

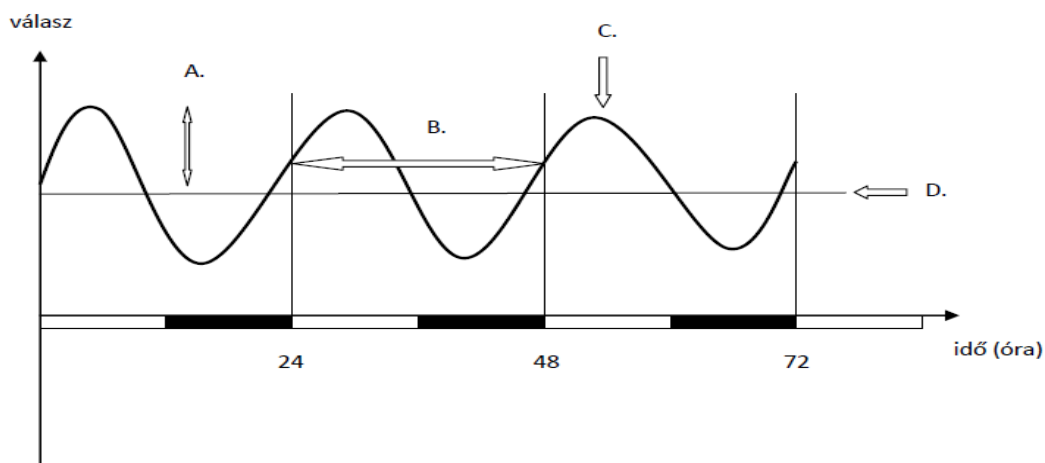
BEVEZETÉS

A testhőmérséklet szabályozásról

A cirkadián ritmusok egyik legszebb példája a testhőmérséklet szabályozás élettani folyamata. A perifériák felől érkező meleg ingerek a C-, a hideg ingerek pedig a C és A δ -rostokon érkeznek a hőszabályzást vezérlő központi idegrendszeri struktúrákhoz. E központi területek szerkezete és funkciója körül több elképzelés látott napvilágot, de a hőszabályozási jelenségek plauzibilis magyarázatát mégiscsak a „set-point” elfogadásával tudjuk a legegyszerűbben megadni. Tény, hogy a hipotalamusz area preoptica-jában, illetve annak anterior részében jelen vannak olyan sejtek, melyek szelektív ingerlése azonnali hőszabályozó válaszokat vált ki. Ha ún. thermodákkal (apró, fűthető sejt ingerlőkkel) ingereljük az area preoptica-t, akkor azonnali profúz izzadás mellett testszerte bőrvazodilatációt érzünk. 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 válthat 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.

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. Állandó környezeti feltételek mellett a cirkadián ritmusok „szabadon futnak” (free-run), ami azt jelenti, hogy periodicitásuk közel 24 órás. A cirkadián ritmusokat az amplitúdóval, a periódussal, az akrofázissal és a mezorral jellemezhetjük (1. ábra). 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. A SCN funkciója tekintetében tehát a fő szinkronizáló, avagy „zeitgeber”, periódusideje (τ) valamivel hosszabb, mint 24 óra.



1. ábra. A cirkadián ritmusok általános jellemzése. Az ábrán látható az amplitúdó (Ax2), a periódus (B.), az akrofázis (C.) és a mezor (D.)

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. Az ennek során termelődő fehérjék pozitív és negatív visszacsatolással befolyásolják saját szintézisüket, kialakítva egyfajta ritmicitást, mely a belső óra oszcillációért felel. Ezekhez a fehérjékhez tartozik a CLOCK, a BMAL, a ROR és a REV-ERB.

Műtéti érzéstelenítés hatása a hőszabályozásra

A műtéti érzéstelenítés, legyen az általános, vagy regionális anesztézia, mindenképp hővesztéssel jár a beteg számára. Általános anesztéziában adott 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, másrészt a termoregulatórikus vazokonstrikció küszöbértéke általános érzéstelenítés során a maghőmérséklet alá csökken.

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.

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.

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 testfelel vazokonstrikció jön létre, mitöbb beindul a shivering thermogenesis – azaz a didergés is – anélkül, hogy igazán fáznánk.

