

Centrálna neurogenna hypertermia

MUDr. Veronika Kissiová

Neurologické oddelenie, NsP Š. Kukuřu Michalovce, Svet zdravia, a. s., Michalovce

Horúčka je častým javom na neurologických jednotkách intenzívnej starostlivosti. Etiologicky najčastejšie ide o infekčnú príčinu, v menšej miere prichádzajú následne do úvahy neinfekčné príčiny, ako trombembolizmus, medikamentózne navodený stav, postoperačné príčiny a v neposlednom rade centrálna neurogenna hypertermia. Ide o diagnózu *per exclusionem*, ktorá doteraz nemá štandardizované diagnostické kritériá ani liečbu. Rovnako tak nie je úplne objasnený ani patomechanizmus jej vzniku. Článok sa zaoberá prehľadom dostupných údajov o fyziológii termoregulácie, predostiera predpokladaný patofyziologický pôvod danej entity (s dôrazom na problematiku z pohľadu neurológa), zmieňuje sa o prejavoch a dôsledkoch ochorenia, napokon uvádza stručný prehľad možností liečby vrátane off-label preparátov.

Kľúčové slová: centrálna neurogenna hypertermia, CMP, hypotalamus, termoregulácia.

Central neurogenic hyperthermia

Fever is a common phenomenon within neurological intensive care units. Etiologically, it is most often an infectious cause, to a lesser extent, non-infectious causes come into consideration such as thromboembolism, medically induced condition, post-operative causes and, last but not least, central neurogenic hyperthermia. This is a diagnosis *per exclusionem*, which does not yet have standardized diagnostic criteria or treatment. Likewise, the pathomechanism of its formation is not fully clarified. The article deals with an overview of available data from the physiology of thermoregulation, lays out the presumed pathophysiological background of the given entity (with an emphasis on the issue from the neurologist's point of view), mentions the symptoms and consequences of the disease, and finally gives a brief overview of treatment options, including off-label preparations.

Key words: central neurogenic hyperthermia, stroke, hypothalamus, thermoregulation.

Úvod

Horúčka je relatívne častým javom u pacientov na intenzívnych lôžkach. Odhadovaná všeobecná incidencia horúčky neinfekčnej etiológie na jednotkách neurologickej intenzívnej starostlivosti je okolo 23 %, na jednotkách neurochirurgickej intenzívnej starostlivosti ešte vyššia, okolo 47 %. Najväčší počet tvoria pacienti so SAK (subarachnoidálnym krvácaním), nasleduje traumatické poškodenie mozgu, spontánna intraparenchymová hemorágia a ischemická CMP (cievna mozgová príhoda) (Goyal et al., 2020). S ohľadom na trend starnutia populácie, polypragmáziu, polymorbiditu a labilitu

termoregulačných mechanizmov u starších osôb možno do budúcnosti očakávať nárast počtu týchto pacientov (Weber et al., 2018).

Elevácia telesnej teploty má do určitej miery protektívne účinky v boji proti infekciám, avšak pri vyšších hodnotách vedie k poškodzovaniu a vyčerpaniu organizmu, nevynímajúc cerebrálne funkcie. Je dôležité diferencovať febrilitu infekčnej a neinfekčnej etiológie, predovšetkým v snahe vyhnúť sa nadužívaniu antibiotickej medikácie. Najčastejšími príčinami febrilit sú sepsa, nežiaduce účinky farmakoterapie a jej vzájomných interakcií, venózný trombembolizmus či postoperačný stav. V diferenciálnej diagnostike

však netreba opomenúť ani entitu, ako je centrálna neurogenna hypertermia. Ide o klinický stav charakterizovaný zvýšenou telesnou teplotou pri absencii infekčného ochorenia a prítomnosti termoregulačného defektu bez zmeny referenčného bodu telesnej teploty. Ide o diagnózu *per exclusionem* (Rango et al., 2012).

Článok prináša prehľad aktuálne dostupných literárnych údajov o predpokladanej patogenéze, rizikových faktoroch, dôsledkoch febrilit na mozgové funkcie, o charakteristických prejavoch centrálnej hypertermie a napokon sa zmieňuje o možnostiach liečby vrátane využitia off-label preparátov. Vzhľadom na nedostatok podobných zdrojov v česko-slovenskej



MUDr. Veronika Kissiová

Neurologické oddelenie; NsP Š. Kukuřu Michalovce, Svet zdravia, a. s.
veronika.kissiova@svetzdravia.com

