

Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék

**Az izoflurán narkózis szívfrekvencia-varianciára (HRV) kifejtett
hatása összehasonlítva injektábilis anesztetikumokkal**

Készítette: Szabó Zsuzsanna

Témavezető: Dr. Kóvágó Csaba, állatorvos
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék
Szent István Egyetem

Budapest

2010

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS	4
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	5
2.1. A szív működés élettana	5
2.1.1. Az ingerület keletkezése a szívizomsejtekben.....	5
2.1.2. Az ingerületvezetés befolyásolása	6
2.1.3. A szív egészének elektromos aktivitása; az EKG.....	7
2.2. A szívfrekvencia-variancia (heart rate variability, HRV).....	9
2.2.1. Eredete, jelentősége	9
2.2.2. A HRV klinikai alkalmazásai	13
2.3. Alkalmazott hatóanyag ismertetése	16
2.3.1. Az izoflurán	16
2.3.2. A ketamin.....	17
2.3.3. A xylazin.....	18
2.3.4. A ketamin-xylazin kombináció.....	19
2.3.5. A midazolam.....	19
2.3.6. A ketamin-midazolam kombináció.....	20
3. ANYAG ÉS MÓDSZER	21
3.1. Kísérleti állatok.....	21
3.2. A vizsgált hatóanyagok alkalmazási módja.....	21
3.3. Az EKG-felvétel menete.....	22
3.4. A HRV jel feldolgozása, kiértékelése.....	23
3.5. Statisztikai elemzés.....	23
4. EREDMÉNYEK	24
4.1. Idő alapú paraméterek.....	24
4.1.1. Szívfrekvencia	24
4.1.2. RR-átlagok	25
4.1.3. RR-intervallumok szórása.....	25
4.1.4. rMSSD	26
4.1.5. Trianguláris index	26
4.1.6. Poincaré plot	27

4.2.	Frekvencia alapú értékek	28
4.2.1.	LF/HF arány.....	28
4.2.2.	LF és HF tartomány teljesítménye.....	29
4.2.3.	Detrended Fluctuation Analysis (DFA).....	30
5.	MEGBESZÉLÉS	32
5.1.	Idő alapú paraméterek.....	32
5.2.	Frekvencia alapú értékek	33
5.3.	Összegzés.....	38
6.	ÖSSZEFOGLALÁS	39
7.	SUMMARY	40
8.	IRODALOMJEGYZÉK	41
9.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	43
10.	FÜGGELÉK	44

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AR	autoregresszív spektrum analízis
AV	<i>atrioventricularis</i> csomó
cAMP	ciklikus adenozin-monofoszfát
CHF	örökletes szívbetegség (congestive heart failure)
DFA	detrended fluctuation analysis
EKG	elektrokardiográfia
FFT	gyors Fourier transzformáció (fast Fourier transformation)
GABA	gamma-amino-vajsav
HF	a gyors Fourier transzformációval nyerhető magas frekvenciájú tartomány
HRV	szívfrekvencia variancia (heart rate variability)
HRVti	a HRV diagram hisztogramjának trianguláris index
LF	a gyors Fourier transzformációval nyerhető alacsony frekvenciájú tartomány
NMDA	N-metil-d-aszpartát
HFnu	magas frekvencia normalizált egységben (high frequency normalised unit)
LFnu	alacsony frekvencia normalizált egységben (low frequency normalised unit)
pNN50	az 50 msec-nál nagyobb mértékben eltérő szomszédos RR-távolságok százalékos aránya 24 órás időintervallumra nézve
rMSSD	az egymást követő RR-intervallumok különbsége négyzetei átlagának négyzetgyöke 24 órás intervallumra vetítve
SA	sinus-csomó (<i>sinoauricularis</i> csomó)
SD1	a Poincaré ploton a pontok alapvonaltól merőlegesen számított szórása
SD2	a Poincaré ploton a pontok alapvonallal párhuzamosan számított szórása
SDANN	5 perces időintervallumok átlagának 24 órára kivetített szórása
SDNN index	5 perces időintervallumok szórásának 24 órára kivetített átlaga
SDNN	a normál RR-intervallumok szórása 24 órás mérés alatt
TP	total power, az AR spektrum teljes teljesítménye
TSS	teljesítmény-sűrűség spektrum
ULF	a gyors Fourier transzformációval nyerhető ultra alacsony frekvenciájú tartomány
VLF	a gyors Fourier transzformációval nyerhető nagyon alacsony frekvenciájú tartomány

1. BEVEZETÉS

A diagnosztikában számos kiegészítő vizsgálat van, mely alkalmazható a szervezetben lezajló folyamatok megértésében, illetve segít a betegségek felismerésében. Ezek egyike az elektrokardiográfia, amely gyakorta használt módszer mind orvosi, mind állatorvosi gyakorlatban.

A szív működése közben összehúzódások sorozatán megy keresztül. Elektromos inger hatására akciós potenciál keletkezik, miközben a membrán polarizációja megváltozik oly módon, hogy negatív töltésűvé válik a külső oldal a belsőhöz képest. Az elektromos inger a szívben a sinus-csomóban (SA) keletkezik, mely ingerületvezető rendszeren keresztül jut el a szívműködéshez, így kiváltva azok összehúzódást. Az elektrokardiográfia (EKG) azon alapszik, hogy a szívben keletkezett elektromos potenciálok a test felszínén is kimutathatók, onnan elvezethetők. Az EKG-görbe számos információt nyújt, melyek közé tartozik többek között a mi általunk vizsgált szívfrekvencia-variabilitás (Heart Rate, Variability, HRV) is, melynek matematikai analízise során származtatott értékeket kapunk.

A HRV az RR-intervallumok nem lineáris, fraktáldinamika szerinti időbeli változásáról ad információt. Ez a változás különböző ingerek hatására következik be, ezáltal a szív alkalmazkodó képességéről nyújt információt.

Fiziológiai körülmények között „rendezett rendezetlenség” figyelhető meg az értékek elemzésekor, mely ha túlzottan periodikussá vagy kiszámítható válik, az mindig gyanút kelt, hogy a szervezetben valamilyen fiziológiástól eltérő állapot áll fenn. Segítségével előre lehet jelezni a szívinfarctus utáni túlélés valószínűségét és hosszát, valamint információt nyújt a következőkben: diabeteses vesebetegségben, veleszületett szívrendellenességben, magas vérnyomás során, valamint major depresszióban szenvedő pácienseknél. Nyomonkövethető továbbá az anesztézia mélysége, mely az altatás monitorozásában nyújthat nagy segítséget.

Kísérleteink célja az volt, hogy megvizsgáljuk az izoflurán hatását a HRV értékekre, illetve azok összefüggését az életkorral. Az eredményeket összehasonlítsuk a korábban mért ketamin-xylazin, ketamin-midazolam mérés során kapottakkal.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A szív működés élettana

A szív a keringés motorja, mely működését az ingerületképző- és ingerületvezető sejtek, továbbá a munkaizomrostok biztosítják. Ingerképző helyei a sinus-csomó (*sinoauricularis* csomó) és az *atrioventricularis* csomó (AV). Fiziológiásan *nomotop* ingerképzés jön létre, mely a SA csomóban keletkezik és továbbvezetődik az AV csomón keresztül a Tawara- szárok segítségével a munkaizomrostokig, így azok összehúzódását váltja ki. *Heterotop* ingerképzésről beszélünk akkor, ha a szív más részeiből indul ki az inger, így például az AV csomóból, az ingerületvezető rendszerből, esetleg a kamraizomzat egy adott pontjából, és az vezetődik tovább, ez ektópiás ritmushoz vagy aritmiához vezet. Ez a jelenség kóros állapotok eredményeként alakulhat ki, mely rontja a szív teljesítményét, ezáltal a szervezet normál vérellátásában okozhat gondot. Emellett a szívben impulzus-vezetési zavarok is kialakulhatnak, ebben az esetben az impulzus-vezetés változik meg (például visszatérő /re-entry/ ritmus esetében), és hosszantartó aritmia alakulhat ki (1).

Az SA csomóban található pacemaker sejtek nyugalmi potenciálja nagyon alacsony, membránjuk az ionok számára átjárható, folyamatosan depolarizációba mennek át -60 mV-nál, így spontán ingerképzésre képesek. A His-köteg, Tawara-szárok és a Purkinje-rostok gyors ingerületterjedést tesznek lehetővé, ezáltal a kamrák és pitvarok szinkronizált működését valósítják meg. Ezt a szinkronitást az AV csomó befolyásolja oly módon, hogy késlelteti az átvezetést, így a pitvari összehúzódást kis eltolódással követi a kamrai összehúzódás. A munkaizomrostok *gap junctionokkal* kapcsolódva *syntitiumot* alkotnak, ennek köszönhetően a sejtről-sejtre történő ingerületvezetés gyorsan, késedelem nélkül folyik. A rostokban kialakuló akciós potenciálok hosszú platófázissal rendelkeznek, amely megakadályozza az idő előtti újabb összehúzódást. A platófázis hosszabb az *endocardiumhoz* közeli sejtekben, míg a *pericardiumhoz* közeli rostok rövidebb platóval bírnak. Ennek jelentősége az ingerületvezetésben, illetve az EKG kialakításában van (1).

2.1.1. Az ingerület keletkezése a szívizomsejtekben

Nyugalmi helyzetben a szívizomsejt belseje és külseje között feszültségkülönbség áll fenn, körülbelül -90 mV nyugalmi potenciállal rendelkeznek. Inger hatására ez a feszültségkülönbség csökken, a sejtmembrán külső oldala negatív töltésűvé válik a belsőhöz képest. Ha eléri a küszöbpotenciált, azaz a -50 mV-ot, akkor a membrán permeabilitása

erőteljesen megváltozik, és a feszültségfüggő gyors nátriumcsatornák kinyílása, így a nátrium-ionok hirtelen beáramlása révén megindul a sejt depolarizációja, mely hatására a membránpotenciál 0 mV fölé emelkedik. Ez az akciós potenciál 0. fázisa.

A gyors nátriumcsatornák +25 mV feszültség körül inaktiválódnak, megindul a repolarizáció: a rövid időre megnyíló kloridcsatornák klorid-ion bevándorlást, a korai káliumcsatornák kinyílása kálium-ion kivándorlást hoznak létre. Ez az akciós potenciál 1. fázisa, azaz túllövés vagy overshoot.

A 2. vagy másnéven platófázis során megnyílnak a lassú kálciumcsatornák, melyek a kálcium-ionok bevándorlását teszik lehetővé, illetve működésbe lépnek a feszültségfüggő káliumcsatornák is, melyek a kálium-ionok lassú kiáramlását eredményezik. Ebben a szakaszban a feszültségkülönbség 0 mV felé közelít.

A 3. fázisban történik a repolarizáció, amikor a lassan inaktiválódó késői káliumcsatornák nyílnak meg, mely nagymértékű kálium kiáramlást eredményez. Ezzel egyidőben a feszültségfüggő kálciumcsatornák inaktiválódnak.

A 4. fázis vagy utóhiperpolarizáció annak köszönhető, hogy a késői káliumcsatornák csak akkor inaktiválódnak teljes mértékig, amikor a nyugalmi potenciálnál is nagyobb feszültségkülönbséget hoznak létre.

A folyamat során újraingerelhetőség szempontjából három szakasz különböztethető meg. Az abszolút refrakter szakaszban (küszöbpotenciáltól platófázisig) erős inger hatására sem jön létre a sejtben újabb akciós potenciál. A relatív refrakter periódusban (0mV-tól küszöbpotenciálig) viszont erős ingerrel már indukálható új akciós potenciál. Ez a két szakasz gondoskodik arról, hogy az inger megfelelő irányban vezetődjön tovább, illetve megelőzi a re-entry jelenség kialakulását. A harmadik a szupernormális fázis (küszöbpotenciál és nyugalmi potenciál közti szakasz), melyben már igen kis külső stimulus is elég, hogy a sejtben újabb depolarizáció indulhasson meg. Ezzel létrejöhet a re-entry jelenség, melyben az idő előtti újabb kontrakció pitvar- illetve kamrafibrillációhoz vezethet (1).

2.1.2. Az ingerületvezetés befolyásolása

A szív ingerületvezetését a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer is befolyásolja, így hatással vannak a szívfrekvenciára. A szimpatikus idegrendszer a β -adrenerg receptoron keresztül fejt ki stimuláló hatását, melynek következményeként nő a szívfrekvencia. Mechanizmusa során G-protein mediált cAMP szint növekedés idézi elő a fokozott kálcium-ion beáramlást. Az ingerületvezetésre pozitív *chronotrop* (percenkénti összehúzódások száma

nő), pozitív *dromotrop* (ingerületvezetés sebessége nő), pozitív *bathmotrop* (ingerlékenység fokozott), és pozitív *inotrop* (összehúzódás ereje nő) hatású.

A paraszimpatikus hatás a n. vaguson keresztül érvényesül oly módon, hogy acetil-kolin felszabadulását idézi elő, mely a muszkarinos acetil-kolin receptorokhoz kötődve csökkenti a cAMP szintet. A szívfrekvencia csökken, az átvezetési idő nő, továbbá negatív *chrono-*, *dromo-*, *bathmo-*, és *inotrop* hatással rendelkezik. A vagus-hatás nélkül (deinnervált szív) a *sinus*-csomó pacemaker frekvenciája magasabb, mint a normál nyugalmi szívritmus, mivel alapesetben a szív paraszimpatikus tónus alatt áll (1).

