

Termoregulációs és energetikai változások műtéti és éhezési
stressz hatására

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Kanizsai Péter

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar



Témavezető: Prof. Dr. Szelényi Zoltán

Programvezető: Prof. Dr. Pintér Erika

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Barthó Loránd

TARTALOMJEGYZÉK

i. Rövidítések	3
1. Bevezetés	4
1.1. Termoregulációs alapfogalmak, jelenségek	4
1.2. A hőszabályozás élettani és anatómiai alapjai	4
1.3. Hőszabályozás és a vanilloid receptorok	6
1.4. A hőszabályozásban résztvevő egyéb peptidek	7
2. Napszaki maghőmérsékleti ritmusok	9
2.1. Cirkadián ritmusok jellemzése	9
2.2. Az óragének szerepe	11
2.4. Környezeti tényezők hatása a cirkadián ritmusokra	12
3. Termoreguláció és anesztézia	13
3.1. Általános megfontolások az altatás és a gerincközei érezéstelenítés hőmérséklet-szabályozást befolyásoló hatásairól...	13
3.2. Az anesztézia alatt bekövetkező termoregulációs zavarok kórélettani hatásai	16
4. Stressz	18
4.1. Műtéti stressz	18
4.2. Éhezési stressz	20
5. Anesztézia és cirkadián ritmusok	21
6. Célkitűzések	25
7. ISMÉTELT SEBÉSZI STRESSZ HATÁSA EGEREK TESTHŐMÉRSÉKLETÉNEK NAPI VÁLTOZÁSÁRA	27
7.1. Anyagok és módszerek	27
7.1.1. Kísérleti állatok	27
7.1.2. Beavatkozások	27
Anesztézia	
Műtéti beavatkozások	
Táplálás, környezeti viszonyok	
7.1.3. Biotelemetria	27
7.1.4. Bevitt anyagok	28

Melatonin adagolása	
Szteroid (metilprednizolon) adagolása	
7.1.4. Kísérleti protokoll	29
7.1.6. Statisztikai módszerek	29
7.2. Eredmények	29
7.3. Megbeszélés	34
8. ÉHEZÉSI HETEROTERMIA ENERGETIKÁJA TRPV1-KO ÉS VAD TÍPUSÚ EGEREK BEN	37
8.1. Anyag és módszerek	37
8.1.1. Kísérleti állatok	37
8.1.2. Anesztézia	37
8.1.3. Kísérleti protokoll	37
8.1.4. Mintavétel és statisztikai módszerek	38
8.2. Eredmények	38
8.3. Megbeszélés	43
9. HUMÁN VIZSGÁLATOK. MAG- ÉS KÖPENYHŐMÉRSÉKLET ALAKULÁSA ORTOPÉDIAI	
NAGYMŰTÉTEK UTÁN	49
9.1. Beteganyag és érzéstelenítés	49
9.2. Eredmények	50
9.3. Megbeszélés	55
10. Összefoglalás, következtetések	57
11. Új eredmények	59
12. Köszönetnyilvánítás	60
13. Irodalomjegyzék	61
14. Publikációk jegyzéke	69

i. Az értekezés során használt rövidítések

ACTH	adrenokortikotróp hormon
ASA	American Society of Anesthesiologist
ATP	adenozin trifoszfát
AVP	arginin vazopresszin
CCK	kolecisztokinin
CGRP	calcitonin gene related peptide
CRF	corticotropin releasing factor
GABA	gamma-amino vajsav
IL	interleukin
NPY	neuropeptid Y
PACAP	pituitary adenilate cyclase activating polypeptide
PGE	prostaglandin E
POMC	pro-opio melanokortin
PSS	fiziológiás sóoldat
RAS	retikuláris aktivációs rendszer
REM	rapid eye movement
SCN	nucleus suprachiasmaticus
Tamb	környezeti hőmérséklet
TNF	tumor nekrosis faktor
TRPV	tranziens receptor potenciál vanilloid
TRPV1-KO	tranziens receptor potenciál vanilloid 1 knock-out
TSH	tireoidea stimuláló hormon
WT	vad típusú

1. Bevezetés

1.1. Termoregulációs alapfogalmak, jelenségek

A hőszabályozás – termoreguláció – alapvető feladata a szervezetben végbemenő élettani folyamatok számára állandó hőmérséklet biztosítása. Az izotermia fenntartásának alapvető követelménye a pontos szabályozás, mely a maghőmérsékletet nyugalmi körülmények között átlagosan 36,5-37,0 °C között tartja. Élettani körülmények között ennél nagyobb is lehet a maghőmérséklet ingadozása a napszaki (cirkadián) hullámzások és izommunka következtében (az eltérés mértéke az első esetben 1°C, utóbbi esetben ennél nagyobb is lehet).

1.2. A hőszabályozás élettani és anatómiai alapjai

A normális hőszabályozás termikus afferensei a hypothalamikus termoregulátor központi területére kétfelől érkeznek. Egyrészt a bőr termoreceptorai szállítanak meleg, illetve hideg ingereket: közvetlen a bőr alatt az ún. „spot”-okban elhelyezkedő hideg és meleg receptorok megoszlását tekintve elmondható, hogy a hideg receptorok száma mintegy tízszerese a meleg receptorokénak, így a periférián inkább a hideg ingerek a dominánsak. Ugyan a meleg receptorok szerepe élettanilag egyértelmű, anatómiai entitásként még nem sikerült azonosítani ezeket. Valószínűleg szabad idegvégződések, melyre az is utal, hogy ingereiket a C-rostok szállítják a hipotalamusz felé. A hideg receptorok struktúrája ismert: speciális, myelinnel borított idegvégződések, melyek elágaznak és nyúlványaik a bazális epiderma sejtjei közé nőnek be. Amíg a meleg receptorok ingerei elsősorban a C-rostokon, addig a hideg receptoroké az A δ - és C-rostokon keresztül jut a hipotalamuszba. A rostok vastagsága különböző: az A δ rostok átmérője kb. 1-5 μ m, a C rostoké 0,2-1,5 μ m. Vezetési sebességük is ennek megfelelően alakul: az előbbiekben 5-30 m/s-mal, az utóbbiakban 1-2 m/s-mal halad az ingerület (64). A fej bőrének termális ingereit a nervus trigeminus szállítja az agy megfelelő régióiba (16). Megoszlásukat tekintve a hideg receptorok száma mintegy tízszerese a meleg receptorokénak, így a periférián inkább a hideg ingerek a dominánsak. Megjegyzendő, hogy a termoreceptorok nem

elkülönült egységek, hanem a fájdalom és nociceptio receptorai is. Ezért érdemes inkább külön egységekről beszélni, úgymint MH egységről – (mechano-heat-sensitive), illetve C-polymodalis (mechano-heat-chemically sensitive) egységről (64).

Szintén a perifériás receptorok közé sorolják a gerincvelőben, hasi zsigerekben, illetve a nagyvénák környékén elhelyezkedő termoreceptorokat. Habár ezek a receptorok a maghőmérsékletet érzékelik, funkciójukban hasonlítanak a perifériás receptorokra – elsősorban hideget érzékelnek. Feltételezik, hogy a bőr és ezen utóbbi receptorok szerepe a hipotermia megelőzése. A hipotalamuszban is vannak hőérzékelő sejtek, melyek elsősorban az anterior régió hőmérsékletét érzékelik. Élesen elhatárolt, egy adott struktúrához kötött, a termoregulációért felelős központot eddig még nem sikerült azonosítani. Az élettani kutatások fokozatosan tárták fel a hőszabályozó központok működését. Az 50-es évek végén Vendrik fogalmazta meg elsőként, hogy szükségszerű valamiféle „set-point” jelenléte a hőszabályozáshoz (4). Benzinger és munkatársainak megfigyelése 1963-ban, miszerint a központi termosztát-kontroll úgy működik, mint valamiféle „részarányos” szabályozó rendszer a feedback jel és a „set-point” között, elégtelen magyarázatnak bizonyult a hypothalamikus központok termoregulációs kapacitásának megértésére (4). Hammel és társai ugyancsak 1963-ban álltak elő azzal az ötlettel, hogy a hőfelvétel és leadás valójában egy „állítható set-point-tól” függ. Ezt egy speciális neuronhálózat jelenlétével magyarázták, amely hálózatnak vannak melegérzékeny neuronjai (high Q_{10}) és hidegérzékeny neuronjai (low Q_{10}), melyek erős, illetve gyenge válasszal reagálnak a hőmérséklet változásaira, melegítésnek, illetve hűtésnek megfelelően. A „set-point” pedig az a hőmérséklet volt, amin a két neuroncsoport aktiválódásának mértéke megegyezett (4). Mások megkérdőjelezték a „set-point” hipotézist és elgondolásuk szerint a hipotalamusz termoszenzitív sejtjeinek erősítése, illetve érzékenysége változhat különböző stimulusokra. Így pl. pyrogen indukálta láz esetén nemcsak a neuronok érzékenysége változhat, hanem az egyes egységek termális válaszainak erőssége is (4). Bligh (1983) állítása szerint a hypothalamikus központok keresztezett gátlása (i.e. a meleg központ gátolja a hideget és fordítva) nem valamiféle „set-point” által összehangolt működés, hanem sokkal inkább egy

„null-zóna” elérésére irányuló törekvés, mely null-zónában mind a hideg, mind a meleg központok inaktívak (4).

A hőszabályozási jelenségek plauzibilis magyarázatát mégiscsak a „set-point” elfogadásával tudjuk a legegyszerűbben megadni. Hogy ez a „set-point” valójában mi is, arra számos elképzelés van, így pl. egyesek szerint nem más, mint hőmérséklet-inszenzitív neuronok folyamatos tüzelése során létrejött hőmérsékleti érték, mások szerint a termoszenzorokat „kapuzó” biokémiai hatás, vagy akár a neuronpályákra ható ionos „kapuzó” mechanizmus (4). Tény az, hogy a hipotalamusz area preoptica-jában, illetve annak anterior részében jelen vannak olyan sejtek, melyek szelektív ingerlése azonnali hőszabályozó válaszokat vált ki. Ezen régiókban a hideg, illetve meleg receptorok mintegy 1:3 arányban oszlanak meg, a két régióban azonos mennyiségben. Ez ellentétes a perifériás receptoroknál tapasztalt aránnyal, tehát a centrális receptorok inkább a hipertermia elleni védekezés első vonalát képviselik. Ha ún. thermodákkal (apró, fűthető sejtingerlőkkel) ingereljük az area preoptica-t, akkor azonnali profúz izzadás mellett testszerte bőr-vazodilatációt észlelünk. Természetesen egyidejűleg a hőtermelő mechanizmusok is gátlódnak. A hypothalamikus hőszabályozó központok „set point”-jától történő akár 0,1-0,2 °C-os eltérés már termoregulatorikus válaszreakciókat vált ki. Ezt másként úgy is mondhatjuk, hogy a termoreguláció küszöbközi értéke („inter-threshold range”-e) 0,2-0,4 °C. Ez az érték nemtől többnyire független, de az életkor előrehaladtával valamelyest tágul (51).

1.3. Hőszabályozás és a vanilloid receptorok

A hőszabályozás folyamatában az utóbbi években egyre nagyobb figyelem fordult a tranziens receptor potenciál ioncsatornák, azon belül is a vanilloid receptorok felé. Emlősökben az első TRPV csatornát (TRPV1) 1997-ben írták le (13), majd hamarosan még hat, ebbe a receptorcsaládba tartozó fehérjét azonosítottak (TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5, TRPV6 és TRPV8). A TRPV2 szerepe a magas hőmérséklet érzékelésében ismert (11). A TRPV3 a szervezetet még nem károsítónan meleg hőmérsékleten aktiválódik és a hőmérséklet emelésével párhuzamosan

aktivitása egyre inkább fokozódik (58). Mivel ez a receptor a keratinocitákban is megtalálható, ezért a bőr hőérzékelésében is fontos szerepet játszik. A TRPV4 receptor az ozmoregulációban játszik szerepet (33), míg a TRPV5 és a TRPV6 két, kalcium szelektív TRP csatorna (91).

A hőmérséklet szabályozásában résztvevő, intézetünkben már korábban is vizsgált egyik mechanizmus a TRP fehérjecsaldon keresztül valósul meg (6). A TRPV1 receptor hiányos egerek (TRPV1-KO) nem reagálnak magas, szövet- és szervkárosodást előidéző hőre (43 °C felett), ugyanakkor élettani hőmérsékleti határokon belüli hőérzékelésük intakt marad (12). TRPV1-KO egerek testhőmérsékletét vizsgálva azt találták, hogy hőmérsékleti amplitúdójuk szignifikánsan magasabb volt a „vad” típusú egerek hőmérsékleti amplitúdójánál (86). A TRPV1 receptorokon nemcsak termális stimulusok képesek a hideg elleni védekezési mechanizmusok kivédésére, minthogy e receptorok blokkolását követően kifejezettebbé vált a rajtuk agonista hatást kifejtő kapszaicin és reziniferatoxin hipertermiát előidéző hatása (79).

1.4. A hőszabályozásban résztvevő neuropeptidek

A hőszabályozásban nemcsak a TRPV receptorokon ható transzmitterek szerepét vizsgálták behatóan. A centrális neuropeptid Y (NPY) intracerebrovaszkuláris injekcióját követően hideg-adaptált és nem adaptált patkányokban akutan hipotermia figyelhető meg, szubakutan viszont enyhe testhőmérséklet-emelkedést találtak (83). Termoneutrális ambiens hőmérsékleten tartott patkányokban intracerebroventrikulárisan adagolt kis dózisúolecisztokinin oktapeptid (CCK-8) a napi cirkadián hőmérséklet minimumát csökkentette, magasabb dózisban viszont mind termoneutrális hőmérsékleten, mind hidegben tartott állatoknál az akrometron (a mezor és az amplitúdó összegének átlaga) nőtt. Ugyancsak intracerebroventrikulárisan 7 napig adagolt prosztaglandin E1 (PGE1) termoneutrális zónában jelentősen emelte a maghőmérsékletet, mégpedig a cirkadián ritmus megszűnésével egyidejűleg (85).

A hőszabályozást befolyásoló egyéb faktorok közt tartjuk számon a táplálékfelvételt is. Hideg környezetben nő a táplálékfelvétel, melegben pedig csökken. Ismert, hogy a kalorikus szabályozás és a táplálék-összetétel szabályozottsága közül élettanilag a kalorikus szabályozás tűnik fontosabbnak. Nagyon alacsony proteintartalmú keverékből álló diétán tartott patkányok nem a proteinszükségletüket fedezték, ami elkerülhetetlenül több kalória bevitelével és elhízással járt volna, hanem a kalória-bevitelt tartották stabilan, ami végül a pusztulásukat okozó proteinhoányhoz vezetett. Hideg környezetben ugyanezen a diétán probléma nélkül túléltek, mert a hideg miatti fokozott anyagcsere fokozott kalóriaigénye összességében elegendő fehérje bevitelét is jelentette (82).

Az utóbbi évek kutatásai számoltak be egyes peptidek, pl. az orexinek energiaegyensúlyt és hőszabályozást befolyásoló hatásáról. Intracerebroventrikulárisan adagolt orexin-A mérsékeltén hűvös környezetben tartott patkányokban előbb testhőmérséklet-csökkenést, majd -emelkedést idézett elő, orexin-B hatására viszont csak hipotermia alakult ki (62).

A zsírszövetből származó leptin leginkább a hipotalamuszban hat a táplálékfelvételre és a hőszabályozásra, nevezetesen a POMC-melanokortin utat befolyásolva csökkenti a táplálékfelvételt, ugyanakkor fokozza a hőtermelést (50). A szénhidrát-anyagcsere szabályozásában kulcsszerepet játszó inzulin termoregulatorikus hatásai hasonlóak a leptinéhez. Kolecisztokinin (CCK) perifériásan adagolva hipotermiát idéz elő, de ez valószínűleg nem központi idegrendszeri hatás, hanem inkább a hőleadás fokozódásán keresztül megvalósuló jelenség.

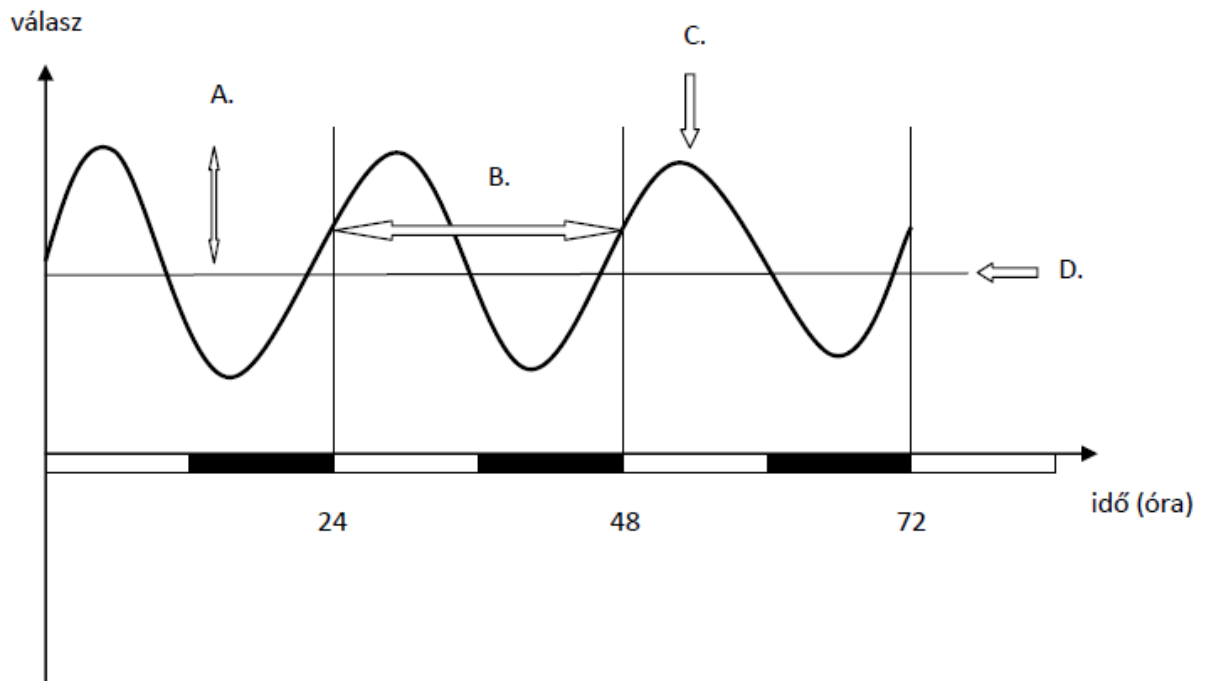
Az ún. orexigén hormonok egyik képviselője a ghrelin. Ezek a molekulák fokozzák az étvágyat, hatásukra megnő a táplálékfelvétel és következményesen a testtömeg is. A hormon intracerebroventrikulárisan adagolva átmenetileg csökkenti a testhőmérsékletet, valamint a barna zsír lebontását is akadályozza. Nagy dózisban adva azonban maghőmérséklet-emelkedést látunk, de ez alighanem a kortikotropin releasing faktor és a HPA-tengely aktiválásán keresztül valósul meg (50).

Melanokortin és agonistáinak adása testhőmérséklet-emelkedéshez vezet, valószínűleg a barna zsírszövet lebontásának fokozása révén (50).

2. Napszaki maghőmérsékleti ritmusok

2.1. Cirkadián ritmusok jellemzése

Az olyan biológiai ritmusokat, melyek 24 órás ciklicitást mutatnak, napi ritmusoknak nevezzük. Ha a napi ritmus endogén módon generált, cirkadián (körülbelül 24-órás) ritmusról beszélünk, de 24 órás környezeti ciklusok (fény/sötétség) a ritmust pontosan 24 órára állítják be. Ultradián a ritmus, ha a 24 órás cikluson belül ismétlődik, infradián, ha a 24 órás ciklicitást időben meghaladja (65). Állandó környezeti feltételek mellett a cirkadián ritmusok „szabadon futnak” (free-run), ami azt jelenti, hogy periodicitásuk közel 24 órás. A cirkadián ritmusokat az alábbiakkal jellemezhetjük: a napi hőmérséklet alakulásának számszerűségét jellemzi az amplitúdó, ami a középértéktől való pozitív és negatív eltérést mutatja. A periódus az egymást követő ritmusok időtartama. Egy másik jellemző az akrofázis, az az időpont, amikor a ritmus csúcserőke jelentkezik. A mezor pedig az az átlagérték, mely körül a változók oszcillálnak (65,23).