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):212-217

Článek přijat redakcí: 20. 12. 2022

Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2023

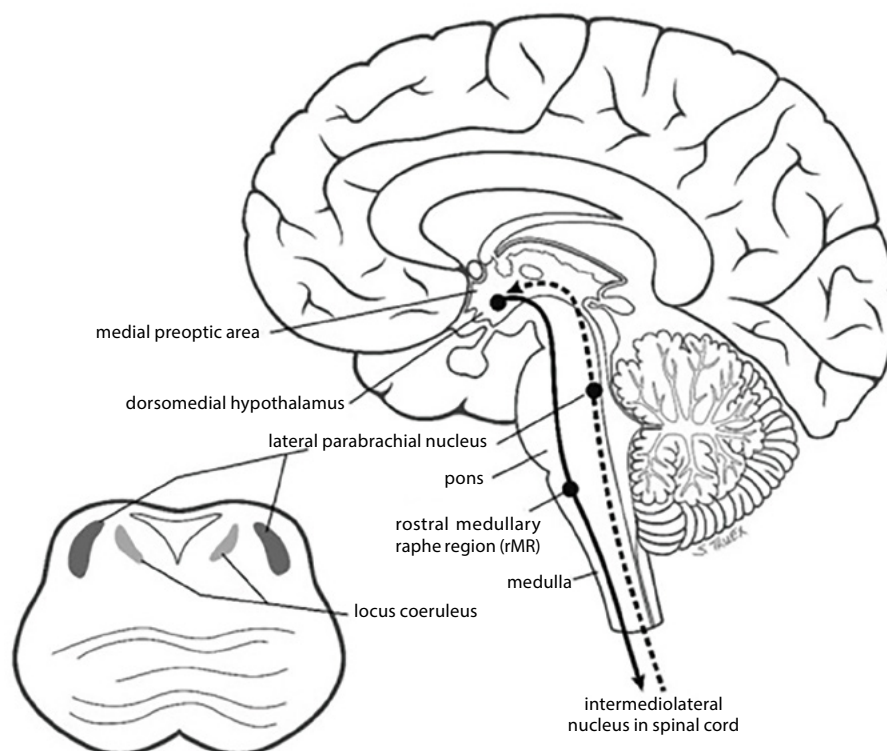
literatúre boli podkladom takmer výhradne zahraničné prehľadové články a kazuistické publikácie. Aktuálne nie sú dostupné žiadne štandardizované diagnostické ani terapeutické postupy, v článku však uvádzame niektoré odporúčania rôznych autorov vrátane odporúčaní ESO (European Stroke Organisation).

Stručný prehľad fyziológie termoregulácie a vzniku horúčky

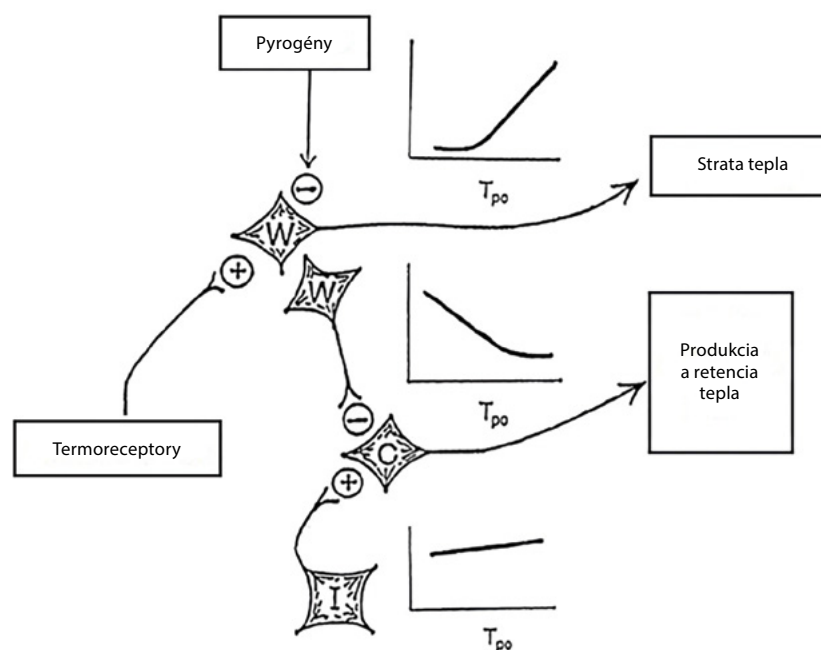
Telesná teplota je kontrolovaná hierarchicky usporiadanými štruktúrami rôznych častí nervového systému, počnúc hypotalamom, mozgovým kmeňom a miechou (Obr. 1). Preoptická oblasť hypotalamu funguje ako koordinačné centrum. Obsahuje skupiny neurónov citlivo reagujúcich na jemné zmeny teploty hypotalamu a telesného jadra, informácie však dostáva aj zo vzdialených termoreceptorových štruktúr kože a miechy prostredníctvom somatosenzorického systému, v neposlednom rade jeho činnosť ovplyvňuje pôsobenie exogénnych a endogénnych pyrogénov. Takýmto spôsobom preoptické neuróny porovnávajú a integrujú informácie z centrálnych aj periférnych častí nášho tela (Boulant, 2000).

