

# Zaburzenia termoregulacji pochodzenia ośrodkowego — jak diagnozować i leczyć

## Thermoregulation disorders of central origin — how to diagnose and treat

Marta Zawadzka, Marta Szmuda, Maria Mazurkiewicz-Beldzińska

*Klinika Neurologii Rozwojowej, Katedra Neurologii, Gdański Uniwersytet Medyczny*

### Abstract

Fever is a common symptom in the Intensive Care Unit. At least half of febrile episodes are caused by infection. Excluding infectious etiology and other non-infectious causes of fever, especially in patients with central nervous system (CNS) disorders, attention should be paid to disturbances of thermoregulatory centre. Proper, speedy diagnosis of the cause of fever makes it possible to implement preventive measures against the harmful effects of hyperthermia on the CNS and to avoid the consequences of inappropriate treatment. The aim of this review is to present the current treatment options for the management of central fever and to analyze recent recommendations for the treatment of hyperthermia, including the use of hypothermia. The recommendations of American and European associations are inconsistent, mainly due to the lack of randomized clinical trials confirming the effectiveness of such treatment. The diagnosis of central fever is still made by the exclusion of other causes. The authors of the review intended to present the characteristic features of central fever, differentiating this state from infectious fever and also analyze the presence of central fever in particular neurological diseases. It seems particularly important to establish diagnostic criteria for central fever or to find diagnostic markers. It is also necessary to conduct further randomized clinical trials evaluating the indications for treatment of hyperthermia.

Anestezjologia Intensywna Terapia 2017, tom 49, nr 3, 234–242

**Key words:** central fever, diagnosis, treatment

**Słowa kluczowe:** hipertermia pochodzenia ośrodkowego, diagnoza, leczenie

Gorączka jest częstym objawem u chorych leczonych na oddziale intensywnej terapii (OIT), występującym według niektórych danych nawet u 70% z nich. U co najmniej połowy chorych jest spowodowana zakażeniem. Po wykluczeniu etiologii infekcyjnej oraz innych, nieinfekcyjnych przyczyn gorączki, szczególnie u osób ze schorzeniami ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy wziąć pod uwagę zaburzenia termoregulacji pochodzenia ośrodkowego. Prawidłowe rozpoznanie przyczyny gorączki umożliwi wdrożenie postępowania chroniącego przed szkodliwym wpływem hipertermii na OUN oraz pozwala uniknąć konsekwencji niewłaściwego leczenia [1].

### UKŁAD TERMOREGULACJI

W trakcie ewolucji człowiek stał się organizmem stałocieplnym, mającym zdolność do utrzymywania względnie stałej temperatury wewnętrznej, pomimo wahań temperatury otoczenia. Zachowanie homeostazy termicznej pomimo zmiennych warunków otaczającego środowiska jest możliwe dzięki sprawnej układowi termoregulacji. Zadaniem mechanizmów termoregulacji jest dostosowanie ilości wytwarzanego w organizmie ciepła (termoregulacja chemiczna) do ciepła wymienianego z otoczeniem (termoregulacja fizyczna).

**Należy cytować wersję anglojęzyczną:** Zawadzka M, Szmuda M, Mazurkiewicz-Beldzińska M. Thermoregulation disorders of central origin — how to diagnose and treat. Anaesthesiol Intensive Ther 2017, vol. 49, no 3, 227–234, doi 10.5603/AIT.2017.0042.

Do podstawowych elementów termoregulacji należą: ośrodek termoregulacji, termoreceptory i termodetektory oraz efekторы układu termoregulacji. Wahania temperatur są odbierane przez termoreceptory obwodowe oraz termodetektory. Termoreceptory obwodowe znajdują się głównie w skórze, ponadto w mięśniach, górnych drogach oddechowych czy ścianach naczyń żylnych. W przedniej części podwzgórza oraz w szyjnej części rdzenia lokalizują się termodetektory. Efekторы układu termoregulacji dzielą się na efekторы termoregulacji fizycznej (układ krążenia i gruczoły potowe) i efekторы regulacji chemicznej (mięśnie szkieletowe, wątroba i tkanka tłuszczowa). Ośrodek termoregulacji mieści się w podwzgórzu i składa się z dwóch części: ośrodka eliminacji ciepła regulującego jego utratę oraz ośrodka zachowania ciepła odpowiedzialnego za zatrzymanie ciepła w organizmie [1, 2].

Ośrodek termoregulacji wyznacza punkt nastawczy, czyli wartość zmiennej regulowanej (w tym przypadku temperatury), a układ termoregulacji ma na celu utrzymanie „zadanej temperatury” (temperatura wyznaczona przez ośrodek termoregulacji). Każde odchylenie temperatury wewnętrznej zostaje wykryte za pomocą swoistych receptorów, po czym informacja z receptorów jest przekazywana do podwzgórza, skąd płyną odpowiednie impulsy do efektorów układu.

Zwiększenie się temperatury wewnętrznej powyżej „temperatury zadanej” może być spowodowane zmianą „punktu nastawczego”, przekroczeniem możliwości termoregulacyjnych organizmu w przypadku niekontrolowanej produkcji ciepła (np. w hipertermii złośliwej) lub uszkodzeniem ośrodka termoregulacji.

Do pierwszej sytuacji — „zmiany punktu nastawczego”, czyli ustalenia nowej zwiększonej temperatury ciała przy prawidłowo działającej termoregulacji, dochodzi w gorączce. Przyczyną zwiększenia „temperatury zadanej” jest wpływ pirogenów endogennych na podwzgórze. Pirogeny egzogenne, będące składową bakterii i wirusów chorobotwórczych (np. endotoksyna bakterii Gram ujemnych), oddziałując na krwinki białe, monocyty i makrofagi krwi oraz osiadłe komórki układu limfoidalnego, stymulują uwalnianie tak zwanych pirogenów endogennych (interleukiny 1 $\alpha$ , 1 $\beta$  i 6, interferonów  $\alpha$  i  $\gamma$ ), które wraz z krwią dostają się do podwzgórza, pobudzając je do produkcji neuromediatorów zapalenia, głównie prostaglandyn. Po dotarciu do ośrodka regulacji temperatury w mózgowiu, prostaglandyny powodują zmianę punktu nastawczego na wyższy, co prowadzi do narastania temperatury organizmu. W badaniach na zwierzętach udowodniono, że wprowadzenie IL-1 lub IL-6 do podwzgórza powoduje zmniejszenie częstotliwości impulsów z termodetektorów ciepła a zwiększa częstotliwość impulsów termodetektorów zimna. Wtórnie są stymulowane reakcje termoregulacyjne zmniejszające utratę ciepła,

na przykład skurcz naczyń krwionośnych skóry i reakcje powodujące zwiększenie jego wytwarzania, na przykład poprzez drżenie mięśniowe — ustala się nowa „temperatura zadana”, która nie przekracza 41°C. Po ustaniu działania pirogenów egzogennych uruchamiane zostają mechanizmy termoregulacyjne zwiększające utratę ciepła, trwające aż do momentu osiągnięcia zwykłej temperatury „punktu nastawczego”.

