

VYBRANÉ KAPITOLY Z KLINICKÉ FYZIOLOGIE

Klinické poznámky k termoregulaci a termogenezi

Astapenko D.¹, Černý V.^{1, 2, 3, 4}¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové²Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví³Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové⁴Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada*Anest. intenziv. Med., 28, 2017, č. 1, s. 38–40*

TERMOREGULACE

Termoregulace představuje komplex dějů zajišťujících udržování tělesné teploty (TT) v určitém definovaném rozmezí, které umožňuje optimální fungování orgánových funkcí. Za normálních okolností se tělesná teplota jádra pohybuje kolem 37 °C a je kontrolována regulačními mechanismy s cílem jejího udržení v relativně úzkém rozmezí (33,2–38,2 °C). Tělesná teplota kolísá během dne v rámci tzv. cirkadiánního rytmu, během měsíce v rámci menstruačního cyklu a během celého života (mírný pokles bazální teploty spojený se stárnutím). Extrémní výkyvy TT ovlivňují buněčné a orgánové funkce, TT 42 °C a více má cytotoxický efekt, vede k denaturaci buněčných proteinů a poškození DNA, analogický negativní efekt na orgánové funkce má pokles TT do pásma těžké hypotermie (nejčastěji definováno jako TT = 27 °C). Schopnost člověka přežít extrémní zevní teploty je umožněna výkonným termoregulačním systémem a neustálým udržováním rovnováhy mezi tepelnými ztrátami a produkcí tepla. Regulační mechanismy TT trvale „pracují“ s údaji ze dvou tělesných regionů – teplota jádra a teplota tělesného povrchu. Teplotu jádra generují převážně orgány s vysokou úrovní svého metabolismu (např. mozek, srdce, játra), povrchová teplota je nejvíce ovlivňována mírou průtoku krve kůží a může být až o 4 °C nižší než teplota jádra. V teplém prostředí se rozdíl mezi TT jádra a povrchu snižuje, v chladném prostředí naopak. Regulační systém TT je tvořen centrální a periferní částí. Zásadní roli má hypothalamus s jeho centrálními receptory, recentně byly v hypothalamu nalezeny jednoznačně vymezené/ohraňované nervové substráty, regulující TT. Periferní receptory jsou uloženy v kůži, počet receptorů detekujících chlad je vyšší než receptorů pro teplo [1, 2].

Stimul „vysoká teplota“ vede k následujícím dějům:

1. vazodilatace kožních cév (zvýšení průtoku krve kůží až na 8 l/min),
2. pocení (objem potu stoupá s mírou adaptace na teplé prostředí),
3. snížení metabolismu (přes nadledviny a štítnou žlázu),
4. útlum dějů termogeneze,
5. změny chování (redukce fyzické aktivity, ztráta chuti k jídlu apod.).

Stimul „nízká teplota“ vede k následujícím dějům:

1. vazokonstrikce kožních cév,
2. piloerекce (jejím cílem je vznik vzduchové izolační vrstvy v ochlupené části těla, tzv. *airtrapping*),
3. aktivace dějů termogeneze,
4. změny chování (význam v dlouhodobé adaptaci na chladné prostředí).

Klíčovou roli v neurohumorální modulaci/regulaci termogeneze hraje hypothalamus, který plní funkci termostatu a řídí tělesnou teplotu v krátkém časovém horizontu buď přímo nervově (přes sympatikus a nadledviny), nebo v delším časovém horizontu nepřímo přes osu hypofýza-štítná žláza. Štítná žláza představuje jeden z klíčových efektorů termoregulace. Tělesná teplota koreluje s hladinou tyreoidálních hormonů, které kopírují metabolické nároky organismu a podmínky okolního prostředí. Trijodtyronin (méně také tyroxin) funguje na více úrovních intracelulárního metabolismu, kdy přes tzv. druhé posly způsobuje rozpojení dýchacího řetězce a zvyšuje produkci tepla v mitochondriích [3], efekt zvýšení teploty po podání tyreoidálních hormonů je opakovaně popsán [4]. Rovněž byla zjištěna termoregulační

role i u buněk, které nebyly v minulosti s regulací tepla/energetické rovnováhy spojovány – makroglie i mikroglie nervového systému. Intenzivní meziorgánovou komunikaci (*cross-talk*) lze tedy předpokládat i v regulaci termoregulace (poznámka autorů článku) [1, 5].