1. ábra. A cirkadián ritmusok általános jellemzése. Az ábrán látható az amplitúdó (A), a periódus (B.), az akrofázis (C.) és a mezor (D.)

A már említett area preoptica kapcsolatban áll a nucleus suprachiasmaticus-szal (SCN). E struktúra működése szükséges a cirkadián hőmérsékleti ritmus kialakulásához. A SCN-ben található a ventrolaterális (mag), illetve a dorzomediális (köpeny) régió. A ventrolaterális régió neuronjai nem rendelkeznek intrinzik ritmicitással, átvivőanyaguk a GABA és a VIP. A dorzomediális régió sejtjei intrinzik ritmicitást mutatnak, neurotranszmitterei a GABA és az AVP. A ventrolaterális régióba érkező szenzoros ingerek a dorzomediális régió felé projektálódnak (7). A SCN funkciója tekintetében tehát a fő szinkronizáló, avagy „zeitgeber”, periódusideje (τ) valamivel hosszabb, mint 24 óra (89).

2.2. Az óragének szerepe

Az emlősök cirkadián órájának működését részleteiben tanulmányozták, e modell extrapolációja révén következtetünk a humán cirkadián működések élettani és biokémiai hátterére. Az „óragének” expressziója révén keletkező RNS a sejtmagban poszttranszkripciós változásokon megy át. Az így keletkezett mRNS a riboszómákban fehérjeszintézist indukál. A citoplazmába kikerülő fehérjék kinázok mediálta foszforiláció révén stabilizálódnak és akkumulálódnak. Idővel mennyiségük eléri azt a szintet, amikor heterodimerekké alakulnak, majd ezek a heterodimerek visszalépve a sejtmagba pozitív és negatív visszacsatolások révén génregulációs folyamatokat szabályoznak. Az ún. CLOCK-BMAL1 heterodimer olyan transzkripciós aktivátor, mely felismerve a CACGTG (más néven E-box) szekvenciát, ahhoz hozzákapcsolódik. Az E-box upstream pozícióban van a Period (Per) és a Cryptochrome (Cry) génekhez, valamint két „orphan” magreceptorhoz, a Retinoid-related Orphan Receptorhoz (Ror) és a Rev-Erb-hez képest. A génindukció következtében termelődő fehérjék akkumulálódnak a plazmában, ahol kazein kinázok és egyéb kinázok hatására stabilizálódnak. Ha a PER proteinek szintje elér egy kritikus szintet, akkor azok a CRY proteinekkal dimerizálódnak, majd a dimerek a sejtmagba transzlokálódnak. Itt a CRY negatív visszacsatolás révén szuppresszálja a Per, a Cry, a Ror és a Rev-Erb gének CLOCK-BMAL1 indukálta expresszióját. A ROR és REV-ERB proteinek a többi fehérjétől függetlenül jutnak vissza a sejtmagba, ahol a Bmal1 promoter régiójának ún. RORE szekvenciájához kötődve a ROR aktiválja, a REV-ERB protein pedig gátolja a Bmal1 transzkripcióját, így a pozitív-negatív feedback révén ritmicitás alakul ki, mely a CLOCK-BMAL1 szintjének ritmikus változását generálja (89).

2.3. Környezeti tényezők hatása a cirkadián ritmusokra

A cirkadián ritmusokat a SCN sejtjeinek ritmikus, endogén oszcillációján kívül környezeti tényezők is alakítják. Ilyen pl. a nappal/éjszaka váltakozása. A retina fotoszenzitív ganglionsejtjei érzékelik a megvilágítást a melanopszin nevű fényérzékeny fehérje segítségével. Ezek a neuronok a tractus retinohypothalamicus-on keresztül a SCN-be projektálnak, neurotransmitterük a GABA és a PACAP (pituitary adenylate-cyclase activating polypeptide). Állandó sötétben tartott állatoknál megfigyelték, hogy rövid fényimpulzusok hatására eltolódott a cirkadián aktivitás és hőmérsékleti ritmus. A jelenséget entrainment-ként ismerjük és nemcsak környezeti hatásokkal váltható ki, hanem egyes kémiai ágensek is képesek azt előidézni. Ilyen pl. a rágcsálóknak adott acetilkolin agonista karbakol, mely a tobozmirigy N-acetiltranszferáz aktivitásának fáziseltolódását képes előidézni (7). Az entrainment fiziológias mechanizmusa SCN-ba érkező tractus geniculohypothalamicus és a középagy raphe magvaiból érkező szerotoninergerg input révén valósul meg: non-fotikus entrainment parancsot adhat a táplálkozás, fizikai munka, szociális ingerek (89).

Az SCN idegsejtjeinek működése autonóm. A sejtek szinkronizációjában a VIP-nek kulcsszerepe van. Az SCN-ből kiinduló pályák a hipotalamusz mediális preoptikus, paraventriculáris, dorzomediális és szubparaventriculáris régióiba, a bazális előagyba és a talamusz középső részébe projektálnak. Szekunder projekciók azonosíthatók a neokortex, a limbikus rendszer, a hippocampus, a hipofízis elülső lebenye, a hipotalamusz egyéb régiói és a RAS felé. Ennélfogva befolyásolják a hőszabályozást és táplálékfelvételt (hipotalamusz), a memóriát és a tanulást (hippocampus), valamint az endokrin működéseket is (hipofízis) (80).

Az egyik legrészletesebben tanulmányozott cirkadián ritmus a hőmérséklet alakulásának napi ritmusa. Ismert, hogy az ember normális maghőmérsékletének maximumát ($37,0 \pm 0,2$ °C) 17:00 és 18:00 óra körül éri el szervezetünk, minimuma ($36,3 \pm 0,2$ °C) pedig hajnalban, 04:00 óra körül jelentkezik (65). A hőmérséklet

cirkadián ritmusának „free-running” periódusideje 24 óra. Entrainment hiányában (napszaki változások, étkezések) a periódusidő ennél valamivel hosszabb (40).

A melatonin szerepe az alvás-ébrenlét cirkadián szabályozásában régóta ismert. A tobozmirigyben termelődő hormon mennyisége sötétben megnő, világosban csökken. Hatását a melatonin receptorokon keresztül fejti ki, melyeknek emlősökben és emberben az MT₁ és MT₂, kételtűekben és madarakban ezen kívül az MT₃ altípusa ismert. Celluláris hatásmechanizmusa a G-proteineken keresztül manifesztálódik. Az alvás-ébrenlét ciklus befolyásolásán keresztül ismert antioxidáns hatása, illetve befolyásolja a gonadotrop hormonok szintjét is (32).

Melatonin hatására idősekben a mezo értéke 0,8 °C-kal csökken, ugyanakkor az amplitúdó nő, megközelíti a fiatalokban mért értéket (41). A melatonin stabilizálja a napi hőmérsékleti ingásokat, csökkenti mind az interindividuális, mind pedig az intraindividuális akrofázis ingadozásokat (49). Alvásmegvonás hatására ugyanakkor emelkedik a mezo értéke (36,53 °C-ról 36,63 °C-ra), viszont az amplitúdó csökken (0,42 °C-ról 0,24 °C-ra) (49). A hőmérséklet cirkadián változásainak egyik érdekes aspektusa, hogy a rektális hőmérséklet napszaki ingadozása időben nem korrelál az axilláris hőmérséklet cirkadián változásaival. Megfigyelték azt is, hogy az axilláris hőmérséklet akrofázisa néhány órás késést mutatott a rektális hőmérséklet akrofázisához képest (88).

3. Termoreguláció és anesztézia

3.1. Általános megfontolások az altatás és a gerincközeli érzéstelenítés hőmérséklet-szabályozást befolyásoló hatásairól

A napszaki ingadozásokat is magába foglaló termoreguláció állandóan finom határok közt tartja testhőmérsékletünket. Éppen ezért fontos azon állapotok, körülmények ismerete, melyek a termoregulációt akár csak kis mértékben is befolyásolják. A maghőmérsékletet befolyásoló számos faktor egyike az aneszteziológiai tevékenység. Mind az altatás (általános anesztézia), mind pedig a gerincközeli érzéstelenítés (spinál vagy epidurális anesztézia) befolyásolja a maghőmérséklet alakulását. Az altatószerek és fájdalomcsillapítók a küszöbököt

értéket szélesítik, mégpedig úgy, hogy mind a meleg, mind pedig a hideg elleni válaszok trigger-pontja kitolódik, így a normális 0,2-0,4 °C-os küszöbközi érték mintegy a hússzorosára is nőhet.

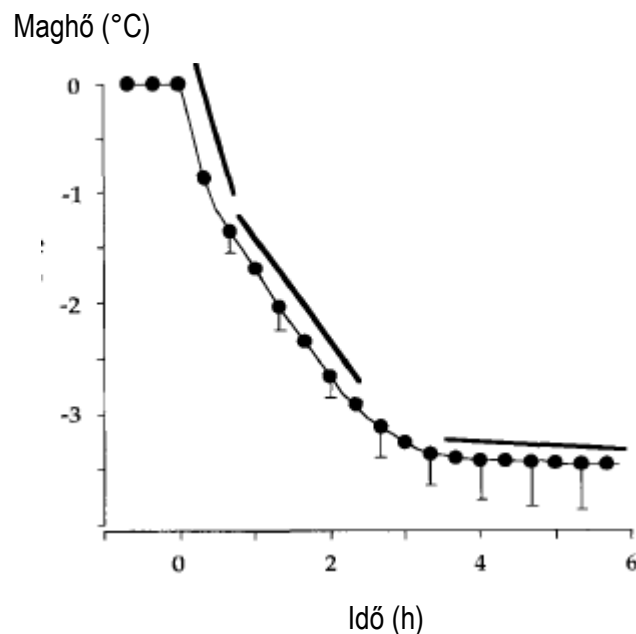
Általános anesztéziában mind a narkózis bevezetésére, mind pedig annak fenntartására használt szerek hatására hosszabb műtéteknél az első órában 1-1,5 °C-kal, exponenciálisan csökken a maghőmérséklet. Ennek a hővesztésnek a legfőbb oka a hő-redistribúció. Ez egyrészt az anesztetikumok direkt vazodilatációt előidéző hatása miatt következik be (94), másrészt a termoregulatórikus vazokonstrikció küszöbértéke általános érzéstelenítés során a maghőmérséklet alá csökken (52,99). A kialakult vazodilatáció hatására a mag hőmennyisége a gradiensnek megfelelően a periféria felé mozdul, ezáltal a maghőmérséklet jelentősen csökken. Ebből a külső megfigyelő azt érzékeli, hogy a periféria felé áramló hő hatására a beteg bőre melegszik. Mivel eddig a környezettel aktív hőcsere nem ment végbe, a test össz hőmennyisége nem csökkent, azonban a centrális-perifériás hőáramlás hatására a maghőmérséklet jelentősen csökkent.

A lehűlés mértékét több faktor befolyásolja: elsősorban a beteg eredeti hőmennyisége, illetve a centrális-perifériás hőmérséklet gradiens, másodsorban a beteg testének morfológiája. Kövér betegek hővesztése jóval kisebb, mint soványaké, a lehűlés mértéke fordítottan arányos a test zsírmennyiségével és a testtömeg/testfelszín aránnyal. Ugyanakkor a hőkonzerváló vazokonstrikció független a test zsírmennyiségétől: kövérekben, soványakban egyaránt jelentősen csökkenti a hővesztésüket (46).

Az első, exponenciális fázist követi a lineáris fázis, mely nagyjából a második órára tehető és lassabb testhőmérséklet-csökkenéssel jár, mint az exponenciális fázis. Hátterében a jelentősen csökkent anyagcsere áll. Ez azt jelenti, hogy a metabolikus folyamatok által termelt hő, az altatószerek hatásának következményeként, nem képes lépést tartani a hővesztéssel (74). Az altatószerek egyrészt a központi idegrendszer gátlásán keresztül fejtik ki hipotermiát előidéző hatásukat, másrészt a gépi lélegeztetés a diaphragma és az intercostalis izmok hőtermelő aktivitásának

kiesését is jelenti. A metabolizmus csökkenésének mértéke altatás alatt akár 15-40%-os is lehet (74).

A harmadik, vagy plató fázis az altatás 3-4. órájának elteltével veszi kezdetét. Ez a kompenzációs mechanizmusoktól függően lehet passzív, illetve aktív. Passzív plató során a termoregulatórikus kompenzáció még nem aktiválódik és általában akkor észlelhető, ha a műtét időtartama nem túl hosszú és a betegek hőkonzerválására kellő gondot fordítunk. Tekintettel arra, hogy a maghőmérséklet minden 1°C-os csökkenése az egész test hővesztését kb. 10%-kal csökkenti, illetve a metabolikus hővesztés is kb. 6%-kal csökken ugyanilyen mértékű testhőmérséklet-esés során, egy idő után a betegek kellő mértékben lehűlnek ahhoz, hogy a passzív plató fázisába kerüljenek, azaz a metabolikus hőtermelés eléri a hővesztés mértékét (74).



2. ábra: Anesztézia alatt bekövetkező hővesztés. Az I. fázis exponenciális, a II. fázis lineáris csökkenést mutat, míg a III. fázisban a testhőmérséklet stagnál, vagy csak minimálisan csökken. (74.)

Az aktív plató fázis abban különbözik a passzívtól, hogy az előbbi során aktiválódik a hőkonzerváló vazokonstriktió. Ez anesztetikumtól függően 34-35°C-os maghőmérséklet mellett következik be. Amennyiben a vazokonstriktió aktiválódott, akkor hatása egyértelműen érezhető. Szerepe nem annyira a bőrön keresztül történő

hővesztés csökkentésében van, hanem elsősorban a test hőmennyiségének eloszlását befolyásolja (74). Ezzel a védekezési mechanizmussal megakadályozunk minden további centrális-perifériás hőáramlást. Minthogy a vazokonstrikció a perifériás szövetek hővesztését nem képes megakadályozni, a periféria hőmérséklete tovább csökken. Ebből következik, hogy az altatott beteg össz hőmennyisége is tovább csökken, amennyiben nem teszünk aktív lépéseket ennek megakadályozására.

Gerincközeli érzéstelenítésnél a blokk szintje alatti értágulat következtében megnő a hőleadás, azonban a mozgató neuronokkal együtt bénított C- és A δ -rostok ezt a hőmérséklet-esést a központ felé nem közvetítik. Érdekes jelenség az ilyenkor látható paradox didergés, melynek magyarázata az, hogy ugyan nem érezzük a hideget, de a meleg vérrel keveredő, alsó testfélből érkező hidegebb vér a hypothalamikus termoregulációs központok aktiválásán keresztül hőkonzerválást indít meg, azaz a felső testfélen vazokonstrikció jön létre, mitöbb beindul a shivering thermogenesis – azaz a didergés is – anélkül, hogy igazán fáznánk (74).

3.2. Az anesztézia alatt bekövetkező termoregulációs zavarok kórélettani hatásai

Az aneszteziológiai tevékenység egyik fontos aspektusa az altatott, vagy érzéstelenített beteg hővesztésének minimalizálása. Az exponenciális fázis hőredistribúciója nehezen védhető ki, a maghőmérséklet 0,5-1,0 °C-os csökkenése 1-1,5 óránál hosszabb műtéteknél gyakorlatilag kivédhetetlen, csupán csökkenthető pl. a beadott infúzió melegítésével, melegítőpárnákkal, meleg levegő befúvásos hőpaplanokkal. A hővesztés minimalizálása azért is szükséges, mert a beteggel együtt „ébredő” termoregulációs központok reaktiválódását követően szervezetünk masszív hőkonzerválást, illetve hőtermelést indít. Előbbi perifériás vazokonstrikciót, ennél fogva a vér redistribúcióját jelenti, utóbbi pedig legegyszerűbben és leggyorsabban a didergéssel valósulhat meg. Ennek ára azonban a jelentősen fokozott oxigénigény – ami a nyugalmi oxigénigény 4-6-szorosa is lehet, illetve az akaratlan mozgásokkal együtt járó sebfájdalom, a hidegérzés diszkomfortja, mely a posztgressziós állapotot tovább rontja.

Az aneszteziológiai tevékenység során azonban nemcsak a már ismertetett élettani jellemzők változnak, hanem hatást gyakorolhatunk a hőmérséklet cirkadián változásaira is. Munkám egy részében arra kerestem választ, befolyásolható-e és ha igen, milyen módon a cirkadián ritmicitás altatás és sebészi stressz hatására.

4. Stressz

4.1. Műtéti stressz

A sebészeti beavatkozás még a leggondosabban vezetett anesztézia mellett is komoly stresszhatásnak teszi ki a szervezetet. Tulajdonképpen mindegy is, hogy a stressz állapotot milyen inzultus idézi elő, a stresszre adott válasz univerzális. A válasz mértéke függ a szervezet élettani tartalékaitól, valamint a stressz mértékétől. A bekövetkező metabolikus változásokat adaptívnak tartjuk, céljuk a gyógyulás folyamatának serkentése (1).

A májban elsősorban a harántcsíkolt izmokból és a bélből származó alanin alakul át glukoneogenezis révén glukózzá, melynek jelentős része a műtéti seb energiaellátását biztosítja (97). Más aminosavakból akut fázis fehérjék képződnek, ezek a szervezet immunválaszában játszanak szerepet. A felszabaduló katekolaminok hatására csökken az inzulin elválasztása, ezzel egyidejűleg emelkedik a plazma glukagonszintje. Ezek eredményeként fokozódik a glikogenolízis, a glukoneogenezis, a lipolízis, a proteolízis, csökken a szövetek glukózfelvétele, hiperglikémia alakul ki.

Ilyenkor emelkedik a kortikotropin releasing faktor (CRF) szintje, melynek eredményeként fokozódik a hipofízisben az ACTH elválasztás. Ennek hatására nő a kortizol mennyisége, ami az adrenalin és a glukagon fokozott termelődésével jár. Ugyanakkor ez a mechanizmus gátolja a TSH és a nemi hormonok termelődését, a sejtes immunválasz és a gyulladáshoz vezető mediátorok szintjének egyidejű csökkentésével. A stressz válasz része a mellékvesekéreg mineralokortikoid hormonjainak fokozott elválasztása, ami nátrium-retenció révén emeli a test víztartalmát. Az antidiuretikus hormon hatására pedig fokozódik a vesékben a vízvisszaszívás, a kiserekben vazokonstriktió figyelhető meg, illetve e mechanizmus hatására is emelkedik az ACTH termelődése (61).

A műtéti seb tulajdonképpen egy nagy arteriovenózus söntként is felfogható. A sebgyógyulás folyamata energia és oxigénigényes, így a műtéti terület vérellátása

30-50-szerese is lehet a normálisnak (32). Ezen excesszív metabolizmus feladata a nekrotikus szövetrészek eltávolítása, a sejtosztódás elősegítése, a kollagén szintézis és a szöveti integritás helyreállítása. A posztgressziós szindróma részjelensége a testhőmérséklet emelkedése, aminek közvetlen oka a szövetkárosodás következtében fellépő gyulladás. Ennek hátterében a hipotalamikus hőközpontok „set-point” változása áll, a szabályozás magasabb hőmérsékleten történik.

Az agresszió mértékétől függően alakul ki a posztoperatív hiperdinamikus állapot. A kardiovaszkuláris rendszer tekintetében tachikardia figyelhető meg a pulzusamplitudó kiszélesedésével. Ennek hátterében fokozott katekolamin-felszabadulás áll, valamint a műtéti seb is úgy működik, mint egy megnövekedett vaszkuláris ágy. A szervezet oxigénfelhasználása fokozódik, hiszen a gyógyulás energiaszükségletét is fedezni kell. Az extracelluláris folyadékter megnő, ennél fogva a szervezet összvíz tartalma is emelkedik, ödémaképződés figyelhető meg, mely kifejezettebb a műtéti régió körül, de jelentkezik szisztémásan is.