Zmiana punktu nastawczego w trakcie gorączki ma swoje zalety. Jest mechanizmem przystosowawczym, powstałym w toku ewolucji, którego celem jest walka z drobnoustrojami chorobotwórczymi [3]. Przy większej temperaturze mechanizmy obronne, takie jak wytwarzanie przeciwciał czy proliferacja limfocytów, ulegają znacznemu nasileniu (o około 10% na jeden stopień) [3, 4].

Do przekroczenia możliwości termoregulacyjnych organizmu, czyli niewystarczającej możliwości utraty ciepła w porównaniu z ilością ciepła zyskiwanego przez organizm w danej jednostce czasu, dochodzi na przykład w skrajnych sytuacjach atmosferycznych. Szczególną sytuacją hipertermii jest zespół hipertermii złośliwej, występujący w trakcie znieczulenia ogólnego u niektórych predysponowanych genetycznie osób.

Uszkodzenie układu termoregulacji na każdym jego poziomie prowadzi do zaburzeń termoregulacji [5]. Hipertermię związaną z uszkodzeniem ośrodkowych mechanizmów termoregulacji nazywa się potocznie „gorączka mózgową”.

## HIPERTERMIA POCHODZENIA OŚRODKOWEGO

Gorączkę pochodzenia ośrodkowego opisał jako pierwszy Ericson w 1939 roku w „Brain” [6]. Badacz określił ją jako szybkie narastanie temperatury wewnętrznej ciała przy niskiej temperaturze powłok, zachodzące w bezpośrednim następstwie operacji mózgu [5]. Nadal jednak pojęcie hipertermii pochodzenia ośrodkowego dla wielu praktyków to temat kontrowersyjny, tym bardziej że nie istnieją metody diagnostyczne pozwalające na postawienie takiego rozpoznania na wczesnym etapie zachorowania.

Zaburzenia termoregulacji pochodzenia ośrodkowego w szczególności dotyczą osób z ciężkimi uszkodzeniami OUN związanymi z krwawieniem podpajęczynówkowym, urazami mózgu, udarem niedokrwiennym mózgu, udarem krwotocznym mózgu czy procesami rozrostowymi OUN.

Rozpoznanie hipertermii pochodzenia ośrodkowego nadal jest ustalane poprzez wykluczenie innych przyczyn. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Hockera i wsp. [1] obejmującym 526 pacjentów OIT o profilu neurologicznym z gorączką przekraczającą 38,3°C stwierdzono, że zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (zespół objawów wywołany ogólnoustrojową odpowiedzią o charakterze zapalnym, spowodowany różnorodnymi czynnikami) oraz odosobniona leukocytoza występowały z podobną często-

tlivością u chorych z gorączką mózgową, jak i infekcją. Elementem różnicującym obie grupy był odmienny odsetek neutrofilii w morfologii krwi. Odsetek neutrofilii był większy u pacjentów z gorączką infekcyjną, co może sugerować, że mimo iż leukocytoza nie jest wiarygodnym kryterium pozwalającym podjąć decyzję o konieczności empirycznego wdrożenia antybiotykoterapii lub przedwczesnego jej zaprzestania, obecność przesunięcia w lewo w morfologii może być użyteczna [1].

Według Hockera i wsp. [1] pacjenci z ujemnymi badaniami mikrobiologicznymi oraz prawidłowymi wynikami obrazowymi klatki piersiowej, u których gorączka wystąpiła w trakcie 3 dni od początku hospitalizacji, są grupą chorych, w której szczególnie należy podejrzewać zaburzenia termoregulacji pochodzenia ośrodkowego. Według autorów gorączka mózgową zaczyna się wcześniej i trwa dłużej niż gorączka związana z infekcją. Najczęściej występuje u chorych z krwawieniem podpajęczynówkowym i/lub doko-morowym czy guzem mózgu. W przeprowadzonym przez wspomnianych autorów badaniu w porównaniu z pacjentami z hipertermią pochodzenia ośrodkowego (CF, *central fever*), pacjenci z gorączką infekcyjną byli starsi i dłużej stosowano u nich wentylację mechaniczną.

Celem usprawnienia diagnostyki CF wydaje się konieczne ustalenie kryteriów diagnostycznych lub znalezienie markera diagnostycznego. W tabeli 1 przedstawiono główne cechy CF.

## GORĄCZKA POCHODZENIA OŚRODKOWEGO W RÓŻNYCH SYTUACJACH KLINICZNYCH

### URAZ GŁOWY

Gorączka pochodzenia ośrodkowego, pojawiająca się w krótkim czasie od zachorowania, jest częstym objawem pojawiającym się u pacjentów po urazie głowy. Częstotliwość występowania CF u pacjentów z uszkodzeniem mózgu w nielicznych opublikowanych badaniach różni się znacznie i wynosi od 4–7% do 37%. U pacjentów z CF stwierdzano bradykardię, niewielką potliwość, brak dobowych fluktuacji temperatury przez wiele dni do kilku tygodni oraz oporność na leki przeciwgorączkowe; temperatura ciała była bardzo wysoka [7]. Gorączka pochodzenia ośrodkowego występuje częściej u chorych w ciężkim stanie ogólnym z rozlanym uszkodzeniem istoty białej, obrzękiem mózgu, hiperglikemią, leukocytozą i hipotensją [8].

Pojawienie się CF u pacjentów z urazem głowy może być spowodowane bezpośrednim uszkodzeniem podwzgórza [7, 9]. Crompton [9] przeprowadzając badania autopsyjne u 106 pacjentów zmarłych wskutek ciężkiego urazu głowy stwierdził cechy uszkodzenia podwzgórza aż u 42% badanych. Niestety, poza tym badaniem brakuje w piśmiennictwie prób klinicznych szacujących częstość występowania