Műtéti és éhezési stressz hatásai

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. A májban elsősorban a harántcsíkolt izmokból és a bélből származó alanin alakul át glukoneogenezis révén glukózzá, más aminosavakból akut fázis fehérjék képződnek. Utóbbiak 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 glukózfelvetele, 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 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. A műtéti seb tulajdonképpen egy nagy arteriovenózus söntként is felfogható. A stresszre adott válasz részjelensége a citokin felszabadulása.

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. Az éhezési stressz ugyanúgy befolyásolja a szabályozó köröket és metabolikus folyamatokat, mint a traumás, vagy műtéti stressz.

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. Mindezt 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.

VIZSGÁLATOK

Ismételt sebészi stressz hatása egerek testhőmérsékletének napi változására

Kísérleteinkhez C57BL/6 egereket használtunk, 22-25 g-os kezdeti testtömeeggel, 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.

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 összecsapására – 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 ranszmittereket (Minimitter-VMFH. Series 4000, Sunriver, OR). A telemetriás transzmitter implantációját követően 5-6 nap telt el, mire az állatok cirkadián hőmérséklet-változásai normalizálódtak. Az ismételt sebészi stimulusra 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.

Melatonin adagolása

Annak vizsgálatára, hogy a melatonin milyen hatással bír az ismételt sebészi stressz következtében egyre hamarabb visszatérő cirkadián hőmérséklet-aktivításra, 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.