A stresszre adott válasz részjelensége a citokin felszabadulása. A citokinek szintje elsősorban az immunrendszer közvetítésével emelkedik, de ebben szerepet játszik a műtéti seb és az általános gyulladásos válaszreakció is. A leginkább vizsgált citokinek közt tartjuk számon a tumor nekrozis faktort (TNF), az interleukinok közül a 1, 2, 6 és 10-et (IL1, IL2, IL6, IL10), illetve a gamma interferont. A citokinek hatásmechanizmusa leginkább a hormonokéhoz hasonlatos, azonban nem speciális, belsőelválasztású mirigyekben termelődnek, hanem a legtöbb, gyulladásban érintett sejt képes azokat szintetizálni és a keringésbe juttatni. Szintjük meghatározó a posztgressziós válasz mértékében; amennyiben extrém magasak, veszélyeztethetik a gyógyulási folyamatot.

A műtéti seb jelentősen fokozott vérátáramlása függ egyrészt az artériás és a vénás nyomás közti különbségtől, másrészt az áramlással szemben fellépő ellenállástól. A fokozott szimpatikus tónus emeli az arteriovenózus nyomáskülönbséget, a perctér fogat emelkedésében szerepet játszik a megnövekedett szívfrekvencia is. Ennek ára a fokozott oxigénfelhasználás. Műtéti

stressz hatására az oxigénszállítás is jelentősen megnő, ami a vér hemoglobintartalmának, az artériás oxigéntelítettségnek, valamint a perctérfogatnak a függvénye. A fokozott metabolizmus fokozott hőtermeléssel is jár, ami a szervezet hőmérsékletének emelkedésében nyilvánul meg. A posztoperatív lázas állapotok kialakulásához nem kell egyidőjleg fertőzésnek is fennállnia, hiszen a már említett citokin-felszabadulás önmagában is képes lázas állapotot előidézni. A circumventricularis organumokban (organum vasculosum laminae terminalis, subfornicalis organum, area postrema) lokalizáltak 1-es típusú IL-1 receptor mRNS-t, a TNF α p55 és p75 receptorait (71), melyek jelenléte utal a fertőző ágens hiányában kialakuló láz patomechanizmusára. Kimutatták továbbá, hogy IL-6 receptor deficiens egerekben nem alakul ki láz (71), illetve azonosítottak egy ún. „IL-6 family of cytokines” molekulacsoportot, melyekhez tartozik az IL6, IL11, a leptin és a limfocita inhibitor faktor, ami a Janus-kinázok szintézisét aktiválja. Ezek az enzimek kulcsszerepet töltenek be a sejtosztódásban, a sejt differenciálódásban és az apoptózisban, posztgressziós állapotokban – így jelentőséggel bírnak a sebgyógyulásban is (63).

4.2. Éhezési stressz

Éhezési stresszállapot leggyorsabban a teljes éhezés során alakul ki. Ennek lényege, hogy energiatartalmú anyagokhoz nem jut a szervezet, de vízhez, ásványi anyagokhoz igen. A teljes éhezés maximális időtartamát nemcsak a szervezet tartalékai, hanem környezeti tényezők, úgymint ambiens hőmérséklet, vagy egyidejűleg végzett fizikai munka egyaránt befolyásolják. Éhezi stresszállapotokban az első, úgynevezett posztprandiális fázisban a szervezet a felszívódott tápanyagokból egy ideig képes fedezni szükségleteit. Ilyenkor a szénhidráté a főszerep, mivel ez a legkönnyebben hozzáférhető és lebontható tápanyag. Amennyiben több szénhidrát kerül bevitelre, mint amennyi a szöveti anyagcseréhez szükséges, úgy azok glikogénné alakulnak, főleg a májban.

Mintegy 12 óra elteltével, a posztabszorptív fázisban a szervezet energiaszükségletét raktáraiból fogja fedezni. A májból a glikogenolízis hatására

cukor kerül a keringésbe, azonban ennek a cukornak az utánpótlása hamar (12-18 óra múlva) megszűnik. A vércukorszint egyenletesen tartására beindul a máj glikogénraktárainak feltöltése (glukoneogenezis), elsősorban a glukoplasztikus aminosavakból, az izom-glikogénből származó tejsavból, a trigliceridek bontásából származó glicerinből. A kismértékben csökkenő vércukorszint hatására a hasnyálmirigy β -sejteinek stimulációja is csökken, ennél fogva kevesebb inzulin is termelődik, de a fokozott α -sejt aktivitás és következményes glukagonszint-emelkedés is a hipoglikémia ellen hat.

A következő, nem-adaptált éhezés fázisában a kissé csökkent vércukor- és inzulinszintek miatt az inzulin-dependens szövetek számára a glukóz nem hozzáférhető, így kénytelenek más módon hozzájutni. Ennek érdekében, az inzulin-gátlás alól felszabaduló hormonszenzitív lipáz hatására felgyorsul a zsírolebomlás, emelkedik a szabad zsírsavak szintje. A lebomlás a béta-oxidáción keresztül történik, ami ATP formájában szolgáltatja az energiát a sejteknek. A metabolizmus végterméke az acetyl-KoA, ami belépve a citrátkörbe szén-dioxiddá és vízzé ég el. A citrátkör acetyl-KoA felvevőképessége éppen az inzulin szabályozása alatt álló citrát-szintáz aktivitásának csökkenése miatt korlátolt, így a feleslegben képződő acetyl-KoA a májban ketontestek (acetoacetát, β -hidroxi-vajsav és aceton) képzését indítja be.

Az obligát cukorégető szövetek (idegszövet, vörösvértestek) anyagcseréje nem inzulinfüggő, ugyanakkor glukózigénye magas. A legegyszerűbben aminosavakból képes a szervezet glukoneogenezisre, így ezek biztosítása céljából beindul a fehérjekatabolizmus. A késői adaptált éhezés fázisában a szervezet megpróbál védekezni a fokozott proteolízis ellen. Ilyenkor a nagy cukorfogyasztók (pl. az agy) átállnak a cukor mellett ketontestek égetésére is, így a fehérjék szintje nem csökken rohamosan (82).

5. Anesztézia és cirkadián ritmusok

A biológiai ritmusokat nemcsak genetikai és környezeti faktorok határozzák meg, hanem azokra egyéb tényezők is hatnak, pl. műszakban végzett munka, az ún.

jet lag (több időzóna átlépése után kialakuló állapot). Megfigyelhető az is, hogy egyes tünetek, panaszok, sőt betegségek is bizonyos ritmicitást mutatnak. Így pl. a stroke és a szívinfarktus kialakulása gyakoribb a reggeli órákban (96), oszteoartritiszes betegek fájdalmai inkább éjszaka jelentkeznek (5). A kronofarmakológia és a kronoterápia napjaink gyorsan fejlődő tudományágai; előbbi a gyógyszerek időfüggő farmakokinetikai és farmakodinámiás hatásait vizsgálja, utóbbi pedig a napszakok és a terápiás beavatkozások hatékonyságának kapcsolatát (15).

Többféle lokálanesztetikumot vizsgálva megállapították, hogy egerekben a helyi érzéstelenítők iránt mutatott legmagasabb tolerancia az éjszakai órákban figyelhető meg, ami egyébként ezeknek az állatoknak az aktív periódusa (15). Ugyancsak a helyi érzéstelenítők viszonylatában megállapították, hogy a lidokain leghosszabb ideig 15:00 körül hat, hatásának időtartama más időpontokban csökken (66). Ropivakainnal végzett epidurális anesztézia leghosszabb ideig 13:00 és 19:00 között hatott, a legrövidebb hatástartamot 19:00 és 01:00 között mérték (18). Bupivakain esetében azt találták, hogy 36 órán át epidurálisan, posztoperatív fájdalomcsillapítás céljából adagolva clearance-e 06:30-kor volt a legmagasabb (10). A jelenség hátterében membránpermeabilitás és ioncsatorna változásokat feltételeznek, de szerepet játszhat a megváltozott megoszlás, fehérjekötődés, metabolizmus (15).

Már az újabb altatószerek, a propofol, dezflurán és szevoflurán forgalomba kerülése előtt megfigyelték, hogy egerekben és patkányokban a pentobarbitál leghosszabb ideig a nyugalmi periódusban hatott, ami jól korrelált a máj egyik oxidázának aktivitásával – ez az enzim felelős a barbiturátok lebomlásáért, ugyanakkor bizonyítékot találtak arra is, hogy a posztzinaptikus GABA-erg aktivitás fokozódik a nyugalmi periódus alatt – valószínűleg ez a receptor felelős a barbiturát hatásáért (36).

Csirkékbe injektált gamma-hidroxi-vajsav és ketamin indukálta katatónia nemcsak napszaki variabilitást – legerősebb hatás éjszaka volt megfigyelhető – hanem szezonális ingadozást is mutatott: leghosszabb ideig tartó hatást januárban,

legrövidebbet pedig május-júniusban mérték. Mivel a tobozmirigy kiirtásával e ritmicitás megszűnt, ezért háttérben melatonin hatást feltételeztek (98).

Propofol anesztézia patkányokban csökkentette a periférián mért melatoninszintet úgy, hogy a legalacsonyabb értékeket az ébredéstől számított 3 óra múlva érte el, de 20 óra múlva a melatonin szintje már emelkedést mutatott. Koszinor analízissel, mely módszert főként a fáziseltolódások vizsgálatánál alkalmazzák, azt találták, hogy a propofol pozitív fáziseltolódást idéz elő a perifériás melatoninszekréció vonatkozásában (20).

Nemcsak a különböző altatószerek és fájdalomcsillapítók hatásának időtartama és erőssége mutat napszaki ingadozást, hanem a fájdalom percepciója is. Egerekben az ún. hot-plate teszttel kimutatták, hogy a morfin analgetikus hatása 21 óra körül a legerősebb, míg leggyengébb 15 óra magasságában. Ez az adat is jól korrelál az állatok nokturnális ritmusával (15).

Akut fájdalom vizsgálatokor humán anyagban azt találták, hogy a gingiván alkalmazott hideg inger legerősebben hajnali 3 óra körül okoz fájdalmat, leggyengébb proalgéziás hatást 15 és 18 óra között regisztráltak (15).

Posztoperatív fájdalom vonatkozásában hasi sebészeti beavatkozáson átesett betegeket vizsgálva kiderült, hogy az analgetikumként alkalmazott morfin legnagyobb mennyiségben 8 és 12 óra között fogyott, ami hasonló volt azokhoz az adatokhoz, melyeket mellkassebészeti beavatkozásokon átesett betegeknél rögzítettek, azzal a különbséggel, hogy az utóbbi csoport fájdalomcsillapító igénye még egy napi csúcsot mutatott 16 és 20 óra között (3,48). A korábban operált betegek fentaniligénye alacsonyabbnak bizonyult a később operáltakéhoz képest.

Különböző krónikus fájdalom modalitások is különböző napszaki variabilitást mutatnak. A mozgásszervi fájdalmak közül a reumatoid artritisz esetén legerősebb a fájdalom a kora reggeli órákban, míg pl. a migrén, vagy az epekolika az esti órákban a

legrosszabb (77,67). Daganatos betegeknél megfigyelték, hogy morfinigényük az esti órákra megnőtt (9).

Mivel a fájdalom percepciójában számos faktor szerepet játszik, úgymint egyéni fájdalomtűrő képesség, a fájdalomstimulus standardizálása, alkalmazása, a fájdalom lokalizációja, ezért a fájdalom napszaki ingadozásainak vizsgálatához a standardizálás rendkívül körülményes. Objektív mérési módszer viszont a szervezetben termelődő és felszabaduló endorfinok szintjének vizsgálata. Patkányban a β -endorfin és substance-P szintek legmagasabbak az aktív periódus alatt voltak (42), míg humán vizsgálatokban azt találták, hogy mind az újszülöttek, mind pedig a felnőttek β -endorfinszintje magasabb volt a reggeli, mint az esti órákban (35).

Ugyan az anesztézia és kronobiológia kapcsolata nem újkeletű, napjainkban egyre több figyelem fordul az altatószerek és a cirkadián ritmusok vizsgálatának irányába. A biztonságos és mellékhatásoktól mentes anesztéziára való törekvés egyik aspektusa, hogy az altatás és érzéstelenítés okozta rövid és hosszútávú élettani és pszichés hatásokat a lehető legnagyobb mértékben kiküszöböljük. Mint arra korábban is utaltam, propofol hatására felborul a normál melatonin-szekréció, amely az egészséges alvás-ébrenlét periodicitást kedvezőtlenül befolyásolja. Kimutatták, hogy az anesztézia során nemcsak a melatonin-szekréció károsodik, hanem a hőszabályozás és a napi aktivitás cirkadián ritmicitása is (21). Korábbi vizsgálataink egyik célja volt a fenti jelenség vizsgálata.

6. Célkitűzések

Ismert, hogy kisebb testű rágcsálókban a telemetriás transzmitter beültetését követően akár napokra is eltűnhet a napi hőmérséklet normális cirkadián ritmusa. Korábban már megfigyeltük azt is, hogy egy második sebészi inzultust követően a cirkadián ritmus visszatéréséhez rövidebb idő szükséges, mint az első műtétet követően. Mindezért munkánk első részében arra kerestük a választ, hogy ismételt, standard sebészi stressz hatására miként változik a testhőmérséklet cirkadián alakulása egerekben. Az élettani háttér tisztázására vizsgálatokat végeztünk melatoninnal és metiprednizolonnal is, gondolván az alvás szabályozásának zavarára (melatonin), illetve stressz hatására, annak kivédésére (metilprednizolon).

Kísérleteink második fázisában a hőszabályozásban fontos szerepet játszó TRPV1 receptor hatásait vizsgáltuk energetikai összefüggésben. Egyrészt a TRPV1-KO egerekben normális körülmények közt is magasabb a napi maghőmérsékleti hullámváltozás amplitúdója, mint a vad típusnál, ezért pl. éhezés kapcsán, mely kifejezettebb napi minimum-maximum hőmérsékleti értékekkel járhat, változhat a termoregulatórikus válasz a TRPV1-KO csoportban. Másrészt ismert, hogy a TRPV1 receptor szuprafiziológiás hőingerek hatására aktiválódik és a TRPV1 receptorral nem rendelkező (TRPV1-KO) egerek hőtoleranciája jelentősen csökken, ezért TRPV1-KO egerek energetikáját elemeztük az éhezési heterotermia vonatkozásában, összehasonlítva vad típusú, azaz TRPV1 receptorral bíró egerek energetikai jellemzőivel.

Munkánk egy harmadik fázisában arra kerestük a választ, hogyan változik a hőmérséklet cirkadián ritmicitása emberi műtéti stressz hatására. Vizsgálatainkban ortopédiai nagyműtéten, mint műtéti stresszen átesett betegek vettek részt összehasonlítva hőmérsékleti értékeiket belgyógyászati betegek hőmérsékleti értékeivel. Mivel nem állnak rendelkezésünkre olyan adatok, melyek hosszú távon elemzik a testhőmérséklet változását nagy műtéten átesett betegekben, jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy megfigyeljük, illetve jellemezzük a spontán cirkadián

testhőmérsékleti aktivitás feltételezett eltűnését és visszatértét 5 posztoperatív napon át egy viszonylag homogén betegcsoportban.

7. ISMÉTELT SEBÉSZI STRESSZ HATÁSA EGEREK TESTHŐMÉRSÉKLETÉNEK NAPI VÁLTOZÁSÁRA

7.1. Anyagok és módszerek

7.1.1. Kísérleti állatok

Kísérleteinkhez C57BL/6 egereket használtunk, 22-25 g-os kezdeti testtömeggel, mely kísérleti állatokat individuálisan helyeztünk el műanyag tárolókban úgy, hogy a környezeti hőmérséklet 23-25°C volt, a fényes és sötét periódusok 12 óránként váltották egymást reggel 6 órai kezdettel. Az állatok ad libitum fértek hozzá táplálékhoz és ivóvízhez. Kísérleteinket a hatályos magyar jogszabályok szabályozta keretek közt végeztük a PTE ÁOK Etikai Bizottságának engedélyével (BA02/2000-20/2001). A TRPV1-KO eredeti törzsét Dr. J.B. Davies bocsátotta rendelkezésünkre (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Harlow, UK).

7.1.2. Beavatkozások

Anesztézia

A kísérleti állatok altatását ketamin/xilazin anesztéziával végeztük, melynek dózisa 78 mg/kg, illetve 13 mg/kg volt. Az injekciókat intraperitoneálisan adtuk be, ügyelve arra, hogy a beavatkozás gyors és stresszmentes legyen. Az anesztézia beálltát standard stimulusra – a has bőrének sebészi csipesszel történő összecsipésére – adott válasz hiánya jelezte.

Műtéti beavatkozások

A has bőrének leborotválása és jódos fertőtlenítése után standard, medián laparotomiás metszést ejtettünk. A sebszéleket kifogva helyeztük be intraperitoneálisan a biotelemetriás transzmittereket (Minimitter-VMFH. Series 4000, Sunriver, OR), melyek rádióhullámok segítségével továbbították az állatok maghőmérsékletét és aktivitását. A transzmitterek implantációját és vérzéscsillapítást követően a has bőrét egy rétegben csomós öltésekkel zártuk, az állatokat ketreceikbe visszahelyezve vártuk az ébredést. A telemetriás transzmitter implantációját

követően 5-6 nap telt el, mire az állatok cirkadián hőmérséklet-változásai normalizálódtak. Az ismételt sebészi stimulusra, azaz a standard metszésre a már fent részletezett altatás alatt 3 alkalommal került sor, egymást követően 4 naponta. Ennek megfelelően a kezdeti stimulust követően minden állat még 3 alkalommal esett át laparotómián, mint standard műtéti stresszen.

Táplálás, környezeti viszonyok

A műtéteket követően az állatok 4-6 órán belül enni és inni kezdtek, táplálásuk a későbbiekben is ad libitum történt. Az állatok azonnal visszakerültek a már fentebb jellemzett élőhelyükre, ezzel is csökkentve a környezetváltozás okozta stressz mértékét.

7.1.3. Biotelemetry

A biotelemetry vizsgálat lényege, hogy az intraabdominálisan beültetett biotranszmitter folyamatosan mérve a kísérleti állat testhőmérsékletét és aktivitását, azt rádiójelek segítségével a központi vevőegység felé továbbítja, mely számítógéppel összekötve, megfelelő szűrést alkalmazva regisztrálja e paramétereket. Kísérleteinkben a MiniMitter Co. Ltd (Sunriver, OR) által kifejlesztett ER-4000 szériájú biotranszmittereket alkalmaztunk 5 percenkénti mintavétellel, az adatokat a Minimitter Co. Ltd. által kifejlesztett VitalView szoftverrel elemeztük. A statisztikai analízist megelőzően 2 órás átlagolást végeztünk úgy, hogy a napi hőmérséklet amplitúdóját a két órás átlagok minimumából és maximumából számítottuk ki.

7.1.4. Bevitt anyagok

Melatonin adagolása

Annak vizsgálatára, hogy a melatonin milyen hatással bír az ismételt sebészi stressz következtében egyre hamarabb visszatérő cirkadián hőmérséklet-aktivitásra, a kísérleti állatok ivóvizében 40 µg/l koncentrációban oldottunk fel melatonint, melyből így az egerek 500-600 µg-ot fogyasztottak ad libitum átlagosan naponta.

Szteroid (metilprednizolon) adagolása

A szteroid hatás vizsgálatára kísérleti állataink a transzmitter beültetésével kezdődő műtéti beavatkozás napjától kezdve minden nap 60 mg/100 testtömeg gramm metilprednizolont kaptak intraperitoneálisan. Ez 18 injekciót jelentett kísérletenként.