**Tabela 1.** Główne cechy gorączki pochodzenia ośrodkowego

Wynik uszkodzenia ośrodka termoregulacji
Diagnoza stawiana poprzez wykluczenie innych przyczyn
Występuje najczęściej w ciężkich uszkodzeniach mózgowia
Jest odpowiedzialna za przyczynę gorączki u 5–50% chorych z ciężkim uszkodzeniem mózgu
Rozpoczyna się w ciągu pierwszych 3 dni od uszkodzenia OUN
Temperatura ciała jest większa niż temperatura związana z infekcją
Oporność na leczenie przeciwgorączkowe
Utrzymuje się przez kilka dni do tygodni

uszkodzenia podwzgórza po urazie głowy. W kilku kolejnych badaniach eksperymentalnych Rudy i wsp. [7] zaobserwowali, że uszkodzenie podwzgórza wywołuje zwiększenie temperatury ciała badanych zwierząt. Temperatura osiągała maksymalne wartości po około 1–1,5 godziny od urazu i zwiększona utrzymywała się przez cały okres pomiaru wynoszący 24 godziny od uszkodzenia. W innym badaniu o charakterze eksperymentalnym, przeprowadzonym przez Thomsona i wsp. [10], następstwem urazu mózgu u 27% zwierząt była CF, podczas gdy u 69% wystąpiła ostra hipotermia. Pojawienie się CF wiązało się ze zmianami zapalnymi w obrębie podwzgórza. Rolę odpowiedzi ostrej fazy oraz interleukin w powstawaniu CF podkreślają również inni badacze [7]. Uwalniane w następstwie urazu czynniki aktywują termoczułe neurony przedniej części podwzgórza, prowadząc do wystąpienia gorączki. Kliniczne znaczenie pojawienia się cytokinozależnej gorączki obejmuje efekty zwiększonej produkcji glukokortykoidów, zwiększone wydzielanie aldosteronu czy pojawienie się drżenia — czynników mogących pogarszać rokowanie po urazie głowy [7]. Istnieją również dowody na to, że przedostanie się krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego, a w szczególności jej obecność wewnątrzkomorowo, może stymulować ośrodek termoregulacji w podwzgorzu i prowadzić do CF [11].

### KRWAWIENIE PODPAJĘCZYNÓWKOWE

Przedłużająca się, oporna na leczenie gorączka, występująca w ciągu pierwszych 10 dni po krwawieniu podpajęczynówkowym (SAH, *subarachnoid hemorrhage*) jest związana z gorszym rokowaniem i zwiększoną śmiertelnością [12]. Gorączka występuje u około 70% pacjentów z SAH. Jej wczesne występowanie przemawia za pochodzeniem ośrodkowym gorączki [13]. Nawet u połowy chorych z SAH może występować gorączka pochodzenia ośrodkowego [14]. Rabinstein i wsp. [15] w swym badaniu przeprowadzonym wśród chorych na OIT o profilu neurologicznym stwierdzili, że gorączka nieinfekcyjna była częstsza u pacjentów z SAH niż u chorych po urazie głowy i występowała u 48% z nich, szczególnie często w grupie badanych ze współistniejącym skurczem naczyń. Gorączka nieinfekcyj-

na najczęściej występowała w ciągu pierwszych 3 dni od zachorowania na SAH. Oprócz ciężkości stanu chorego oraz ilości krwi w przestrzeni podpajęczynówkowej, istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia gorączki nieinfekcyjnej u chorych z SAH jest obecność krwawienia dokomorowego [11, 12].

Według niektórych badaczy za zwiększenie temperatury ciała mogą być odpowiedzialne produkty rozkładu hemu, w tym tlenek węgla [13]. Eksperymentalne dokomorowe podanie tlenu węgla u szczurów powodowało zwiększenie temperatury zwierząt o ponad 1°C [16].

## UDAR MÓZGU

W udarze mózgu gorączka występuje często i zwykle wynika z powikłań infekcyjnych. W przypadku, gdy nie udaje się znaleźć przyczyny gorączki i nie reaguje ona na antybiotykoterapię, uważa się, że prawdopodobnie jest związana z uszkodzeniem OUN [17]. W prospektywnym badaniu Moralesa-Ortiz [18], przeprowadzonym u 103 chorych z udarem mózgu, u 23% chorych wystąpiła gorączka, w tym u 33% chorych nie udało się udokumentować zakażenia (prawdopodobnie gorączka pochodzenia ośrodkowego). W grupie tej gorączka występowała wcześniej, temperatura osiągała większe wartości i nie reagowała na leki przeciwgorączkowe; chorzy byli w cięższym stanie i stwierdzono wśród nich większą śmiertelność. Z kolei w badaniu przeprowadzonym przez Georgillisa i wsp. [17] pacjenci z CF różnili się od pacjentów z gorączką infekcyjną jedynie jej wcześniejszym początkiem.

Zdecydowana większość udarów mózgu to udary niedokrwienne (AIS, *acute ischemic stroke*). Hipertermia jest częstym powikłaniem AIS, występującym nawet u 50% chorych i wiążącym z gorszym rokowaniem [19]. Procesy, które determinują temperaturę mózgu w udarze niedokrwiennym mózgu, nie są w pełni zrozumiałe [20, 21]. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach udowodniły, że w warunkach pełnego zdrowia zostaje zachowana równowaga pomiędzy wytwarzaniem w rozmaitych procesach metabolicznych ciepłem a chłodzeniem mózgu przez krążenie mózgowe [22]. W udarze niedokrwiennym ta równowaga zostaje zaburzona. Zwiększenie temperatury powoduje, zdaje się, miejscowa odpowiedź zapalna, w tym wewnątrz-mózgowa synteza IL-6 oraz innych cytokin prozapalnych i ich wpływ na podwzgórze [21]. Udowodniono również, że temperatura obszaru niedokrwienia jest większa niż temperatura pozostałej części mózgu [21, 23]. Whitley i wsp. [21], wykorzystując spektroskopię rezonansu magnetycznego, oceniali temperaturę mózgu u 44 pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym mózgu. Pomiarzy były dokonywane pierwszego i piątego dnia po udarze. Średnia wartość temperatury w obszarze niedokrwiennym mózgu wynosiła 38,4°C, w pozostałej części mózgu — 37,7°C, a temperatura ciała oscylowała wokół 36,6°C. Większe stężenie interleukiny

6 korelowało z wyższą temperaturą zdrowych obszarów mózgu zarówno przy przyjęciu, jak i po upływie 5 dni. Podobnej zależności nie stwierdzono w odniesieniu do temperatury w obszarze niedokrwiennym [21].

Udar krwotoczny mózgu (HS, *hemorrhagic stroke*) stanowi około 10–17% wszystkich udarów i wiąże się z dużą śmiertelnością, która w czasie pierwszych 30 dni wynosi 35–52% [24]. W prospektywnym badaniu, przeprowadzonym przez Honiga i wsp. [5] u 95 pacjentów z samoistnym krwawieniem śródmózgowym, gorączka pochodzenia ośrodkowego występowała u 32%, zaś gorączka infekcyjna u 9%. Wynik analizy wykazał większą śmiertelność i gorszy wynik funkcjonalny, oceniany po 90 dniach od zachorowania za pomocą zmodyfikowanej skali Rankina, w grupie z CF. Prawdopodobieństwo wystąpienia CF zwiększało się wraz rozległością udaru krwotocznego oraz u osób z krwawieniem wewnątrzkomorowym. Na uwagę zasługuje fakt, że szczyt gorączki był znacząco wyższy u pacjentów z CF niż u pacjentów z gorączką infekcyjną. Dodatkowo analiza wykazała, że im szybszy był początek gorączki, tym jej wartość była większa. Wyniki te są spójne z rezultatami wcześniej przeprowadzonych badań dowodzących, że gorączka o wczesnym początku najczęściej jest gorączką pochodzenia ośrodkowego, osiągającą wysokie wartości (40–42°C) [6].