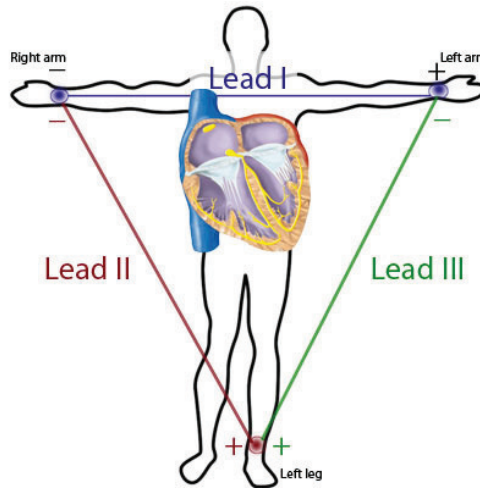
A sejtek anyagcsere állapota és az ionok aránya, mennyisége is befolyásolja a szív ingerületvezetését. Így az alacsony oxigén koncentráció *heterotop* ingerképzést és folyamatos depolarizációt válthat ki. *Hyperkalaemia* kamrafibrillációt idézhet elő, míg *hypokalaemia* során nő a membránellenállás, csökken az ingerlékenység és a vezetőképesség. *Hypocalcaemia* a szívizom összehúzódásának csökkenéséhez és az ingerlékenység növekedéséhez vezet. *Hyponatraemiában* a relatív kalcium többletnek van jelentősége, mely az összehúzódás mértékét növeli. Az extracelluláris magnézium-ion szint emelkedése bénítja a munkaizomrostok működését (1).

2.1.3. A szív egészségének elektromos aktivitása; az EKG

A szívizomsejtek elektromos aktivitása együttesen a testfelületen is mérhető potenciálingadozást hoz létre, mely EKG-készülék segítségével detektálható. A mérés során Einthoven-féle háromszöget alkotva helyezük fel az elektróda párokat a szív köré. Az elektródák közötti feszültségkülönbség dipólus vektorral jellemezhető, melynek iránya, nagysága és polaritása van. A vektor a negatív sejt felszín felől a pozitív irányba mutat. Megállapodás szerint az oszcilloszkópon történő megjelenítéskor a depolarizációs hullám csúcsa pozitív-, a repolarizációs hullámé pedig negatív irányba mutat. Izoelektromos vonal jelzi a nyugalmi potenciált és a plató fázist, mert olyankor nem mérhető potenciálkülönbség.

Többféle elvezetést alkalmaznak a szív elektromos tevékenységének mérésére, melyek közül a leggyakrabban használt az Einthoven-féle. Ez bipoláris elvezetés, tehát mindig két pont között méri a feszültség változását, melynek három változata van (1. ábra):

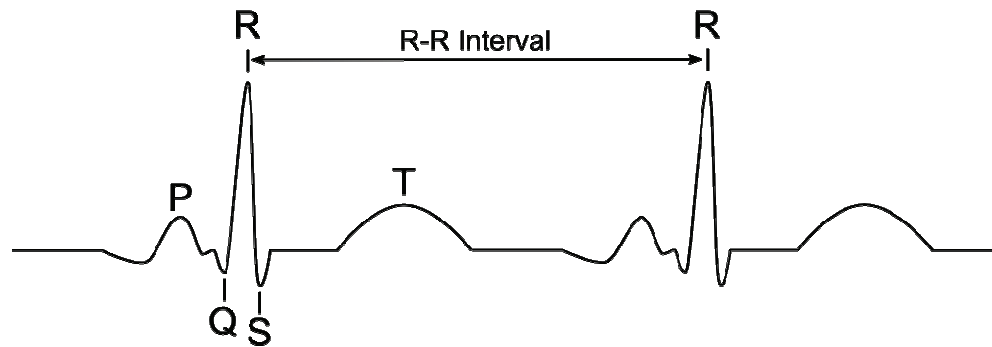
- 1) Einthoven I. elvezetés: jobb elülső láb negatív pólus, bal elülső láb pozitív pólus
- 2) Einthoven II. elvezetés: jobb elülső láb negatív pólus, bal hátulsó láb pozitív pólus
- 3) Einthoven III. elvezetés: bal elülső láb negatív pólus, bal hátulsó láb pozitív pólus



1. ábra: Einthoven féle EKG elvezetések

(forrás: <http://www.medicine.mcgill.ca/physio/vlab/cardio/setup.htm>)

Az EKG görbét a pitvarok és kamrák izomzatának együttes elektromos tevékenysége adja, melyen a szív működés adott pillanataira jellemző hullámok, szakaszok figyelhetők meg (2. ábra) (1).



2. ábra: az EKG hullám részei

(forrás: <http://eleceng.dit.ie/tburke/biomed/assignment1.html>)

A P-szakasz a pitvari depolarizációt mutatja, amplitúdójának és időtartalmának növekedése a pitvarok térfogat-növekedésével függ össze. A PQ-szakasz a pitvar-kamrai átvezetési időt jelzi, melynek ideje alatt az ingerület eljut az AV csomóból a kamrák bazális részében kezdődő His-kötegig. Ez idő alatt következik be a pitvarok lassú repolarizációja is, mely nem okoz a görbén kitérést a kis feszültségkülönbség miatt, így izoelektromos vonalként mutatkozik. A pitvar gyors repolarizációja a QRS-komplexummal esik egybe, mely elfedi a pitvari repolarizációs hullámot a nagy elektromos aktivitású kamrai depolarizáció miatt. A Q-hullám negatív kitérésként jelentkezik, és a kamrai depolarizáció első fázisát reprezentálja, mely során a kamrai *septum* középső és csúcsi részének aktiválódása következik be. A kamrai depolarizáció második szakaszát a R-hullám jellemzi, mely pozitív irányban tér ki. Ekkor az

ingerület a Purkinje-rostok *subendocardialis* végágaitól az *epicardium* felé halad. Az S-hullám megjelenését a *septum* és a kamrák bazális részének aktiválódása idézi elő, mely a Q-hullámhoz hasonlóan negatív irányban rajzolódik ki. A bal kamra megnagyobbodása és/vagy a kamrákon belüli ingerületvezetési idő növekedése következtében a QRS-komplexum amplitúdója és ideje megnövekedhet. Az ST-szakasz a kamra lassú repolarizációjának felel meg, melyet izoelektromos vonal jelez. A kamrai gyors repolarizáció pedig a T-hullámban mutatkozik. Végül a szív elektromos nyugalmi fázisa, a TP-szakasz következik (2).

Vizsgálataink során számunkra az R-hullámnak volt jelentősége, mely a kamraizomzat fő tömegének a depolarizációját képezi le és így ez adja a legmagasabb csúcsot II-es elvezetés esetén.

2.2. A szívfrekvencia-variancia (heart rate variability, HRV)

2.2.1. Eredete, jelentősége

Klasszikus értelemben a biológiai rendszerek a homeosztázis fenntartása érdekében önmagukat oly módon szabályozzák, hogy minél kisebb legyen a variabilitás, így egyfajta élettani állandóságot teremtenek. Valójában viszont a szervezet, illetve szervrendszerek egészséges működése közben komplex fluktuáció figyelhető meg, még nyugalmi állapotban is. Ez a szív tevékenysége során is tanulmányozható, ami nemlineáris, fraktális jelleget mutat. Az elmúlt időszakban jöttek rá arra, hogy a hosszabb időintervallum alatt rögzített EKG-hullámok elemzése révén több információhoz juthatunk, mint például az általános állapot, a vegetatív idegrendszer egyensúlya, vagy épp az életkor tekintetében (3).

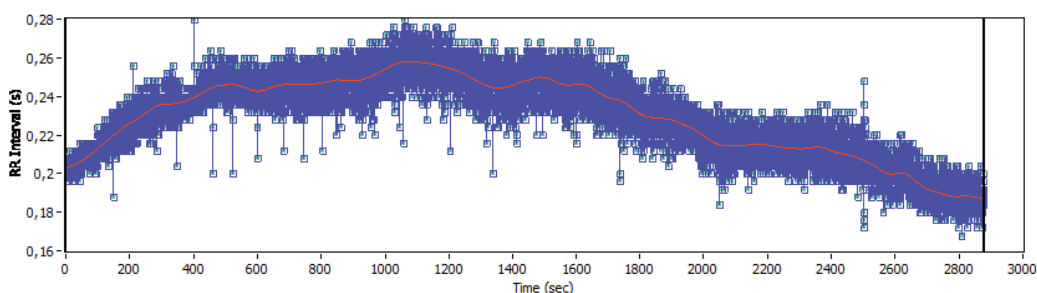
A fraktálok olyan „önhasonló” geometriai alakzatok, melyek alegységei és al-alegységei felnagyítva szerkezetüket tekintve hasonlítanak az egész alakzatra. A természetben gyakran fellelhetőek ilyen fraktálszerkezetek, mint például a tengerpartok rajzolatai, a fa elágazó ágai, a vérér-, illetve tracheobronchiális elágazódások, továbbá a HIS-Purkinje rendszer és a szívizomnyalábok szerteágazása. A fraktálok nemcsak geometriai formákban lelhetőek fel, hanem időbeli folyamatokban is (3).

A szív működés fraktál jellemzője, hogy nincs egy konkrét időskálája, az időtengelyen nézve több önhasonló alegységre és al-alegységre bontható, amelyeken belül a szívfrekvencia szabálytalanul ingadozik. Ha a fraktálszerkezet megszűnik, túlzottan rendezetté vagy éppen túlságosan véletlenszerűvé válik, akkor az valamilyen a szervezetben fennálló rendellenességre utal. Multifraktális természete abban mutatkozik, hogy a jel különböző

nagyságrendekben vizsgálva eltérő tulajdonságokkal rendelkeznek, így több fraktálkitevő írja le. Ez segíti a szív alkalmazkodását a külső-belső hatásokhoz olyan módon, hogy többféle mechanizmus révén tud reagálni a különböző ingerekre. Bizonyos szívbetegségekben a szív elveszíti multifraktális jellegét, ezáltal alkalmazkodó képessége is csökken, mely életet veszélyeztető állapotot hozhat létre. Ilyen esetekben van létjogosultsága a diagnosztikában és prognosztikában olyan analíziseknek, mint a DFA (detrended fluctuation analysis) (3).

A DFA egy nem lineáris folyamatok vizsgálatára alkalmas algoritmus, mely az adatok átszámításával olyan lineáris összefüggést eredményez, amely egy log-log diagramon ábrázolható és értelmezhető. A diagram két részre osztható, mivel a kapott egyenesben egy töréspont található (tehát nem szigorúan lineáris), meredeksége az α fraktálkitevő. Az α_1 fraktálkitevő írja le az egyenes első felét, mely rövidtávon jellemzi a szív működést, míg az egyenes további része az α_2 fraktálkitevővel jellemezhető, és a szív működés hosszútávú összefüggéseit ábrázolja (3).

A szív neurovegetatív aktivitásának és autonóm működésének leképezésére használatos módszer a szívfrekvencia-variancia. A szív alkalmazkodóképességét jellemzi oly módon, hogy az RR-távolságokat ábrázolja az idő függvényében koordináta-rendszerben, így megfigyelhető azok változása révén, hogy a szív hogyan reagál a környezet megváltozott terheire. Tehát a HRV az RR-intervallumok nem lineáris, fraktáldinamika szerinti időbeli változásáról ad információt. A koordináta-rendszerben az x-tengely az időt másodpercben, az y-tengely pedig az RR-távolságokat ábrázolja szintén másodperc egységben (3. ábra). Az RR-intervallumra hatással van a szimpatikus és paraszimpatikus rendszer, a termoreguláció, a vérben keringő hormonok, a táplálkozás, a stressz, és végül a cirkadián ritmus (4).



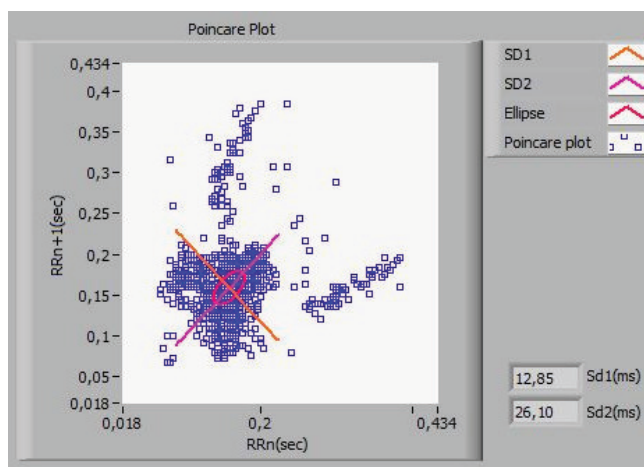
3. ábra: HRV diagram

A szívfrekvencia-variancia vizsgálata során a módszereket két csoportba oszthatjuk. Az egyik az idő alapú, a másik a frekvencia alapú analízisek.

Idő alapú paramétereket kapunk az RR-intervallumok hosszának elemzéséből, illetve az egymást követő intervallumok közötti különbségek feldolgozásából (5). Az első csoport közé tartozik az átlagos pulzusszám, a pulzusszám szórása, az RR-intervallumok átlagos hossza, az SDNN (a normál RR-intervallumok szórása 24 órás mérés alatt), az SDANN (5 perces időintervallumok átlagának 24 órára kivetített szórása), az SDNN index (5 perces időintervallumok szórásának 24 órára kivetített átlaga), és végül a hisztogram (az egyes RR távolságok gyakoriságának eloszlása a mintában). Az utóbbiból számolható ki a trianguláris index, amely az összes RR-intervallum és a leggyakoribb kategóriába eső RR-intervallum számának a hányadosával egyenlő, ez jellemzi a hisztogram x és y tengely szerinti kiterjedését (6).

A második csoporthoz sorolható a pNN50 (az 50 msec-nál nagyobb mértékben eltérő szomszédos RR-távolságok százalékos aránya 24 órás időintervallumra nézve), illetve az rMSSD (az egymást követő RR-távolságok négyzetre emelt és átlagolt különbségeinek négyzetgyöke) (6).