7.1.5. Kísérleti protokoll

A fentieknek megfelelően alakítottuk ki az alábbi kísérleti csoportokat:

L1: transzmitter implantáció az első laparotómia alkalmával plusz 6 nap

L2: második laparotómia plusz 4 nap

L3: harmadik laparotómia plusz 4 nap

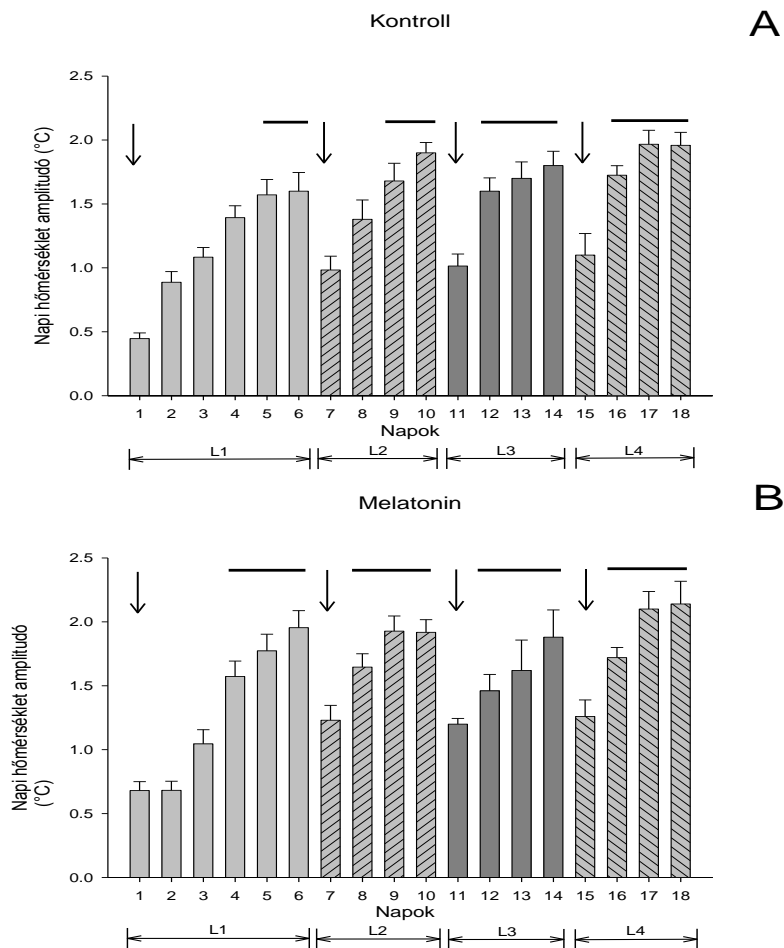
L4: negyedik laparotómia plusz 4 nap

7.1.6. Statisztikai módszerek

A laparotómiák időbeli hatását vizsgálva ANOVA és Scheefe-tesztet alkalmaztunk, míg a napi hőmérsékleti amplitúdók kontrollokkal történő összehasonlításának statisztikai vizsgálatához kétmintás T-próbát használtunk.

7.2. Eredmények

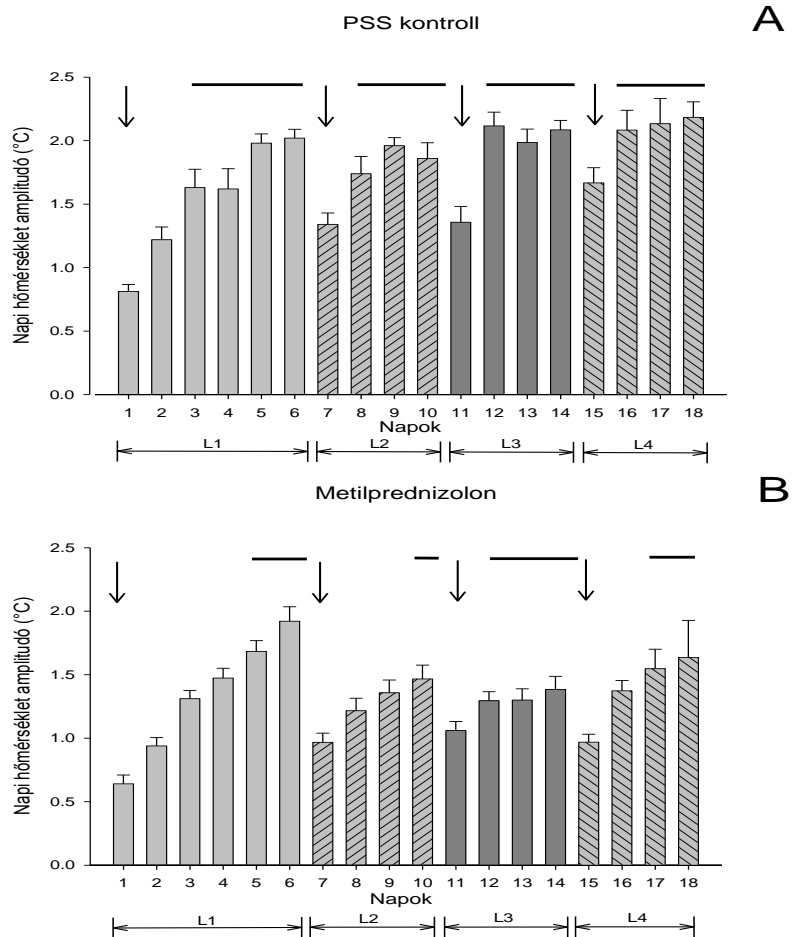
Amint azt a 3. ábra mutatja a transzmitter implantációját követően 5 napra volt szükség a kontroll állatokban, hogy a napi hőmérséklet-ingadozás amplitúdója stabilizálódjon (L1). Az ismételt laparotómiák után ez a periódus 3, 2, illetve újabb 2 napra rövidült (L2, L3 és L4).



3. ábra: A testhőmérséklet átlagos változásai kontroll, tiszta csapvizet fogyasztó egerekben (A, n=10) és azokban, melyek vizébe melatonint kevertünk (B, n=13). A nyilak a laparotómiák napjait mutatják. Az oszlopok feletti vízszintes vonalak a hőmérsékleti amplitúdó stabilitását mutatják a poszt-laparotómiai periódusban (L1-L4), melyet ANOVA plusz Scheffe post-hoc analízissel elemeztünk. (stabilitás, azaz $p > 0,05$)

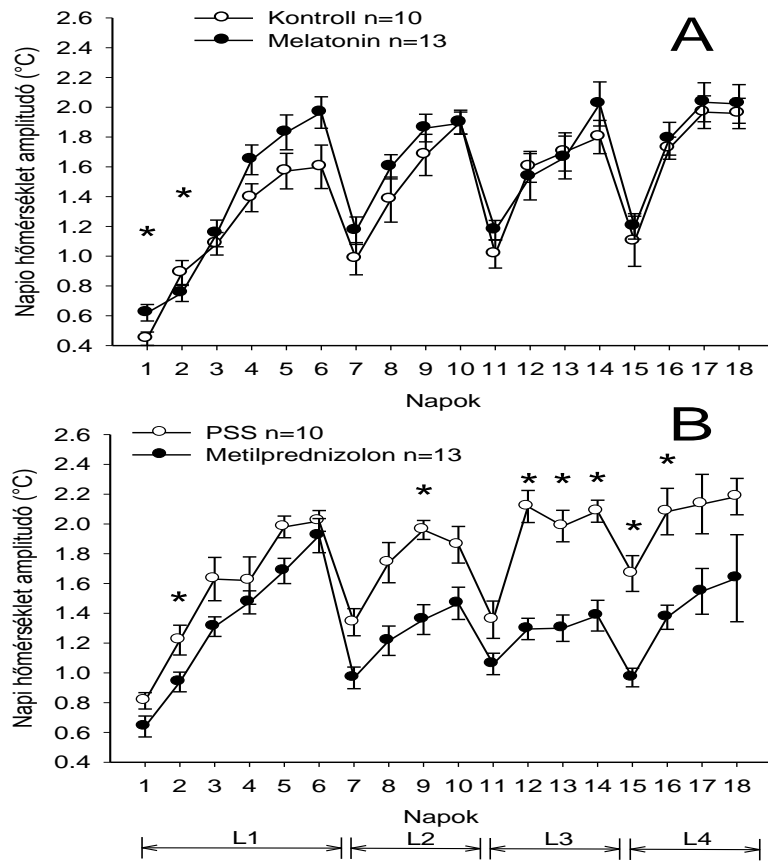
A melatoninnal kezelt egerek transzmitter implantációját követő 4. napon visszatért a normális napi hőmérséklet-ingadozás. A folyamat hasonló volt a második laparotómia kapcsán is: a napi hőmérséklet-ingadozás egy nappal korábban stabilizálódott, míg a harmadik és negyedik laparotómiát követően nem tapasztaltunk változást a hőmérséklet cirkadián változásainak vonatkozásában (3. ábra).

A metilprednizolonnal krónikusan kezelt egerek esetében megjegyzendő, hogy a pirogénmentes sóoldattal intraperitoneálisan injektált egerek esetében (4/A ábra) tapasztalt napi hőmérséklet-ingadozás restitúciója három napot vett igénybe – szemben a nem injektált kontroll állatoknál megfigyelt öt nappal – ami az injekció stresszt kiváltó hatásának is betudható. Lényeges kiemelni, hogy a pirogénmentes steril sóoldattal injektált kontroll egerekben a hőmérséklet-amplitúdó stabilizálódásához két nap is elegendő volt az ismételt laparotómiák után (4/A ábra). A naponta történő metilprednizolon kezelés hatására az első laparotómiát követő napi hőmérsékleti amplitúdó fokozatos módon tért vissza, összehasonlítva a kontroll állatokban regisztrált értékekkel (4. ábra L1/A vs. L1/B). Metilprednizolon hatására úgy tűnt, hogy ellentétben a melatoninnal, nem gyorsul fel a napi hőmérsékleti amplitúdó normalizálódásának folyamata – ellenkezőleg: a második és a negyedik laparotómiát követően az amplitúdó növekedésének üteme inkább lelassult. Megjegyzendő, hogy az első poszt-laparotómiás napi hőmérséklet-ingadozás amplitúdója gyakorlatilag megkétszereződött a sebészi beavatkozások után (lásd 3-as és 4-es ábra első nyilait) mind a kontroll, mind pedig a kezelt állatok esetében (1. nap vs. 7. nap) és hasonlóan magasabb is maradt az utolsó két laparotómiát követően is (7., 11., illetve 15. nap, mind az A, mind pedig a B ábra vonatkozásában).



4. ábra: A testhőmérséklet átlagos változásai kontroll, intraperitoneálisan fiziológias sóoldattal injektált egerekben (A, n=10) és azokban, melyeket intraperitoneális metilprednizolonnal kezeltünk (B, n=13). A nyilak a laparotómiák napjait mutatják. Az oszlopok feletti vízszintes vonalak a hőmérsékleti amplitúdó stabilitását mutatják a poszt-laparotómiai periódusban (L1-L4), melyet ANOVA plusz Scheffe post-hoc analízissel elemeztünk. (stabilitás, azaz $p > 0,05$)

Az 5. ábrán látható a melatoninnal (A) és metilprednizolonnal (B) kezelt állatok napi hőmérsékleti amplitúdója összehasonlítva a kezeletlen állatok hasonló értékeivel. Látható, hogy melatonin hatására semmilyen változás nem volt megfigyelhető a kontroll állatokhoz képest, míg a metilprednizolonnal kezelt állatok esetében az amplitúdó szignifikánsan csökkent s ez a trend végig megfigyelhető volt a kísérletek alatt (L3 és L4).



5. ábra: Napi hőmérsékleti amplitúdó különbségei melatoninnal kezelt, ismételt laparotómiákon átesett egerekben összehasonlítva a kontroll, kezeletlen, de laparotómián átesett egerekkel (A), illetve metilprednizolonnal kezelt egerek testhőmérsékletének alakulása összehasonlítva a kontroll (fiziológiás sóoldattal [PSS] kezelt) egerek hőmérsékleti amplitúdójával (B). A csillagok a szignifikáns különbségeket mutatják ($p < 0,05$) a kontroll és kezelt csoportok közt (kétmintás t-próba).

7.3. Megbeszélés

Kísérleteinkben arra törekedtünk, hogy igazoljuk a napi hőmérsékleti amplitúdó normalizálódásához szükséges időtartam rövidülését olyan stresszhelyzetekben, mint amilyen a sebészi laparotómia. Eddig is ismert volt, hogy telemetriás kísérletekben legalább egy hetet kellett várni a testhőmérséklet normális cirkadián variabilitásának stabilizálódására, mielőtt az arra vonatkozó kísérletek megkezdődhettek volna. A jelenséget már korábban is megfigyelték patkányban (21,62,50) és egérben (50), több utóbbi szerzők is ugyanazt az időintervallumot találták transzmitter implantációt követően a normális napi hőingadozás visszatértére, mint amelyet saját kísérleteinkben is demonstráltunk. Ugyanakkor csak az anesztéziára, mint stresszforrásra vonatkozó vizsgálatokat ezidáig nem végeztünk, hiszen az anesztézia éppen, mint stresszt gyengítő beavatkozás jelenik meg kísérleteinkben, s mint önálló beavatkozás nagyon ritka.

Kontroll, csapvizet ivó egerek esetében szignifikánsan lerövidült a napi hőingás amplitúdójának normalizálódásához szükséges időintervallum: az első műtétet követően 3, majd az egymást követő műtétek vonatkozásában 2-2 napra (3/A ábra). A másik kontroll csoport állatainál, melyekbe intraperitoneális steril sóoldatot injektáltunk a napi hőmérsékleti amplitúdó stabilizálódásához szükséges idő még rövidebb volt, azaz a stabil napi hőingás az első műtétet követő harmadik napon már megjelent, mely a következő laparotómiák után tovább rövidült (4/A ábra).

Fontos kihangsúlyoznunk, hogy a sebészi beavatkozás nem önmagában, hanem az azzal együtt járó anesztézia, hipotermia és egyéb stresszfaktorok által okozott együttes hatását vizsgáltuk, egymástól szét nem választható módon a napi hőmérséklet-ingadozás normalizálódásának vonatkozásában. Ennek értelmében a kronobiológiai jelenségek is csak a stresszfaktorok együttes hatásának tükrében vizsgálhatóak, egymástól szét nem választható módon. Ez természetesen nemcsak állatkísérletekben, hanem a mindennapi humán klinikai gyakorlatban is igaz, így a stresszhatások a napszaki ritmusokat komplex módon befolyásolják.

Mint ahogy azt vártuk, melatonin-kezelés hatására a napi hőingás amplitúdója stabilizálódásának folyamata felgyorsult (3/A ábra 9. nap vs. 3/B ábra 8. nap). Megjegyzendő, hogy a kísérleteinkben alkalmazott egértörzs endogén melatoninszintje jóval alacsonyabb a többi egértörzsben mért melatonin szintjénél – ezeket az állatokat szokás „melatonin deficienseknek” is nevezni – de a sötét fázisban történő melatoninszint-emelkedés ezekben az állatokban is mérhető. Ugyan korábban bizonyítást nyert, hogy önmagában a hozzáadott melatonin nem befolyásolja a cirkadián ritmusokat, mégis valószínűsíthető, hogy altatás és a sebészi beavatkozás után a humán vizsgálatokban megfigyelt plazma melatoninszint-csökkenést (38,30) sikerült kivédeni az ivóvízhez adott melatoninnal. Vitatható ugyan, hogy a napi hőingás amplitúdójának kialakulását csak a melatonin sötét fázis előtti szintemelkedése okozza, de emlősökben – ellentétben a szárnyasokkal – inkább a melatoninszint, semmint annak pulzációja felelős a napi ritmusok, így a napi hőmérséklet cirkadián ritmusainak kialakulásáért (60).

A melatoninnal ellentétes hatásúak voltak a naponta adott metilprednizolon injekciók, melyek hatására a napi hőingás amplitúdójának normalizálódása lelassult. Miután bizonyítást nyert, hogy különböző stresszorok hatására, mint pl. anesztézia, sebészi beavatkozások, oxidatív stressz, a melatonin és a metilprednizolon ellentétes hatású (47), nem meglepő az általunk megfigyelt jelenség. Érdekes ugyanakkor megemlíteni, hogy humán megfigyelések szerint a sebészi beavatkozások a szérumban a kortizol szintjének emelkedését, míg a melatonin szintjének csökkenését idézték elő (39). Amennyiben sebészi beavatkozást követően a melatonin szintje egérben csökkenne, azt a bevitt melatoninnal pótolni lehet, ellensúlyozva ezzel a melatoninszint csökkenése okozta cirkadián ritmicitás zavarát, akkor ahogy azt kísérleteinkben is láttuk, a stabil napi hőingás amplitúdója hamarabb rendeződik. Természetesen a melatonin szerepének tisztázására e kontextusban még több vizsgálatra van szükség.

Vizsgálataink másik szembetűnő eredménye, hogy a metilprednizolonnal kezelt állatok napi hőmérsékleti amplitúdója szignifikánsan csökkent, összehasonlítva azon kontroll állatok hasonló paramétereivel, melyek naponta kaptak fiziológiás

sóoldatot (5. ábra). Az amplitúdó csökkenése, valamint a napi hőingás stabilizálódásának késése egyfajta sokkal komplexebb cirkadián termoregulációs változásra utal, habár a hőmérséklet napi abszolút átlaga nem változott. Valójában a kísérleteinkben alkalmazott valamennyi állat normotermiás maradt, kivéve persze azt a rövid, posztanarkotikus periódust, melyen mindegyik egér átesett, de ezt követően hőmérsékletük a normális tartományban maradt mind a kontroll, mind pedig az operált állatok esetében. Ugyanakkor fiziológias sóval kezelt állatok esetében paradox módon épp ellentétes hatást láttunk: a metilprednizolonnal kezelt állatokhoz képest a normális napi hőingás amplitúdójának kialakulásához szükséges idő lerövidült. Feltételezhetően a szteroiddal kezelt állatok plazmaszintje állandó volt a nem kezeltékhez képest, ami a kezeléssel, azaz az injekciókkal, mozgatással együtt járó stressz szintjét csökkenthette. Ezt a magyarázatot csak szérum hormonszintek mérési eredményeinek ismeretében tudjuk csak teljességgel elfogadni, melyre jelen kísérleteinkben nem volt lehetőség.

Mivel kísérleti állataink plazma melatoninszintje eredendően alacsony, érdekes lenne megvizsgálni a jelenséget olyan egerekben is, ahol mind a plazma, mind pedig a szuprachiazmatikus mag melatoninszintje magasabb.

Eredményeink rávilágítanak arra a tényre, hogy kis testű emlősökben végzett telemetriás kísérletek tervezése során számolni kell a kezelés kapcsán fellépő stresszhatásokkal, melyek a mérési eredményeket szignifikánsan befolyásolhatják.

8. ÉHEZÉSI HETEROTERMIA ENERGETIKÁJA TRPV1-KO ÉS VAD TÍPUSÚ EGEREK BEN

8.1. Anyag és módszerek

8.1.1. Kísérleti állatok

Vizsgálatainkhoz 14 db C57BL/6 (vad típusú) és 14 db TRPV1-KO egereket használtunk, melyek kezdeti tömege 22-26 g volt. Az állatokat individuálisan tartottuk műanyag ketrecekben 27-28 °C-os környezeti hőmérsékleten, mely épp az egerek termoneutrális zónája alatt volt egy kevéssel, illetve 23-24 °C-os hűvösben úgy, hogy 12 óránként váltották egymást a világos/sötét periódusok.

Az éheztetési fázis kivételével az állatok ad libitum jutottak táplálékhoz és ivóvízhez. Az éheztetési fázis alatt teljes nyugalmat biztosítottunk számukra, még a táplálék visszaadásánál is ügyeltünk arra, hogy ne zavarjuk meg azokat.

A kísérleti protokollt a Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottsága engedélyezte (BA02/2000-20/2001), a kísérletek mindvégig a hatályos magyar jogszabályok által megszabott keretek közt folytak.

8.1.2. Anesztézia

Kísérleti állataink altatása és a biotranszmitterek implantációja a 7.1.2. pontban meghatározott módon történt.

8.1.3. Kísérleti protokoll

A biotranszmitterek implantációját követően legalább hét napig vártunk a normális cirkadián ritmicitás visszatértéig, illetve annak stabilizálódásáig. Ezt követően az egereket teljes éhezésnek tettük ki, mely reggel 9 órakor vette kezdetét. A környezeti hőmérséklet függvényében az éheztetés 2 (T_{amb} : 23-24 °C), illetve 3 napig tartott (T_{amb} : 27-28 °C). Az utóbbi hőmérsékleten vizsgált éhezés hosszabb

időtartama lehetővé tette az energetikai folyamatok mélyebb analízisét, ugyanakkor a testtömeg csökkenése nem volt magasabb az alacsonyabb környezeti hőmérsékleten tartott, rövidebb ideig éheztetett állatok testtömeg-csökkenésénél.

Az éheztetési ciklust az újraetetés zárta reggel 9 órakor, amikor mind a maghőmérséklet, mind pedig az aktivitás lecsökkent, a nokturnális fajokra jellemzően.