## PROCESY ROZROSTOWE OUN

Związek między procesami rozrostowymi OUN a gorączką pochodzenia ośrodkowego nie został dokładnie zbadany. Opisywano występowanie gorączki pochodzenia mózgowego w przypadkach guzów siodła, międzymózgowia i wewnątrzkomorowych [25].

## INNE USZKODZENIA OUN

Gorączka pochodzenia ośrodkowego w innych uszkodzeniach OUN należy do rzadkości [26–28]. Opisywano pojedyncze przypadki, między innymi chorego z gruźliczym zapaleniem opon, u którego utrzymywała się gorączka pomimo skutecznego leczenia gruźlicy. U chorego stwierdzono uszkodzenie przedniej części podwzgórze [27]. Gorączkę pochodzenia ośrodkowego opisywano również u pacjenta z zespołem Angelmana w trakcie trwania stanu padaczkowego napadów mioklonicznych [26] i u chorego z padaczką z napadami śmiechu [28]. Opisywane przypadki mają charakter kazuistyczny i nie upoważniają do wyciągnięcia żadnych wiążących wniosków.

Interesującym objawem u pacjentów z uszkodzeniem OUN jest rzadko występująca poikilotermia, czyli zależność temperatury wewnętrznej ciała od warunków termicznych otoczenia. U pacjentów z poikilotermią również mogą wystąpić objawy hipertermii. Objawy poikilotermii opisano między innymi u pacjentki z zespołem Devica i udokumentowanym rozległym uszkodzeniem międzymózgowia

i okolicy okołokomorowej [29], u 68-letniej chorej z ataksją, u której podejrzewano naczyniopochodne uszkodzenie podwzgórza [28], czy u pacjentki z zarodczakiem okolicy zwojów podstawy i podwzgórza po stronie lewej [30]. Mechanizm powstawania tego zjawiska jest związany najprawdopodobniej z uszkodzeniem podwzgórza.

### SKUTKI GORĄCZKI POCHODZENIA OŚRODKOWEGO

Zwiększenie temperatury wpływa na metabolizm mózgowy, powodując:

- 1) zwiększenie ilości produktów końcowych przemian energetycznych, w tym  $\text{CO}_2$ ,
- 2) zwiększenie zużycia tlenu,
- 3) kwasicę,
- 4) zwiększenie stężenia kwasu glutaminowego, czego skutkiem może być wzrost stężenia aminokwasów pobudzających, przekraczający poziom toksyczny,
- 5) zwiększenie uwalniania tlenu azotu — mediatora uszkodzenia oksydacyjnego,
- 6) zwiększenie przepływu mózgowego, co wtórnie może prowadzić do narastania ciśnienia śródczaszkowego,
- 7) wpływ na pracę kanałów jonowych (niektóre kanały wapniowe i bramkowane napięciem kanały potasowe są regulowane przez temperaturę),
- 8) uszkodzenie komórek śródbłonka, a wtórnie przenikanie białek surowicy przez barierę krew–mózg i w rezultacie obrzęk mózgowia [7].

Szkodliwy wpływ hipertermii na uszkodzony mózg, w tym zwiększenie się aktywności cytokin, nasilenie przepuszczalności naczyń czy wtórne uszkodzenie aksonów wykazano w wielu modelach doświadczalnych [7, 31–33]. Stwierdzono również związek pomiędzy wzrostem temperatury a większymi wartościami ciśnienia śródczaszkowego u pacjentów po SAH i urazie głowy [13]. W zbiorczej metaanalizie, obejmującej 14 431 pacjentów z uszkodzeniem mózgu, wykazano, że gorączka koreluje z gorszym rokowaniem i większą śmiertelnością [34].

### POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Ze względu na stwierdzany w wielu modelach doświadczalnych szkodliwy wpływ hipertermii na mózg, bezsporna wydawałaby się konieczność wdrożenia leczenia obniżającego temperaturę u wszystkich chorych, zarówno z hipertermią pochodzenia ośrodkowego, jak i wywołaną inną przyczyną. Niestety, brakuje dużych randomizowanych badań klinicznych, potwierdzających korzystny wpływ zwalczania hipertermii na rokowanie w porównaniu z brakiem takiego działania. Ponadto, decydując się na leczenie gorączki kierujemy się najczęściej pomiarami temperatury powierzchniowej lub wewnątrznaczyniowymi. Udowodniono, że temperatura mózgowia po poważnych uszkodzeniach mózgu często jest wyższa niż temperatura wewnętrzna ciała i obie wartości

mogą się zmieniać niezależnie [13, 20, 35]. Rumana i wsp. [35] w prospektywnym badaniu obejmującym 30 chorych OIT o profilu neurochirurgicznym oceniali temperaturę mózgu, krwi (pomiar w żyłę szyjnej) oraz temperaturę ciała (pomiar w odbycie). Stwierdzono, że temperatura wewnątrzmożgowa przekraczała średnio o  $1,1^\circ\text{C}$  temperaturę ciała i temperaturę mierzoną w żyłę szyjnej. Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu Rossiego i wsp. [13]. Badacze ci, dokonując jednoczesowych pomiarów temperatury wewnątrzkomorowo i wewnątrz tętnicy płucnej u 20 chorych z ciężkimi uszkodzeniami mózgu, stwierdzili, że różnica temperatury mierzonej wewnątrzkomorowo i w tętnicy płucnej wynosiła nawet  $2^\circ\text{C}$ .

### LEKI PRZECIWGORĄCZKOWE

Podaż leków przeciwgorączkowych (acetaminofenu, niesteroidowych leków przeciwzapalnych) to tradycyjnie postępowanie z wyboru w leczeniu gorączki. Blokują one syntezę prostaglandyny E, zmniejszając „temperaturę zadaną” podwzgórza, a w konsekwencji aktywują dwa główne mechanizmy rozpraszające ciepło: rozszerzenie naczyń i pocenie się. Skuteczność tych środków zależy od sprawności układu termoregulacji, w związku z tym jest mniejsza u pacjentów z uszkodzeniem OUN i zaburzonymi mechanizmami termoregulacji [36]. Stosując środki przeciwgorączkowe, należy również pamiętać o możliwych objawach niepożądanych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego, nasilenie dolegliwości wieńcowych lub uszkodzenie wątroby i nerek. W badaniu Dippela [37], obejmującym 65 osób z ostrym udarem niedokrwiennym z przedniego kręgu unaczynienia, chorych losowo przydzielono do grup, w których podawano im 1000 mg acetaminofenu, 400 mg ibuprofenu lub placebo. Terapię rozpoczynano w trakcie 24 godzin od zachorowania, leki podawano 6 razy dziennie przez 5 dni, ciepłotę ciała mierzono w dwugodzinnych odstępach w ciągu pierwszych 24 godzin, a następnie w odstępach sześciogodzinnych. Po 24 godzinach nie obserwowano istotnych różnic w temperaturze ciała pomiędzy trzema grupami pacjentów, jednakże leczenie dużymi dawkami acetaminofenu powodowało obniżenie temperatury ciała o  $0,3^\circ\text{C}$  w stosunku do stanu wyjściowego. Acetaminofen nie wywierał istotnego wpływu na temperaturę ciała w ciągu kolejnych czterech dni w porównaniu z placebo, a ibuprofen nie wywierał statystycznie istotnego wpływu na temperaturę ciała podczas całego okresu trwania badania.