TERMOGENEZE

Schopnost termogeneze (= schopnost organismu vytvářet teplo) je jedním z klíčových mechanismů udržování stability tepelné homeostázy. Regulace termogeneze se odehrává na mnoha úrovních organismu – orgánové, celulární i subcelulární. Popsány jsou dva druhy termogeneze – netřesová a třesová. Tělesné teplo je primárně generováno netřesovými mechanismy, nicméně při poklesu teploty pod kritickou hodnotu, která by dlouhodobě vedla k narušení homeostázy, je aktivována třesová termogeneze využívající kontrakci kosterního svalstva [6]. V třesové termogenezi se uplatňují dva hlavní děje – celotělový třes a pravidelné kontrakce velkých svalových skupin (včetně pomocných dýchacích svalů, které se rovněž zapojují v rámci třesové termogeneze). Netřesová termogeneze využívá elektrochemického potenciálu na membráně mitochondrií v proteinovém komplexu dýchacího řetězce. Za normálních okolností jsou výsledným produktem činnosti dýchacího řetězce molekuly ATP, při potřebě generování tepla dochází k alternativní metabolické cestě s účastí tzv. rozpojovacích proteinů (*uncoupling proteins*) s „vyzářením“ energie elektrochemické vazby ve formě tepla. Mezi tkáně s neaktivnějším intracelulárním metabolismem a podílejících se na netřesové termogenezi patří tenké střevo a játra (např. krev v dolní duté žíle je po průchodu játry ohřata na teplotu vyšší než 40 °C) – zmíněné tkáně lze tedy metaforicky považovat za „kamna“ organismu. Dalším místem netřesové termogeneze je hnědá tuková tkáň. Byl popsán fenotyp hnědého adipocytu tzv. termogenního [7], který je též důležitý pro energetický metabolismus a tělesný fenotyp, recentně byla popsána termogeneze i v tzv. bílé kožní tukové tkáni (*dermal white adipose tissue*), která až donedávna byla považována za neaktivní z pohledu termoregulace. K netřesové termogenezi dochází ale i ve svalech, hlavní roli zde hraje *sarco-plasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ + ATPase* (tzv. SERCA).

VYBRANÉ KLINICKÉ STAVY PATOLOGICKÉ TERMOGENEZE

Stimulací ryanodinového receptoru sarkoplazmatického retikula kosterní svaloviny (RYR-1) lze u predisponovaných jedinců vyvolat hypermetabolický stav, známý pod termínem maligní hy-

pertermie. Kauzální léčbou a dosažením suprese termogeneze je podání specifického antagonisty ryanodinového receptoru dantrolenu v kombinaci s ostatními metodami chlazení [8]. Podobný klinický obraz se vyskytuje u maligního neuroleptického syndromu, který je dáván do souvislosti s podáním neuroleptik, zejména butyrofenonů. Za hlavní mechanismus vzniku je považována blokáda dopaminergních receptorů centrálního nervového systému. V terapii (a dosažení suprese termogeneze) se kromě fyzikálního chlazení doporučují benzodiazepiny, amantadin a již zmíněný dantrolen [9]. Nutno zmínit i existenci tzv. stresem indukované hypertermie (*psychological stress-induced hyperthermia*), která může být způsobena jednorázovým velkým stresem či expozicí život ohrožující situaci. Dlouhodobá expozice stresovým situacím může pak u některých jedinců vést k tzv. psychogenní horečce (*psychogenic fever*), v obou případech je dominantním mechanismem nastavení termostatu hypotalamu na vyšší teplotu a indukce netřesové termogeneze (bližší popis a diferenciální diagnostika uvedených stavů přesahuje zaměření článku).

MODULACE TERMOREGULACE A TERMOGENEZE

Modulace tělesné teploty směrem k jejímu homeostatickému rozmezí by měla představovat jeden ze základních principů poskytování anesteziologické a/nebo intenzivní péče. Vliv anesteziologických technik na termogenezi, udržování perioperační tepelné homeostázy a cílená kontrola/modulace tělesné teploty jsou trvajícíchmi aktuálními tématy. Nedosažení/neudržení tepelné homeostázy je u pacientů v perioperační medicíně spojeno průkazně se zvýšenou morbiditou, u pacientů po zástavě oběhu snížení, respektive kontrola TT prokazatelně zlepšuje jejich neurologický klinický výsledek [10], jakkoliv není shoda na cílové hodnotě TT. O významu kontroly TT se však diskutuje i u ostatních populací pacientů v intenzivní péči, kdy je pravděpodobné, že dlouhodobý febrilní stav vede k poruše orgánových funkcí a koncept „snížování TT“ je za určitých okolností (a nikoliv v situacích, kdy zvýšená TT je předpokladem aktivace některých obranných a/nebo reparačních dějů) nutno vnímat jako plauzibilní a mající fyziologické opodstatnění. K farmakologickému potlačení termogeneze se v klinické praxi používá nejvíce paracetamol a ibuprofen [11], současný stav odborného poznání neumožňuje preferovat žádnou látku. Stimulace termogeneze u pacientů s rizikem hypotermie, jako jsou např. pacienti podstupující rozsáhlý nebo dlouhodobý operační výkon, se jeví jako logický koncept, robustní vědecké důkazy

však chybí, vyjma prokázaného termického efektu proteinů, podaných před operací [12]. Podobný efekt byl popsán i u pacientů v intenzivní péči [13].