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

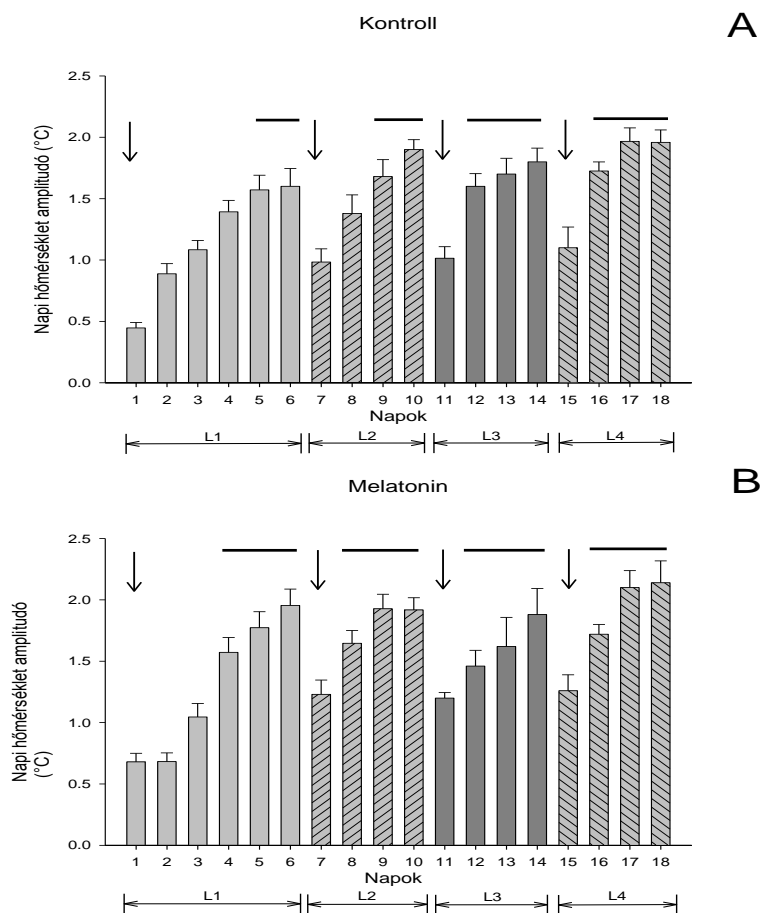
L3: harmadik laparotómia plusz 4 nap

L4: negyedik laparotómia plusz 4 nap

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

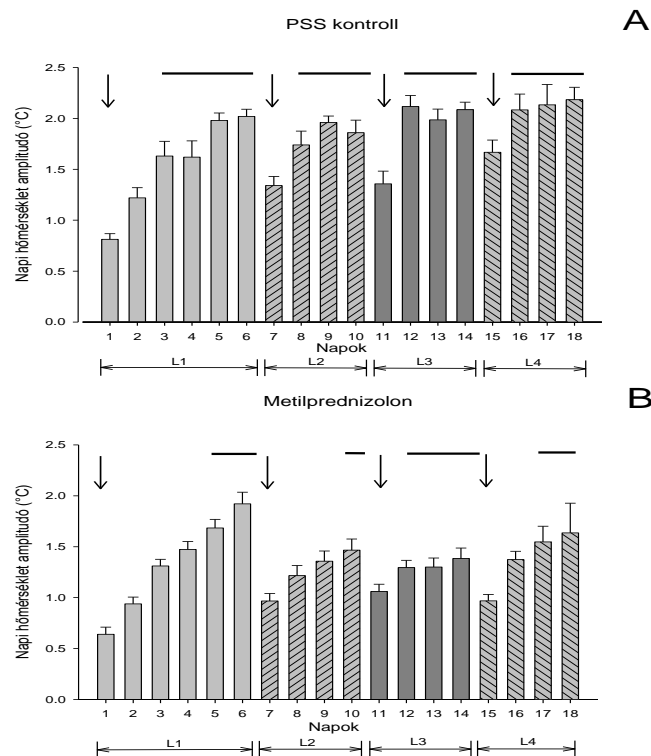
Eredmények

Amint azt a 2. 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). A melatoninnal kezelt egerek transzmitter implantációját követő 4. napon visszatért a normális napi hőmérséklet-ingadozás.



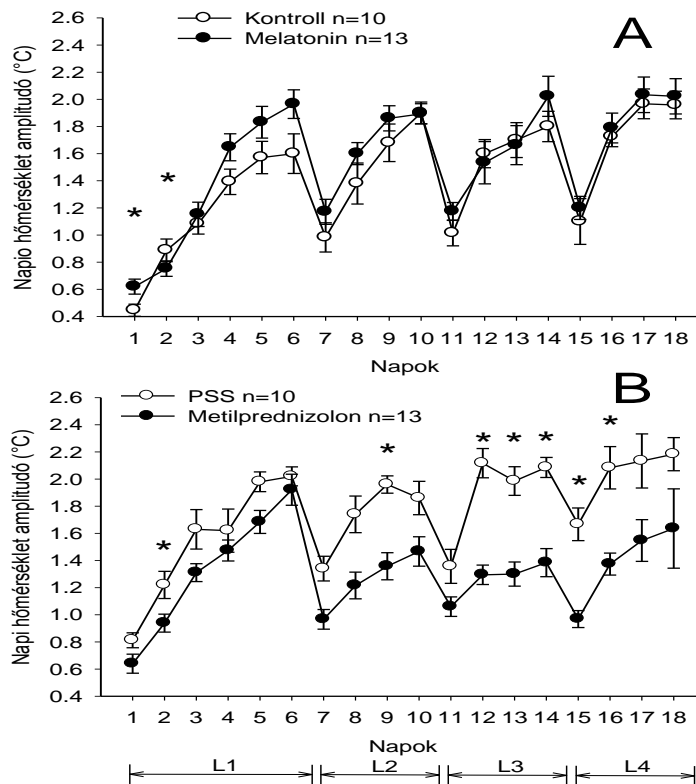
2. ábra. A testhőmérséklet átlagos változásai kontroll, tiszta csapvizet fogyasztó egerekben (A, n=10) és azokban, melyek vizébe melatonint kevertünk (B, n=13). A nyilak a laparotómiák napjait mutatják. Az oszlopok feletti vízszintes vonalak a hőmérsékleti amplitúdó stabilitását mutatják a poszt-laparotomiás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

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 (3/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 (3/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 (3. 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 2-es és 3-as 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).



3.ábra: A testhőmérséklet átlagos változásai kontroll, intraperitoneálisan fiziológiás 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-laparotómiás periódusban (L1-L4), melyet ANOVA plusz Scheffé post-hoc analízissel elemeztünk. (stabilitás, azaz $p > 0,05$)

A 4. 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).



4. 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 (fiziológias 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).