Zmienené subpopulácie neurónov sú schopné meniť frekvenciu akčných potenciálov, resp. frekvenciu neuronálnych výbojov v závislosti od teploty okolia. Analogicky k tomu sa delia na tzv. termosenzitívne neuróny (tvoria dve tretiny, zvyšovaním telesnej teploty sa zvyšuje frekvencia ich výbojov, spúšťajú mechanizmy vedúce k tepelným stratám) a neuróny senzitívne na chlad (tvoria jednu tretinu, ich frekvencia výbojov sa zvyšuje pri znižovaní telesnej teploty, spúšťajú mechanizmy vedúce k tvorbe a retencii tepla), niektorí autori uvádzajú aj existenciu tzv. termoinsenzitívnych neurónov, ktorých frekvencia výbojov nie je ovplyvnená teplotnými zmenami (Boulant, 2000). Referenčná hodnota telesnej teploty pre tieto neuronálne skupiny sa označuje ako tzv. „ T_{set} = set point“ (Meier et al., 2016). Pri tejto teplote, ktorá je okolo 37 °C, dochádza k vzájomnému vyváženiu excitačne a inhibične pôsobiacej synaptických interakcií v sieti termosenzitívnych a termoinsenzitívnych neurónov, následne vplývajúci na ďalšie efektorové neuróny. Pri hodnotách telesnej teploty nad tento bod

Obr. 1. Schéma strategických oblastí hypotalamu a mozgového kmeňa s účasťou na termoregulácii (Samudra et Figueroa, 2016)



Obr. 2. Vzájomné interakcie neurónov predného hypotalamu. V jednotlivých grafoch je znázornený vzájomný vzťah medzi frekvenciou neuronálnych výbojov jednotlivých populácií (vertikálne rameno) a teplotou v preoptickej oblasti hypotalamu (horizontálne rameno). Táto schéma predstavuje iba časť Hammelovho modelu (upravené podľa Boulant, 2000)



W – termosenzitívne neuróny, C – neuróny senzitívne na chlad, I – termoinsenzitívne neuróny, + – excitačné pôsobenie, – – inhibičné pôsobenie

prevládajú excitačne pôsobiace signály, ktoré následne spúšťajú kaskádu efektorových mechanizmov vedúcich k tepelným stratám. Podrobnejší opis vzájomných interakcií je nad rámec tejto publikácie a čitateľov odkazujeme

na tzv. Hammelov model regulácie hypotalamického referenčného bodu telesnej teploty (Obr. 2) (Boulant, 2006).

Množstvo exogénnych aj endogénnych pyrogénov je schopných iniciovať kaskádu

udalostí s produkci cytokínů, jako IL-1, IL-6, TNF-alfa, schopných přestupu přes hematoencefalickou bariéru v oblasti organum vasculosum laminae terminalis, následně vést k aktivaci enzymu COX-2 a k tvorbě prostaglandinu E2, který působí na termosenzitivní neurony v preoptické oblasti hypotalamu a vede tak k přestavení referenční teploty a vzniku horúčky (Goyal et al., 2020).

Ovplyvnenie termosenzitívnych neurónov vyvoláva v organizme viacero odziev zameraných na zvýšenie (resp. zníženie) telesnej teploty. Následnými efektorovými mechanizmami zabezpečujúcimi ochranu pred podchladením organizmu sú behaviorálne zmeny vedúce k redukcii energetických strát, kožná vazokonstrikcia, piloerекcia, netriašková termogenéza v hneďom tukovom tkanive a triaška kostrového svalstva. Kutánna vazokonstrikcia sa kontroluje vplyvom na sympatické premotorické neuróny v rostrálnej ventromediálnej časti miechy. Triaška je vyvolaná aktiváciou tzv. triaškových premotoneurónov v raphe pallidus (kľúčové jadro pre termoreguláciu v rostrálnej ventromediálnej časti miechy) a následne ich excitačným účinkom na alfa a gama motoneuróny v predných rohoch miechy. Termogenéza v hneďom tukovom tkanive prebieha prostredníctvom jeho schopnosti generovať teplo na základe vysokej respiračnej kapacity mitochondrií (Morrison et al., 2011). Inervované je nižšie uvedeným komplexným systémom. Eferentné dráhy z preoptickej oblasti hypotalamu pôsobia prostredníctvom GABA signalizácie inhibične na ventromediálne jadro hypotalamu. Signály z tohto jadra následne smerujú naprieč periakveduktálnou sivou hmotou, inhibične pôsobiacimi centrami v kaudálnej časti mezencefalu, cez nucleus raphe, nucleus olivaris inferior až k intermediolaterálnym neurónom miechy asociovaným so sympatickým systémom. Cez tento systém sa dostávajú k BAT tonické inhibičné stimuly, ktoré napomáhajú k udržiavaniu termoneutrality. Procesy a mechanizmus energetického metabolizmu hneďého tukového tkaniva je už nad rámec tejto publikácie. V experimentálnych modeloch prerušenie spojenia medzi pontinnou oblasťou a miechou eliminovalo práve vyššie spo-