8.1.4. Mintavétel és statisztikai módszerek

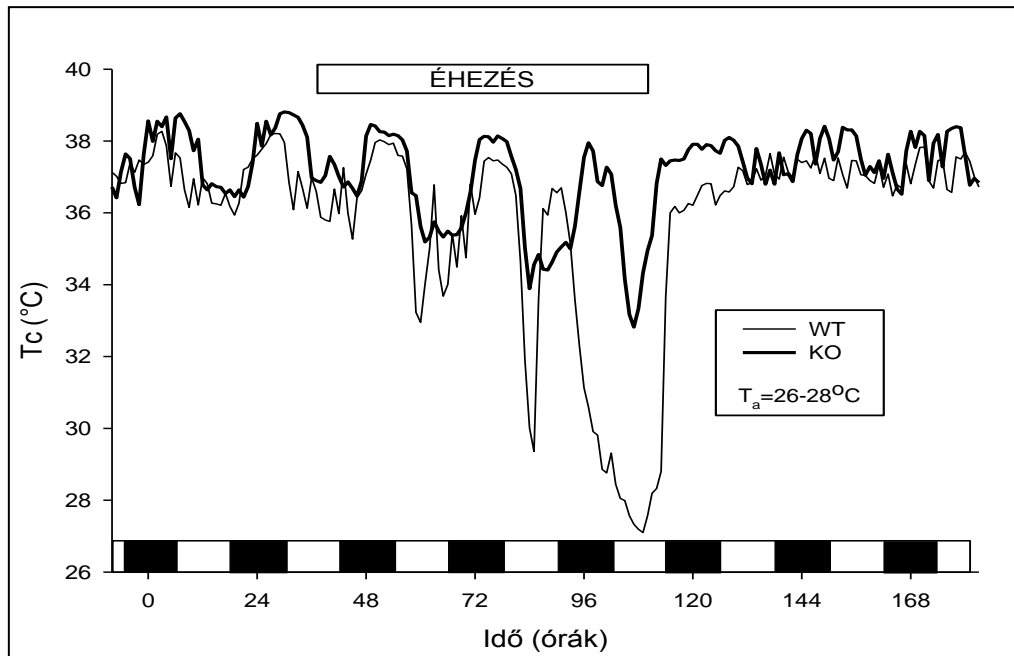
A hőmérsékleti és aktivitási értékeket 5 percenként rögzítettük, az adatok további analízisét a már korábban ismertetett VitalView és ActiView szoftverekkel végeztük. A statisztikai analízist megelőzően az adatokat 1, illetve 2 órás átlagolással dolgoztuk fel, kivéve az aktivitást, ahol az eredeti mintavételi periódusokat alkalmaztuk. Az ActiView szoftver alkalmas arra is, hogy megfigyelhessük azokat az esetleges hőmérsékleti, vagy aktivitásbeli időeltolódásokat, melyek az éheztetés hatására alakulnának ki (6. ábra).

A vad típusú, illetve TRPV1-KO egerek éheztetés és újratáplálás okozta hőmérsékleti és aktivitási változásainak összehasonlítására a kétmintás T-próbát alkalmaztuk.

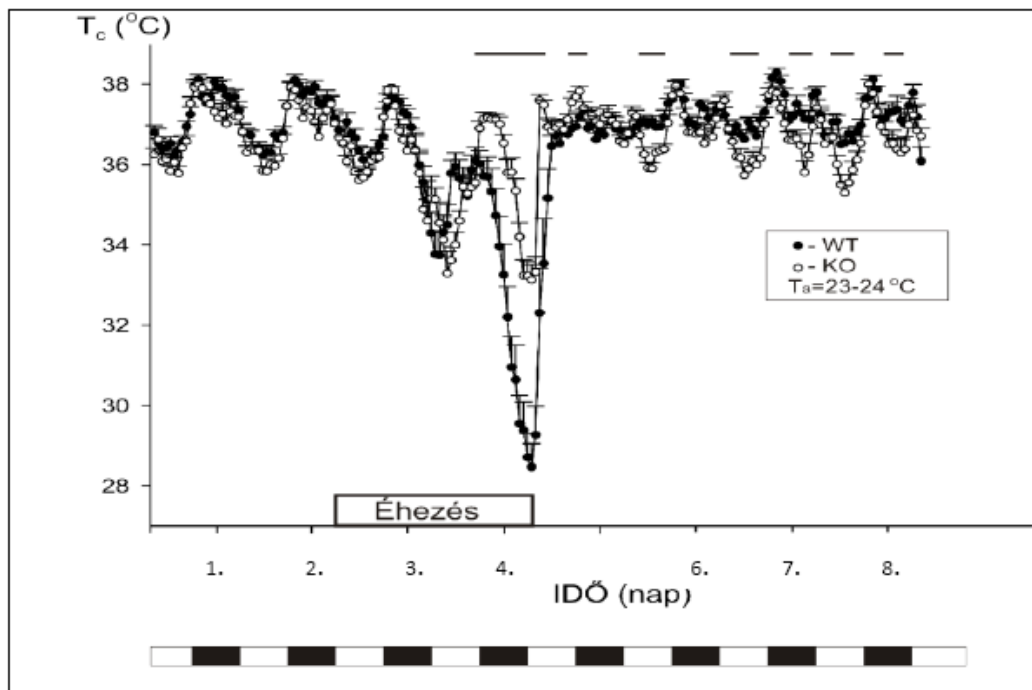
8.2. Eredmények

A 2, illetve 3 napos, hűvös, illetve közel termoneutrális környezeti hőmérsékleten történő éheztetés hatására a napi minimumértékek progresszív csökkenése volt jellemző, míg a maximum értékek megmaradtak, vagy legalábbis megközelítették az éheztetés előtti értékeket.

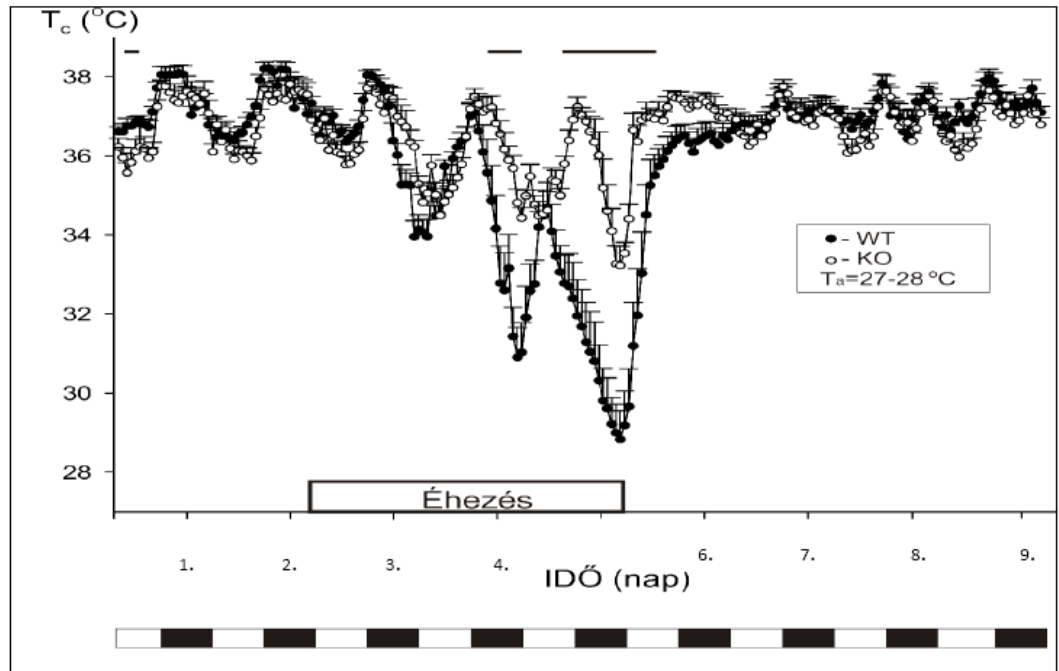
A lokomotor-aktivitás a hőmérsékleti értékekhez hasonlóan alakult mind nappal, mind pedig éjjel, azonban újraetetés hatására a hőmérséklet azonnal emelkedni kezdett, míg az aktivitás csak alig, illetve egyáltalán nem fokozódott.



6. ábra: TRPV1-KO és vad típusú (WT) egerek abdominális hőmérsékletének alakulása 3 napos éhezés előtt, az alatt, majd azt követően egy órás átlagolással.



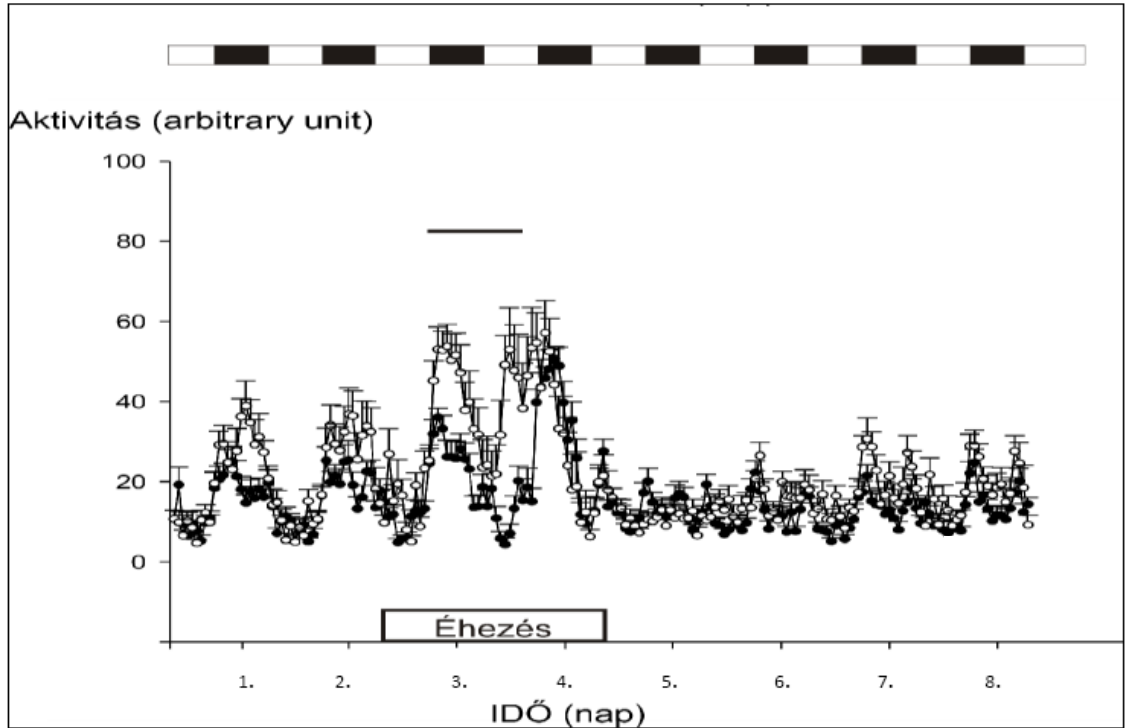
7. ábra: Az abdominális hőmérséklet változása vad típusú (●) és TRPV1-KO (○) egérben az éheztetés 1., illetve 2. napján, valamint az újraetetését követően. Az ambiens hőmérséklet 28 °C volt, az átlagolás 15 perces.



8. ábra: Az abdominális hőmérséklet változásai vad típusú (●) és TRPV1-KO (○) egérben az éheztetés 2., illetve 3. napján, valamint az újraetetését követően. Az ambiens hőmérséklet 28 °C volt, az átlagolás 15 perces.

A vad típusú és TRPV1-KO egerek 2 napos éheztetését összehasonlítva az első napon nem tapasztaltunk jelentős különbséget a két csoport közt. A második napon azonban a vad típusú egerek maghőmérséklete szignifikánsan alacsonyabb lett a TRPV1-KO egerek maghőmérsékleténél, az előbbieken akár 30 °C alá is csökkent. Egyidejűleg a második éhezési napon a vad típusú egerek maghőmérsékleti maximuma is alacsonyabb volt, mint a TRPV1-KO egereké, el sem érve a normotermiát (7. ábra).

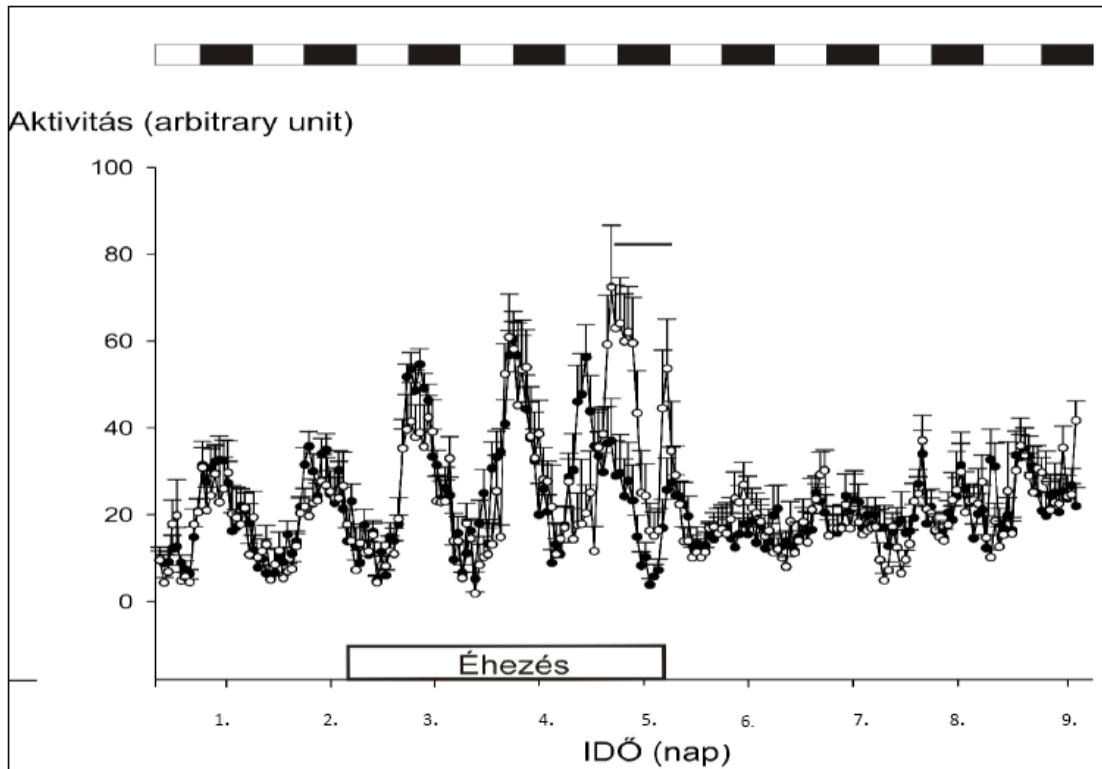
A 6. ábrán látható éheztetési fázis 24 órájában kialakuló hőmérséklet-ingadozások elsősorban a vad típusnál ultradián változásoknak is tekinthetők, mivel időtartamuk 3-4 óra, valamint az aktivitással is szinkronban vannak.



9. ábra: 2 napos éhezés hatása a lokomotor aktivitásra vad típusú és TRPV1-KO egerekben. A világos/sötét periódusokat kitöltetlen és kitöltött téglalapok jelzik. A szignifikáns különbségeket ($p < 0,05$) a görbék feletti vízszintes vonal jelzi. Az átlagolás 1 órás.

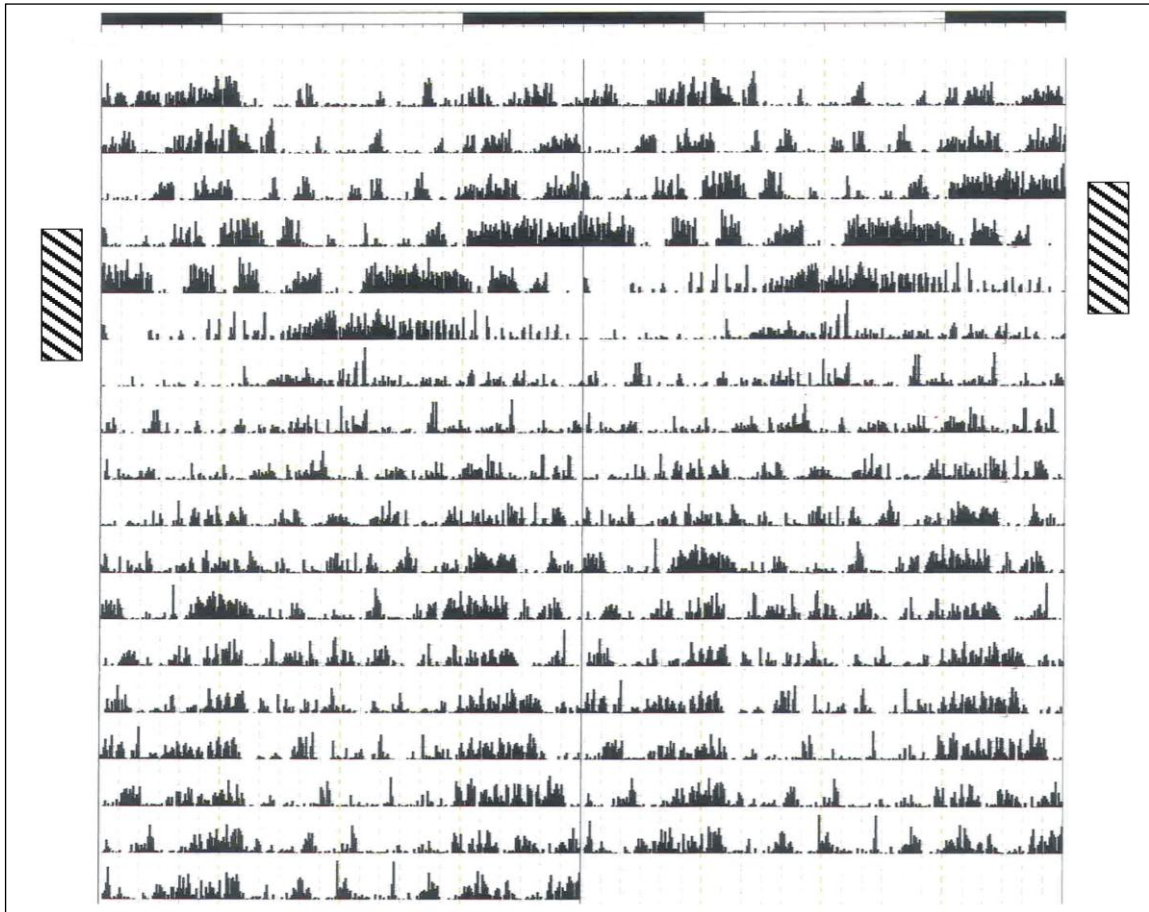
Három napos, magasabb környezeti hőmérsékleten történő éheztetés hatására a két csoportban hasonló változásokat figyelhettünk meg. Valójában a TRPV1-KO csoportban a második és harmadik napon látott hőmérsékletcsökkenés nem volt olyan mértékű, mint a vad típusú egerek esetében, ahol a minimum értékek progresszíven csökkentek az éheztetési periódus alatt (8. ábra). A harmadik nap során nemcsak a maghőmérséklet értékei különböztek szignifikánsan, hanem az aktivitás is: a TRPV1-KO egerek esetében ez kifejezetten magasabb volt (9. ábra).

A három napos éhezés során a TRPV1-KO egerek aktivitása progresszíven nőtt az egymást követő éhezési éjszakákon, míg ezt nem tudtuk megfigyelni a vad típusú egerek esetében.



10. ábra: 3 napos éhezés hatása a lokomotor aktivitásra vad típusú és TRPV1-KO egerekben. A világos/sötét periódusokat kitöltetlen és kitöltött téglalapok jelzik. A szignifikáns különbségeket ($p < 0,05$) a görbék feletti vízszintes vonal jelzi. Az átlagolás 1 órás.

Az éhezés alatti aktivitás-fokozódás és hőmérséklet-emelkedés időzítésével kapcsolatban még egy jelenség megfigyelhető. A TRPV1-KO egerekben az előbb említett két paraméter emelkedő fázisa egyszerre történt: éppen a sötét periódus kezdete előtt. Vad típusú egerekben viszont már jóval a sötét periódus előtt bekövetkezett a hőmérséklet-emelkedés és aktivitás-fokozódás, mégpedig progresszív eltolódással: táplált állapotban a napi hőmérsékleti ciklicitás átlagos időtartama 23-25 óra volt, ami 17 órára csökkent le az éheztetés harmadik napján, de csakis a vad típusú egerekben. TRPV1-KO állatokban ez a jelenség nem volt megfigyelhető.