Éhezési heterotermia energetikája TRPV1-KO és vad típusú egerekben

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

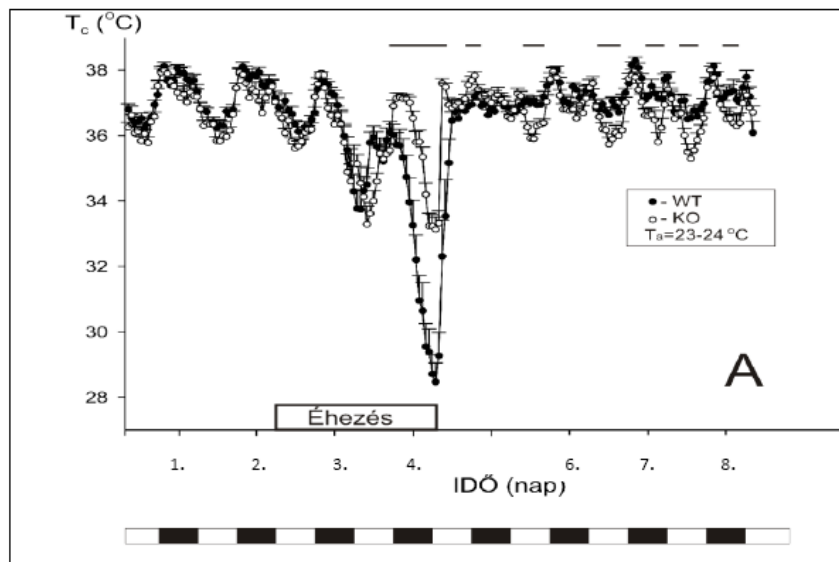
megszabott keretek közt folytak. Kísérleti állataink altatása és a biotranszmitterek implantációja a fentiekben meghatározott módon történt.

A biotranszmitterek implantációját követően legalább hét napig vártunk a normális cirkadián ritmicitás visszatéréig, 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. 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. A vad típusú, illetve TRPV1-KO egerek éheztetés és újratáplálás okozta hőmérsékleti és aktivitási változásainak összehasonlítására a kétmintás T-próbát alkalmaztuk.

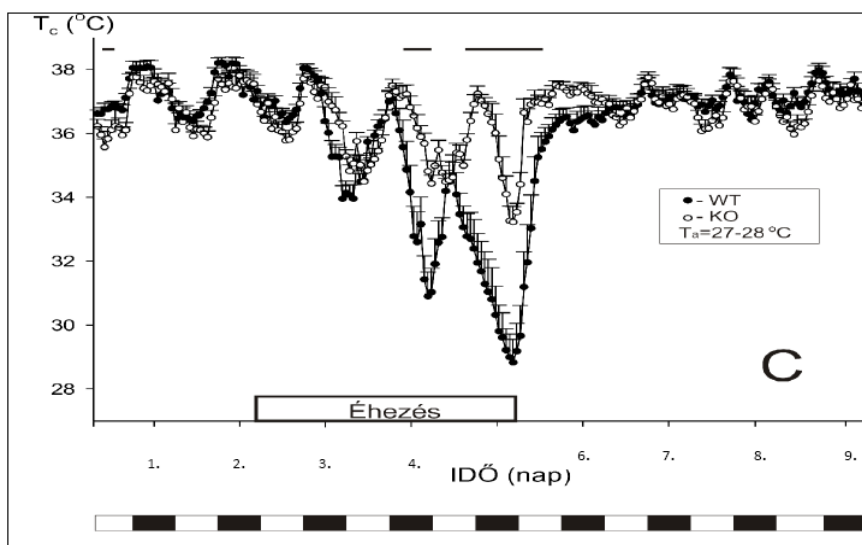
Eredmények

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 (5. és 6. ábra). 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. 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 (5. ábra). 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 (6. ábra). A harmadik nap során nemcsak a maghőmérséklet értékei különböztek szignifikánsan, hanem az aktivitás is: a TRPV1-KO egerek esetében ez kifejezetten magasabb volt (7. 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 (8. ábra). 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.