menuté inhibične pôsobiace descendентné signály a viedlo tak k zvýšenej termogenéze v hneďom tukovom tkanive (Widyantara et al., 2021).

Patofyziológia centrálnej hypertermie a účinky hypertermie na mozgové tkanivo

S centrálnou neurogénou hypertermiou sa môžeme stretnúť najmä u pacientov s ischemickou a hemoragickou CMP, traumatickým poškodením mozgu, menej u pacientov s intrakraniálnym nádorom. Existujú hypotézy, podľa ktorých poškodenie ktorejkoľvek časti nervového systému zúčastňujúce sa termoregulačnej homeostázy, zahŕňajúc kožné termoreceptory, miechu, mozgový kmeň až hypotalamus, môže spôsobiť neurogennú hypertermiu (Honig et al., 2015). Porucha v priebehu centrálnych termoregulačných dráh môže vzniknúť v dôsledku priamej deštrukcie ischemiou/hemorágiou/kontúziou/nádorom aj nepriamo kompresiou v dôsledku expanzívneho správania patologickej lézie. Ďalším možným mechanizmom je dysfunkcia v sérotonínergickom alebo dopamínergickom systéme – pretože sérotonínergický systém je asociovaný s generovaním tepla a dopamínergický systém s autonómnymi a endokrinnými regulačnými mechanizmami, pričom inhibícia dopamínergických neurónov obvykle vedie k zvýšeniu telesnej teploty. Hypertermiu nachádzame ako súčasť symptómov neuroleptického malígneho syndrómu a sérotonínového syndrómu (Park et al., 2021). V dôsledku priamych alebo nepriamych mechanizmov kranioencebrálnej traumy môže dochádzať k poškodeniu produkcie hypofyzárnych hormónov, pričom najčastejšie je referovaný deficit tvorby rastového hormónu, ktorého nedostatok môže znížením schopnosti potenia viesť k hypertermii (Goyal et al., 2020).

V ischemizovaných oblastiach mozgu môže navyše dôjsť k up-regulácii proinflamačných génov, taktiež aktivované leukocyty z periférnej cirkulácie produkujú prozápalové cytokíny (obzvlášť TNF-alfa, IL-1beta a IL-6, ktoré majú aj pyrogénne účinky), pričom kaskáda takto spustených

zmien vyvoláva vznik sterilného zápalového procesu sprevádzaného lokálnym zvýšením teploty (Zaremba, 2004).

Ojedinelé kazuistiky rozvoja centrálnej hypertermie boli dokumentované aj u pacienta s predpokladanou deštrukciou predného hypotalamu po úspešne vyliečenej tuberkulóze meningitídy či u pacienta s gelastickou epilepsiou (Zawadzka et al., 2017).

Medzi potvrdené rizikové faktory rozvoja centrálnej neurogéennej hypertermie patria: rozsah hemorágie/ischémie, prítomnosť hemocefalu, vazospazmy pri SAK, tumory diencefalu a sella turcica. V prípade poranení miechy je vyššie riziko pri cervikálnej a torakálnej lokalizácii poškodenia, pri mozgových úrazoch je to prítomnosť difúzneho axonálneho poškodenia a kontúzie frontálnych lalokov (Meier et al., 2016; Goyal et al., 2020). Sung et al. (2019) analyzovali lokalizáciu CMP u 74 pacientov s centrálnou hypertermiou. Najväčšie percento tvorili pacienti s kmeňovou hemorágiou (64 %), následne s putamino-talamickou hemorágiou (24 %), cerebelárnou hemorágiou (4 %), v menšom zastúpení boli pacienti s veľkou kortikálnou ischemiou, oklúziou arteria basilaris a izolovanou intraventrikulárnou hemorágiou. Súhrnný prehľad špecifických rizikových faktorov uvádza tabuľka 1.