11. ábra: Három napos teljes éheztes alatt megfigyelhető aktivitás-fokozódás kezdeti fázisának időeltolódása. A környezeti hőmérséklet 28 °C volt. Az arbitrális egységben kifejezett lokomotor aktivitás „actiview” regisztrátuma vad típusú egérben. Minden egyes sor egymást követő két napi aktivitást reprezentál átfedésben. A három napos éheztes időtartamát kétoldalt jelöltük.

Az újraetetés teljesen megváltoztatta a maghőmérséklet és az aktivitás párhuzamos működését, mely mind az éheztes előtt, mind pedig azt követően megfigyelhető volt. A táplálék visszaadását követően azonnal emelkedni kezdett a maghőmérséklet és normál értékeket ért el függetlenül az utolsó éheztes reggelén mért aktuális maghőmérséklet értéktől.

Ezzel szemben, mint azt a 9. és 10. ábrán láthatjuk, egyik egértípusban sem figyelhattunk meg hőmérséklet-emelkedést követő aktivitás-fokozódást. A hőmérséklet emelkedése rendkívül gyors volt, mintegy 30-40 perc (ld. 7. és 8. ábra),

aminek háttérben az aktivitás-fokozódástól független hőtermelési mechanizmus valószínűsíthető.

8.3. Megbeszélés

A testtömeggel és az éheztetés mértékével összefüggésben nokturnális állatfajokban napközben a testhőmérséklet progresszív csökkenése figyelhető meg. Adataink is ezt támasztják alá kiterjesztve a megfigyeléseket olyan egerekre, melyek TRPV1 receptorral nem rendelkeznek. Ugyanakkor bizonyítható, hogy ilyen kis testű állatokban az éjszakai periódus alatti éhezés során a fizikai aktivitás fokozásával elérhető a normotermia.

A teljes éhezés alatti hőmérséklet- és aktivitás-változások megfigyeléséhez két napon át hűvös (23-24 °C-os) környezetet biztosítottunk kísérleti állatainknak. Kiterjesztve a kísérleteket 3 napra, a környezeti hőmérsékletet már emelni kényszerültünk 27-28 °C-ra. E törekvésünk oka a hosszabb, ezáltal mélyrehatóbb változások bekövetkezéséhez szükséges időperiódus elérése volt. Mindkét szituációban az éheztetési periódus végén mért testtömeg-csökkenés, mind pedig a maghőmérséklet nadirja hasonló változásokat mutatott; az egyetlen szembetűnő különbség termoregulatórikus szempontból az éhezés időtartama volt. Ugyan megkérdőjelezhető, hogy a 27-28 °C-os környezeti hőmérséklet termoneutrális-e egerek esetében (28,29,81,95), de célunk az volt, hogy 3 napos éhezéshez olyan hőmérsékleti feltételeket biztosítsunk, melyek mellett az éheztetés nem okozza a kísérleti állat halálát.

Kísérleteinkben alkalmazott mindkét típusú egérben az éhezés alatti testhőmérséklet-növekedést a táplált állapotban megfigyelthez képest jelentősebb aktivitás-növekedés kísérte, TRPV1-KO egerekben ez az aktivitás-fokozódás még kifejezettebb volt az éheztetés második és harmadik éjszakáján. Ez a jelenség arra utal, hogy éhezés alatt a maghőmérséklet normális szinten való tartását a növekvő fizikai aktivitás által kiváltott hőtermelés biztosíthatta.

Nem zárható ki az sem, hogy a mozgással szinkronban az izmokból a nem-didergéses hőtermelés is fokozódott. Ez utóbbi hőtermelés mechanizmusa az UCP-3 nevű szétkapcsoló fehérje működése révén valósulhat meg, melynek szerepe a terminális oxidáció és az ATP képzés szétkapcsolása, ezáltal energianyerés, mely hő formájában realizálódik. Az UCP-3 elsősorban a harántcsíkolt izomzatban van jelen és a metabolizmust olyan esetekben befolyásolja, mint például az éhezés. Ilyenkor az UCP-3 upregulációja következik be, mely a mitokondriális zsírsavtranszport és a harántcsíkolt izom glukóz metabolizmusának befolyásolásán keresztül realizálódik (2,73).

Egyéb tanulmányok szerint rágcsálók lokomotor-aktivitása táplálékmegevonás hatására eltérő mintákat mutatott. Egyes kutatások szerint csökkent (75), mások szerint fokozódott (44,72,100), míg egyes adatok szerint nem változott (55). Ugyancsak különböző eredmények születtek akkor is, amikor egerek spontán mozgását és running-wheel aktivitását hasonlították össze. DBA/2J és A/J egerekben táplálékmegevonás hatására fokozódott a lokomotor-aktivitás s ezzel egyidejűleg mindkét törzs esetében testhőmérséklet-csökkenést tapasztaltak, mely csökkenés szignifikánsak nagyobb volt a DBA/2J egerekben, mint az A/J törzsből. Ezzel szemben a C57BL/6J egértörzs lokomotor-aktivitása változatlan maradt, testhőmérsékletük jelentős csökkenést mutatott (27).

Vizsgálatainkban a teljes éhezés az éjszakai aktivitás fokozódásával járt együtt, mégpedig úgy, hogy a harmadik éhezési nap éjjelén az aktivitás a legmagasabb szintet érte el. Mindemellett nemcsak éjszaka, de nappal is megfigyelhető volt egy rövidebb periódusidejű, ultradián ritmus megjelenése (5. ábra).

A nappali hipotermiát követő éjszakai normotermia jelensége felfogható egyfajta heterotermiának, szemben a torporral, habár a két jelenség definíciója még meglehetősen meghatározatlan (8).

A TRPV1-KO és vad típusú egerek éheztetésre adott termoregulációs válasza két ponton is eltérő. Egyrészt vad típusú egerekben az éheztetés hatására kialakuló

nappali hipotermia jóval nagyobb, mint TRPV1-KO egerekben, másrészt a vad típusúaknál megfigyelt időeltolódás formájában. Nevezetesen, a maghőmérséklet emelkedése az éhezés során a sötét periódus kezdete előtt egyre hamarabb jelentkezett, szemben a TRPV1-KO egerekkel, melyeknél ez a jelenség egyáltalán nem volt megfigyelhető. A jelenség magyarázata kereshető egyfajta anticipációs mechanizmusban, mely a cirkadián pacemaker átállításával értelmezhető. Konstans fényben, vagy konstans sötétségben tartott patkányokban hasonló jelenség volt megfigyelhető, de ezekben az állatokban a hipotalamusz ventromediális magjának léziója okozott fáziseltolódást mind a hőmérséklet cirkadián szabályozásában, mind pedig a lokomotor-aktivitás vonatkozásában (14). Kísérleteinkben azonban 12/12 órás fény/sötét ciklusok váltották egymást és az állatok nem részesültek olyan kezelésben, mely a hipotalamusz működésére hatott volna, így feltételezhető, hogy a teljes éhezés okozta energiahányos állapot indukálta a táplálékkeresés idejének eltolódását, elnyomva ezzel az endogén pacemaker stimulust, ami nem más, mint a sötétség beállta.

Az egyik ok, amiért a vad típusú egértörzset a TRPV1-KO egerekkel hasonlítottuk össze az volt, hogy korábbi kutatásaink eredménye szerint kapszaicin receptor hiányos egerek napi maghőmérsékleti hullámszámának az amplitúdója jóval magasabb volt, mint a vad típusú egereké. Kapszaicin deszenzibilizált vad típusú egerek azonban még a TRPV1-KO egerekénél is magasabb napi hőmérsékleti amplitúdót mutattak (86). Ugyanakkor jelen kísérleteinkben a TRPV1-KO egerek jobban tolerálták az éhezési stresszt, mint a vad típusú egértörzs, legalábbis a maghőmérséklet stabilitásának vonatkozásában. E jelenség hátterének tisztázása még előttünk áll, habár bebizonyosodott, hogy patkányban az egyik legpotensebb kísérleti TRPV1 antagonist, az AMG0347 [(E)-N-(7-hidroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)-6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)acrylamide] hipertermia indukáló hatása egyértelműen TRPV receptor dependens. A hipertermiás válasz magnitúdója sem a maghőmérséklettől, sem pedig a farok hőmérsékletétől nem függött, így feltételezhető, hogy az ilyen módon indukált hipertermia nontermális faktorok által okozott tónusos TRPV1 blokádnak eredménye (79).

Korábban laboratóriumunkban kimutattuk, hogy hideg adaptált patkányokban éhezés hatására a nyugalmi (nappali) energiaforgalom csökken, de a nokturnális energiaforgalom és a maghőmérséklet nem módosult. Ugyanakkor az újratáplálás gyorsan visszafordítja az éhezés okozta energiaforgalom- és maghőmérséklet-csökkenést (59). Endogén anyagok is képesek a táplálékfelvétel és ezáltal a testtömeg csökkentésére, mégpedig a TRPV1 receptoron keresztül. Az endogén oleoiletanolamid nagy dózisban (20 mg/kg) adagolva patkányokban csökkenti a lokomotor-aktivitást (68) úgy, hogy intracerebroventrikulárisan adagolva nem hatásos és nem viselkedik anorexigénként akkor sem, ha a perifériát kapszaicinnel előkezeltük. Az oleoiletanolamid TRPV1 receptoron történő hatását bizonyították az alábbiakkal is: kapszazepinnel kezelt állatokban az oleoiletanolamid indukálta ionáramok blokkolhatók, illetve TRPV1-KO egerekből nyert idegsejtkultúrán az oleoiletanolamid nem váltott ki ionáramot (92).

Bebizonyosodott, hogy patkányokban a hátsógyöki ganglionok TRPV1 receptort és egy hideg receptort, TRPM8-at tartalmaznak (57). Amennyiben feltételezzük, hogy egerekben is egy ehhez hasonló mechanizmus működik, úgy elképzelhető, hogy TRPV1 receptor nullifikáció megváltoztathatja a két receptor egyensúlyát, eltolva az arányt a hideg recepció irányába, így ezek az állatok érzékenyebbek lehetnek a lehűlésre. Következésképp a TRPV1-KO egerek jobb éhezést tűrő képessége hozzájárulhat a kisebb maghőmérséklet-csökkenéshez, amint azt kísérleteinkben is láttuk. Az ötlet, mely szerint a TRPV1 receptorok és az energetikai folyamatok közt kapcsolat lehet, nem új keletű: a hasnyálmirigy Langerhans szigeteinek CGRP-expresszálor (calcitonin gene related protein) sejtjeinek vizsgálatakor a TRPV1 receptor expresszióját találták, mitöbb ezeket a rostokat kapszaicinnel kezelve megakadályozható az éhgyomri, a nem éhgyomri és a 24 órás plazma glukózsint emelkedése ZDF (Zucker diabetic fatty) patkányokban (31).

Mindkét törzsben megfigyelhető volt az újratáplálást követő nagyfokú maghőmérséklet-emelkedés, melyet alig, vagy egyáltalán nem követett aktivitás-fokozódás. Fontos kihangsúlyozni, hogy a maghőmérséklet és az aktivitás abszolút értékeinek együttes változása nemcsak kísérleteinkben, hanem más vizsgálatokban is

megfigyelhető volt (27,57,93). Ez a jelenséget azonban az újratáplálást követően kb. egy napig nem tudtuk detektálni. Ezzel egyidejűleg az újratáplálás első órájában a gyors maghőmérséklet-emelkedést követően az aktivitás és a hőmérséklet cirkadián ritmusa átmenetileg megszűnt, majd a következő napokon fokozatosan rendeződött. Az aktivitás-fokozódás, mely kísérleteinkben a táplálékfelvétellel parallel történt, nem figyelhető meg az újratáplálást követően. Ugyanakkor hangsúlyozzuk, hogy az újratáplálást követően a maghőmérséklet emelkedése néhány percen belül megfigyelhető volt, ami azt jelenti, hogy a táplálék még fel sem szívódott, amikor a termoregulációs változás már bekövetkezett. Ennek hátterében valamilyen mechanikus inger állhat, mely a gyomor telődésével áll összefüggésben (84).

9. HUMÁN VIZSGÁLATOK. MAG- ÉS AXILLÁRIS HŐMÉRSÉKLET ALAKULÁSA ORTOPÉDIAI NAGYMŰTÉTEK UTÁN

9.1. Beteganyag és módszerek

A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara Etikai Bizottságának engedélyével ASA I és II csoportba tartozó, totál csípőprotézisre váró beteget vizsgáltunk megfelelő felvilágosítást és beleegyezést követően. A betegek a vizsgálathoz adott hozzájárulásukat bármikor visszavonhatták. A vizsgálati csoportot 32 beteg alkotta: 16 férfi és 16 nő, akiknek átlagéletkora 62 (41-80) év volt. A kontroll csoportba 12 beteget vontunk be, a betegek átlagos életkora 55 év volt (17-78). Ez utóbbi csoportot olyan, belgyógyászati betegek alkották, akik műtéten nem estek át és semmiféle olyan medikációban nem részesültek, mely a napi hőmérséklet ritmicitását befolyásolta volna, illetve nem szenvedtek olyan betegségben, mely hatással lett volna a hőmérséklet cirkadián alakulására. Tápláltsági állapotuk nem különbözött az operált betegek tápláltsági állapotától.

A kizárási kritériumok az alábbiak voltak: hiányzó beleegyezés, ASA III státusz, 2,5 óránál hosszabb beavatkozás, jelentős vérvesztés (a számított keringő vérmennyiség legalább 20%-ának elvesztése), pajzsmirigy betegség, vagy bármely olyan szer szedése, mely a hőmérséklet szabályozását befolyásolhatta. A betegeket a műtétet megelőző napon vettük fel osztályra, dobhártya (Ttm) és axilláris (Tax) hőmérsékletüket mértük Omron Gentle Temp MC-510-E, illetve Omron O-Temp-II, MC-204-E hőmérőkkel (hibahatár 0,1 °C), amely módszer más klinikai tanulmányokból is ismert (65).

Minden beavatkozás spinális anesztéziában történt, melyet a vizsgálóktól független aneszteziológus végzett. A műtét során monitoroztuk a non-invazív vérnyomást, az EKG-t, és a perifériás oxigén-szaturációt. A kiindulási vérnyomás 30%-nál nagyobb esését 5 mg-os efedrin bolusok adásával korigáltuk, a folyadékpótlás 16 G-s kanülön keresztül történt, kolloiddal és krisztalloiddal egyaránt. Posztoperatív fájdalomcsillapításra morfint adtunk (maximum 40 mg-ot 24 óra alatt), valamint

paracetamolt (maximum 4 g 24 óra alatt). Antibakteriális profilaxisként minden beteg egyszeri dózisu 1,5 g cefuroximot kapott. Mélyvénás trombózis profilaxisra enoxaparint használtunk, betegenként 20 mg dózisban. A műtétek átlagos időtartama 94 (50-135) perc volt. Kritikus bradikardiát, vagy hipotenziót egyetlen esetben sem regisztráltunk. 12 beteg szorult vérátömlesztésre, átlagosan 1,47 egységgel betegenként.

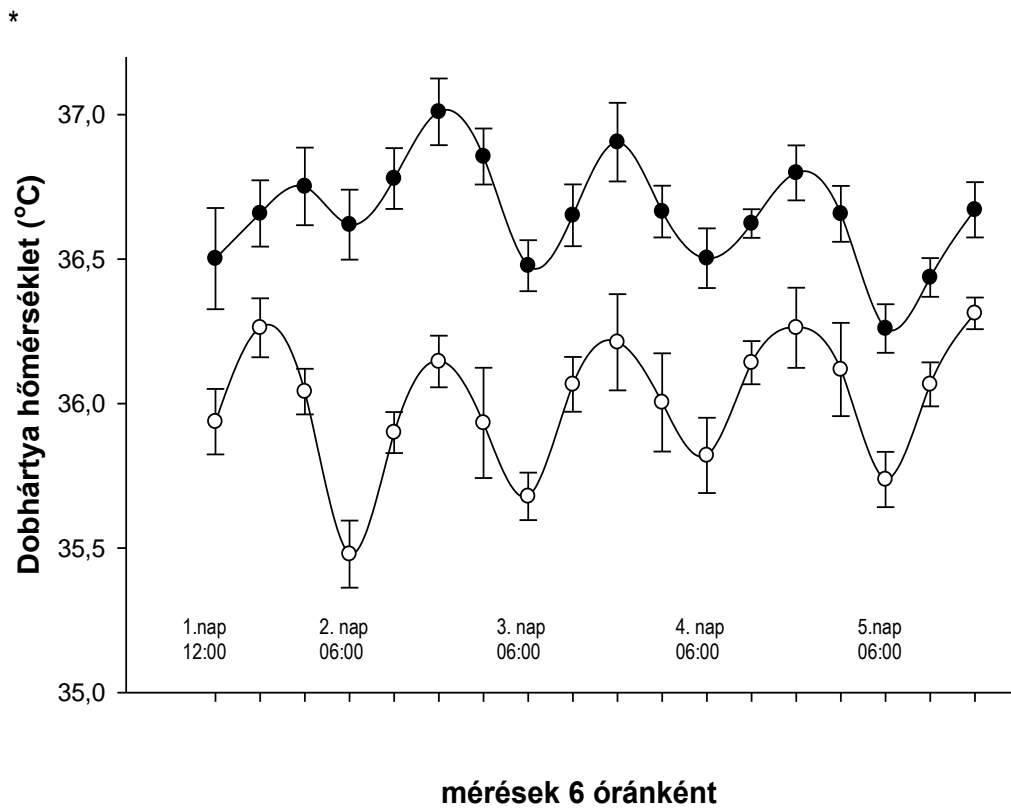
A dobhártya és axilláris hőmérséklet mérések az első posztoperatív napon kezdődtek és az ötödik posztoperatív nap végén fejeződtek be. Méréseinket 06:00, 12:00, 18:00 és 22:00 órakor végeztük. A nyugodt alvás biztosítása céljából a napi utolsó testhőmérsékletet 2 órával korábban regisztráltuk.

A dobhártya és axilláris hőmérséklet értékeit bentfekvő, kardiológiai betegek hasonló paramétereivel vetettük össze. Ezen kontrollcsoportot alkotó belgyógyászati betegek közül csak azok kerültek vizsgálatra, akik semmiféle olyan betegségben nem szenvedtek, melyekre olyan gyógyszerek lettek volna szükségesek, amik a hőszabályozást befolyásolnák (pl. endokrin betegek).

Adatainkat független mintájú T-teszttel analizáltuk a két csoport átlagára vonatkozóan, azaz összehasonlítva a vizsgált és kontroll dobhártya, illetve axilláris értékeket.

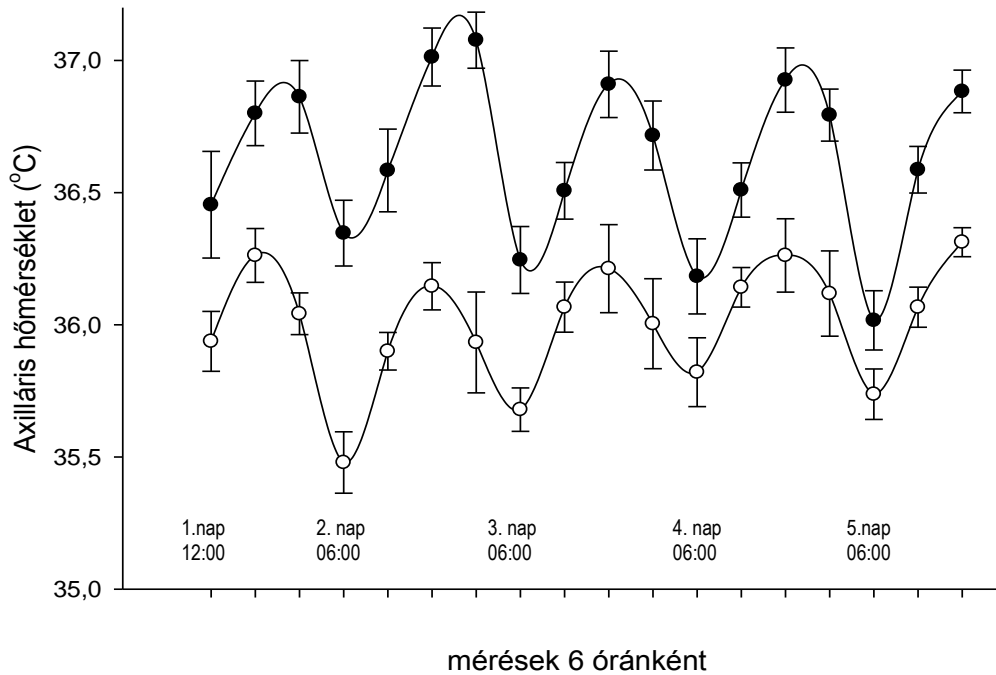
9.2. Eredmények

A dobhártya-hőmérséklet alakulásában látható emelkedés végig jellemezte az operált betegeket, míg a kontroll csoportban ez nem volt megfigyelhető. Ugyanakkor a cirkadián aktivitás megmaradt, de egy magasabb „set-point”-on, mint a kontroll betegek esetében (12. ábra).