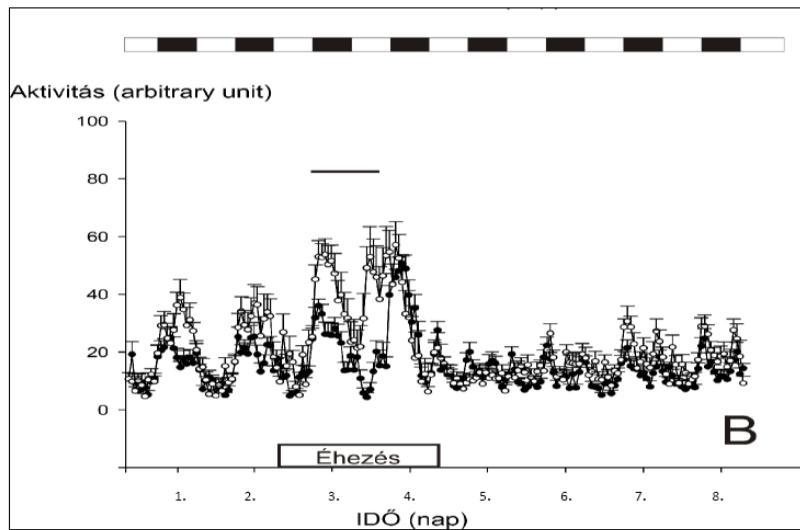
Az újraetetés teljesen megváltoztatta a maghőmérséklet és az aktivitás párhuzamos működését, mely mind az éheztetés előtt, mind pedig azt követően megfigyelhető volt. A táplálék visszaadását követően azonnal emelkedni kezdett a maghőmérséklet és normál értékeket ért el függetlenül az utolsó éheztetés reggelén mért aktuális maghőmérséklet értéktől. Ezzel szemben, mint azt a 7. és 8. ábrán láthatjuk, egyik egértípusban sem figyelhettünk meg hőmérséklet-emelkedést követő aktivitás-fokozódást. A hőmérséklet emelkedése rendkívül gyors volt, mintegy 30-40 perc (ld. 5. és 6. ábra), aminek hátterében az aktivitás-fokozódástól független hőtermelési mechanizmus valószínűsíthető.



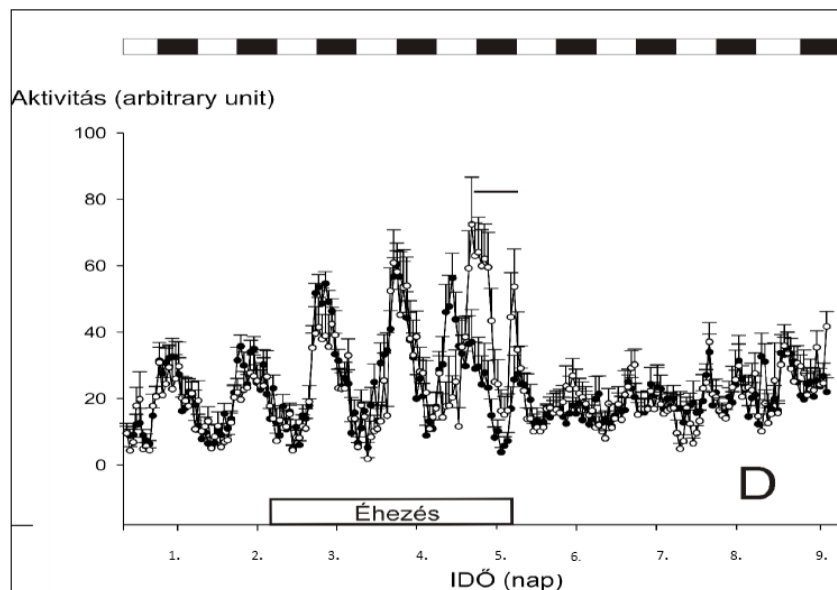
5. ábra: Az abdominális hőmérséklet változása vad típusú (vékony folytonos vonal) és TRPV1-KO (vastag folytonos vonal) egérben 2 napos éheztetés hatására. A környezeti hőmérséklet 28 °C volt, az átlagolás 15 perces.



6. ábra: Az abdominális hőmérséklet változásai vad típusú egérben az éheztetés 2., illetve 3. napján, valamint az újraetetését követően. A környezeti hőmérséklet 28 °C volt, az átlagolás 15 perces.



7. 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.



8. 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.