Za fyziologických okolností má mozog o 0,5 – 1 °C vyššiu teplotu ako telesné jadro a postihnuté oblasti mozgu môžu mať následkom dočasnej hyperaktivity dokonca teplotu ešte o 2 °C vyššiu (Marehbian et al., 2017). Teplota mozgu je ovplyvňovaná mozgovým metabolizmom, prietokom krvi a telesnou teplotou (Rango et al., 2012), pričom jej hodnota ovplyvňuje fyziologické cerebrálne pochody. Zvýšená mozgová a/alebo telesná teplota môže sekundárne spôsobiť poškodenie mozgu, zvýšiť intrakraniálny tlak, redukovať mozgovú perfúziu, zhoršiť mozgový edém, zvýšiť pomer hladín laktátu/pyruvátu, viesť k akumulácii glutamátu a glycínu s excitotoxickými vplyvmi (Birg et al., 2021; Zaremba 2004). Ďalej zvyšuje produkciu CO₂, spotrebu O₂, vyvoláva acidózu, spôsobuje dysfunkciu iónových kanálov, zvyšuje priestupnosť bielkovín cez poškodenú hematoencefalickú bariéru (Zawadzka et al., 2017). Hypertermia je nezávislým prediktorom horšieho výsledného

Tab. 1. Jednotlivé neurologické ochorenia a ich vzťah k centrálnej hypertermii (upravené podľa Goyal et al., 2020)

Ochorenie	Predpokladaný patomechanizmus	Rizikové faktory
Traumatické poranenie mozgu	- deficit rastového hormónu - priame poškodenie hypotalamickej oblasti úrazom alebo nepriame hypoxiou a zvýšeným intrakraniálnym tlakom	- difúzne axonálne poškodenie - poškodenie frontálnych lalokov - nízka hodnota GCS v úvode úrazu - fraktúra v tesnej blízkosti hypotalamickej oblasti
Hemoragická CMP	- priame poškodenie termoregulačného centra - poškodenie inhibičných dráh mozgového kmeňa	- hemocefalus - veľkosť hemorágie - stredočiarový presun - poškodenie bazálnych ganglií a talamu
Ischemická CMP	- poškodenie termoregulačného centra v hypotalame - indukcia prozápalovej reakcie s tvorbou endogénnych pyrogénov	- veľkosť ischemie - oklúzia arteria basilaris
SAK	- intenzívna aktivácia sympatikového systému s periférnou vazokonstrikciou - dráždivý vplyv krvných zrazenín v supraselárnej cisterne	- množstvo krvi v subarahnoidálnom priestore - hemocefalus - vazospazmy
Nádory	- zápalová odozva v leptomeningoch spôsobená nádorom alebo jeho nekrotickými produktami - priame poškodenie hypotalamickej oblasti	lokalizácia nádoru v oblasti selárnej, diencefalickej a intraventrikulárnej

Tab. 2. Pravdepodobnosť diagnózy centrálnej neurogénnnej hypertermie pri rôznych kombináciách prediktívnych premenných (Hocker et al., 2013)

Negatívna hemokultúra	Absencia infiltrátov na RTG pľúc	SAK, tumor, intraventrikulárna hemorágia	Horúčka v priebehu prvých 72 h	Pravdepodobnosť
				.09
				.13
				.19
				.22
				.24
				.33
				.38
				.42
				.46
				.58
				.61
				.65
				.75
				.81
				.90

Tab. 3. Vzťah medzi telesnou teplotou a pulzovou frekvenciou (upravené podľa Goyal, 2020)

Telesná teplota (°F)	Telesná teplota (°C)	Očakávaná pulzná frekvencia	Relatívna bradykardia
106	41,1	150	< 140
105	40,5	140	< 130
104	40,0	130	< 120
103	39,4	120	< 110
102	38,8	110	< 100

stavu a vyššej mortality u pacientov s ischemickou aj hemoragickou CMP (Campos et al., 2013). Sung et al. (2009) analyzovali pacientov s CMP a centrálnou hypertermiou, pričom

zistili, že úroveň 30-dňovej mortality sa zvyšovala s maximálnou telesnou teplotou: u pacientov s febrilitami medzi 39 – 40 °C to bolo 56 %, pri teplote 40 – 41 °C 61 %, pri 41 – 42 °C

bola mortalita 88 % a pri teplote nad 42 °C bola 100 %.

Diagnostika, klinické prejavy a rizikové faktory

Neexistujú štandardizované diagnostické kritériá neurogénnnej hypertermie, avšak väčšina autorov sa riadi nasledujúcimi znakmi: neprítomná infekcia a/alebo febrilné stavy aspoň týždeň pred infultom (mysliac tým CMP, úraz, pozn. autora), rozvoj febrilit nad 38,3 °C po danom infulte, vylúčená infekčná etiológia febrilného stavu (Park et al., 2021).