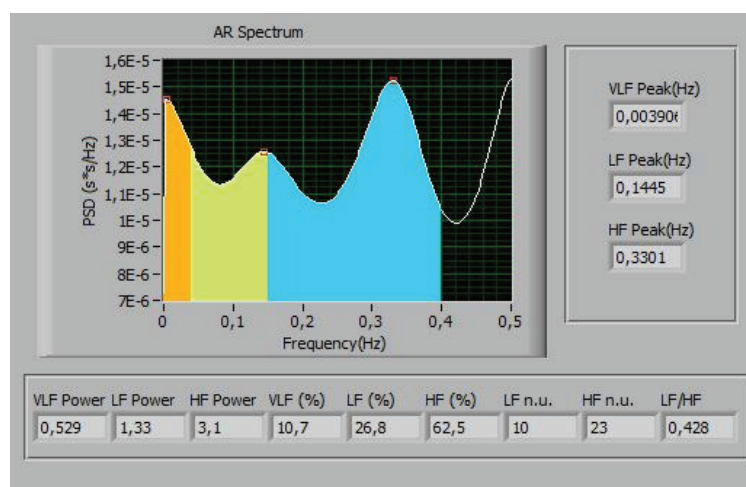
Átmenetet képez a Poincaré-plot analízis, mely egy nemlineáris, a jel fraktális természetét elemző módszer. Diagramjában minden pont két egymást követő RR-intervallum hosszából keletkezik, ahol az aktuális RR-távolság mértékét az x-tengely, míg a rákövetkező RR-távolság nagyságát az y-tengely adja meg. Így olyan ponthalmaz keletkezik, ami a két koordináta-tengelyre 45°-os szöget bezáró alapvonal körül csoportosul. A pontok halmaza SD1- és SD2-értékekkel jellemezhető. Az első az alapvonaltól merőlegesen számított, míg az utóbbi attól párhuzamosan számított szórás. Az SD1 a rövidtávú, az SD2 a hosszútávú változékonyságot mutatja (4. ábra) (4, 6).



4. ábra: Poincaré-plot, SD1 és SD2 szórásértékekkel

A **frekvencia alapú** paramétereket a normális sinusütések közötti távolságok változékonyságának teljesítmény-sűrűség spektrum analízise során kapjuk. Az időben változó jelet felbontjuk frekvenciakomponensekre, melyek segítségével meghatározhatók az egyes rendszerek hatásai a szív működés egészére. Ezen komponensek szétválasztása gyors Fourier transzformációval (fast Fourier transformation, FFT) történik. A Fourier transzformáció egy időben változó jelet felépítő sinus-hullám összetevőinek frekvenciáját és amplitúdóját határozza meg oly módon, hogy az egész jelet átfedő szegmensekre bontja, melyeket külön elemez és értékeit átlagolja. Az eredmények ábrázolásával kapjuk meg a teljesítmény-sűrűség spektrumot (TSS), ahol a koordináta-rendszer x-tengelye a frekvenciát, y-tengelye az amplitúdót szemlélteti (4). Ez a módszer érzékeny a kiugró értékekre, ezért csak rövid szakaszok (max. 15 perc) elemzéséhez használják, hiszen minél hosszabb a jel, annál valószínűbb a kiugró értékek megjelenése. Így az FFT csak rövidtávú HRV jel elemzésére alkalmas, míg a hosszabb időtartalmú vizsgálatokhoz az autoregresszív spektrum analízis (AR) használatos. Az AR hasonlóan az FFT-hez felbontja a jelet frekvenciatartományokra, de kevésbé érzékeny a szabálytalan vagy a mérési hibákból eredő jelekre, mely a szűrő és simító algoritmusoknak köszönhető (7).

A frekvencia alapján 4 tartományt különböztetünk meg: a nagy frekvenciájú tartomány (high frequency, HF) 0,15-0,4 Hz, az alacsony frekvenciájú (low frequency, LF) 0,04-0,15 Hz, a nagyon alacsony frekvenciájú (very low frequency, VLF) 0,0033-0,04 Hz, az ultra alacsony frekvenciájú (ultra low frequency, ULF) pedig 0,0000115-5-0,0033 Hz között található (5, 6). Egy kiválasztott frekvenciatartomány összesített teljesítménye megadható a grafikon által oly módon, hogy az adott frekvenciatartományhoz tartozó görbe alatti területet számítjuk ki (5. ábra) (4).



5. ábra: AR teljesítmény-sűrűség spektrum diagram.

VLF: narancssárga, LF: zöld, HF tartomány: kék

A HF komponens leginkább a paraszimpatikus tónust tükrözi, atropin hatására a HF csúcsok eltűnnek (7). A légzésfrekvencia és a légzési térfogat is befolyásolja a nagy frekvenciájú tartományt a n. vagus ingerlése révén, így a nagyobb légzésfrekvencia megnöveli a HF értéket. (5).

Az LF tartomány a lassú, periodikus változások hatására érzékeny (7). Ezt a frekvenciatartományt a paraszimpatikus és szimpatikus hatás egyaránt befolyásolja, így β -adrenerg blokkolók és az antimuszkarin szerek is csökkentik az LF görbe alatti terület nagyságát (5,7).

A VLF és ULF tartományok feltételezhetően a hőszabályozási, perifériás *vasomotor*, és a *renin-angiotensin* rendszerek változásaival vannak összefüggésben. Az ULF jelentősége a 24 órás vizsgálatok során lép fel, mert a cirkadián ritmussal hozható összefüggésbe. Egyes kísérletek alapján az LF, HF és VLF tartományt is neurogén eredetűnek állapították meg, ugyanis szív transzplantáltak, agyhalottak és *anencephalicus* magzatok eseteiben ezen görbék szinte teljesen eltűnnek (8).

A szívfrekvencia változékonyságának teljes spektruma az összteljesítménnyel (total power, TP) jellemezhető. A vegetatív idegrendszer aktivitásának, illetve pillanatnyi állapotának megítélésében téves következtetésre jutnánk, ha önmagában csak a HF vagy az LF teljesítményt vennénk alapul. Az LF/HF hányados használatos a vegetatív idegrendszer egyensúlyának meghatározására, mely érték növekedése relatív szimpatikus túlsúlyt jelez, mely például *vasodilatátorok* vagy mentális stressz hatására alakulhat ki (5) Ez a hányados abban az esetben is megnő, ha az adott stresszor az össz-varianciát lecsökkenti (9). Viszont nagyban függ a válasz a beavatkozás típusától, így előfordulhat, hogy nem lesz jelentős növekedés az LF/HF hányadosban bizonyos β -adrenerg stimulus során.(5)

Az idő- és frekvencia alapú mutatók között összefüggések figyelhetőek meg, így a HF az rMSSD és a pNN50 értékekkel, az LF az SDNN index-szel és VLF eredményekkel, míg az ULF az SDNN-nel és SDANN-nel áll korrelációs viszonyban (5), továbbá kapcsolat áll fenn a TP és HRVti, illetve a TP és SDNN között (7).

2.2.2. A HRV klinikai alkalmazásai

A HRV analízis megfelelő módszerek bizonyul a különböző betegségek diagnosztikájában, prognózisának felállításában, mégis kevésbé alkalmazott eljárás. Ez annak köszönhető, hogy bár számos irodalmi adat bizonyítja létjogosultságát, mégis számos megválaszolatlan kérdés áll továbbra is fenn. A módszer lehetőséget nyújt a vagus-hatás szívritmusra gyakorolt hatásának kiértékelésére non-invazív módon (4). A szív működés

élettani fraktál szerkezete megváltozik a kor előrehaladtával, illetve betegségek hatására. Idősebb egyedekben az α fraktálkivevő meredeksége változik meg, mely valószínűleg a korral járó csökkent válaszkészségből adódik. Ennek következtében fogékonyabb lesz a szervezet a betegségekre és sérülésekre (3).

A magzati fejlődés során nő a HRV, mely fiatal korban is magas szinten marad azokban az egyedekben, akiknél a paraszimpatikus tónus uralkodóbb. Középkortól fokozatosan csökken az SDNN, VLF, LF és a HF érték, ezzel párhuzamosan csökken a szív alkalmazkodóképessége a környezet változásaihoz. (5)

A HRV beszűkülését lehet megfigyelni számos kardiológiai betegségben, mint például akut *myocardialis infarctus* (10, 11), szívtranszplantációt követő pangásos szívelégtelenségben (12), mitrális regurgitációban és prolapszusban (13), aorta billentyű betegségeiben (14), *cardiomyopathiakban* (15), *hypertoniában*(16). Nem kardiológiai betegségek közül ide sorolható az *uraemia* (17), major depresszió (18), és végül a jelentős mértékű agykárosodás is (19).

Akut *myocardialis infarctuson* átesett betegnél a HF/LF arány megváltozik; a HF érték csökken, míg az LF érték növekszik azáltal, hogy a vegetatív idegrendszer szimpatikus irányba tolódik el. Ennek hatására megnő a *ventricularis* fibrilláció esélye, ami összefüggésbe hozható az ún. „hirtelen halál” jelenségével. Az *infarctus* után az elhalálozás esélye nagyobb, ha az SDNN 50 msec alá csökkent, illetve ha csökkent a HRV, TSS, ULF és VLF érték. (5, 11, 12)

Myocardialis ischaemia során viszont nem változik az LF/HF aránya, miközben mindkét (LF, HF) érték a fiziológiás felére csökken.(5, 10)

Prognosztikai és terápiás céllal alkalmazhatóak β -adrenerg blokkolók *myocardialis infarctus* után. Terápiás céllal hosszabb távon az autonóm egyensúlyt a paraszimpatikus tónus felé billenti, illetve csökkentik a fibrilláció kialakulásának esélyét. Ennek hatására a teljesítmény-sűrűség spektrum értéke emelkedik, és a frekvencia-eloszlás a magas frekvencia tartomány felé tolódik el (5).

Az örökletes szívbetegség (congestive heart failure, CHF) súlyosságának foka korrelál a HRV beszűkülésének mértékével, ezáltal a mortalitás becslésére is alkalmas annak meghatározása. A II. és III. fokú CHF esetén csökkent TP mellett az LF komponens relatív emelkedése figyelhető meg, míg IV. fokú elégtelenségben már drasztikus TP szint csökkenés, és minimális értéket mutató HF érték mérhető. (5, 15)

Szívtranszplantáció során a denervált szív elveszti automáciáját, így csökken a HRV-ja és teljesítmény-sűrűség spektruma is. Az LF és HF komponensek megjelenése a szív reinnervációját jelzik. (5, 11)

Vérvesztésben a *hypovolaemia* mértékéről is nyújthat információt a HRV elemzés. Vérvesztésget követően kialakulhat *bradycardia* és *tachycardia* is. *Bradycardia* kialakulása esetében az LF és HF is növekedett a súlyos vérvesztés következtében, majd a *shock* fázisában ezen értékek csökkentek, mialatt a szívfrekvencia emelkedett. *Tachycardiában* a HF fokozatosan megszűnt, miközben az LF először emelkedett, majd *shockban* csökkenni kezdett (20).

Az autonóm *neuropathia* során a relatív szimpatikotónia következtében elmarad a szívfrekvencia és a vérnyomás fiziológiás, éjszakai csökkenése (21). HRV mérés alkalmazásával már a hagyományos tesztek megelőzően kimutatható a *neuropathia* jelenléte (22).

A cukorbetegséggel együtt járó autonóm *neuropathia* is az LF és HF érték csökkenéséhez vezet, mely már a klinikum megjelenése előtt kimutatható. A csökkenés mértéke itt is korrelál a betegség súlyosságával (5, 22).

Testedzéssel megnövelhető a HRV mértéke, fokozható a paraszimpatikus tónus, illetve csökkenthető a szívfrekvencia, mellyel együtt csökkenthető a kamrai fibrilláció előfordulásának esélye (5).

A szívfrekvencia-variancia vizsgálata hasznos lehet a műtéti beavatkozások alkalmával, mely segíthet az alvás mélységének és a vegetatív idegrendszer állapotának monitorozásában. Általánosságban megfigyelhető, hogy az altatás mélyülésével csökken a HRV, mely az altatószer *formatio reticularisra* kifejtett depresszív hatásának tudható be, mivel ilyenkor a közvetlen szívhatást nem tudja ellensúlyozni a központi idegrendszer. A HRV csökkenése mellett megfigyelhetők még a kognitív funkciók, a tudat és az orientáció elvesztése (5, 9). HRV analízissel bizonyos hatóanyagok hatásmechanizmusát is igazolhatjuk, mint a barbiturátok *vagolyticus* hatását és a sufentanil *vagotonicus* hatását (5).

A szívfrekvencia-variancia a *neuraxialis* anesztézia (spinális, epidurális) fokának a becslésére is felhasználható. Kismértékű blokád fennállásakor a *nervi accelerantes* működése még nem gátolt, az LF/HF hányadosban növekedés tapasztalható. Amikor a gátlás továbbterjed, akkor az alacsony frekvenciájú és a magas frekvenciájú tartomány értékei is csökkenést mutatnak, ezáltal érzékeltetve a szimpatikus és paraszimpatikus idegrendszer kölcsönös egymásra hatását (5).

2.3. Alkalmazott hatóanyag ismertetése

2.3.1. Az izoflurán

Az izoflurán az inhalációs anesztetikumok közé tartozik, így a légzés útján, a tüdőből és a vérkeringés közvetítésével jut el a különböző szervekhez, szövetekhez. Hatását főleg az agyszövetre fejtik ki azáltal, hogy a szinapszisokban, illetve a kis átmérőjű *axonok* végződéseiben a *neuronok* közötti ingerület-átvitelt befolyásolja, gátolja (23). A megfelelő parciális nyomás révén alakul ki a kívánt hatás, mely függ a szöveti koncentrációtól, a vérellátottságtól és a gyógyszeraffinitástól. Minél nagyobb a belélegzett szer koncentrációja, annál nagyobb az alveoláris parciális nyomása, s gyorsabb az anesztézia indukciója (24). Az inhalációs anesztézia jól kézben tartható, a szer koncentrációjának változtatásával a narkózis mélysége közvetlenül szabályozható (23). Az anesztézia mélysége az anesztetikum központi idegrendszeri koncentrációjától függ, mely egyensúlyban van a tüdőt elhagyó artériás vér koncentrációjával (25).