Humán vizsgálatok. Mag- és axilláris hőmérséklet alakulása ortopédiai nagyműtétek után

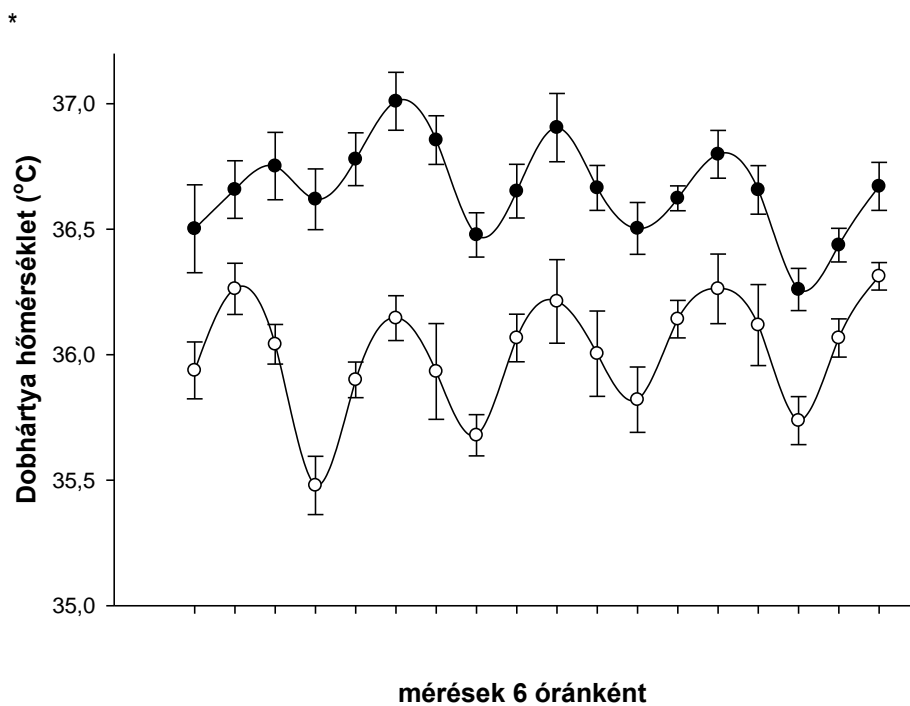
A Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara Etikai Bizottságának engedélyével ASA I és II csoportba tartozó, totál csípőprotézisre váró beteget vizsgáltunk megfelelő felvilágosítást és beleegyezést követően. A betegek a vizsgálathoz adott hozzájárulásukat bármikor visszavonhatták. A vizsgálati 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 (T_{tm}) és axilláris (T_{ax}) 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 (5). 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 dózisú 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 teshőmérsékletet 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-tesztel analizáltuk a két csoport átlagára vonatkozóan, azaz összehasonlítva a vizsgált és kontroll dobhártya, illetve axilláris értékeket.