Znalost regulačních mechanismů a souvisejících efektorových dějů představuje základní podmínku racionality všech intervencí cílených na modulaci TT v klinické praxi.

BODY K ZAPAMATOVÁNÍ

- Vzájemná provázanost tělesné teploty, metabolické aktivity a energetické rovnováhy organismu.
- Centrálním orgánem termoregulace je hypothalamus.
- Termogeneze jako jeden z významných mechanismů regulace tepelné homeostázy.
- Klíčovými „orgány“ termogeneze jsou játra, tenké střevo, kosterní svaly a štítná žláza.
- Regulace termogeneze jako součást intervencí cíleně ovlivňujících tělesnou teplotu.

LITERATURA

1. Tansey, E. A., Johnson, C. D. Recent advances in thermoregulation. *Adv. Physiol. Educ.*, 2015, 39, 3, p. 139–148.
2. Betz, M. J., Enerbäck, S. Human Brown Adipose Tissue: What We Have Learned So Far. *Diabetes*, 2015, 64, 7, p. 2352–2360.
3. Lanni, A., Moreno, M., Goglia, F. Mitochondrial Actions of Thyroid Hormone. In: *Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2016, p. 1591–1607.
4. Medina-Gomez, G., Calvo, R. M., Obregon, M.-J. Thermogenic effect of triiodothyroacetic acid at low doses in rat adipose tissue without adverse side effects in the thyroid axis. *AJP Endocrinol. Metab.*, 2008, 294, 4, p. 688–697.
5. Pant, M., Bal, N. C., Periasamy, M. Sarcolipin: A Key Thermogenic and Metabolic Regulator in Skeletal Muscle. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2016, 27, 12, p. 881–892.
6. Taylor-Burt, K. R., Monory, J., Pace, C., Lindstedt, S., Nishikawa, K. C. Shiver me titin! Elucidating titin's role in shivering thermogenesis. *J. Exp. Biol.*, 2015, 218, 5, p. 694–702.
7. Chu, D.-T., Tao, Y. Human thermogenic adipocytes: a reflection on types of adipocyte, developmental origin, and potential application. *J. Physiol. Biochem.*, 2016, elektronická publikace před tiskem.
8. Kollmann-Camañora, A., Alsina, E., Domínguez, A., Del Blanco, B., Yepes, M. J., Guerrero, J. L. et al. Clinical protocol for the management of malignant hyperthermia. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.*, 2016, elektronická publikace před tiskem.
9. Pileggi, D. J., Cook, A. M. Neuroleptic Malignant Syndrome: Focus on Treatment and Rechallenge. *Ann. Pharmacother.*, 2016, 50, 11, p. 973–981.
10. Bonaventura, J., Alan, D., Vejvoda, J., Honek, J., Veselka, J. History and current use of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Arch. Med. Sci.*, 2016, 5, p. 1135–1141.
11. Jayawardena, S., Kellstein, D. Antipyretic Efficacy and Safety of Ibuprofen Versus Acetaminophen Suspension in Febrile Children: Results of 2 Randomized, Double-Blind, Single-Dose Studies. *Clin. Pediatr.*, 2016, elektronická publikace před tiskem.
12. Fujita, T., Okada, N., Kanamori, J., Sato, T., Mayanagi, S., Torigoe, K. et al. Thermogenesis induced by amino acid administration prevents intraoperative hypothermia and reduces postoperative infectious complications after thoracoscopic esophagectomy. *Dis. Esophagus*, 2016, elektronická publikace před tiskem.
13. Cankayali, I., Demirag, K., Kocabas, S., Resat Moral, A. The effects of standard and branched chain amino acid enriched solutions on thermogenesis and energy expenditure in unconscious intensive care patients. *Clin. Nutr.*, 2004, 23, 2, p. 257–263.

Do redakce došlo dne 4. 12. 2016.

Do tisku přijato dne 9. 12. 2016.



**PŘIJME LÉKAŘE NA KLINIKU INFEKČNÍCH,
PARAZITÁRNÍCH A TROPICKÝCH NEMOCÍ
PRO ODDĚLENÍ INTENZIVNÍ PÉČE.**

Požadujeme absolvování základního kmene nebo specializace v infekčním lékařství, anesteziologii či interním lékařství.

Nabízíme pestrou zdravotnickou problematiku, benefity infekčního pracoviště.

**CV s motivačním dopisem zasílejte
na e-mail: hana.rohacova@bulovka.cz**

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM
e-mail: cernyvla1960@gmail.com