Charakteristickou črtou centrálnych febrilit je rýchly nástup (v priebehu prvých 72 hodín od počiatku ochorenia), negatívne mikrobiologické vyšetrenia, neprítomnosť zápalových infiltrátov na RTG pľúc, neprimerane vysoké hodnoty teploty a ich perzistencia, málo afebrilných periód, žiadna alebo minimálna diurnálna fluktuácia, relatívna bradykardia, absencia výraznejšieho potenia. Prítomnosť vyššie spomenutých nálezov a súčasnej intrakraniálnej lézie (spontánnej alebo traumatickej) predpovedá s 90% pravdepodobnosťou diagnózu centrálnej neurogénnnej hypertermie (Tab. 2) (Goyal et al., 2020; Hocker et al., 2013). Pod pojmom perzistencia sa myslí pretrvávajúce vysokých teplôt počas niekoľkých hodín viac po sebe nasledujúcich dní. Pojem relatívna bradykardia zase označuje stav, pri ktorom je pulzová frekvencia pacienta nižšia než prislúchajúca očakávaná hodnota pri febrilitách, s výnimkou pacientov užívajúcich betablokátory, s AV blokádou či implantovaným kardiostimulátorom (tabuľka 3). Tento stav s veľkou pravdepodobnosťou poukazuje na možnosť centrálnej neurogénnnej, eventuálne medikamentózne navodenej hypertermie (Goyal et al., 2020).

Pri centrálne vyvolanej hypertermii netreba opomenúť ešte jednu entitu s výskytom vysokých teplôt, avšak s rozdielnym nástupom a dĺžkou trvania, rovnako tak aj pridruženými ostatnými prejavmi. Ide o tzv. paroxyzmálnu sympatikovú hyperaktivitu (PSH), charakterizovanú epizodickým výskytom tachykardie, hypertenzie, potenia, hypertermie, tachypnoe a decerebračného posturovania, často v nadväznosti na externý stimul. Vo väčšine prípadov sa vyvíja u pacientov po závažnejšom traumatickom poškodení mozgu, menej

často pri postanoxickej encefalopatii, CMP, hydrocefale, nádoroch. Celkový výskyt paroxysmov môže pretrvávajúť aj niekoľko mesiacov po infulte. Prvotne predpokladané epileptogénne mechanizmy v patofyziológii procesu sa nepotvrdili. Aktuálne hypotézy predpokladajú fokálnym a/alebo difúznym insultom navodené prerušenie spojenia kraniálnych inhibičných centier (najmä v infule a cingulárnom kortexe, hypotalame, diencefale, mozgovom kmeni) a v tej spojitosti vzniknutú hyperaktivitu kaudálne lokalizovaných spinálnych excitačných okruhov. Väčšina PSH paroxysmov začína ako odozva na stimuly, ako je bolesť, pohyb alebo retencia moču (Meyfroidt et al., 2017). Liečebne sa využívajú podobné off-label preparáty ako pri centrálnej neurogénnnej hypertermii.

Liečba

Manažment elevovanej telesnej teploty, obzvlášť pri vyšších hodnotách, si vyžaduje kombinovaný prístup s využitím fyzikálnych aj farmakologických metód. Podobne ako je to pri diagnostike neurogénnnej hypertermie, neexistujú oficiálne odporúčania ani v prípade terapeutických postupov.

Z fyzikálnych metód chladenia sa využívajú rôzne druhy chladných obkladov, podložiek, prikrývk, podávanie chladených roztokov, výplach telesných dutín studenými roztokmi či novšie endovaskulárne systémy chladenia (Scaravilli et al., 2011; Samudra et al., 2016). Fyzikálne metódy redukcie telesnej teploty majú veľkú nevýhodu v indukcii triašky. Triaška spolu s vazokonstrikciou je odpoveďou organizmu na nižšiu okolitú teplotu, než je nastavená referenčná hodnota v hypotalame. Triaška je pre pacienta na neurointenzívnom lôžku ďalšou záťažou už aj tak v mimoriadne stresovej situácii. Spôsobuje dramatický nárast pokojového energetického výdaja, zvyšuje produkciu CO₂ a konzumpciu O₂. Nekontrolovaná triaška tak eliminuje benefit externých metód chladenia. Efekt redukcie triašky preukázal buspiron (aktiváciou hypotalamických mechanizmov straty tepla) či magnézium (podporuje kožnú vazodiláciu a relaxáciu hladkého svalstva) (Scaravilli et al., 2011).

Pretože horúčka je spôsobená zvýšenou koncentráciou a účinkami prostaglandínov na neuronálne subpopulácie hypotalamu, v te-

rapeutických postupoch sa používa blokáda spomenutého procesu – najčastejšie paracetamol a nesteroidné antiflogistiká (Meier et al., 2016). Efektivita týchto tradičných antipyretík klesá v prípade poškodenia termoregulačných štruktúr mozgu, ako je to pri centrálnej hypertermii (Scaravilli et al., 2011).