Eredmények

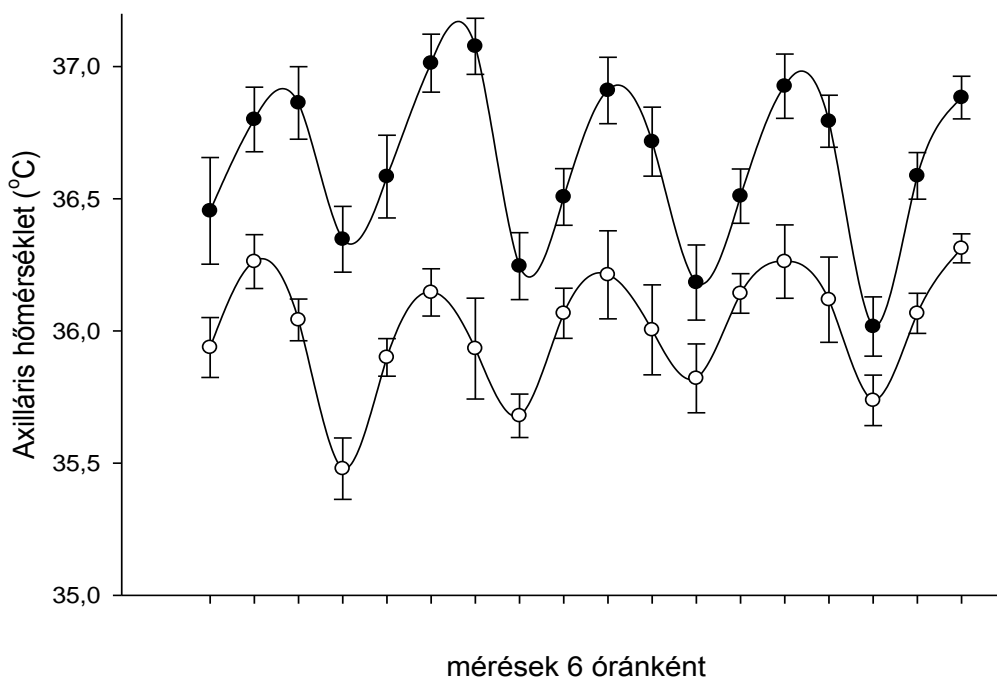
A dobhártya-hőmérséklet alakulásában látható emelkedés végig jellemezte az operált betegeket, míg a kontroll csoportban ez nem volt megfigyelhető. Ugyanakkor a cirkadián aktivitás megmaradt, de egy magasabb „set-point”-on, mint a kontroll betegek esetében (9. ábra). Az axilláris hőmérséklet azonnali csökkenése nem követte a dobhártya-hőmérséklet jóval kifejezettebb csökkenését (10. ábra), de a napi ingadozás a dobhártya-hőmérséklet hasonló értékeihez képest jelentősebb volt.

A beavatkozásokot 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. 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 betegeknél a mért (középvérték) folyamatos csökkenést mutatott mind a dobhártya, mind pedig az axilláris hőmérsékletek esetében. Az axilláris hőmérsékletekben 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-hőmérsékletet, valamint az ugyanezen napon 16:00-kor mért axilláris hőmérséklet esetét.



9. ábra. Maghőmérséklet (dobhártya) alakulása operált (●-●) és nem operált (○-○) betegeknél.



10. ábra. Axilláris hőmérsékletek alakulása operált (●-●) és nem operált (○-○) betegekben.

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 sebési 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. 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. 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. 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, valamint a nem normális alvásmintát mutató betegek mortalitása is magasabb az átlagnál. 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. 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. 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. 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. 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. 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.

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.

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. Kanizsai P, Iharos D, Szelényi Z: Effect of hypothermia on peripheral and central blood flow in anaesthetised rats Előadás, MAITT Kongresszus, Siófok, 2000
2. Kanizsai P, Garami A, Hummel Z, Szelényi Z: 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. Kanizsai P, Garami A, Hummel Z, Szelényi Z: Changes of daily rhythms under different stress situations (fasting, anaesthesia, laparotomy) Poszter, International IBRO Congress, Budapest, 2006

6. Szelényi Z, Kanizsai P, 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

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

1. Kanizsai P, Garai J, Vértes M: Opioid-oestradiol interaction in rat uterus Poszter, 1996, Biannual Meeting of the Federation of European Biochemical Societies, 1990, Budapest, Hungary

2. Kanizsai P, Szabó I: Presence of oestradiol binding sites on a leukemic cell line, K-562. Előadás a Tudományos Diákköri Konferencián, Pécs, 1991, 1. hely.

3. Kanizsai P, Szabó I: 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. Kanizsai P, Horvath AJ, Tekeres M: Treatment of pericardial effusion. Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 1994

5. Tekeres M, Safrankó A, Bogár L, Kanizsai P, Horváth JA: A sucralfat- és cimetidin-kezelés összehasonlítása a tartós lélegeztetés szövődményeinek megelőzésében Aneszteziológia és Intenzív Terápia – 1994:24; 79-85.

6. Horváth JA, 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. Kanizsai P, Szabo A, Tekeres M: 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. Kanizsai P, A. Szabo A, M. Tekeres M: 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 JA, 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. Kanizsai P: On the opioid-oestradiol interaction. Anaesthetic implications Presentation on the Registrar's Prize, Liverpool, 1998

11. Kanizsai P: 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
16. Kanizsai P: Újabb biomarkerek (copeptin, pro-ANP, adrenomedullin). Focus Medicinæ, 2011, in press

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 asszisztensnőknek, 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.