Az inhalációs anesztézia folyamata három fázisra bontható. Az első az indukció vagy bevezetési fázis, amikor az alveoláris tér és a szövetek között koncentráció-grádiens áll fenn. Második a fenntartási fázis, mely során nem tapasztalható koncentráció-különbség a két tér között. Végül az ébredési fázis során újra koncentráció-grádiens lép fel a tüdőn át való elimináció következtében (24).

Az izoflurán az enflurán szerkezeti izomerje (23, 24), toxikus hatása nem ismert. A bevezetés és az ébredés a csekély zsírolékonyságnak köszönhetően gyors. Bevezetésre 4tf%-os, míg az anesztézia fenntartására 1,5-2%-os koncentrációban alkalmazható (24). Vér/gáz eloszlási együtthatója minden egyéb, gyakran alkalmazott inhalációs anesztetikum közül a legkisebb, ezáltal gyorsan közelít az inspiratorikus keverék koncentrációjához. A kis vér/gáz eloszlási együtthatónak köszönhetően az izoflurán eliminációja ugyancsak gyors, de függ az altatás időtartamától (23).

A szívizomzat összehúzó erejét gyengíti, de a cardiac output mégsem változik jelentősen, mert a *tachycardia* ezt ellensúlyozza (24). Perctérfogatot nem vagy alig befolyásolja, csökkenti az artériás nyomást és a perifériás ellenállást. Vérnyomáscsökkenés a közvetlen értágulaton alapul, míg más inhalációs anesztetikumok esetében a szívizomra kifejtett negatív *inotrop* hatás eredményeként alakul ki (23). Coronariabetegeknél kontraindikált az izoflurán használata, mert az anginás rohamok gyakoribbakká válhatnak (25). Katekolaminokkal szemben kevésbé teszi érzékennyé a szívet, mint a halotán (24, 25).

A halotánál kifejezettebb légzésdepressziót idéz elő, a légutakat viszont kevésbé tágítja. A 3-4tf%-nál nagyobb koncentrációban használt izoflurán légzésleállást vagy erős köhögést válthat ki (23).

Elernyeszti a harántcsíkolt izmokat, mely részben centrális hatáson, részben a *neuromuscularis junction*-on keresztül jön létre. Fokozza a depolarizáló és a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását is (25).

Eddigi vizsgálatok alapján csak 0,2%-ban metabolizálódik, így a vesére és májra sincs toxikus hatással, továbbá nem teratogén, mutagén, karcinogén. (23)

2.3.2. *A ketamin*

A ketamin injektábilis általános érzéstelenítő szer, mely a disszociatív anesztetikumok közé tartozik. Az agy különböző részeinek serkentése és gátlása révén aszinkroniát alakít ki a központi idegrendszerben, innen a „disszociatív” elnevezése. A ketamin aril-cikloalkilamin szerkezetű vegyület; készítményekben hidroklorid sóját használják, mely a testfolyadékokban zsíroldékonyvá válik, így könnyen átjut a placentán és a vér-agy gáton. Zsíroldékonyága miatt az anesztézia rövid, hiszen gyors megoszlás és lebomlás jellemzi. Elsődleges megoszlását, mely a jó vérellátottsággal rendelkező szervekben történik, redisztribúció követi. Lebomlásának fő helye a máj, melyet nem károsít. Hatásának alapja az agy és a gerincvelő N-metil-d-aszpartát (NMDA) receptorain történő antagonizmus. Felületes szedációt alakít ki (23), miközben kikapcsolja a tudatot és a fájdalomérzést (leginkább a szomatikust), illetve az izomtónus fokozásával katalépsziás állapotot idézhet elő. A kataléptikus hatás és az ébredési pszichés zavarok kivédése érdekében gyakran kombinációban alkalmazzák. Intravénásan adagolva a szem belső nyomását fokozza (26).

A ketamin a keringési rendszer egyensúlyát nem befolyásolja számottevően. A szimpatikus idegrendszer izgatása révén növeli a lökettérfogatot, a szívfrekvenciát és a vérnyomást. A dózis növelésével viszont megszűnhet ez a serkentés, vagy akár gátlásba is átfordulhat, melynek köszönhetően kardioderpresszív hatásról számoltak be nyúlnál, patkánynál és főemlősöknél is. *In vitro* negatív *chronotrop* és *inotrop* hatással bírhat, de *in vivo* a direkt negatív *inotrop* hatást a szimpatikus idegrendszer serkentése és a vagus tónus csökkentése révén felülírja. A vérzés kiváltotta *vasoconstrictiót* és a baroreceptor reflexet csökkenti (27). Aritmiát nem okoz, sőt antiaritmiás hatásáról is számoltak már be (23).

Terápiás dózisban nem okoz légzésdepressziót, de gyors beadása esetén kialakulhat ez a hatás, és akár *apnoe* is bekövetkezhet (28). Gátolja a hisztamin és acetil-kolin bronchusszűkítő hatását (23), de a légúti védekező-mechanizmusok megtartottak.

Alkalmazása során *hypersalivatio* előfordulhat, illetve dózistól függően csökkenti a testhőmérsékletet patkányokban és kecskében (27).

A ketamin a tudatvesztés állapotában TSS csökkenést okoz, miközben az LF tartományt növeli, ami a szimpatikus tónus fokozott állapotát jelzi (9).

2.3.3. *A xylazin*

A xylazin trankvilláns altató-nyugtatószer, mely kémiaiilag a tiazolok közé tartozik. Hatását a preszinaptikus α_2 -receptorokon keresztül fejti ki különböző mechanizmusok révén (26), mint például a cAMP-szint csökkentése, a kalciumcsatornák csökkent, míg a káliumcsatornák megnövekedett vezetőképessége által. Ezek hatására a katekolaminok felszabadulása csökken, gátlódik (23).

A xylazin szedatív, hipnotikus, anxiolitikus, analgetikus, vérnyomáscsökkentő és centrális izomrelaxáns hatással rendelkezik (24, 26). Rosszindulatú, heves mérsékletű állatokban a szedatív hatás csak nagyobb dózis adásakor érvényesül (24), míg egyáltalán nem rendelkezik ilyen hatással lóban és szamárban (24, 29). Kábító-fájdalomcsillapító adásával kombinálva *neuroleptanalgesiát* alakít ki (23).

A *vasomotor* központ gátlásával *bradycardiat* és *hypotensiot* idéz elő, melynek hatására a nyálkahártya sápadttá, esetleg cianotikussá válhat. Ez annak köszönhető, hogy a szer kis mértékben az α_1 -receptorokon is kifejti hatását (29) A vérnyomás változása függ a beadás módjától, illetve az állat fajától (27). Aritmogén hatás is megfigyelhető a szer használata során, mely a szív katekolamin iránti érzékenységének növelése révén jön létre. A szív ingerületképző és -vezető rendszerét direkt módon gátolja, illetve pozitív hatással van a paraszimpatikus rostok acetil-kolin kibocsátására.

A légzőközpontok direkt gátlása révén enyhén depresszív hatással bír a légzésfrekvenciára és a légzési perctérfogatra (29).

A testhőmérsékletet is csökkenti oly módon, hogy aktiválja a *hypothalamicus* α_2 -receptorokat, emellett csökkenti az izomtónust, illetve az anyagcsere intenzitását is negatívan befolyásolja.(27, 29)

Valószínűleg a szer szimpatikus hatásának tudható be, hogy csökken a vér hematokrit szintje és a *haemoglobin* koncentrációja oly módon, hogy a vörösvérsejtek a lépben gyűlnek össze. Kompenzációként a vér felhígul az extravasculáris térből való folyadékáramlás eredményeként, így fenntartva a lökettérfogatot (29).

Hányingert, hányást vált ki a kemoszenzitív trigger-zóna ingerlésével (26).

A xylazin hatása felfüggeszthető megfelelő antidótum (atipamezol vagy yohimbin) adásával (23).

2.3.4. A ketamin-xylazin kombináció

A ketamin-xylazin kombináció tökéletes szedációt, analgéziát és izomrelaxációt hoz létre, hosszabb hatástartammal rendelkezik, illetve gyorsabb elalvást eredményez azáltal, hogy egymás hatásait potenciórozzák (27).

A két hatóanyag együttesen a vérben pH csökkenést okozhat a légzésdepresszió (légzésfrekvencia csökken), és következményes *hypoxaemia* és *hypercapnia* miatt. A gázcserét a ketamin hatása tovább rontja, mivel a tüdő vérellátását csökkenti az erek ellenállásának növelésével. Az altatás elején csökken, majd visszaáll alapértékre a vér oxigén-szaturációja. (30).

A kombináció a szívfrekvenciát egerekben és patkányokban csökkenti vagy nem befolyásolja (27). A ketamin lassítja a szív ingerületvezetését a nátrium-ionok áramlásának gátlásával, melynek köszönhetően a P-hullám hosszabb lefutású lesz, megnyúlik a QT-intervallum, csökken a pitvari és kamrai ingerületvezetés sebessége is. Fiatalabb állatokban a csökkenés nagyobb mértékű (18). Macskában, nyúlban, juhban és patkányban megfigyelték a kombináció alkalmazása során a szívfrekvencia 30%-ra történő, míg az artériás vérnyomás 75%-ra történő visszaesését az ébrenléthez képest (31).

Súlyos *hypotensiot* okozhat intraperitoneálisan applikálva a szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkentésével, továbbá patkányokban a testhőmérsékletet is csökkenti (27,30).

2.3.5. A midazolam

A midazolam egy ultrarövid hatású szedatohipnotikum, mely az imidazo-benzodiazepinek csoportjába tartozik. Hatását a harántcsíktolt izmokban és a központi idegrendszer specifikus helyein fejt ki (23, 26) oly módon, hogy a GABA által közvetített hatást támogatja azáltal, hogy növeli a gátló GABA-erg neurotranszmissziót. A szinapszisban felgyülemlő GABA hatására a klorid-ionok a célneuronba áramlanak, hyperpolarizációt alakítanak ki, így a sejt tovább nem ingerelhető.

A midazolam anxiolitikus, szedatív, spasmolitikus és antikonvulzív hatással rendelkezik, míg klinikai dózisban analgetikus hatása nincs. A hatástartamot növeli és az eliminációt csökkenti a plazmában a fehérjékhez történő erős kötődése (23).

Altatásban perifériás értágulatot, az artériás középnyomás és a szisztémás perifériás ellenállás csökkenését észlelték. Intravénás és perorális alkalmazás során is *hypotensiót* és

következményes *tachycardiát* eredményezett, de egészséges egyedekben a keringésre kifejtett hatása minimálisnak bizonyult (32). A perifériás értágulat miatt relatív *hypovolaemia* alakul ki, ami mérsékelt szívfrekvencia emelkedést (23) és fokozott szívizom kontrakciót idéz elő (9). Az agy és a szívizom vérellátását, illetve oxigén fogyasztását csekély mértékben változtatja meg; légzésdepressziót okoz, mely az alkalmazott dózis mértékétől függ.

A midazolam hatása gyorsan alakul ki, de hamar el is múlik (23).

2.3.6. A ketamin-midazolam kombináció

A ketamin káros mellékhatásai (kardiovasculáris stimuláció, pszichotikus hatás) jelentős mértékben csökkenthetőek benzodiazepin kombinációban. A keverékben gyakran diazepamot használnak, amelynek használata a hosszú felezési idő, illetve a farmakológiailag aktív metabolitok keletkezése miatt problémás lehet. Ezzel ellentétben a midazolam rövid felezési idejű, és lebomlása során nem jellemző az aktív (hepatotoxikus) metabolitok kialakulása (33)

A midazolam jelentősen mérsékli a ketamin adásakor tapasztalható izgalmi tüneteket, hallucinációkat (23). A ketamin-midazolam előnye a ketamin-diazepam kombinációval szemben, hogy a midazolam vízoldékonysága miatt könnyebben kezelhető, a ketaminnal közös fecskendőbe szívható (26).

Egy tanulmány során azt vizsgálták, hogy milyen hatással van a ketamin és a midazolam a HRV-re indukciós dózisban, spontán légzés mellett. Az eredmények azt mutatták, hogy mindkét hatóanyag csökkenti a TP-t és minden frekvenciatartomány teljesítményét, bár vegetatív idegrendszeri hatásuk ellentétes. A teljesítményt normalizált egységben (normalised unit, nu) vizsgálva (az adott frekvenciatartomány teljesítményének és a teljes teljesítménynek a hányadosa) ketaminos indukció esetén a LFnu növekedett, a HFnu pedig csökkent. Ezzel szemben a LFnu csökkent és a HFnu nőtt a midazolam indukció során (9).

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

3.1. Kísérleti állatok

Kísérleteinket BALB-C törzsbe tartozó, egészséges hím és nem vemhes nőstény egereken végeztük. Az állatokat 2 csoportba osztottuk. Az egyik csoport nyolc hónapos egerekből, míg a másik csoport négy hetes egerekből állt, melyeket izofluránnal altattunk. Ezen állatok eredményei kerültek összehasonlításra egy korábbi kísérlet adataival (Veres A. Mercédesz). Röviden, az előző kísérletben két egy éves és két tizennégy napos egyedeket tartalmazó csoport került vizsgálat alá, az állatok altatása abban az esetben ketamin-xylazin és ketamin-midazolam kombinációs készítménnyel történt. Mindkét kísérletben az egerek elhelyezése I. típusú makrolon dobozokban, ivaronként ötös csoportokban, Lignocell alomanyagon (Charles River Laboratories International, Inc., Wilmington, MA, USA) a Gyógyszertani és Méregtani Tanszék állatházában valósult meg 22 ± 3 °C-on, 50-70 % relatív páratartalom mellett. Megvilágításként mesterséges fény került alkalmazásra, 12 órás világos és 12 órás sötét ciklusban. Az állatok mindkét kísérlet ideje alatt laboratóriumi egér- és patkánytápot (VRF1, Charles River Laboratories International, Inc., Wilmington, MA, USA), valamint ivóvíz minőségű csapvizet fogyasztottak ad libidum. A ketamin-midazolam és ketamin-xylazin altatásban végzett vizsgálatok idején a tizennégy napos, hím ivarú egerek átlag testtömege 12g, (szórás 0,58g) a nő ivarúaké pedig 11g (szórás 0,85g) volt, míg az egy éves hímek 38g (szórás 6,8g), a nőstények 32g átlag testtömeggel (szórás 3,9g) rendelkeztek. Az izoflurános altatás során a nyolc hónapos egerek átlag testtömege 34,58g volt 1,58g szórásértékkel, a négy hetes egerek esetében pedig 28,27g volt az átlag testtömeg 1,49g-os szórással.