### METODY NIEFARMAKOLOGICZNE

Do metod nefarmakologicznych należą metody nieinwazyjne (chłodzenie powietrzem czy lodem, np. woreczki z lodem, czepki, koce chłodzące z cyrkulacją zimnej wody, koce chłodzące z cyrkulacją zimnego powietrza, bloczki chłodzące wypełnione hydrożelem) oraz metody inwazyjne (płukanie jam ciała, pęcherza moczowego czy odbytnicy,

infuzja dożylna zimnych płynów do żył obwodowych lub centralnych, chłodzenie endowaskularne) [36].

Zewnętrzne schładzanie ciała pacjenta nie jest skuteczniejsze niż stosowanie leków przeciwgorączkowych, a dodatkowo wiąże się z dużymi wahaniami temperatur i hipotermią z odbicia [38]. Metody inwazyjne wydają się efektywniejsze niż chłodzenie zewnętrzne [36].

Do metod niefarmakologicznych (fizycznych) należy prowokowanie dreszczy. W badaniu Mayera [39] dreszcze były obecne nawet u 40% chorych poddawanych fizycznemu ochładzaniu. Konsekwencje metaboliczne powstania się niekontrolowanych dreszczy mogą być poważne. Dochodzi do zwiększenia spoczynkowego wydatku energetycznego, zużycia tlenu i produkcji dwutlenku węgla. Monitorowane chłodzenia terapeutycznego z zastosowaniem skomputeryzowanych systemów termoregulacji może zapobiec dreszczom i zoptymalizować leczenie. Umiejętność określenia intensywności dreszczy (np. za pomocą skali oceniającej dreszcze [BSAS, *Shivering Assessment Scale*]) pozwala na zastosowanie odpowiedniego postępowania przed ich pojawieniem się (powierzchnie ocieplające, leczenie farmakologiczne — buspiron, magnez, meperydyna) [36].

Nie u wszystkich chorych z hipertermią pochodzenia ośrodkowego wyżej wymienione leczenie jest skuteczne. Istnieją pojedyncze doniesienia o skuteczności stosowania propranololu, hormonu wzrostu, baklofenu i morfiny [2, 40–44].

## MIĘDZYNARODOWE REKOMENDACJE DOTYCZĄCE LECZENIA HIPERTERMII

W rekomendacjach dotyczących leczenia poszczególnych chorób neurologicznych termin hipertermii jest poruszany w różnym stopniu, a zalecenia dotyczące leczenia hipertermii nie są spójne. Wytyczne nie warunkują sposobu leczenia hipertermii w zależności od jej przyczyny.

Wytyczne Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 zwracają uwagę, że temperatura ciała u chorych z AIS może być podwyższona w pierwszych godzinach od zachorowania, co wpływa na powiększenie ogniska zawałowego i pogarsza rokowanie. Zaleca się diagnostykę ewentualnego źródła zakażenia. Badacze podkreślają, że nie ma wskazań do włączenia profilaktycznej antybiotykoterapii, leczenia przeciwgrzybiczego lub przeciwwirusowego. Leczenie przeciwgorączkowe powinno być wdrożone przy temperaturze ciała wynoszącej co najmniej 37,5°C [24].

W obliczu doniesień naukowych świadczących o negatywnym wpływie hipertermii na mózg mogą się wydawać zaskakujące zalecenia Europejskiej Organizacji Udarowej (*European Stroke Organisation*) z 2015 roku dotyczące leczenia hipertermii u chorych z AIS. Badacze postawili sobie pytanie, czy leczenie hipertermii w porównaniu z zanie-

chaniem takiego leczenia ma wpływ na stan funkcjonalny pacjentów i ich przeżycie. Po przeanalizowaniu dostępnego piśmiennictwa stwierdzili, że nie można rekomendować leczenia hipertermii jako czynnika wpływającego na te zmienne (stopień zaleceń: jakość danych — niska, siła rekomendacji — słaba). Należy jednak dodać, że autorzy znaleźli jedynie 2 randomizowane badania kliniczne obejmujące w sumie 42 chorych. Nie stwierdzono statystycznie znaczącej różnicy pomiędzy śmiertelnością oraz stanem funkcjonalnym, ocenianym za pomocą skali Rankina, w grupie pacjentów z hipertermią leczonych acetaminofenem i w grupie kontrolnej. Kolejne postawione pytanie dotyczyło prewencji hipertermii za pomocą leków przeciwgorączkowych u chorych z AIS i normotermią. Również i takie postępowanie rozpatrywane w aspekcie poprawy stanu funkcjonalnego i przeżycia na podstawie dotychczas dostępnych badań nie może być rekomendowane (stopień zaleceń: jakość danych — umiarkowana, siła rekomendacji — słaba). Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań [19].

Rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA, *American Heart Association*) i Amerykańskiego Towarzystwa Udarowego (ASA, *American Stroke Association*) z 2013 roku dotyczące leczenia hipertermii w udarze niedokrwiennym nie zmieniły się w porównaniu z wytycznymi tych towarzystw z poprzednich lat i są bardzo ogólne. W razie wystąpienia hipertermii (> 38°C) zaleca się włączenie leczenia przeciwgorączkowego (stopień zaleceń: klasa I, poziom C) [45]. Rekomendacje europejskie i amerykańskie wydają się odmienne, aczkolwiek dotyczą nieco innych zagadnień: europejska — wpływu hipertermii na stan funkcjonalny i przeżycie, a amerykańska — ogólnych wskazań do redukcji temperatury [19].

Wytyczne AHA/ASA z 2015 roku dotyczące krwotoku śródmózgowego (ICH, *intracerebral hemorrhage*) są ostrożniejsze: stwierdza się w nich, że leczenie gorączki wydaje się uzasadnione (stopień zaleceń: klasa IIb, poziom C) [46]. Z kolei europejscy badacze przyznają, że nie ma wystarczających dowodów, aby zdecydowanie stwierdzić czy, kiedy i w jakiej grupie pacjentów z ICH stosować profilaktyczne lub wczesne leczenie gorączki [47].