V literatúre sú kazuistické príspevky o pozitívnom terapeutickom efekte bromokriptínu, amantadínu, dantrolenu či propranololu (Agrawal et al., 2007). Ďalšie kazuistiky uvádzajú dobrý účinok morfinu a chlórpromazínu v liečbe neurogénnnej hypertermie (Goyal et al., 2020).

Baklofén je agonista GABA receptorov a predpokladá sa jeho inhibičný mechanizmus pôsobenia na oblasť nucleus raphe, čo vedie v konečnom dôsledku k zníženej termogenéze v hedom tukovom tkanive. Pri chlórpromazíne sa predpokladá jeho schopnosť zlepšiť termoregulačnú labilitu. Literárne údaje referujú aj o efekte rastového hormónu, pravdepodobne v súvislosti s ovplyvnením schopnosti potenia (Widyantara et al., 2021). Mechanizmus účinku bromokriptínu predpokladá pôsobenie na dopamínové D2 receptory v hypotalame (Ge et al., 2020). Vzhľadom na zistenú zvýšenú koncentráciu glutamátu v mozgu počas hypertermie u pacientov s ischemickou CMP a jeho predpokladaný excitotoxický účinok sa jedným z ďalších sľubných terapeutických cieľov javí jeho medikamentózna redukcia (Campos et al., 2013).

Autori Samudra et Figueroa (2016) sa vo svojej kazuistike zmieňujú o 54-ročnej pacientke s akútnou pontinnou hemorágiou, u ktorej sa na 7. deň hospitalizácie vyvinula postupne progredujúca elevácia telesnej teploty, ktorá nereagovala na žiadnu liečbu vrátane konvenčných antipyretík, externého chladenia, bolusov chladených roztokov, dantrolenu a bromokriptínu. Po dvoch dňoch neúspešnej liečby došlo k úmrtiu pacientky.

Autori Lee et al. (2014) podávali u pacientky s predpokladanou centrálnou neurogénnou hypertermiou pri akútnej pontinnej hemorágii baklofén v dennej dávke 30 mg, po troch dňoch navýšili dávku na 60 mg. Pri uvedenej liečbe došlo postupne v priebehu niekoľkých dní k stabilnej pretrvávajúcej normotermii, bez výraznejších nežiaducich účinkov baklofenu.

Park et Hwang (2021) opisujú prípad 35-ročného pacienta s akútnou hemorágiou v oblasti bazálnych ganglií s nutnosťou kraniotómie a evakuácie v dôsledku expanzívneho správania, u ktorého sa adekvátna kontrola febrilit dosiahla až pri dávke baklofenu 90 mg/deň.

Ge et Luan (2020) publikovali prípad pacientky s kraniocerebrálnym poranením s hemato-kontúznym ložiskom T-P l.sin. s potrebou dekompresívnej kraniektómie. V liečbe neurogénnnych febrilit využili bromokriptín v úvodnej dennej dávke 3 × 5 mg, pre nedostatočný efekt ju postupne navýšili na maximálnych 6 × 5 mg/deň. Liek po priebežnom neúspešnom pokuse o vysadenie napokon aplikovali po obdobie viac ako 50 dní. Počas podávania maximálnych dávok bromokriptínu pozorovali nežiaduce účinky v podobe bradykardie a hypotenzie, ktoré si intermitentne vyžadovali podávanie atropínu a vazopresorov.

Podobného pacienta s hemato-kontúznymi ložiskami F-T l.dx. publikovali Garg et al. (2019). V liečbe využili propranolol v dávke 2 × 10 mg, o tri dni navýšili dávku na 3 × 10 mg. Po dosiahnutí niekoľkodňovej stabilnej normotermie až s prechodom do hypotermie liek na 10. deň podávania vysadili, pričom opätovný vzostup teploty už nepozorovali.

Vo svetovej literatúre nachádzame aj publikácie o využití terapeutickje hypotermie. Včasné podávanie paracetamolu afebrilným pacientom s CMP nepreukázalo signifikantný efekt v prevencii hypertermie ani v zlepšení morbidity a mortality (Zaremba, 2004). V odporúčaniach publikovaných ESO nachádzame kapitolu, ktorá sa venuje problematike manažmentu telesnej teploty u pacientov s ischemickou CMP, pochádza z roku 2015. Autori konštatujú, že na základe vtedy dostupných údajov z rôznych analýz a klinických štúdií nemožno stanoviť definitívne odporúčania v manažmente hypertermie u pacientov s akútnou ischemickou CMP na zlepšenie morbidity, mortality a výsledného deficitu, avšak za racionálnu považujú voľbu redukcie telesnej teploty so zreteľom na možné riziká pôsobenia zvýšenej telesnej teploty na organizmus. Zároveň neodporúčajú u pacientov s normotermiou preventívne podávanie antipyretík, rovnako ani indukciu hypotermického stavu. Záverom konštatujú, že aktuálne dostupné dáta o manažmente telesnej teploty u pa-

cientov s CMP sú limitované, z toho dôvodu je sila odporúčaní nízka (Ntaios et al., 2015).