A kísérletsorozatot a 1155/06/Föv/2005 számú állatkísérleti engedély alapján végeztük.

3.2. A vizsgált hatóanyagok alkalmazási módja

Az EKG felvételt minden esetben az egerek klinikai altatásos állapotában vettük fel. Az izofluránnal altatott egerek indukciója 5%-kal történt, melyet a fenntartó 2,5%-os dózissal a nyolc hónapos egerek esetében 2-3 perc elteltével csökkentettük, míg a négy hetes egereknél ez csak 1-2 perc múlva következett be. Az altatás során az altatórendszer félig nyitott légzőkörrel működött, melyben az izoflurán/oxigén gázelegy adagolás 500 ml/perc áramlási sebességgel történt. A párologtató típusa Ohmeda Isotec 3, a felhasznált gáz CP-Isofluran (CP-pharma), az oxigén pedig egészségügyi minőségű, azaz orvosi gáz, melyet a Messer

Hungarogáz Kft. (Budapest, Magyarország) gyárt. Az indukció ideje alatt standard kisállat-maszkot alkalmaztunk, melyet az állatok EKG-mérőpadra történő helyezése után kicseréltünk 20 ml-es fecskendőből kialakított maszkra. Az állatok testhőmérsékletének állandó szinten tartásához 100 W-os Imetec (IMETEC Electrogeräte GmbH, Nordrhein-Westfalen, Németország) párnákat használtunk.

A ketamin-xylozin kombináció használatakor 100 mg/ttkg ketamin és 10 mg/ttkg xylozin dózist használtunk, míg a ketamin-midazolam kombinációnál 100 mg/ttkg ketamin és 5 mg/ttkg midazolam volt a megfelelő mennyiség. A pontos adagolás érdekében a narkotikumokat salsol oldattal hígítottuk. A kiválasztott egér testtömegét laboratóriumi mérlegen (Sartorius PT 2100, Sartorius AG., Göttingen, Németország) lemértük egy tizedesjegy pontossággal, majd *intraperitonealisan* beadtuk az ennek alapján kiszámított mennyiségű altató oldatot, a szakma szabályainak megfelelően. A teljes narkózis általában 2-3 percen belül bekövetkezett, amit az izmok ernyedtségének és a fájdalomra adott válaszreakció elmaradásának vizsgálatával ellenőriztünk. Az állatokat altatás alatt folyamatos megfigyelés alatt tartottuk. Ellenőriztük a légzés frekvenciáját és jellegét, és albínók lévén, az állatok bőrének színét.

3.3. Az EKG-felvétel menete

Az elaltatott egeret, mely fájdalomra már nem reagált, az egyedileg elkészített mérőpadra helyeztük, hason-fekvő helyzetben. Az állat lábai és a mérőelektróda közé megfelelő mennyiségű elektródagélt (Electrode Electrolyte, Beckman Instruments, Schiller Park, IL, USA) juttatunk, majd a lábakat gumiszalaggal rögzítettük. Az Einthoven II bipoláris elvezetést használtuk, mely alkalmazásával az egér jobb mellső és bal hátsó végtagja lett az elektródához rögzítve.

A vizsgálatok alkalmával nyolc-csatornás EKG-jel erősítő-kiíró (Dynograph Recorder R612; SensorMedics, Milano, Olaszország) műszert alkalmaztunk. Az állatból érkező nyers EKG-jel egy 9855 típusú kapcsolókészülékbe (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA) futott be. A készülék maximális érzékenysége 0,5 μ V, frekvencia-átvivő képessége 0-200Hz-ig terjed. Az erősített analóg EKG-jelet egy analóg-digitális (A/D) konverter (USB Daq 6009; National Instruments, Austin, TX, USA) segítségével alakítottuk digitális, a számítógép által feldolgozható jellé.

Az EKG-felvétel adatrögzítését a megfelelő tisztaságú jel megjelenésekor indítottuk. Az izoflurános mérés alkalmával az egerek átlagosan 40 percig voltak altatott állapotban, az

indukciós időt is beleértve, melyből 30 perces időszak lett a számítógépen rögzítve. Az injektabilis narkotikumoknál egy-egy mérési intervallum átlagosan 45 percig tartott.

3.4. A HRV jel feldolgozása, kiértékelése

HRV Analysis Startup Kit (National Instruments, Austin, TX, USA) számítógépes program segítségével történtek az egyedek digitalizált EKG-jeleinek monitorozása, rögzítése, a feldolgozási lépések és az elemzés. Első lépés az eljárás standardizálása volt, melyet a ketamin-xylozin kombinációs altatás mérési eredményeinek értékelésével kaptunk. Ezzel lett összevetve a ketamin-midazolamos kombináció mérési eredményei, melyben láthatóak voltak a HRV módosulásai. Végül az izoflurános méréseink eredményeit ezekhez viszonyítottuk.

Automata szűrő segítségével történt a háttér-, és izomzaj kiszűrése. Vizuálisan is áttekintettük a felvételt, hogy az esetlegesen bennmaradó műtermékek, ektópiás ütések és aritmiás kilengéseket eltávolítsuk.

A kapott jelet idő és frekvencia alapú elemzéseknek vetettük alá. Az idő alapúak a következők: az átlagos RR-távolság (s), az RR-távolságok szórása (s), az átlagos szívfrekvencia (1/perc), a szívfrekvencia szórása (1/perc), az rMSSD (ms), a jel hisztogramja és a Poincaré-plot. A frekvencia alapú elemzésekhez az „autoregresszív spektrum analízis” (AR) tartozik.

A Poincaré plot értékelésekor a kapott pontok alapvonalától számított két szórásértékének (SD1 és SD2) a változását vizsgáltuk. A hisztogram során a trianguláris index változását, a kiugró csúcsok számát és a hisztogram szélességét elemeztük. Az autoregresszív spektrum analízis keretében értékeltük a HF, az LF, illetve a VLF tartományok teljesítményét és az LF/HF hányadost.

3.5. Statisztikai elemzés

Student-féle t-próbával elemeztük a kapott eredményeket annak megállapítása érdekében, hogy a különböző csoportok átlagértékei statisztikailag különböznek-e egymástól. Az elemzés elvégzéséhez az R programot alkalmaztuk $p=0,05$ szignifikancia szint beállítással. A csoportok közötti összehasonlítások a következők szerint történtek:

- azonosan kezelt, különböző korcsoportok között
- eltérően kezelt, azonos korcsoportok között

4. EREDMÉNYEK

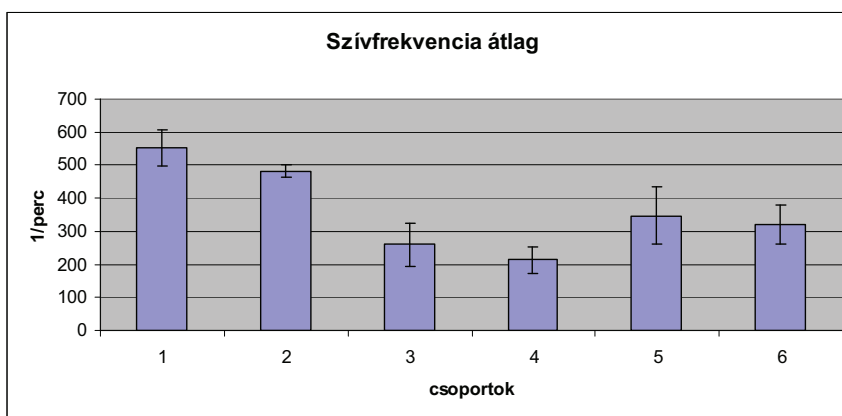
Az eredményeket az egy csoporton belül kapott értékek átlagolásával kaptuk, meghatározva az értékek csoporton belüli szórását is, számértékeket a Függelék 1-3. táblázata tartalmazza. A diagramon szereplő csoportbeosztás a következőket jelenti:

- „1.”: „idős”, 8 hónapos egerek átlagos értéke, izoflurán altatásban
- „2.”: „fiatal”, 4 hetes egerek átlagos értéke, izoflurán altatásban
- „3.”: „idős”, 1 éves egerek átlagos értéke, ketamin-xylazin altatásban
- „4.”: „fiatal”, 2 hetes egerek átlagos értéke, ketamin-xylazin altatásban
- „5.”: „idős”, 1 éves egerek átlagos értéke, ketamin-midazolam altatásban
- „6.”: „fiatal”, 2 hetes egerek átlagos értéke, ketamin-midazolam altatásban

4.1. Idő alapú paraméterek

4.1.1. Szívfrekvencia

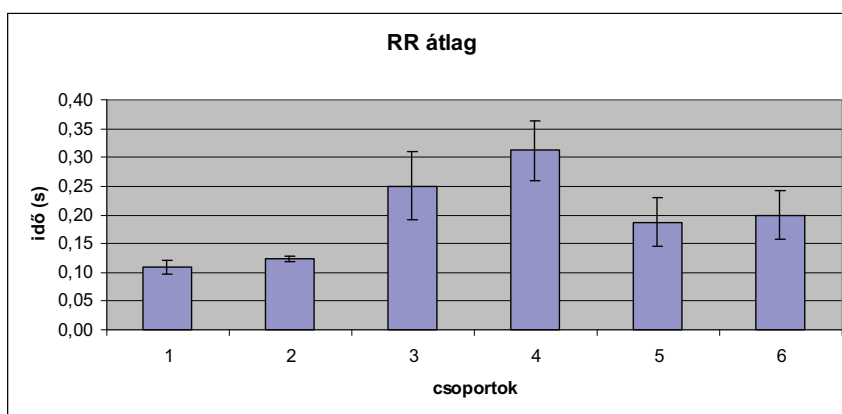
A szívfrekvencia vizsgálata a következő eredményeket hozta: az azonos kombinációval altatott csoportok között szignifikáns különbséget nem találtunk. Az izoflurán altatás szolgáltatja a legmagasabb értékeket, míg a legalacsonyabbakat a ketamin-xylazin altatás idézte elő. A fiatal állatok csoportjainak összehasonlításakor szignifikáns különbség mutatkozott az eltérő kezelések hatására, mégpedig az izofluránnal kezelt állatok értékei kimagaslóan magasak voltak ($p=1,6 \cdot 10^{-10}$), de az injektábilis narkotikumok között is szignifikáns eltérés jelentkezett ($p=7,3 \cdot 10^{-5}$). Az idősebb csoportokat összevetve az injektábilis altatószerrel kezelt csoportokban nem mutatkozott jelentős különbség, de az izoflurán altatásban mért adatok itt is kimagaslóaknak bizonyultak (1:3 $p=2 \cdot 10^{-10}$; 1:5 $p=1,5 \cdot 10^{-6}$) (6. ábra).



6.ábra: Szívfrekvencia átlagértékei csoportonként ábrázolva

4.1.2. RR-átlagok

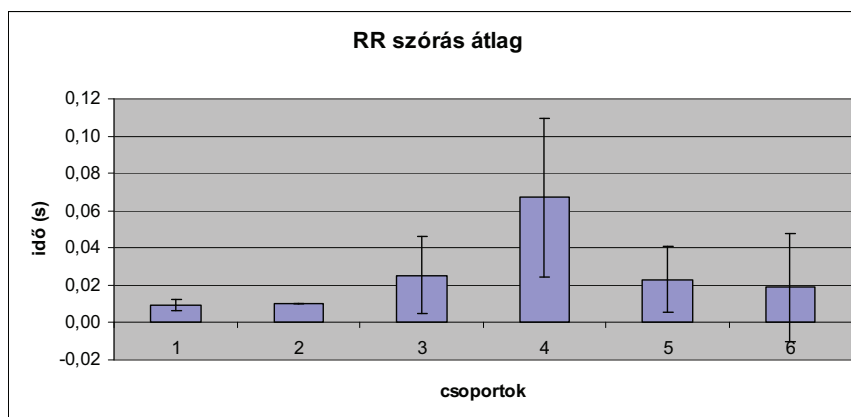
Az RR átlagok tekintetében az azonos gyógyszer-kombinációval altatott csoportok között nem mutatkozott szignifikáns különbség. Legmagasabb értéket a ketamin-xylozin kombináció, a legkisebb értéket pedig az izoflurános altatás eredményezte. A fiatal korcsoportú egerek között a különböző narkotikumok használata szignifikáns különbséget idézett elő, mégpedig legalacsonyabb átlagot a 2. csoport, közepes értéket a 6. csoport ($p=3*10^{-3}$), míg legkiemelkedőbb eredményt a 4. csoport produkált ($p=2,4*10^{-7}$). Idősebb állatokban csak az izoflurán mutatott jelentős eltérést az injektábilis altatókhoz képest. Érdekes, hogy a fiatal és idős állatok átlagos értékei közel azonosak mind az izofluránnál, mind a ketamin-midazolam kombinációnál (7. ábra).