12. ábra. Maghőmérséklet (dobhártya) alakulása operált (●-●) és nem operált (O-O) betegekben.

Az axilláris hőmérséklet azonnali csökkenése nem követte a dobhártya-hőmérséklet jóval kifejezettebb csökkenését (13. ábra), de a napi ingadozás a dobhártya-hőmérséklet hasonló értékeihez képest jelentősebb volt.



13. ábra Axilláris hőmérséklet alakulása operált (●-●) és nem operált (O-O) betegekben.

A beavatkozásokat követően egy rövid hipertermiás periódust regisztráltunk, mely állandó „set-point” változást tükröz, ellentétben a lázas állapotokkal, ahol nem figyelhető meg cirkadián aktivitás.

A kontroll betegekhez képest a sebészeti betegeknél szignifikánsan magasabb dobhártya és axilláris hőmérsékleteket mértünk (1. és 2. táblázat).

Mindkét csoportban látható, hogy akár a dobhártya, akár az axilláris hőmérsékleteket vizsgáljuk, változásaik cirkadián aktivitást mutatnak. A normális napszaki maghőmérsékleti hullámváz már az első posztoperatív napon megfigyelhető volt. Ez a tendencia változatlanul megjelent a további posztoperatív napokon is, azonban operált betegekben a mezor (középpérték) folyamatos csökkenést mutatott mind a dobhártya, mind pedig az axilláris hőmérsékletek esetében.

A második posztoperatív naptól fogva a dobhártya-hőmérsékletek szignifikáns különbségét észleltük az operált és nem operált betegek között majdnem minden egyes mérésnél.

mérés		1.nap 12:00	1. nap 18:00	1. nap 22:00
átlagos különbség (°C)		0,527	0,31	0,467
szignifikancia		NS	NS	NS
mérés	2. nap 06:00	2. nap 06:00	2. nap 06:00	2. nap 06:00
átlagos különbség (°C)	0,880	0,696	0,363	0,870
szignifikancia	***	**	**	***
mérés	3. nap 06:00	3. nap 12:00	3. nap 18:00	3. nap 22:00
átlagos különbség (°C)	0,756	0,486	0,639	0,685
szignifikancia	***	*	*	*
mérés	4. nap 06:00	4. nap 12:00	4. nap 18:00	4. nap 22:00
átlagos különbség (°C)	0,596	0,594	0,589	0,507
szignifikancia	NS	*	**	**
mérés	5. nap 06:00	5. nap 12:00	5. nap 18:00	
átlagos különbség (°C)	0,585	0,505	0,521	
szignifikancia	**	***	**	

1. táblázat. A dobhártya-hőmérséklet átlagos különbségei operált és nem operált betegekben. NS: nem szignifikáns, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

mérés		1. nap 12:00	1. nap 18:00	1. nap 22:00
átlagos különbség (°C)		0,091	0,268	0,888
szignifikancia		NS	NS	***
mérés	2. nap 06:00	2. nap 12:00	2. nap 18:00	2. nap 22:00
átlagos különbség (°C)	0,857	0,729	0,959	1,091
szignifikancia	***	**	***	***
mérés	3. nap 06:00	3. nap 12:00	3. nap 18:00	3. nap 22:00
átlagos különbség (°C)	0,664	0,483	0,789	0,658
szignifikancia	***	**	*	**
mérés	4. nap 06:00	4. nap 12:00	4. nap 18:00	4. nap 22:00
átlagos különbség (°C)	0,481	0,558	0,618	0,732
szignifikancia	**	NS	**	**
mérés	5. nap 06:00	5. nap 12:00	5. nap 18:00	
átlagos különbség (°C)	0,427	0,623	0,630	
szignifikancia	**	**	***	

2. táblázat. Az axilláris hőmérséklet átlagos különbségei operált és nem operált betegekben. NS: nem szignifikáns, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Az axilláris hőmérsékletekben (2. táblázat) ugyanez a tendencia volt megfigyelhető, mint a dobhártya-hőmérsékletek esetében a két betegcsoport összehasonlításakor. Nevezetesen, a két csoport hőmérsékleti értékei szignifikánsan különböztek, kivéve a 4. napon 06:00-kor mért dobhártya-hőmérséklet, valamint az ugyanezen napon 16:00-kor mért axilláris hőmérséklet esetét.

9.3. Megbeszélés

A kronobiológia az orvostudomány egyik fiatal területe, mely a biológiai ritmusok természetével foglalkozik. A legtöbb élettani folyamat periodikus természetű, így pl. a vérnyomás változásai (76), a belső elválasztású mirigyek (90) és az immunrendszer működése, (34) illetve a hőmérséklet napszaki ingadozása (45). Mint azt már említettük, napszaki periodicitás jellemzi bizonyos gyógyszerek metabolizmusát is, valamint beszámoltak arról is, hogy a halotán a normális alvási idő alatt, azaz 24:00 és 06:00 között sokkal hatékonyabb, mint a szokásos ébrenléti fázisban (25).

A kronobiológia egyik legkutatottabb és leginkább részleteiben ismert területe a testhőmérséklet cirkadián változása. Korábban már demonstráltuk, hogy sebészi beavatkozást követően a cirkadián ritmicitás eltűnik, majd ismét megjelenik (37). Ugyanakkor részleteiben még nem vizsgálták, hogy mi történik a hőmérséklet szabályozásáért felelős cirkadián órával nagy sebészeti beavatkozásokat követően. Az altatás után, részint a termoregulációs központ átállítódásának köszönhetően, részint pedig a gerincközeleli érzéstelenítés során bekövetkező termoszenzoros zavarok miatt, gyakran jelentős mértékű maghőmérséklet-csökkenéssel találjuk szemben magunkat, melynek megelőzése gyakorlatilag lehetetlen, még ha a hőkonzerválás érdekében aktívan is lépünk, pl. betegmelegítés, infúziók, transzfúzió melegítése, belégzett gázok és gőzök párasítása, melegítése révén.

Állatkísérleteink eredményével szemben jelen vizsgálataink azt bizonyítják, hogy a cirkadián ritmicitás nem szűnik meg csípőprotetizált betegekben, hanem egy magasabb set-point alakul ki, mely körül mint aktuális normálérték körül alakul a cirkadián változás. Ennek oka természetesen kereshető a műtéti stresszt kísérő szisztémás gyulladásban is. A maghőmérsékletre ható citokinek között tartjuk számon a TNF α -t, IL-1 β -t és az NPY-t is. Ugyan vizsgálatainkban ezen anyagok szintjét nem mértük, joggal feltételezhetjük azonban oki szerepüket a mag- és axilláris hőmérséklet emelésében. Ezt támasztja alá, hogy az első 24 posztoperatív órában mérve a maghőmérséklet mellkasi, hasi és érműtétek után is emelkedik,

párhuzamosan az IL-6 szinttel, de leukocitózissal ez nem jár. Ennek alapján az IL-6 oki szerepe feltételezhető, akár mint set-point átalakító is, azonban a fertőzés, mint a posztoperatív láz oka, nem valószínű (24). Minthogy betegeink hosszú távú antibiotikus kezelésben nem részesültek, illetve revíziós, nagy szövetelhalással és nagyobb transfúziós igénnyel járó beavatkozások sem történtek, így a bakteriális infekció, vagy a vérátömlesztés nem játszott közre a maghőmérséklet emelkedésében.

Eredményeink alapján a hőmérséklet mind a dobhártyán, mind pedig az axillákban valóban emelkedett, a normális cirkadián mintázat megmaradt, azaz a legalacsonyabb értékeket a hajnali, míg a legmagasabbakat az esti órákban mértük. Ez azt is jelentheti, hogy a testhőmérséklet alakulásáért valószínűleg ugyanazok a központi struktúrák felelnek a posztoperatív szakban, mint normális körülmények között. Az axilláris hőmérséklet nagyobb változást mutatott, mint a dobhártya-hőmérséklet, amely jelenség háttérében a bőr alatti szövetek változatosabb hőeloszlása állhat, mint amilyent az agyalap közelében (dobhártya) feltételezhetünk. A dobhártya hőmérséklete a legstabilabb maghőmérsékletnek számít a hőszabályzó központokhoz való közelsége miatt is, ennek megfelelően változásai nem voltak oly számottevőek, mint az axilláris hőmérséklet változásai. Jelen vizsgálatokban sem a sebészi beavatkozáson átesett, sem pedig a kontroll betegek hőmérsékleti ciklusainak alap-mintázatában nem láttunk szignifikáns különbséget. Ezen túlmenően, mivel a jelen vizsgálatunkban bakteriális fertőzés jelenléte nem volt feltételezhető, azt gondoljuk, hogy az általunk megfigyelt jelenség része a normális hőszabályozás folyamatának.

10. Összefoglalás, következtetések

Állatkísérleteinkben és humán vizsgálatainkban arra kerestük a választ, hogy különböző stressz faktorok hatására miként változik a hőmérséklet szabályozásának finoman hangolt folyamata. Az éhezési és sebészi stressz összetett mechanizmusa több ponton képes megváltoztatni a termoreguláció menetét.

Az aneszteziológiai gyakorlatban is szem előtt kell tartanunk e két stresszfaktor szerepét. Ismert, hogy a biztonságos anesztézia egyik feltétele az üres gyomor, mely minimum 6 órás, de a gyakorlatban ennél jóval hosszabb éhezést jelent. Ez komoly problémát jelent főként a gyermeksebészetben, elsősorban csecsemők posztoperatív energetikai egyensúlyának kibillenésében (56). Az eddig oly szigorúan vett több órás éhezés egyértelműen káros metabolikus hatásokkal bír, energetikailag és folyadék egyensúly állapotot is érintő kedvezőtlen állapotot teremtve szintúgy leggyakrabban csecsemőkben és gyermekkorban (22).

Természetesen nemcsak a műtét kimenetele függ a megfelelően stresszmentes aneszteziológiai megközelítéstől, hanem a beteg általános állapota, a kórházi bentfekvés időtartama, a pszichés reaktiválódás is. A posztoperatív kimerültség (postoperative fatigue) egyik oka a normális alvás, azaz egyik leglényegesebb cirkadián működésünk zavara (19).

Egyre nagyobb figyelem fordul napjainkban a hospitalizáció, ezen belül a műtéti, illetve az intenzív osztályon eltöltött idő okozta stressz kiváltotta alvási zavarokra. E cirkadián ritmust mutató élettani folyamat kiesése komoly kardiovaszkuláris, respiratorikus következményekkel járhat, mitöbb a nem normális alvásmintát mutató betegek mortalitása is magasabb az átlagnál (26). Az intenzív osztályon fekvő szeptikus betegekben megfigyelték, hogy melatonin szekréciójuk cirkadián aktivitása megszűnik, ezt a vizeletből mért 6-SMT (6-sulfatoxymelatonin), a melatonin egyik metabolitja szintjének csökkenése is mutatja (53).

Hospitalizált betegeken megfigyelhető a REM alvás idejének lerövidülése, sőt sebészeti beavatkozásokat követően a REM fázis teljesen el is tűnhet. Ismert, hogy a műtéteket követően megnövekedett mennyiségű katekolamin és kortizol gátolja a REM fázist, mégis a legvalószínűbb az, hogy a folyamat fő inhibitorai az egyébként igen hatásos fájdalomcsillapítóként adott opiátok (43). A posztoperatív periódusban gyakran megfigyelhető oxigén deszaturálódás a második-harmadik posztoperatív napon a legkifejezettebb. Az epizodikus deszaturációk még egészséges emberben is a REM fázis lerövidüléséhez vezethetnek, egyebekben egészséges, de ortopédiai, illetve hasi, valamint mellkasi nagyműtéteken átesett betegeknél ez még inkább igaz (70,69).

A sebészi és aneszteziológiai stressz okozta hőmérsékletesés utáni restitúció folyamatát felgyorsította interleukin-6 ellenes antitestek adása, bizonyítékot szolgáltatva az immunrendszer, illetve a citokinek általunk is vizsgált stressz típusok okozta aktiválódására (17).

Rágcsálókban a cirkadián aktivitás stressz hatására bekövetkező zavarának hatásmechanizmusa nem ismert részleteiben. Munkacsoportunk vizsgálatai rávilágítanak arra, hogy három, a termogenezist különböző pontokon befolyásoló anyag hatására hogyan alakul a kalóriarestrikció, mint stresszfaktor által kiváltott hőmérséklet-változás. Az alfa-blokkoló guanetidin (10 mg/kg/nap) hatására a testhőmérséklet időbeli (cirkadián) aktivitása nem változott, ugyanakkor a centrális izomrelaxáns mefenezin (42 mg/kg/nap) hatására a kalória restrikció által előidézett hipotermia mélyült, illetve ehhez hasonló hatással bírt az általános opiát antagonistá naloxon (20 mg/kg/nap) is (78). A vizsgált szerek egyike sem befolyásolta a maghőmérséklet újratáplálás okozta emelkedésének ütemét. Vizsgálataink felvetik annak lehetőségét, hogy teljes éhezés során egerekben a maghőmérséklet fenntartása elsősorban a motoros aktivitás fokozódásának köszönhető, de a didergéses hőtermelés szerepe is fontos lehet a maghőmérséklet állandó értéken tartásában. A naloxon hatására bekövetkező masszív hőmérséklet-csökkenés pedig felveti az endogén opiátok szerepét nemcsak normotermia, hanem hipotermia esetén is.

11. Új eredmények

Munkánk során igazoltuk, hogy egerekben ***műtéti stressz hatására a hőmérséklet cirkadián ritmusának visszatérése befolyásolható melatoninnal, illetve metilprednizolonnal.*** Melatonin hatására a cirkadián hőmérsékleti ritmicitás restitúciója felgyorsult, míg metilprednizolon hatására valamelyest csökkent.

Bizonyítottuk továbbá, hogy ***2 napos éhezési stressz hatására vad típusú és TRPV1-KO egerek maghőmérséklete hasonlóan alakul az első napon, azonban a második éhezési napon a TRPV1-KO egerek maghőmérséklete jelentősen elmarad a vad típusúakhoz képest,*** feltételezve az éhezési hipotermia kialakulásában a kapszaicin receptor szerepét.

Humán vizsgálatainkban öt posztoperatív napon megfigyelve a mag- és axilláris hőmérséklet alakulását ***azt tapasztaltuk, hogy a normális cirkadián hőmérséklet-ingadozás már a posztoperatív első napon visszatér, azonban egy magasabb set-point körül alakulnak a hőmérséklet maximumai és minimumai,*** mely különbség még az 5. posztoperatív napon is fennáll.

12. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Szelényi Zoltán témavezetőmnek, aki utat mutatott az adatok zűrzavarában, és aki idejét és energiáját nagyvonalúan rendelkezésemre bocsátotta.

Köszönetet mondok Mihálffyné Jech Andrea, Kissné Bóka Adrienn, Pákai Eszter, Gáspárné Koncsecskó Margit asszistensnőknek, akik kísérletes munkámban segítettek, nemegyszer szabadidejükben is.

Hálásan köszönöm Prof. Dr. Székely Miklós bölcs tanácsait, útmutatását és Dr. Solymár Margit gyakorlati segítségét.

Köszönet illeti fiatal kollegáimat, elsősorban dr. Jónás Attilát, aki barátként és munkatársként egyaránt segítette munkámat.

Tanítómestereimnek, Dr. Bárdosi Lászlónak, Dr. Baumann Jánosnak, Prof. Dr. Tekeres Miklósnak, Dr. Bártai Istvánnak és Prof. Dr. Bogár Lajosnak mondok köszönetet, akik pályakezdő koromtól fogva bíztak bennem, megszerettették velem az anesztéziát és intenzív terápiát, és azt magas színvonalon oktatták.

Hála és köszönet szüleimnek, Kanizsai Lászlónak és Madari Melindának, akik szeretetteljes áldozatvállalása és bizalma lehetővé tette számomra tudásom gyarapítását külföldön is.

Köszönöm Fiaimnak, Petinek, Daninak és Andrisnak, hogy szeretetükkel erőt adtak és adnak munkámhoz.

Ágnesnek külön köszönet a részletes korrektúráért, a megértésért és a biztatásért.

13. Irodalomjegyzék

1. Allen HH: The physiologic principles of postoperative care. *J Gyn Onc*, 2002;7:258-267
2. Argyropoulos G, Marper ME: Invited review: uncoupling proteins and thermoregulation. *J Appl Physiol* 2002;92:2189-2198
3. Auvil-Novak SE, Novak R, Smolensky MH, Morris MM, Kwan JW: Temporal variation in the self-administration of morphine sulfate via patient-controlled analgesia in postoperative gynecologic cancer patient. *Annu Rev Chronopharmacol* 1990;7:253–256
4. Bannister R, Mathias CJ (ed): *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. Oxford University Press, 1992
5. Bellamy N, Sothorn RB, Campbell J: Rhythmic variations in pain perception in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1990;17:364–72
6. Benham CD, Davis JB, Randall AD: Vanilloid and TRP channels: a family of lipid gated cation channels. *Neuropharm* 2002;44:873-888
7. Bina KG, Ruaak B, Scmba K: Localization of cholinergic neurons in the forebrain and brainstem that project to the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus in rats. *J Comp Neural* 1993;335:295-307
8. Bligh J, Johnson KG: Glossary of terms for thermal physiology. *J Appl Physiol*. 1973;35:941-961
9. Bruera E, Macmillan K, Kuehn N, Miller MJ: Circadian distribution of extra doses of narcotic analgesics in patients with cancer pain: A preliminary report. *Pain* 1992; 49:311–314
10. Bruguerolle B, Dupont M, Lebre P, Legre G: Bupivacaine chronokinetics in man after a peridural constant rate infusion. *Annu Rev Chronopharmacol* 1988;5:223–226
11. Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D: A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature*, 1999;398:436-441.
12. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitl KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D: Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, 2000;288,306-313

13. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D.: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 1997;389:816-824.
14. Challet E, Pévet P, Lakhdar-Ghazal N, Malan A. Ventromedial nuclei of the hypothalamus are involved in the phase advance of temperature and activity rhythms in food-restricted rats fed during daytime. *Brain Res Bull.* 1997;43:209-218.
15. Chassard D, Bruguerolle B: Chronobiology and anesthesia. *Anesthesiology*, 2004;100:413-427
16. Crossley WA, Holdcroft A: Physiology of heat balance. *Royal College of Anaesthetists Newsletter*, July, 1999;47:155-158
17. De Jongh RF, Vissers KC, Booij LH, De Jongh KL, Vincken P, Meert TF: Interleukin-6 and perioperative thermoregulation and HPA-axis activation. *Cytokine* 2003;21:248-256.
18. Debon R, Chassard D, Duflo F, Boselli E, Bryssine B, Allouachiche B: Chronobiology of epidural ropivacaine. *Anesthesiology* 2002; 96:542–545
19. Desborough JP: The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85: 109-117.
20. Dispersyn G, Pain L, Touitou Y.: Propofol anesthesia significantly alters plasma blood levels of melatonin in rats. *Anesthesiology*. 2010;112:333-337.
21. Drijfhout EWJ, Kemper RHA, Meerlo P, Koolhaas JM, Grol CJ, Westerink BHC: A telemetry study on the chronic effects of microdialysis probe implantation on the activity pattern and temperature rhythm of the rat. *J Neurosci Meth* 1995;61:191-196
22. Ferrari LR, Rooney FM, Rockoff MA: Preoperative Fasting Practices in Pediatrics . *Anesthesiol* 1999;90:978-980
23. Forger DB, Peskin CS: A detailed predictive model of the circadian clock. *PNAS*, 2003;100: 14806–14811
24. Frank SM, Kluge MJ, Kunke SL: Elevated Thermostatic Setpoint in Postoperative Patients. *Anesthesiol* 2000; 93:1426–1431
25. Fukami N, Kotani T, Shimoji K, Moriaka T, Isa T: Circadian rhythm and anesthesia. *Jpn J Anesthesiol* 1970; 19:1235–8
26. Gay PC: Sleep and Sleep-Disordered Breathing in the Hospitalized Patient. *Resp Care* 2010;55:1240-1254.

