(14):1277-83.
2. Wiberg S, Mortensen AF, Kjaergaard J, Hassager C, Wanscher M. Accidental hypothermia in Denmark: A nationwide cohort study of incidence and outcomes. *BMJ Open.* 2021 May 31;11(5).
3. J. Noorda et al. GGD-richtlijn medische milieukunde: Gezondheidsrisico's van winterse omstandigheden. Rapport 609330009/2009. P. 28.
4. Chaney RH, Olmstead CE. Hypothalamic dysthermia in persons with brain damage. *Brain Inj.* 1994 Jul;8(5):475-81.
5. Bruin J, Bakhtiari E, Boot E. Prevalentie en determinanten van hypothermie bij (zeer) ernstig verstandelijk gehandicapten; een geneste case controle studie. Leeronderzoek Erasmus MC 2004.
6. Debiec-Bak, A., Wójtowicz, D., Pawik, Ł. et al. Analysis of body surface temperatures in people with Down syndrome after general rehabilitation exercise. *J Therm Anal Calorim.* 2019. 135;2399-2410.
7. Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ.* 2015 sep;39(3):139-48.
8. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Jan;292(1):R37-46.
9. Martini FH, Ober WC, Garrison CW, Welch K, Hutchings RT. *Fundamentals of anatomy and physiology.* 7th edition, 2006. P. 12-16, 942-946.
10. Sund-Levander M, Forsberg C, Wahren LK. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: a systematic literature review. *Scand J Caring Sci.* 2002 Jun;16(2):122-8.
11. Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, Javaid W. Normal Body Temperature: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Apr 9;6(4).
12. Niven DJ, Gaudet JE, Laupland KB, Mrklas KJ, Roberts DJ, Stelfox HT. Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Nov 17;163(10):768-77.
13. Pecoraro V, Petri D, Costantino G, Squizzato A, Moja L, Virgili G, Lucenteforte E. The diagnostic accuracy of digital, infrared and mercury-in-glass thermometers in measuring body temperature: a systematic review and network meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2020 Nov 25:1-13.
14. Heleen J. Meijer. Onderkoeling en bevroering. Medische Commissie NKBV, 2012.
15. Boon MR, Bakker LEH, Meinders AE, van Marken Lichtenbelt W, Rensen PCN, Jazet IM. Bruin vet. Een lichaamseigen middel in de strijd tegen obesitas? *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157: A5502.
16. Truhlár A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonso A, Bierens JJ, Brattebo G, Brugger H, Dunning J, Hunyadi-Anticevic S, Koster RW, Lockey DJ, Lott C, Paal P, Perkins GD, Sandroni C, Thies KC, Zideman DA, Nolan JP; Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2015 Oct;95: 148-201.
17. Cheshire WP Jr. Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. *Auton Neurosci.* 2016 Apr;196:91-104.
18. Osilla EV, Marsidi JL, Sharma S. Physiology, Temperature Regulation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
19. Charoenpong P, Poowanawittayakom, N., Nambiar, P; Clarke C. Hypothermia as a presentation of hypothyroidism. *Critical Care Medicine.* 2013.41;12.A347.
20. Carey J.C., Battaglia A., Viskochil D., Cassidy S.B. Management of genetic syndromes. Fourth edition. 2021. P370.
21. Remick DG, Xia H. Hypothermia and sepsis. *Front Biosci.* 2006 Jan 1;11:1006-13.
22. Fonseca MT, Rodrigues AC, Cezar LC, Fujita A, Soriano FG, Steiner AA. Spontaneous hypothermia in human sepsis is a transient, self-limiting, and nonterminal response. *J Appl Physiol* (1985). 2016 Jun 15;120(12):1394-401.
23. van den Kerckhove E, Denekens J. Hypothermie bij ouderen een vaak gemiste diagnose. *Huisarts Nu* 2011; 40:344-349.
24. Kramer MR, Vandijk J, Rosin AJ. Mortality in elderly patients with thermoregulatory failure. *Arch Intern Med.* 1989 Jul;149(7):1521-3.
25. Katayani K, Kapoor R. Hypothermia in uremic syndrome. *J Anaesthesia Practice.* 2017. Beschikbaar via: <http://jappractice.co.uk/2017/10/hypothermia-uremic-syndrome/12683>. Geraadpleegd 12-07-2021.
26. van Marum RJ, Jansen S, Ponssen HH. Antipsychotica als oorzaak van diepe hypothermie. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003 Jun 21;147(25): 1201-4.
27. Zafren K, Crawford-Mechem M. Accidental hypothermia in adults. Up to date 2021. beschikbaar via: <https://www.uptodate-com.eur.idm.oclc.org/contents/accidental-hypothermia-in-adults>. Geraadpleegd 2021 juni 16.
28. Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. Up to date 2020. Beschikbaar via: <https://www.uptodate-com.eur.idm.oclc.org/contents/acute-opioid-intoxication-in-adults>. Geraadpleegd 2021 juni 16 ■