Europejskie wytyczne dotyczące leczenia krwawienia podpajęczynówkowego zalecają monitorowanie temperatury a także leczenie hipertermii zarówno sposobami farmakologicznymi, jak i fizycznymi (wnioski oparte na zasadach dobrej praktyki klinicznej) [48]. Jednoznacznie do leczenia hipertermii odnoszą się również wytyczne AHA/ASA dotyczące leczenia nieurazowego krwawienia podpajęczynówkowego. Zalecają w ostrej fazie krwawienia podpajęczynówkowego agresywną kontrolę gorączki i dążenie do uzyskania normotermii przy użyciu standardowych lub zaawansowanych form leczenia (stopień zaleceń: klasa IIa poziom B) [49].

## ZASTOSOWANIE HIPOTERMII

Poza klasycznym zmniejszaniem temperatury do wartości prawidłowej w ostatnich dwóch dekadach obserwowano ogromne zainteresowanie zastosowaniem hipotermii jako formy leczenia pacjentów z ciężkim uszkodzeniem mózgu. Pierwsze doniesienia o terapii hipotermią można znaleźć w starożytnych pismach egipskich sprzed 5000 lat, również Hipokrates zalecał użycie opakowań ze śniegiem i lodem w leczeniu przypadków podejrzanych o krwotok śródmózgowy. Terapeutyczna hipotermia wykazała korzystny wpływ w modelach zwierzęcych. Jej stosowanie w praktyce klinicznej jest dyskutowane. Wyniki wczesnych badań przedklinicznych wykazały, że łagodne zmniejszenie temperatury mózgu po umiarkowanym lub ciężkim urazie mózgu zmniejszało rozległość zmian histopatologicznych i wpływało pozytywnie na rozmiar deficytu neurologicznego. Hipotermia tłumia mechanizmy wielu wtórnych uszkodzeń, w tym ekscytotoksyczność, tworzenie wolnych rodników, apoptotyczną śmierć komórek i stan zapalny. Hipotermia została z powodzeniem przebadana w wielu pojedynczych badaniach klinicznych u pacjentów po urazie głowy, jednak większe randomizowane, wieloośrodkowe próby nie wykazały korzyści związanych z tą formą leczenia [50]. Czwarta edycja wytycznych Fundacji na rzecz Urazów Mózgu (*Brain Trauma Foundation*) dotyczących ciężkiego pourazowego uszkodzenia mózgu z 2017 roku nie zaleca stosowania profilaktycznej hipotermii u pacjentów z rozlanym uszkodzeniem mózgu [51].

Wytyczne AHA/ASA dotyczące AIS przytaczają wyniki dwóch niewielkich badań i jednej pracy przeglądowej, żadne z nich nie udowodniło jednak jednoznacznie skuteczności hipotermii w AIS. Nie można wykluczyć pozytywnej roli łagodnej hipotermii w leczeniu AIS. Konieczne są jednak dalsze badania. Umiarkowana hipotermia (32–33°C) w przeciwieństwie do łagodnej (34–35°C) wydaje się częściej prowadzić do powikłań (hipotensji, zaburzenia rytmu serca, zapalenie płuc czy trombocytopenii) [45]. Również Europejska Organizacja Udarowa nie zaleca wdrażania indukowanej hipotermii jako środka poprawiającego stan funkcjonalny czy zwiększającego przeżycie u chorych z AIS [19]. Nie ma także jednoznacznej odpowiedzi na pytania dotyczące redukcji temperatury u chorych z udarem — jaki jest optymalny moment wdrożenia leczenia, czas trwania, tempo ogrzewania i jaką wybrać docelową temperaturę schłodzenia [52]. Natomiast wytyczne AHA/ASA dotyczące ICH zawierają jedynie sformułowanie, że hipotermia powinna być rozważana [46].

Jednoznaczne jest stanowisko AHA. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi opartymi na systematycznym przeglądzie przeprowadzonym przez Międzynarodowy Komitet Łącznikowy ds. Resuscytacji (ILCOR, *International Liaison Committee on Resuscitation*) z 2015 roku, u wszystkich do-

rosłych chorych pozostających w stanie śpiączki, po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK), należy zastosować hipotermię w zakresie od 32°C do 36°C, a następnie ją utrzymać przez co najmniej 24 godziny [53]. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2012 roku przyznało hipotermii terapeutycznej stosowanej u pacjentów po NZK najwyższą klasę zaleceń: I/B. Postępowanie takie rekomendują również Europejska oraz Polska Rada Resuscytacji [54].

Zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez Narodowy Fundusz Zdrowia do leczenia hipotermią są kwalifikowane w Polsce również wszystkie noworodki urodzone w co najmniej 35. tygodniu ciąży, które przebyły umiarkowane lub ciężkie niedotlenienie okołoporodowe. Jeżeli noworodek spełnia kryteria kwalifikacyjne, powinien zostać przetransportowany do odpowiedniego ośrodka w ciągu 6 godzin. Kwalifikacja przebiega dwuetapowo i opiera się na klinicznej/biochemicznej ocenie stanu noworodka oraz ocenie stanu neurologicznego. Leczenie przeprowadza się za pomocą umiarkowanej selektywnej hipotermii głowy (SHC, *selecting head cooling*) lub całego ciała (WBC, *whole body cooling*) [55].

Hipotermia jest metodą stale rozwijającą się, jej stosowanie wymaga jednak dalszych badań, a wiele czynników, takich jak dobór chorych i czas terapii, wydaje się mieć decydujące znaczenie w udanym procesie leczenia [50].

## PODSUMOWANIE

W praktyce klinicznej w intensywnej terapii zaleca się monitorowanie temperatury wewnętrznej u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem mózgu. Ze względu na dużą wrażliwość OUN na wahania temperatury wydawałoby się, że zapobieganie gorączce powinno należeć do elementów terapeutycznych, mających na celu ograniczenie rozległości uszkodzenia neuronów. Rekomendacje europejskich i amerykańskich towarzystw naukowych nie są jednak w tej kwestii spójne — wynika to głównie z braku randomizowanych badań klinicznych, potwierdzających skuteczność takiego leczenia. Wykazano korzystny wpływ hipotermii terapeutycznej na modelach zwierzęcych, natomiast jej stosowanie w praktyce klinicznej stanowi nadal przedmiot dyskusji [4]. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych randomizowanych badań klinicznych, oceniających wskazania do leczenia hipertermią oraz zastosowania hipotermii.

Pomimo przeprowadzania intensywnej diagnostyki, przyczyna gorączki czasami pozostaje nieznaną. U chorych z ciężkim uszkodzeniem mózgu, po wykluczeniu innych przyczyn, należy brać pod uwagę pochodzenie ośrodkowe hipertermii. Wydaje się konieczne przeprowadzenie dalszych badań dotyczących postępowania terapeutycznego w takim przypadku. Niezwykle ważne byłoby ustalenie kryteriów diagnostycznych CF lub zidentyfikowanie markerów diagnostycznych.