27. Gelegen C, Collier DA, Campbell IC, Oppelaar H, Kas MJH: Behavioral, physiological, and molecular differences in response to dietary restriction in three inbred mouse strains. *Am J Physiol* 2006;291:E574-581
28. Gonder JC, Laber K: A renewed look at laboratory rodents housing and and management. *ILAR J* 2007;48:29-36
29. Gordon CJ: Temperature regulation in laboratory rodents. Cambridge University Press, 1993
30. Gögenur I, Middleton B, Kristiansen VB, Skene DJ, Rosenberg J: Disturbances in melatonin and core body temperature circadian rhythms in the rat hippocampus. *Open Physiol J* 2008;1:23-27
31. Gram DX, Ahrén B, Nagy I, Olsen UB, Brand CL, Sundler F, Tabanera R, Svendsen O, Carr RD, Santha P, Wierup N, Hansen AJ.: Capsaicin-sensitive sensory fibers in the islets of Langerhans contribute to defective insulin secretion in Zucker diabetic rat, an animal model for some aspects of human type 2 diabetes. *Eur J Neurosci.* 2007;25:213-223.
32. Guyton AC: Textbook of Medical Physiology, Saunders; 11th edition, 2005
33. Harteneck C, Reiter B: TRP channels activated by extracellular hypo-osmoticity in epithelia. *Biochem Soc Trans* 2007;35:91-95.
34. Haus E, Smolensky MH: Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiol Int* 1999;16:581-622
35. Hindmarsh KW, Tan L, Sankaran K, Laxdal VA: Diurnal rhythm of cortisol, ACTH and betaendorphin levels in neonates and adults. *West J Med* 1989; 151:153–156
36. Jaliffa CO, Saenz D, Resnik E, Keller Sarmiento MI, Rosenstein RE: Circadian activity of the GABAergic system in the golden hamster retina. *Brain Res* 2001; 912:195–202
37. Kanizsai P, Vámos Z, Solymár M, Garami A, Szelényi Z.: Effects of repeated surgical stress on daily changes of body core temperature in mice. *Acta Physiol Hung*, 2010; 97(2):201–207
38. Kärkelä J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ, Pasanen M: The influence of anaesthesia and surgery on circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesth Scand* 2002;46:30-36
39. Kehlet H, Dahl JB: Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921–1928

40. Kelly G: Body temperature variability (Part 1): a review of the history of body temperature and its variability due to site selection, biological rhythms, fitness, and aging. *Alt Med Rev* 2006;11:248-293
41. Kelly G: Body Temperature variability (Part 2): masking influences of body temperature variability and a review of body temperature variability in disease. *Alt Med Rev* 2007;12:49-62
42. Kerdelué B, Palkovits M, Karteszi M, Reinberg A: Circadian variations in substance P, luberin (LHRH) and thyreoliberin (TRH) contents in hypothalamic and extrahypothalamic brain nuclei of adult male rats. *Brain Res* 1981; 206: 406–414
43. Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA: Anesthesia with abdominal surgery leads to REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology* 1990;73:52-61.
44. Koubi HE, Robin JP, Devasmes G, Le Haho Y, Frutoso J, Minaire Y: Fasting induced rise in locomotor activity in rats coincides with increased protein utilization. *Physiol Behav* 1991;50:337-343
45. Krauchi, K: How is the circadian rhythm of core body temperature regulated? *Clin Auton Res.* 2002 Jun;12(3):147-9.
46. Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lenhardt R, Lackner F: Morphometric influences on intraoperative core temperature changes. *Anesth Analg*, 1995;80:562-567
47. Küçükakin B, Gögenur I, Reiter RJ, Rosenberg J: Oxidative stress in relation to surgery: is there a role for the antioxidant melatonin? *J Surg Res*, 2009;152:338-347
48. Labrecque G, Lepage-Savary D, Poulin E: Time-dependent variation in morphine-induced analgesia. *Annu Rev Chronopharmacol* 1988; 5:135–138
49. Launay JC, Savourey G, Guinet A, et al.: Circadian rhythm of rectal temperature during sleep deprivation with modafinil. *Aviat Space Environ Med* 2002;73:985-990.
50. Leon LR, Walker LD, DuBose DA, Stephenson LA: Biotelemetry transmitter implantation in rodents: impact on growth and circadian rhythms. *Am J Physiol* 2004;286:R967-R974
51. Lopez M, Sessler DI, Walter K, Emerick T, Ozaki M: Rate and gender dependence of the sweating, vazokonstricción and shivering thresholds in humans. *Anesthesiology* 1994;80:780-788

52. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C: Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering threshold. *Anesthesiology*, 1995;82:1169-1180
53. Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Marktl W: Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:536-540.
54. Murphy PJ, Campbell SS: Physiology of the circadian system in animals and humans. *J Clin Neurophys* 1996;13:2-16
55. Nagashima K, Nakai S, Matsue K, Konishi M, Tanaka M, Kanosue K: Effects of fasting on thermoregulatory processes and daily oscillation in rats. *Am J Physiol* 2003;284:R1486-1493
56. Nygren J: The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2006;20:429-438
57. Okazawa M, Inoue W, Hori A, Hosokawa H, Matsumura K, Kobayashi S: Noxious heat receptors present in cold-sensory cells in rats. *Neurosci Lett* 2004;359:33-36
58. Peier AM, Reeve AJ, Andersson DA, Moqrich A, Earley TJ, Hergarden AC, Story GM, Colley S, Hogenesch JB, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A: A heat sensitive TRP channel expressed in keratinocytes. *Science*, 2002;296:2046-2049.
59. Pétervári E, Balaskó M, Szélényi Z, Hummel Z, Székely M: Fasting hypometabolism and thermoregulation in cold-adapted rats. *J Therm Biol*, 2002;27:359-364
60. Pévet P, Bothorel B, Slotten H, Saboureau M: The chronobiological properties of melatonin. *Cell Tissue Res*, 2009;309:183-191
61. Porth CM: *Pathophysiology*, 7th edition, Lippincott-Williams, 2004
62. Prudian F, Gantenbein M, Pellissier AL, Attolini L, Bruguerolle B: Daily rhythms of heart rate, temperature and locomotor activity are modified by anaesthetics in rats: a telemetric study. *Naunyn-Schmiedberg's Arch* 1997;355:774-778
63. Rane SG, Reddy EP: Janus kinases: components of multiple signaling pathways. *Oncogene* 2000;19:5662-5679
64. Rawal N (ed): *Management of acute and chronic pain*. BMJ Books, 1st edition, 1998
65. Refinetti, R: *Circadian Physiology*. CRC Press; 2nd edition, 2005
66. Reinberg A, Reinberg MA: Circadian changes of the duration of local anaesthetic agents. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1977; 297:149-52

67. Rigas B, Torosis J, McDougall CJ, Vener KJ, Spiro HM: The circadian rhythm of biliary colic. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:409–414
68. Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Gómez R, Escuredo L, Nava F, Fu J, Murillo-Rodríguez E, Giuffrida A, LoVerme J, Gaetani S, Kathuria S, Gall C, Piomelli D: An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature*. 2001;414:209-212.
69. Rosenberg J, Rasmussen GI, Wøjdemann KR, Kirkeby LT, Jørgensen LN, Kehlet H: Ventilatory pattern and associated episodic hypoxaemia in the late postoperative period in the general surgical ward. *Anaesthesia* 1999;54:323-328.
70. Rosenberg J, Wildschjødtz G, Pedersen MH, von Jessen F, Kehlet H: Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. *Br J Anaes* 1994;72:145-150.
71. Roth J, Harré EM, Rummel C, Gerstberger R, Hübschle T: Signaling the brain in systemic inflammation: role of sensory circumventricular organs. *Front Biosci*, 2004;9,280-300
72. Sakurada S, Shido O, Sugimoto N, Hiratsuka Y, Yoda T, Kanosue K: Autonomic and behavioural thermoregulation in starved rats. *J Physiol* 2000;526:417-424
73. Schrauwen P, Heeslink M: UCP2 and UCP3 in muscle controlling body metabolism. *J Exp Biol* 2002;205:2275-2285
74. Sessler DI: Perioperative heat balance. *Anesthesiology*, 2000;92:578-596
75. Severisen T, Munch IC: Body core temperature during food restriction in rats. *Acta Physiol Scand*, 1999;165:299-305
76. Smolensky MH, Haus E: Circadian rhythms and clinical medicine with application to hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:280S-90S
77. Solomon GD: Circadian rhythms and migraine. *Cleve Clin J Med* 1992;59:326–329
78. Solymár M, Kanizsai P, Pétervári E, Garami A, Szelényi Z: Mechanism of re-feeding normothermia in mice. *J Ther Biol* 2010;35:280-283
79. Steiner AA, Turek VF, Almeida MC, Burmeister JJ, Oliveira DL, Roberts JL, Bannon AW, Norman MH, Louis JC, Treanor JJ, Gava NR, Romanovsky AA : Nonthermal activation of transient receptor potential vanilloid-1 channels in abdominal viscera tonically inhibits autonomic cold-defense effectors. *J Neurosci*. 2007;27:7459-7468.
80. Stiller JW, Postolache TT: Sleep-wake and other biological rhythms: functional neuroanatomy. *Clin Sports Med* 2005;24:205-235.

81. Swoap SJ, Overton JM, Garber C: Effect of ambient temperature on cardiovascular parameters in rats and mice: a comparative approach. *Am J Physiol* 2004;287:R391-396
82. Székely M (szerk.): A kórélettan alapjai. Egyetemi jegyzet, PTE ÁOK, 2007
83. Székely M, Pétervári E, Pákai E, Hummel Z, Szelényi Z.: Acute, subacute and chronic effects of central neuropeptide Y on energy balance in rats. *Neuropeptides*. 2005 Apr;39(2):103-15.
84. Székely M, Szelényi Z: Regulation of energy balance by peptides: a review. *Curr Protein Pept Sci* 2005;6:327-353.
85. Szelényi Z, Hummel Z, Székely M, Pétervári E.: CCK-8 and PGE1: central effects on circadian body temperature and activity rhythms in rats. *Physiol Behav*. 2004 Jun;81(4):615-21.
86. Szelényi Z, Hummel Z, Szolcsányi J, Davis BJ: Daily body temperature rhythm and heat tolerance in TRPV1 knockout and capsaicin pretreated mice. *Eur J Neurosci*, 2004;19:1421-1424
87. Szelényi Z, Kanizsai A, Garami A, Hummel Z, Szolcsányi J: Daily rhythms of body core temperature and activity in TRPV1-KO and wild type mice: effects of feeding state. 2nd International Meeting on Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation. Phoenix, AZ, 2006
88. Thomas KA, Burr R, Wang SY, J Lentz M, Shaver J: Axillary and thoracic skin temperatures poorly comparable to core body temperature circadian rhythm: results from 2 adult populations. *Biol Res Nurs* 2004;5:187-194.
89. Toh KL: Basic science review on circadian rhythm biology and circadian sleep disorders. *Annals Academy Med Singapore* 2008;37:662–668
90. Van Cauter E: Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: A minireview. *Horm Res* 1990;34:45-53
91. Van de Graaf SF, Stan F J; Hoenderop Joost G J, Gkika D, Lamers D, Prenen J, Rescher U, Gerke V, Staub O, Nilius B, Bindels RJM: Functional expression of the epithelial Ca(2+) channels (TRPV5 and TRPV6) requires association of the S100A10-annexin 2 complex. *EMBO J*. 2003;22:1478-1487.

92. Wang, X, Miyares RL, Ahern GP: Oleoylethanolamide excites vagal sensory neurones, induces visceral pain and reduces short-term food intake in mice via capsaicin receptor TRPV1 *J Physiol* 2005;564:541-547.
93. Weinert D, Waterhouse J: Diurnally changing effects of locomotor activity on body temperature in laboratory mice *Physiol Behav* 1998;63:837-843
94. Weiskopf RB: Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers. *Anaesthesia*, 1995;50S:14-27
95. William TD, Chamber JB, Henderson RP, Rashotte ME, Overton JM: Cardiovascular responses to caloric restriction and thermoneutrality in C57BL/6 mice. *Am J Physiol* 2002;282:R:1459-1467
96. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE: Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987; 60:801–806
97. Wilmore DW: Care of the surgical patient. *Scientific American*, 1989
98. Winters WD, Hance AJ, Cadd GC, Lakin ML: Seasonal and sex influences on ketamine induced analgesia and catalepsy in the rat: A possible role for melatonin. *Neuropharmacology* 1986; 25:1095–101
99. Xiong J, Kurz A, Sessler DI, Plattner O, Christensen R, Dechert M, Ikeda T: Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*, 1996;85:240-245
100. Yoda T, Crawshaw LI, Yoshida K, Su L, Hosono T, Shido O: Effects of food deprivation on daily changes in body temperature and behavioral thermoregulation in rats. *Am J Physiol* 2000;278:R134-139

14. Publikációk jegyzéke

Az értekezés alapjául szolgáló publikációk listája:

Referált folyóiratban megjelent elsőszerzős közlemények:

1. Kanizsai P., Garami A., Solymár M., Szolcsányi J., Szelényi Z.: Energetics of fasting heterothermia in TRPV1-KO and wild type mice.
Physiol Behav 2009 Jan 8;96(1):149-54. (IF: 3.295)
2. Kanizsai P., Vámos Z., Solymár M., Garami A., Szelényi Z.: Effects of repeated surgical stress on daily changes of body core temperature in mice.
Acta Physiol Hung, 2010; (97), 203–210 (IF: 0.750)

Nem referált folyóiratban megjelenő elsőszerzős közlemény:

1. Kanizsai P., Jónás A., Juhász V., Pető A., Vámos Z., Potó L., Szelényi Z.: Mag- és axilláris hőmérséklet alakulása ortopédiai nagyműtétek után.
Aneszteziológia és Intenzív Terápia 2010;40:189-193

Referált folyóiratban megjelent nem elsőszerzős közlemény:

1. Solymar M., Kanizsai P., Pétervári E., Garami A., Szelényi Z.: Mechanism of fasting heterothermia and re-feeding normothermia in mice.
J Therm Biol 2010;35:280-283 (IF: 1.305)

Idézhető absztraktok:

1. Kanizsai P., Jónás A., Juhász V., Szelényi Z.: Return of circadian rhythmicity of core temperature in patients after major orthopedic operations.

Acta Physiol Hung 2006, 93: 189.

2. Szelényi Z., Kanizsai P., Garami A.: Mechanism of normothermic periods occurring during fasting or on refeeding in mice – Biotelemetric studies.

Acta Physiol Hung 2006, 93: 231.

3. Kanizsai P., Vámos Z., Kardos M., Szelényi Z.: Mechanism of the return of daily energetic rhythms following surgical stress in mice.

Acta Physiol Hung 2007, 94: 356-357.

4. Solymár M., Kanizsai P., Pétervári P., Garami A., Szelényi Z.: Mechanism of fasting heterothermia and re-feeding normothermia in mice.

Acta Physiol Hung 2009, 96: 125-126.

Előadások, poszterek az értekezés témájával kapcsolatban:

1. P. Kanizsai, D. Iharos, Z. Szelényi: Effect of hypothermia on peripheral and central blood flow in anaesthetised rats Előadás, MAITT Kongresszus, Siófok, 2000

2. P. Kanizsai, A. Garami, Z. Hummel, Z. Szelényi: Changes of daily rhythms induced by stress Poszter, MÉT Vándorgyűlés, Budapest, 2005

3. Kanizsai P., Vámos Z., Szelényi Z.: Effects of steroid treatment on the return of circadian temperature and activity rhythms after surgical stress in mice Poszter, A Magyar Idegélettani Társaság Tudományos Ülése, Szeged, 2007

4. Kanizsai P., Vámos Z., Kardos M., Szelényi Z.: Possible mechanisms in the return of daily energetic rhythms after surgical intervention MÉT Pécs, 2007

5. P. Kanizsai, A. Garami, Z. Hummel, Z. Szelényi: Changes of daily rhythms under different stress situations (fasting, anaesthesia, laparotomy) Poszter, International IBRO Congress, Budapest, 2006

6. Z. Szelényi, P. Kanizsai, A. Garami, Z. Hummel, J. Szolcsányi: Daily rhythms of body core temperature and activity in TRPV1-KO and wild type mice: effects of feeding state 2nd International Meeting on Physiology and Pharmacology of Temperature Regulation. Phoenix, AZ, 2006

Egyéb, az értekezés alapjául nem szolgáló előadások, poszterek és cikkek listája:

1. P. Kanizsai, J. Garai, M. Vértes: Opioid-oestradiol interaction in rat uterus Poszter, 1996, Biannual Meeting of the Federation of European Biochemical Societies, 1990, Budapest, Hungary
2. P. Kanizsai, I. Szabó: Presence of oestradiol binding sites on a leukemic cell line, K-562. Előadás a Tudományos Diákköri Konferencián, Pécs, 1991, 1. hely.
3. P. Kanizsai, I. Szabó: Changes in oestradiol binding after opioid agonist (D-met₂-pro₅-enkephalinamide) and antagonist (naloxone) treatment in leukemic cell line K-562. Előadás az Országos Tudományos Diákköri Konferencián, Szeged, 1992, különdíj.
4. P. Kanizsai, A.J. Horvath, M. Tekeres: Treatment of pericardial effusion. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1994
5. Tekeres M., Safrankó A., Bogár L., Kanizsai P., Horváth J. A.: A sucralfat- és cimetidin-kezelés összehasonlítása a tartós lélegeztetés szövődményeinek megelőzésében Aneszteziológia és Intenzív Terápia – 1994:24; 79-85.
6. Horváth J. A., Bogár L., Kanizsai P., Szabó A., Tekeres M.: Somatostatine as a non-opioid analgesic in the management of the intolerable tumor pain Int. Care Med., 1995. 21. S172
7. P. Kanizsai, A. Szabo, M. Tekeres: Comparative study of total intravenous anaesthesia and peripheral nerve block (femoral-sciatic) with propofol sedation on the operations of the lower limb Poster at the Annual Meeting of the Central European Anaesthetists, Vienna, 1995
8. P. Kanizsai, A. Szabo, M. Tekeres: Comparative study of total intravenous anaesthesia and peripheral nerve blocks (femoral-sciatic and axillary) with propofol sedation on the operations of the lower and upper limbs Poster at the International Congress of Regional Anaesthesia (satellite meeting of the International Congress of Anaesthesia and Intensive Care), Auckland, New Zealand, 1996
9. Horváth J. A., Szabó A., Gáspár T., Kanizsai P., Tekeres M.: A morfin szulfát retard kapszula (M-Eslon) ambuláns alkalmazása a tűrhetetlen tumoros eredetű fájdalmak csillapításában (Use of morphine-sulphate tablets (M-Eslon) in the treatment of intolerable cancer pain) Aneszteziológia és Intenzív Terápia 1997: 27; 145-148
10. P. Kanizsai: On the opioid-oestradiol interaction. Anaesthetic implications Presentation on the Registrar`s Prize, Liverpool, 1998

11. P. Kanizsai: Termoregulatorikus változások anesztézia során Focus Medicinae 2002 (4) 21-23
12. Kanizsai P.: A láz kórtana Felkért előadás a MAITT Dél-Dunántúli szekciójának ülésén. Siófok, 2009. január
13. Kanizsai P.: Hőmérséklet és láz (Temperature and fever) Felkért előadás a MAITT Kongresszusán, Balatonfüred, 2009. május
14. Kanizsai P., La Malfa, M.: Comparison of effectiveness of popliteal block and ankle block in complex day-case forefoot procedures Poszter a MAITT Kongresszusán, Balatonfüred, 2009. május
15. La Malfa, M., Kanizsai P.: Popliteal block for complex forefoot reconstruction. Poster on NYSORA, New York, USA, December, 2009