7. ábra: RR átlagértékek csoportonként ábrázolva

4.1.3. RR-intervallumok szórása

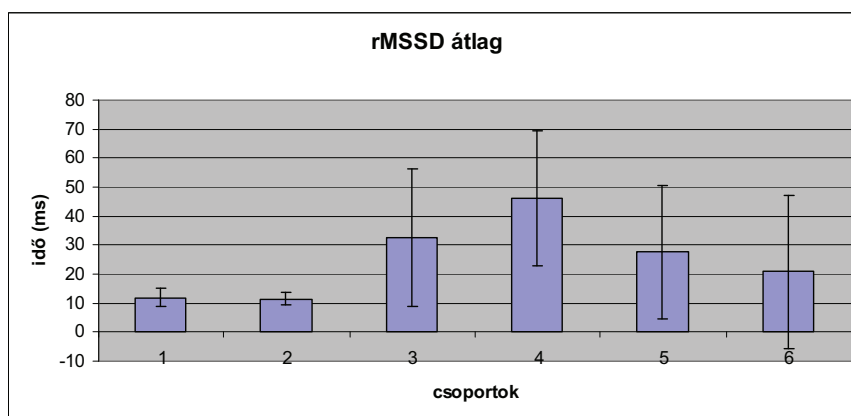
A varianciát kifejező RR-intervallumok szórásának vizsgálatkor szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk az azonos kombinációval kezelt csoportok között. A két hetes, ketamin-xylozin kombinációval (4. csoport) altatott egerek eredménye kiugró volt a többihez képest, bár az értékhez tartozó szórás is a legnagyobb a kezelési csoportok tekintetében. Az előzőhöz hasonlóan az izoflurán, illetve a ketamin-midazolam értékek közel azonosak a fiatal és idős egyedek csoportjában, de a fiatal korcsoportok esetén az izoflurán altatás szignifikánsan alacsonyabb szórásértéket eredményezett mint a ketamin-xylozin narkózis ($p=7,4*10^{-3}$) (8. ábra).



8. ábra: RR szórás átlagértékei csoportonként ábrázolva

4.1.4. *rMSSD*

Az egymást követő RR-intervallumok közti átlagos különbséget jellemző *rMSSD* értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget az azonos narkotikumokkal altatott csoportok között, illetve a különböző altatási módokban az idős állatok csoportjai között. A fiatal egereknél viszont szignifikáns különbség tapasztalható a ketamin-xylozin kombináció és az izoflurán alkalmazás között ($p=5,7 \cdot 10^{-11}$). Legmagasabb érték a ketamin-xylozin kombináció használatakor volt mérhető, míg az izoflurán esetén figyelhető meg a legalacsonyabb mérési eredmény. Az izoflurán altatás során közel azonos értéket kaptunk a két korcsoport között, mely már az előző két diagram értékelése során is tapasztalható volt. Ez a későbbi eredményekben is gyakran megfigyelhető (9. ábra).

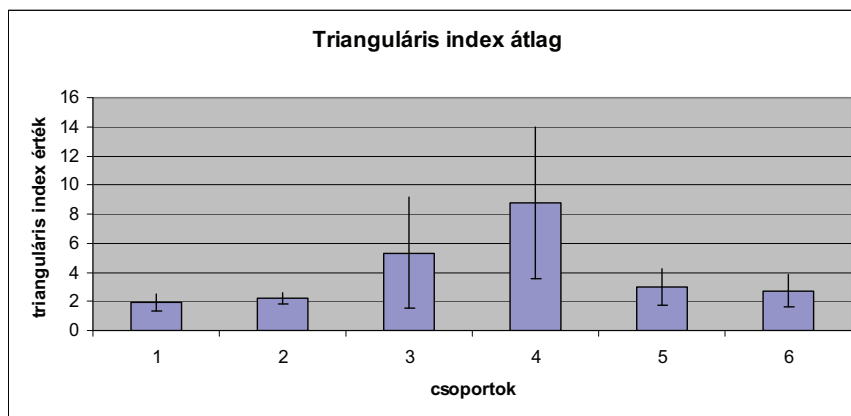


9. ábra: *rMSSD* átlagértékei csoportonként ábrázolva

4.1.5. *Trianguláris index*

A trianguláris index eredményeiben az azonos altatási protokollal kezelt csoportokon belül szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk.. Legkiugróbb értékeket a ketamin-xylozin

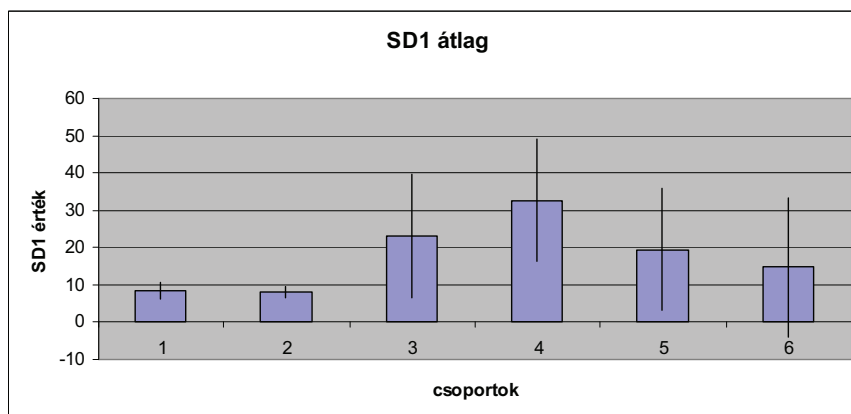
csoportokban, a legkisebb értékek az izoflurán csoportokban figyelhetünk meg, a különbség szignifikáns ($p=0,0044$). Az utóbbiaktól nem sokkal különböznek a ketamin-midazolam csoportok átlagai. A diagrammon kimagasló értéket mutat a fiatal, ketamin-xylozin kombinációval kezelt egyedek eredményét ábrázoló oszlop (10. ábra).



10. ábra: Trianguláris index átlagértékei csoportonként ábrázolva

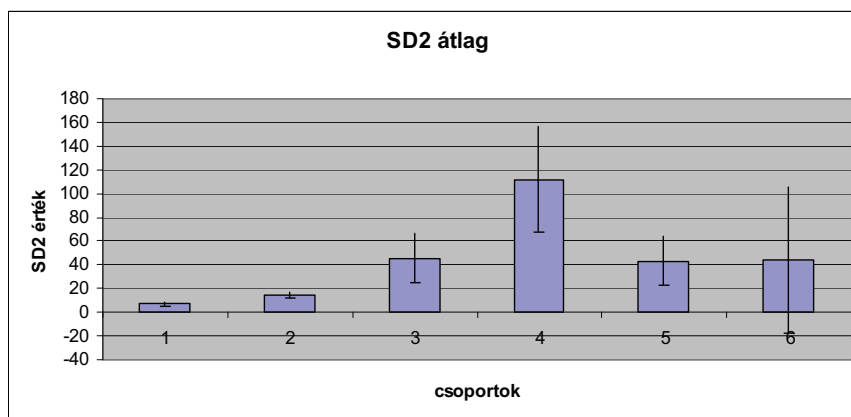
4.1.6. Poincaré plot

A Poincaré plot eredmények számszerűsítéséhez az SD1 és SD2 értékeket vettük alapul. Az SD1 értékre jellemző, hogy életkortól függő szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk azonos altatású fiatal és idős egyedek csoportjait vizsgálva. Legkisebb értéket az izofluránnal altatott csoportok mutatattak, míg kiugróan magas értéket adott a ketamin-xylozin kombinációban a két hetes egerek csoportja ($p=0,001$). Az izofluránnal kezelt csoportok értékei itt is közel azonosak voltak (11. ábra).



11. ábra: SD1 átlagértékei csoportonként ábrázolva

Az SD2 értékeit vizsgálva azt tapasztalhattuk, hogy a ketamin-xylozin kombinációval kezelt fiatal egyedek eredményei szignifikánsan magasabbak voltak az azonosan altatott idős állatok eredményeinél ($p=1*10^{-3}$), míg a ketamin-midazolam kombinációval és izofluránnal altatott fiatal és idős állatok csoportja között ezen a téren nem figyelhető meg lényeges különbség. A fiatal állatoknál a különböző altatási eljárás mellett csak a ketamin-xylozin alkalmazása után kaptunk szignifikánsan magasabb értékeket ($p=5,5*10^{-5}$), míg idős állatokban csak az izoflurán használata eredményezett lényeges eltérést az injektábilis narkotikum kombinációkhoz képest (1:3 $p=2,2*10^{-6}$; 1:5 $p=4,7*10^{-6}$). Az izofluránnal altatott csoportok eredményei ismét a legalacsonyabbak és ebben az esetben a korcsoportok átlagértékei közt szignifikáns eltérés mutatható ki ($p=4,3*10^{-6}$) (12. ábra).

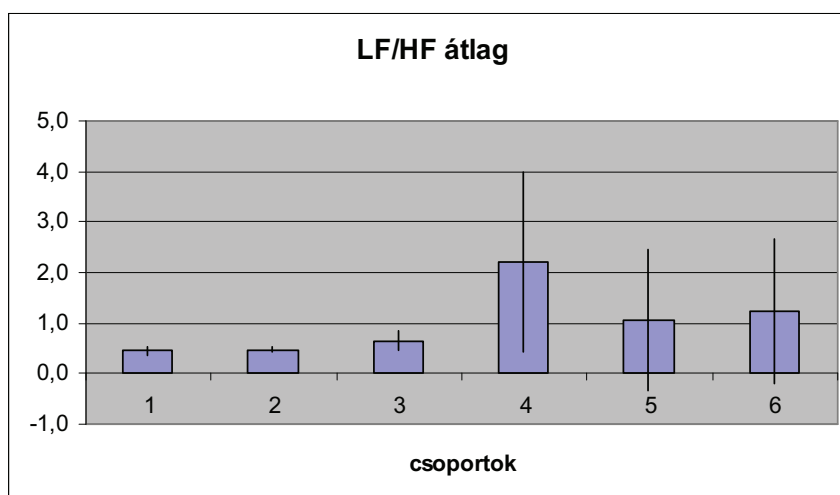


12. ábra: SD2 átlagértékei csoportonként ábrázolva

4.2. Frekvencia alapú értékek

4.2.1. LF/HF arány

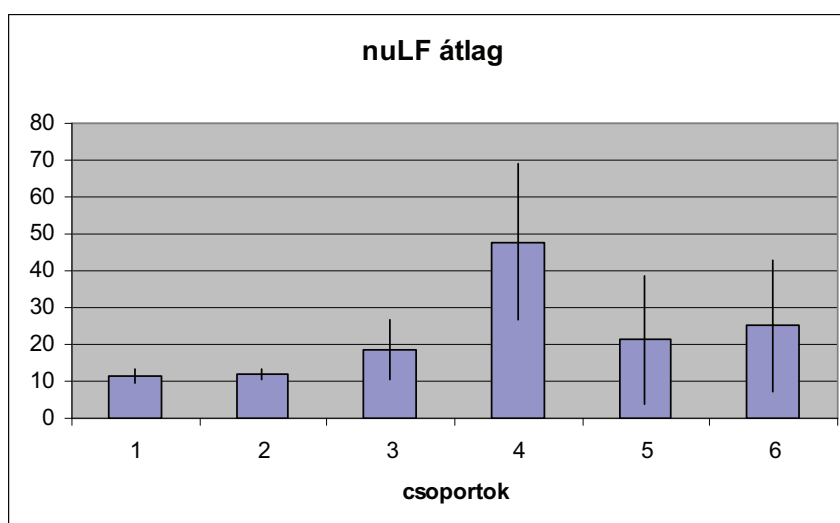
Az autonóm idegrendszer egyensúlyát leíró LF/HF hányados eredményeinek tanulmányozása során nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget az azonos módon altatott csoportok között, illetve a különböző szerrel anesztetizált, de azonos korú egyedeket tartalmazó csoportok között (a 4. csoport kiugró eredménye ellenére sem, annak nagy szórásértéke miatt). Az izoflurán értéke ez esetben sem különbözik a két korcsoportot nézve (13. ábra).



13. ábra: LH/FH átlagértékei csoportonként ábrázolva

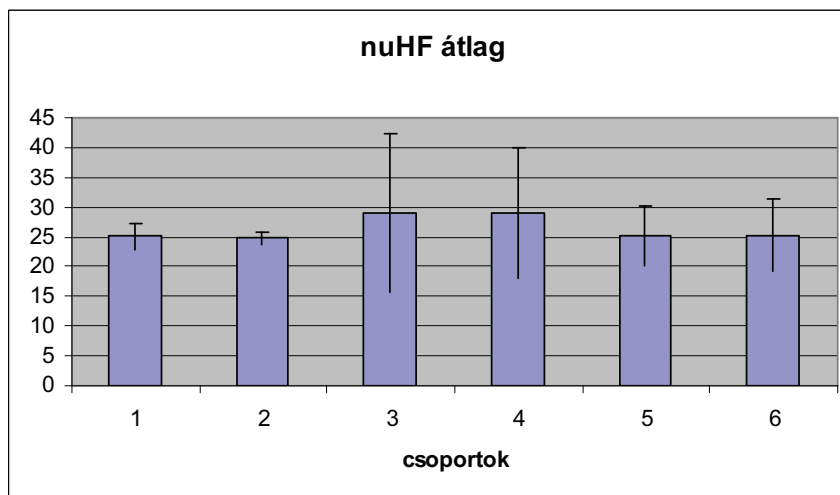
4.2.2. LF és HF tartomány teljesítménye

Az LF tartomány teljesítményének vizsgálata megmutatta, hogy a ketamin-xylazin kombinációs altatás során szignifikáns különbség tapasztalható a fiatal és az idős csoport között, mint ahogy ezt korábban több esetben tapasztaltuk; a fiatal egyedek csoportjának átlagértéke lényegesen magasabb az idősebb egerek hasonló eredményénél ($p=5 \cdot 10^{-3}$). A másik két altatási protokollnál nincs szignifikáns különbség a két korcsoport között. Az idős állatok csoportjait összehasonlítva nincs szignifikáns eltérés, de a fiatal állatok csoportjánál az izoflurán- és a ketamin-xylazin altatásban mért érték között már szignifikáns különbség figyelhető meg az injektábilis szer javára. Az izoflurán eredményei a legalacsonyabbak, illetve a két korcsoport közel azonos értéket ad (14. ábra).