## PODZIĘKOWANIA

1. Źródło finansowania — brak.
2. Konflikt interesów — brak.

## Piśmiennictwo:

1. 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, doi: [10.1001/jamaneurol.2013.4354](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4354), indexed in Pubmed: [24100963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100963/).
2. Lee HC, Kim JM, Lim JK, et al. Central hyperthermia treated with baclofen for patient with pontine hemorrhage. *Ann Rehabil Med.* 2014; 38(2): 269–272, doi: [10.5535/arm.2014.38.2.269](https://doi.org/10.5535/arm.2014.38.2.269), indexed in Pubmed: [24855623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24855623/).
3. Marik PE, et al. Fever in the ICU. *Chest.* 2000; 117(3): 855–869.
4. Jampel HD, Duff GW, Gershon RK, et al. Fever and immunoregulation. III. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral immune response. *J Exp Med.* 1983; 157(4): 1229–1238, indexed in Pubmed: [6220108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6220108/).
5. Honig A, Michael S, Eliahou R, et al. Central fever in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: predicting factors and impact on outcome. *BMC Neurol.* 2015; 15: 6, doi: [10.1186/s12883-015-0258-8](https://doi.org/10.1186/s12883-015-0258-8), indexed in Pubmed: [25648165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25648165/).
6. Erickson TC. Neurogenic hyperthermia (a clinical syndrome and its treatment). *Brain.* 1939; 62(2): 172–190.
7. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, et al. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis.* 2003; 12(3): 163–173, indexed in Pubmed: [12742737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12742737/).
8. Young AB, Ott LG, Beard D, et al. The acute-phase response of the brain-injured patient. *J Neurosurg.* 1988; 69(3): 375–380, doi: [10.3171/jns.1988.69.3.0375](https://doi.org/10.3171/jns.1988.69.3.0375), indexed in Pubmed: [3136234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3136234/).
9. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain.* 1971; 94(1): 165–172, indexed in Pubmed: [5552160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5552160/).
10. Thompson HJ, Hoover RC, Tkacs NC, et al. Development of posttraumatic hyperthermia after traumatic brain injury in rats is associated with increased periventricular inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25(2): 163–176, doi: [10.1038/sj.jcbfm.9600008](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600008), indexed in Pubmed: [15647747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15647747/).
11. Commichau C, Scarmeas N, Mayer SA. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology.* 2003; 60(5): 837–841, indexed in Pubmed: [12629243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12629243/).
12. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology.* 2007; 68(13): 1013–1019, doi: [10.1212/01.wnl.0000258543.45879.7f](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258543.45879.7f), indexed in Pubmed: [17314332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17314332/).
13. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, et al. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71(4): 448–454, indexed in Pubmed: [11561026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11561026/).
14. Otawara Y, Ogasawara K, Yukawa H, et al. Brain and systemic temperature in patients with severe subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 2003; 60(2): 159–164; discussion 164, indexed in Pubmed: [12900131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12900131/).
15. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78(11): 1278–1280, doi: [10.1136/jnnp.2006.112730](https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.112730), indexed in Pubmed: [17940175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17940175/).
16. Steiner AA, Branco LG. Carbon monoxide is the heme oxygenase product with a pyretic action: evidence for a cGMP signaling pathway. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001; 280(2): R448–R457, indexed in Pubmed: [11208574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208574/).
17. Georgilis K, Plomaritoglou A, Dafni U, et al. Aetiology of fever in patients with acute stroke. *J Intern Med.* 1999; 246(2): 203–209, indexed in Pubmed: [10447789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10447789/).
18. Morales-Ortiz A, Jiménez-Pascual M, Pérez-Vicente JA, et al. [Fever of central origin during stroke]. *Rev Neurol.* 2001; 32(12): 1111–1114, indexed in Pubmed: [11562838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11562838/).
19. Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2015; 10(6): 941–949, doi: [10.1111/ijis.12579](https://doi.org/10.1111/ijis.12579), indexed in Pubmed: [26148223](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26148223/).
20. Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T. Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiol Res Pract.* 2012; 2012: 989487, doi: [10.1155/2012/989487](https://doi.org/10.1155/2012/989487), indexed in Pubmed: [23326261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23326261/).
21. Whiteley WN, Thomas R, Lowe G, et al. Do acute phase markers explain body temperature and brain temperature after ischemic stroke? *Neurology.* 2012; 79(2): 152–158, doi: [10.1212/WNL.0b013e31825f04d8](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825f04d8), indexed in Pubmed: [22744672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22744672/).
22. Kiyatkin EA. Brain temperature fluctuations during physiological and pathological conditions. *Eur J Appl Physiol.* 2007; 101(1): 3–17, doi: [10.1007/s00421-007-0450-7](https://doi.org/10.1007/s00421-007-0450-7), indexed in Pubmed: [17429680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17429680/).
23. Karaszewski B, Wardlaw JM, Marshall I, et al. Measurement of brain temperature with magnetic resonance spectroscopy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2006; 60(4): 438–446, doi: [10.1002/ana.20957](https://doi.org/10.1002/ana.20957), indexed in Pubmed: [16972284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16972284/).
24. Wiszniewska M, Kobayashi A, Członkowska A. Postępowanie w udarze mózgu skrót wytycznych Grupy Ekspertów Sekcji Chorób Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2012 roku. [www.ppn.viamedica.pl](http://www.ppn.viamedica.pl).
25. Clar HE. Clinical and morphological studies of pituitary and diencephalic space-occupying lesions before and after operation, with special reference to temperature regulation. *Acta Neurochir (Wien).* 1979; 50(3–4): 153–199, indexed in Pubmed: [517188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/517188/).
26. Nicita F, Garone G, Papetti L, et al. Myoclonic status and central fever in Angelman syndrome due to paternal uniparental disomy. *J Neurogenet.* 2015; 29(4): 178–182, doi: [10.3109/01677063.2015.1091452](https://doi.org/10.3109/01677063.2015.1091452), indexed in Pubmed: [26559560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559560/).
27. Alshahrani AM, Al-Said YA, Mamoun IA, et al. Central fever due to hypothalamic lesion in a patient with tuberculous meningitis. *Neurosciences (Riyadh).* 2002; 7(4): 301–303, indexed in Pubmed: [23978966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23978966/).
28. Chaouki S, Boujraf S, Atmani S, et al. Gelastic seizures and fever originating from a parietal cortical dysplasia. *J Pediatr Neurosci.* 2013; 8(1): 70–72, doi: [10.4103/1817-1745.111433](https://doi.org/10.4103/1817-1745.111433), indexed in Pubmed: [23772252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23772252/).
29. Yildiz OK, Cevik S, Oztoprak I. Consciousness disturbance and poikilothermia revealing brain involvement in neuromyelitis optica. *Acta Neurol Belg.* 2012; 112(2): 213–215, doi: [10.1007/s13760-012-0029-x](https://doi.org/10.1007/s13760-012-0029-x), indexed in Pubmed: [22426665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22426665/).
30. Nakasu Y, Takeichi T, Takayama S, et al. Poikilothermia in a female patient with a germinoma in the basal ganglia. *Acta Neurochir (Wien).* 1993; 120(3–4): 190–192, indexed in Pubmed: [8460574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8460574/).
31. Baena RC, Busto R, Dietrich WD, et al. Hyperthermia delayed by 24 hours aggravates neuronal damage in rat hippocampus following global ischemia. *Neurology.* 1997; 48(3): 768–773, indexed in Pubmed: [9065563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9065563/).
32. Dietrich WD, Alonso O, Halley M, et al. Delayed posttraumatic brain hyperthermia worsens outcome after fluid percussion brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *Neurosurgery.* 1996; 38(3): 533–41; discussion 541, indexed in Pubmed: [8837806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8837806/).
33. Kim Y, Busto R, Dietrich WD, et al. Delayed postischemic hyperthermia in awake rats worsens the histopathological outcome of transient focal cerebral ischemia. *Stroke.* 1996; 27(12): 2274–80; discussion 2281, indexed in Pubmed: [8969793](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8969793/).
34. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke.* 2008; 39(11): 3029–3035, doi: [10.1161/STROKE.AHA.108.521583](https://doi.org/10.1161/STROKE.AHA.108.521583), indexed in Pubmed: [18723420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18723420/).
35. Rumana CS, Gopinath SP, Uzura M, et al. Brain temperature exceeds systemic temperature in head-injured patients. *Crit Care Med.* 1998; 26(3): 562–567, indexed in Pubmed: [9504587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9504587/).
36. Scaravilli V, Tincher G, Citerio G, et al. Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Fever management in SAH. *Neurocrit Care.* 2011; 15(2): 287–294, doi: [10.1007/s12028-011-9588-6](https://doi.org/10.1007/s12028-011-9588-6), indexed in Pubmed: [21755388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21755388/).
37. Dippel DWJ, van Breda EJ, van der Worp HB, et al. PISA-Investigators. Effect of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen on body temperature in acute ischemic stroke PISA, a phase II double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN98608690]. *BMC Cardiovasc Disord.* 2003; 3: 2, doi: [10.1186/1471-2261-3-2](https://doi.org/10.1186/1471-2261-3-2), indexed in Pubmed: [12657165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12657165/).
38. O'Donnell J, Axelrod P, Fisher C, et al. Use and effectiveness of hypothermia blankets for febrile patients in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(6): 1208–1213, indexed in Pubmed: [9195084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9195084/).
39. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M, et al. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Crit Care Med.* 2004; 32(12): 2508–2515, indexed in Pubmed: [15599159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15599159/).
40. Siefferman JW, Lai G. Propranolol for Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity with Lateralizing Hyperhidrosis after Stroke. *Case Rep Neurol Med.* 2015; 2015: 421563, doi: [10.1155/2015/421563](https://doi.org/10.1155/2015/421563), indexed in Pubmed: [26167316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167316/).
41. Ünver Tuhan H, Anik A, Çatlı G, et al. Recovery of central fever after GH therapy in a patient with GH deficiency secondary to posttraumatic brain injury. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015; 7(1): 77–79, doi: [10.4274/jcrpe.1639](https://doi.org/10.4274/jcrpe.1639), indexed in Pubmed: [25800481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800481/).