Záver

Kontrola zvýšenej telesnej teploty je veľmi dôležitá z hľadiska negatívneho dopadu febrilit na mozgovú činnosť a činnosť celého orga-

nizmu. Manažment centrálnej hypertermie zahŕňa multimodálny prístup, avšak doteraz neexistujú oficiálne, štandardizované a všeobecne záväzné odporúčania pre jeho diagnostiku a liečbu. Cieľom nášho prehľadového článku bolo oboznámiť čitateľov s problematikou tejto relatívne málo zmieňovanej diagnózy, infor-

movat o zmysle a potrebe adekvátnej terapie elevovanej telesnej teploty s ohľadom na výsledný stav pacientov na neurointenzívnych lôžkoch. Článok by mohol podnetom a inšpiráciou na hlbšie študovanie ďalších možností liečby, eventuálne na tvorbu diagnostických štandardov.

LITERATÚRA

1. Agrawal A, Timothy J, Thappa A. Neurogenic fever. *Singapore Med J*. 2007;4(6):492-494.
2. Birg T, et al. Brain Temperature Influences Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion After Traumatic Brain Injury: A CENTER-TBI Study. *Neurocrit Care*. 2021;35(3):651-661.
3. Boulant JA. Role of the Preoptic-Anterior Hypothalamus in Thermoregulation and Fever. *CID*. 2000;31(Suppl. 5):157-161.
4. Boulant JA. Neuronal basis of Hammel's model for set-point thermoregulation. *J Appl Physiol*. 2006;100(4):1347-1354.
5. Campos F, Sobrino T, Vieites-Prado A, et al. Hyperthermia in human ischemic and hemorrhagic stroke: similar outcome, different mechanisms. *PLOS ONE*. 2013;8(11):e78429.
6. Garg M, et al. Neurogenic fever in severe traumatic brain injury treated with propranolol: a case report. *Neurol India*. 2019;67:1097-1099.
7. Ge X, Luan X. Uncontrolled central hyperthermia by standard dose of bromocriptine: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(23):6158-6163.
8. Goyal K, Garg N, Bithal P. Central fever: a challenging clinical entity in neurocritical care. *J Neurocrit Care*. 2020;3(1):19-31.
9. Hocker SE, Tian L, Li G, et al. Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1499-1504.
10. Honig A, Michael S, Eliahou R, et al. Central fever in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: predicting factors and impact on outcome. *BMC Neurology*. 2015;15(6).
11. Lee HCh, Kim JM, Lim JK, et al. Central hyperthermia treated with baclofen for patient with pontine hemorrhage. *Ann Rehabil Med*. 2014;38(2):269-272.
12. Marebian J, Greer MD. Normothermia and Stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2017;19(4).
13. Meier K, Lee K. Neurogenic Fever: Review of Pathophysiology, Evaluation and Management. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2017;32(2):124-129.
14. Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol*. 2017;16(9):721-729.
15. Morrison S, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci*. 2011;16(1):74-104.
16. Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. 2015;10:941-949.
17. Park JJ, Hwang S. Central hyperthermia due to intracerebral hemorrhage treated with baclofen: A case report. *The Nerve*. 2021;72(2):103-105.
18. Rango M, Arighi A, Airaghi L, et al. Central hyperthermia, brain hyperthermia and low hypothalamus temperature. *Clin Auton Res*. 2012;22(6):299-301.
19. Samudra N, Figueroa S. Intractable Central Hyperthermia in the Setting of Brainstem Hemorrhage. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2016;6(2):98-101.
20. Scaravilli V, Tincher G, Citerio G. Fever Management in SAH. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):287-294.
21. Sung C, Lee T, Chu N. Central Hyperthermia in Acute Stroke. *Eur Neurol*. 2009;62(2):86-92.
22. Weber P, Meluzinová H, Prudius D, Bieláková K. Poruchy termoregulace a jejich význam ve vyšším věku. *Vnitř Lék*. 2018;64(11):107-113.
23. Widyantara IW, Dewi VT. A review of the role and mechanisms of action of baclofen in the management of central hyperthermia. *Ro J Neurol*. 2021;20(4):434-437.
24. Zaremba J. Hyperthermia in ischemic stroke. *Med Sci Monit*. 2004;10(6):148-153.
25. Zawadzka M, Szmuda M, Mazurkiewicz-Beldzinska M. Thermoregulation disorders of central origin – how to diagnose and treat. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2017;49(3):227-234.