14 ábra: LF nu átlagértékei csoportonként ábrázolva

A magas frekvenciájú (HF) tartomány teljesítményének vizsgálata ezzel szemben arra az eredményre vezetett, hogy egyik csoport átlaga sem tért el szignifikánsan a többiétől. Ha a számértékeket tekintettük, akkor közel azonos értékeket kaptunk a xylazin-midazolammal kezelt- (5-ös, 6-os csoport) és az izofluránnal altatott (1-es, 2-es) csoportokban (15. ábra).

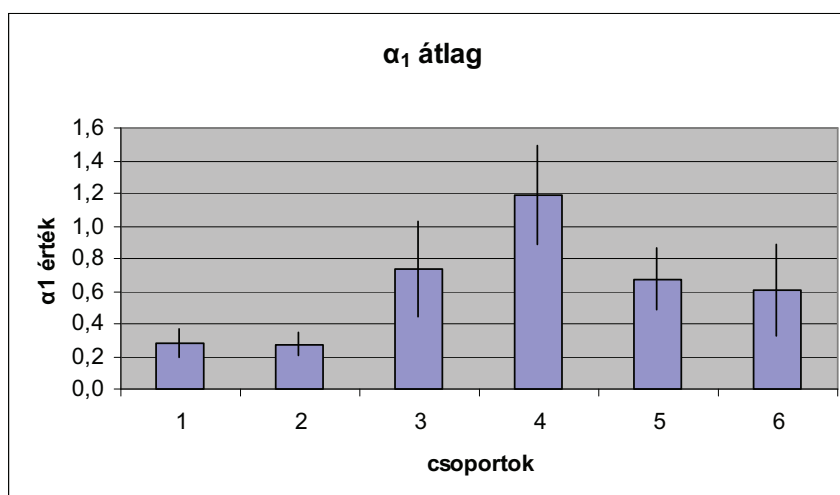


15. ábra: HF nu átlagértékei csoportonként ábrázolva

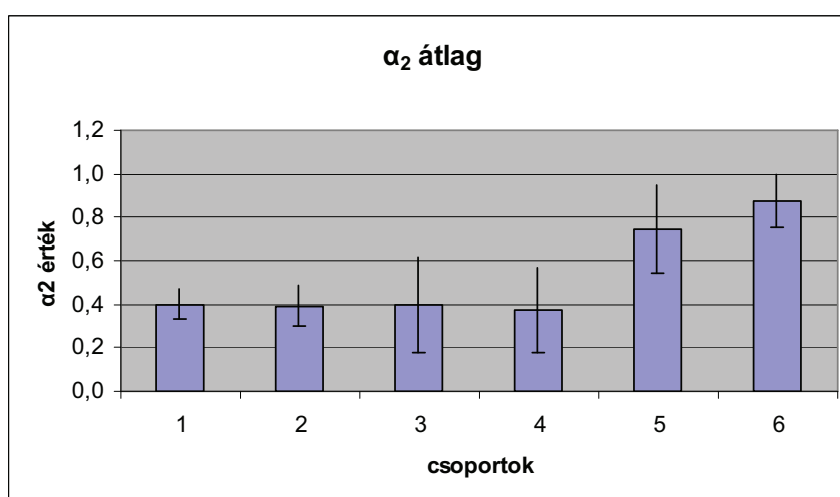
4.2.3. Detrended Fluctuation Analysis (DFA)

A DFA elemzés eredményeit különböző szempontok alapján ábrázolhatjuk. Először az α_1 kitevő értékeit vizsgáltuk a különböző csoportoknál. A szerkombinációkon belül életkorfüggő statisztikailag igazolható különbséget nem találtunk. A három altatási módban szignifikáns eltérést mutattak a fiatal csoportok adatai (legalacsonyabb értéket az izoflurán esetén, közepeset a ketamin-midazolám kombinációban, magas értéket ketamin-xylazin altatásban [$2:4$ $p=2,5 \cdot 10^{-6}$; $4:6$ $p=1,5 \cdot 10^{-3}$]), míg az idősebb egyedeknél a ketamin-xylazin kombináció és az izoflurán kezelésben részesült csoportok értékei különböztek szignifikánsan. Az izoflurán csoportok itt is közel azonos értéket mutattak, melyek a többi csoport értékeinél alacsonyabbak voltak (16. ábra).

Az α_2 kitevő elemzése során kiderült, hogy a kezelése során életkorfüggő eltérést a vizsgált egyedek nem mutattak. Szignifikánsan magasabb értéket fiatal egyedekben a ketamin-midazolamos csoport eredményezett ($2:6$ $p=3,4 \cdot 10^{-7}$; $4:6$ $p=7,6 \cdot 10^{-7}$), idős korcsoportban a ketamin-midazolam kezelés eredménye csak az izoflurán altatás átlagától tért el lényegesen ($p=1,6 \cdot 10^{-5}$). Közel azonos értékeket kaptunk mind az izoflurán, mind a ketamin-xylazin kombinációban (17. ábra).



16. ábra: α_1 átlagértékei csoportonként ábrázolva



17. ábra: α_2 átlagértékei csoportonként ábrázolva

Ha az egymáshoz tartozó α_1 és α_2 értékek változását tekintjük, megállapítható, hogy az izoflurán alkalmazás esetében az α_1 mindig alacsonyabb, mint az α_2 , azonban ez az eltérés nem szignifikáns.

A ketamin-xylazin kombinációs altatás során azt tapasztaltuk, hogy az α_1 mindig magasabb, mint a α_2 , azonban szignifikáns eltérés csak a fiatal korcsoportban mutatható ki ($p=5,8 \cdot 10^{-7}$).

A ketamin-midazolam kezelés esetében viszont az volt megfigyelhető, hogy α_1 alacsonyabb a α_2 értéknél, de ez a különbség nem szignifikáns.

5. MEGBESZÉLÉS

Kísérleteink célja az volt, hogy megvizsgáljuk az izoflurán hatását a HRV értékekre, illetve azok összefüggését az életkorral. Az eredményeket összehasonlítsuk a korábban mért ketamin-xylozin, ketamin-midazolam mérés során kapottakkal.

5.1. Idő alapú paraméterek

A szívfrekvencia vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az izofluránnal altatott egyedekben *tachycardia* alakult ki, mely az idősebb csoportban erősebb emelkedést mutatott. A hatóanyag a szívizom kontraktilitását csökkenti, mely ellensúlyozására jön létre a *tachycardia* a cardiac output megtartása érdekében (24).

Az izofluránnal ellentétben a ketamin-xylozin kombinációs narkózis eredményeként *bradycardia* lépett fel a vizsgált egerekben, mely mindkét életkorban megfigyelhető volt, de a fiatal egyedek esetében ez a változás határozottabban jelentkezett. Ismert, hogy a xylozin képes *bradycardia* kiváltására a *vasomotor* központ gátlásával (29), illetve a ketamin-xylozin kombináció használata során is kialakulhat csökkent szívfrekvencia (27), így a jelenség kialakulása ezzel magyarázható. Megjegyzendő, hogy az általunk kapott eredmények alapján arra következtethetünk, hogy a fiatal egyedek érzékenyebbek az alkalmazott α_2 -agonista hatására.

A ketamin-midazolam hatóanyagok használata során életkortól függetlenül az élettani érték felső tartományában volt a szívfrekvencia. Mivel az előző kombinációval azonos volt az egyik hatóanyag, így jogosan feltételezhető, hogy főleg a midazolam felelős a nagyobb szívfrekvencia előidézéséért. Ennek módja az lehet, hogy a szer relatív vérnyomás-csökkenést idéz elő a perifériás értágulat következtében, ami mérsékelt szívfrekvencia emelkedést eredményez a baroreceptor-rendszeren keresztül (23).

Az RR-intervallumok vizsgálatakor azt az eredményt kaptuk, hogy a ketamin-xylozin és a ketamin-midazolam kombinációval altatott egerek értékei szignifikánsan magasabbak az izofluránnal kezelt csoportokhoz képest, melyek közül a xylozinos kombináció nagyobb értékeket mutatott. Mivel a két szívdobbanás között eltelt idő fordítottan arányos a szívfrekvenciával, így ezek az eredmények is magyarázhatóak a fent leírtakkal, azzal a különbséggel, hogy itt az eredmények fordítottak a szívfrekvenciához viszonyítva. Megjegyzendő még, hogy a xylozin a *bradycardiát* nemcsak a *vasomotor* központ gátlása révén idézi elő, hanem közvetlen gátolja a szív ingerületképző- és vezető rendszerét (29).

A szívfrekvencia-variancia teljes változékonyságát az *RR-távolságok szórása* jellemzi (7). Ha ez az érték nagyon kicsi, akkor a szív meglehetősen szabályos működik, így nem képes széles tartományban alkalmazkodni a környezet változásaihoz, illetve a szervezet változó igényeihez (3,7). Eredményeink azt mutatták, hogy az izoflurános korcsoportok értékei alacsonyabbak a már korábban vizsgált injektábilis narkotikum kombinációkhoz viszonyítva, illetve szórásértéke is a legkisebbnek bizonyult. A kis RR szórás azt mutatja, hogy az izoflurános altatás közben a szív alkalmazkodó képessége beszűkül. A jelenség előidézésében az izofluránnak a központi idegrendszerben kifejtett sokrétű hatása áll (23), melynek segítségével a központi idegrendszert funkcionálisan elválasztja a szervezettől (analgetikus hatás, izomrelaxáns hatás, stb.). Ennek révén a szív funkcionálisan denervált állapotba kerül, és így nemcsak a szívfrekvencia emelkedik meg, hanem bejövő szabályozóingerek híján a szív működése óraműszerűen szabályossá válik. Emellett az izoflurán kevésbé érzékenyíti a szívet katekolaminokkal szemben, így ritkábban okoz aritmiát (24, 25).

A ketamin-xylazin eredményeket nézve azt tapasztaltuk, hogy a fiatal egyedek RR szórása jelentősen, de nem szignifikánsan (mivel a szórás nagy) emelkedett az idős egyedek értékeihez képest, melyet magyarázhat a xylazin aritmiát kiváltó hatása. Aritmia hatására a szívverések szabályossága felbomlik, az RR-távolságok igen változatos értékeket vehetnek fel, így jelentősen növelik a belőlük számított szórás értékét. Az eredmények azt mutatták, hogy fiatal egyedekben ez a mellékhatás nagyobb valószínűséggel jelentkezhet, bár a hatóanyag aritmogén tulajdonsága nem életkorfüggő. Ebben az esetben is a fiatal egyedek xylazinnal szembeni fokozottabb érzékenységére lehet következtetni (fiatal egyedekben az SD2 szignifikánsan magasabb értéke is ezt támasztja alá).

Midazolam használata során közel azonos értékeket kaptunk a két korcsoport között, ami a ketamin-xylazin keverékkel altatott fiatal egyedek átlagától csak kis mértékben különbözik (kisebb). Az alacsony érték annak köszönhető, hogy a midazolam deprimálja a baroreflexet, ennek következtében kevesebb információ jut el a szívhez a perifériás vérnyomás állapotáról, így az kevésbé képes annak változásaira reagálni, tehát a szív alkalmazkodó képességét csökkenti. A többi szórásértékre is ugyanezek a megállapítások igazak (rMSSD, trianguláris index, SD1, SD2).

5.2. Frekvencia alapú értékek

A frekvencia alapú paraméterek segítségével a szimpatikus és paraszimpatikus rendszer aktivitását, azok egymáshoz viszonyított egyensúlyát vizsgáltuk.

Az *LF/HF arány* elemzése során azt láthattuk, hogy az izofluránnal kezelt csoportok eredményei mindhárom esetben közel azonosak voltak, és a legkisebb értékeket adták a többi csoporthoz képest, illetve igen alacsony szórásértékkel rendelkeztek az injektábilis altatási módokkal ellentétben. Az eredmény igazolja a szakirodalomban leírtakat, miszerint az izoflurán adagolása csökkenti a szimpatikus idegrendszer tónusát (34).

A ketamin-xylozin kombinációval altatott fiatal egerek csoportja kiugróan magas értékkel bír, de a nagy szórásnak köszönhetően nem mondható szignifikánsnak ez az eltérés. A többi csoport értékei alacsonyak voltak, melyek a vegetatív idegrendszer egyensúlyára, illetve enyhe szimpatikus tónus fennállására utalnak. Mivel ez a paraméter egy aránypár, így nem adott választ arra, hogy 4-es csoport kiugró eredménye az LF komponens növekedésének, a HF komponens csökkenésének, vagy esetleg mindkettő ellentétes irányú eltolódásának a következményeként jött létre. Vizsgálva a HF- és LF-tartomány teljesítményértékeit, azt a következtetést lehet levonni, hogy az LF/HF arány kialakításában az LF teljesítmény változása a felelős (mely a 4-es csoportban szignifikánsan nagyobb értékeket adott), mivel a HF teljesítmény körülbelül megegyezik minden vizsgált altatási módban. Így arra a következtetésre jutottunk, hogy a szimpatikus tónus ilyen mértékű növekedéséért a két hatóanyag együttesen felel, ugyanis a ketamin szimpatomimeticus hatását a xylozin *vagolyticus* aktivitása nagy mértékben felerősíti (23).