42. Yu KW, Huang YH, Lin CL, et al. Effectively managing intractable central hyperthermia in a stroke patient by bromocriptine: a case report. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 605–608, doi: [10.2147/NDT.S44547](https://doi.org/10.2147/NDT.S44547), indexed in Pubmed: [23662059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23662059/).
43. Mendieta Zerón H, Arriaga García Rendon JC. Remission of central fever with morphine post traumatic brain injury. *J Med Liban*. 2014; 62(1): 57–61, indexed in Pubmed: [24684128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24684128/).
44. Huang YS, Hsiao MC, Lee M, et al. Baclofen successfully abolished prolonged central hyperthermia in a patient with basilar artery occlusion. *Acta Neurol Taiwan*. 2009; 18(2): 118–122, indexed in Pubmed: [19673364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19673364/).
45. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870–947, doi: [10.1161/STR.0b013e318284056a](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a), indexed in Pubmed: [23370205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23370205/).
46. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010; 41(9): 2108–2129, doi: [10.1161/STR.0b013e3181ec611b](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3181ec611b), indexed in Pubmed: [20651276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20651276/).
47. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014; 9(7): 840–855, doi: [10.1111/ijs.12309](https://doi.org/10.1111/ijs.12309), indexed in Pubmed: [25156220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25156220/).
48. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35(2): 93–112, doi: [10.1159/000346087](https://doi.org/10.1159/000346087), indexed in Pubmed: [23406828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23406828/).
49. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43(6): 1711–1737, doi: [10.1161/STR.0b013e3182587839](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839), indexed in Pubmed: [22556195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22556195/).
50. Dietrich WD, Alonso O, Halley M, et al. Delayed posttraumatic brain hyperthermia worsens outcome after fluid percussion brain injury: a light and electron microscopic study in rats. *Neurosurgery*. 1996; 38(3): 533–541; discussion 541, indexed in Pubmed: [8837806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8837806/).
51. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017; 80(1): 6–15, doi: [10.1227/NEU.0000000000001432](https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432), indexed in Pubmed: [27654000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27654000/).
52. Marehbian J, Greer DM. Normothermia and Stroke. *Curr Treat Options Neurol*. 2017; 19(1): 4, doi: [10.1007/s11940-017-0437-6](https://doi.org/10.1007/s11940-017-0437-6), indexed in Pubmed: [28243991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28243991/).
53. Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, et al. ILCOR ALS Task Force, ILCOR ALS Task Force. Temperature Management After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation*. 2015; 132(25): 2448–2456, doi: [10.1161/CIR.0000000000000313](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000313), indexed in Pubmed: [26434495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26434495/).
54. Klimczuk T, Kubica J, Kasprzak M, et al. Łagodna hipotermia terapeutyczna po nagłym zatrzymaniu krążenia. *Folia Cardiologica*. 2015; 10(1): 19–24.
55. Nowacka-Gotowiec M, Dunin-Wąsowicz D. Zastosowanie hipotermii leczniczej w encefalopatii niedotlenieniowo-niedokrwiennej noworodków. *Neurol Dziec*. 2012; 21(43): 11–17.

**Adres do korespondencji:**

Marta Zawadzka  
 Klinika Neurologii Rozwojowej  
 Katedra Neurologii  
 Gdański Uniwersytet Medyczny  
 ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk

Przyjęto: 6.05.2017 r.

Zaakceptowano: 19.06.2017 r.