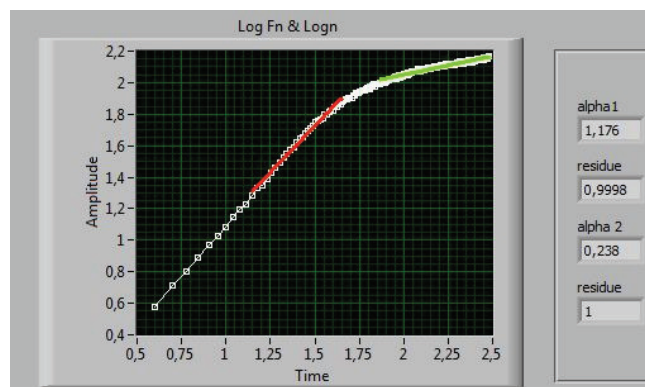
Az 1-es és 2-es (izofluránnal altatott-) csoportok esetében külön megvizsgálva a fenti frekvenciatartományok teljesítményét, ismét arra az eredményre jutunk, hogy az irodalmi adatokkal összhangban a szimpatikus aktivitást reprezentáló LF tartomány teljesítménye alacsony szintre esik. A magas frekvenciájú tartomány elemzésekor ezek a csoportok nem különböznek számottevően az injektábilis narkotikummal kezelt egyedektől. Az irodalmi adatok szerint az izoflurán koncentrációfüggő módon csökkenti nemcsak a szimpatikus, hanem a paraszimpatikus idegrendszer aktivitását is (35). A jelenlegi vizsgálattal ezt sem megerősíteni, sem cáfolni nem tudjuk, mivel ehhez az eredményeket éber, kezeletlen állatokban mért értékekhez kellene hasonlítani, ilyen vizsgálat elvégzésére pedig nem volt módunk, bár az mindenképpen érdekes, hogy ha összegezzük az LF és HF tartományok teljesítményét, akkor a legkisebb értéket az izofluránnal kezelt egyedek mutatják.

A *DFA* elemzéssel kapott eredmények értelmezése akadályba ütközik, mivel az ön hasonlósági kitevő értéke és biológiai relevanciája még nem tisztázott. Humán vizsgálatok azt mutatták ki, hogy az első ön hasonlósági tényező (α_1) értéke 1 körül mozog fiatal, egészséges emberekben, mely érték 1,5 körülre módosul idős, egészséges egyedekben, míg súlyos szívbetegek fennállása esetén 0,5 körüli értéket vesz fel a kitevő (3). Kísérleteinkben

az idős egereket vizsgálva az tapasztaltuk, hogy az izofluránnal altatott csoport alacsonyabb α_1 (0,28) értéket szolgáltatott, mint az injektábilis narkotikumokkal altatott csoportok, melyek közel azonos α_1 (0,74-0,67) értékeket eredményeztek. Mindhárom idős csoport eredménye lényegesen eltér az egészséges, idős emberek által meghatározott 1,5-es értéktől. A fiatal egerek eredményeit tanulmányozva az izoflurán altatás 0,27-es (mely alig különbözik az idős csoportétól), a ketamin-xylazin kombinációs altatás 1,19-es, végül a ketamin-midazolam kombinációs altatás 0,60-os (mely szintén alig különbözik az idős csoportétól) kitevővel rendelkezik. Ezek az eredmények is jelentős mértékben eltérnek a fiatal, egészséges embereken végzett vizsgálatok során kapott 1 körüli eredménytől. A humán eredményekhez képest minden csoportban szignifikáns különbség figyelhető meg az α_1 értékeiben, melynek oka lehet a faji különbség vagy a vizsgálati körülmények eltérő volta. Az emberi vizsgálatok éber tudatállapotban, gyógyszeres behatásoktól mentesen zajlottak. Az igény bennünk is felmerült arra vonatkozóan, hogy hasonló körülmények között folytassunk HRV vizsgálatokat, de az állatkísérletek sajátosságai miatt ennek megvalósítására nem volt lehetőségünk. A zavaró tényezők minimalizására a legjobb megoldás a telemetrikusan működő EKG berendezés alkalmazása lett volna, melyhez szükséges az egér hasüregébe telepíthető adóegység, illetve megfelelő vevő és erősítő egység. Másik lehetőségként az éber állat mechanikus immobilizációját választhattuk volna, mely igen nagy mértékű stresszt eredményezett volna az állatok számára, ami az eredmények értékelhetőségét is megkérdőjeleznél, illetve állatvédelmi jogszabályokba ütközne.

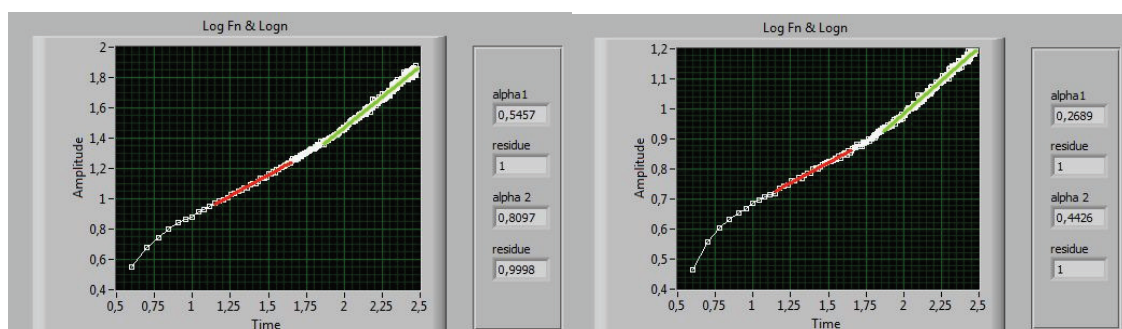
Az α_2 értéket nem vizsgálták az általunk felhasznált szakirodalomban a szerzők, csak az α_1 -et, bár megemlítik, hogy a jel multifraktális jellege miatt nem elegendő egy ön hasonlósági tényezővel jellemezni (3). Vizsgálataink során az α_2 értékeket is figyelembe vettük, és arra jutottunk, hogy statisztikailag igazolható életkori függést nem mutatott az adott kezeléseken belül. Az izoflurán, illetve a ketamin-xylazin kombináció hatására alacsony (0,37-0,40 közötti) értékeket kaptunk, míg a ketamin-midazolam szignifikánsan magasabb (0,75-0,86) értéket eredményezett.

A DFA görbe lefutását az α_1 és α_2 értékek egymáshoz való viszonyításával kapjuk meg. Ketamin-xylazinnal altatott idős és fiatal egyedek egyaránt magasabb α_1 meredekséggel, és alacsonyabb α_2 meredekségi értékkel rendelkeznek, melyek egy szigmoid jellegű telítési görbét határoznak meg. Ez azt jelenti, hogy a jel egy bizonyos nagyságrendben fraktálishoz nagyon közeli szimmetriával épül fel, majd egy nagyságrenden felül a jel elveszti ezt a fraktális jellegét (18. ábra).



18. ábra: DFA görbe lefutás ketamin-xylozin narkózisban, a vörös vonal az $\alpha 1$ -et, a zöld az $\alpha 2$ -et szimbolizálja

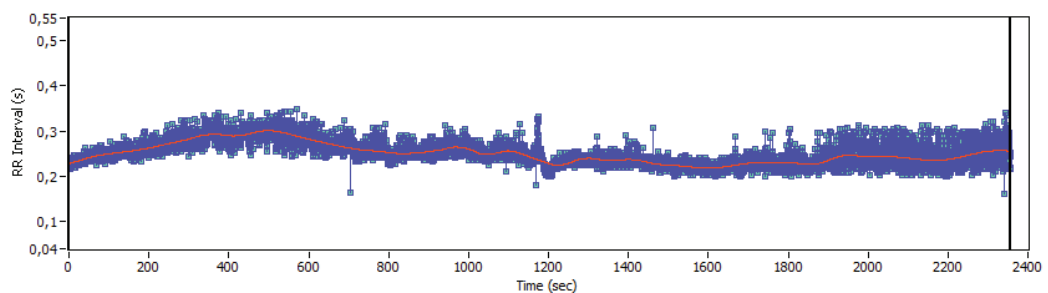
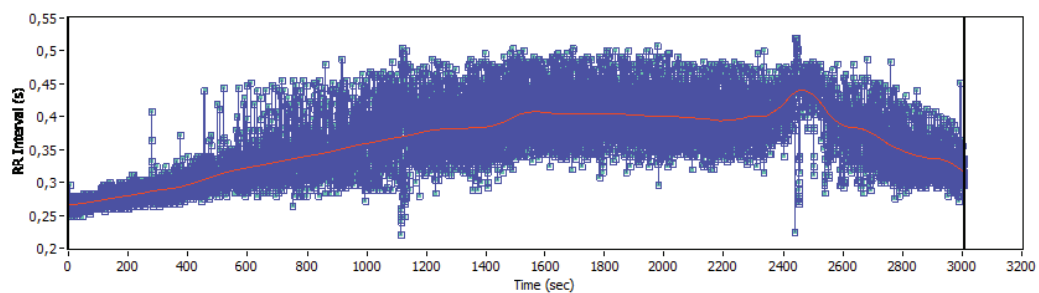
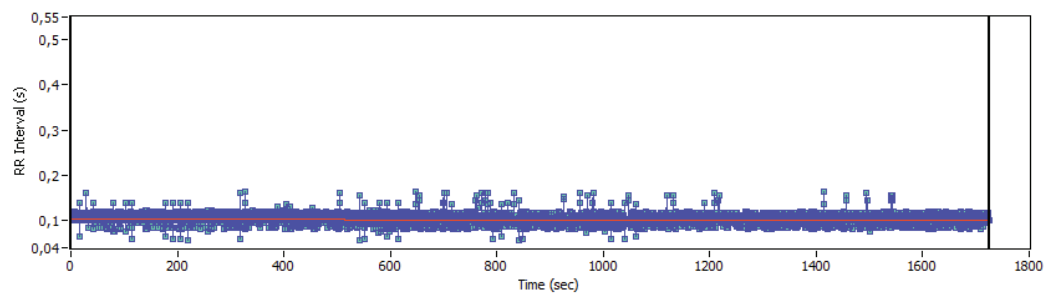
A ketamin-midazolam kombináció hatására idős állatokban közel megegyezik a két kitevő értéke, így a pontok csaknem egy egyenesbe esnek, tehát egy önhasonlósági tényezővel jellemezhetjük a jelet. Fiatal egyedekben a ketamin-midazolam használata, illetve az izofluránnal kezelt mindkét korcsoport kisebb $\alpha 1$ - és nagyobb $\alpha 2$ értéket eredményezett, melyek egy „homorú” alakzatban mutatkoztak a diagrammon. Ez egy olyan szerveződésre utal, amelyben a kezdeti szabálytalan (kis mértékű önhasonlóság) jelet egy bizonyos nagyságrenden felül, egy szinte fraktális szimmetriát felmutató rendezettség vált fel; mely a természetben igen szokatlan folyamat (Prof. Dr. Szász András, személyes közlés) (19. ábra).



19. ábra: DFA görbe lefutás ketamin-midazolam (bal) és izoflurán (jobb) narkózisban, a vörös vonal az $\alpha 1$ -et, a zöld az $\alpha 2$ -et szimbolizálja

Összefoglalva, az izoflurán szinte minden vizsgált paraméterben (rMSSD, SD1, SD2, LF/HF, Lfnu, HFnu, $\alpha 1$) a legalacsonyabb értéket eredményezte, vagy a midazolamos kombinációval közel azonos (RR átlag, RR szórás, trianguláris index) értéket vett fel. Kivétel ez alól a szívfrekvencia, mely fordítottan arányos képet adott az RR átlagokhoz viszonyítva, illetve az $\alpha 2$ érték, mely nem a ketamin-midazolammal, hanem a ketamin-xylozinnal ad közel azonos értéket. Megállapítható, hogy az izoflurán hatása nem függ az életkortól, hiszen

minden paraméter esetében szinte azonos értéket kaptunk a két korcsoportban. Érdekes még, hogy az izoflurán adja a legkisebb szórásértékeket, mely valószínűleg azzal áll összefüggésben, hogy az izoflurán adagolása folyamatos, illetve, hogy csak 0,2%-ban metabolizálódik (eddig vizsgálatok szerint), így állandó szintet tart fenn a szervezetben. Ezt a feltevést igazolja az RR-távolságok idő függvényében történő ábrázolásakor keletkező diagram is, melyen a mért értékek egy szűk, teljesen egyenes sávon belül maradnak, ellentétben az injektábilis készítmények esetén a diagramon az értékek sávja íves vagy hullámzó lefutású (20. ábra).



20. ábra: RR távolságok ábrázolása az idő függvényében, fentről lefelé izoflurán, ketamin-xylazin és ketamin-midazolam altatás eredménye

5.3. Összegzés

Eredményeink megerősítik azt a tényt, hogy az izoflurán a legkevésbé aritmogén hatású készítmény a ketamin-xylazin és ketamin-midazolam altatáshoz viszonyítva, így biztonságosabb használatot tesz lehetővé mind egészséges, mind kardiovaszkuláris rizikócsoportba tartozó pácienseknél. Az adatok szintén igazolják, hogy az izoflurán narkózis biztosítja a vizsgált módszerek közül a legegyszerűsebb anesztéziát, illetve ez a szer önállóan képes biztosítani a központi idegrendszer függetlenítését a szervezet perifériás részeitől, így ideális analgéziát illetve izomrelaxációt biztosít a kezelés teljes időtartama alatt, amely elengedhetetlen a műtéti beavatkozások elvégzéséhez. Az injektábilis altatószer-kombinációk, ahogy azt a nevük is mutatja, csak több különféle hatóanyag együttes alkalmazása során képesek a fent vázolt anesztetikus hatást kifejteni, ráadásul hatásuk változik az időben, mivel folyamatosan csökken az aktív koncentrációjuk a szervezetben az idő múlásával. Kétségtelen előnyük azonban az inhalációs narkózis módszeréhez képest a technikailag egyszerűbb és olcsóbb alkalmazhatóságuk. Megjegyzendő azonban, hogy a mérések alapján az izoflurán hatására válik leginkább óraműszerűvé a szív működése, tehát ez a hatóanyag rontja leginkább az alkalmazkodóképességet.

Kísérletünkkel igazoltuk a HRV módszer alkalmazhatóságát a különböző hatóanyagú és alkalmazási módozatú altatószerek hatásainak vizsgálatára. További kutatásokban törekedni kell a kísérleti állatok ébrenléti HRV mérésének elvégzésére, mivel így az eddigi humán kutatásokhoz hasonlóan a kezelt adatok objektíven összehasonlíthatóak lennének kezeletlen kontrol állatok eredményével, illetve megállapítható lenne, hogy az egér mint általánosan alkalmazott modellállat mennyire képes imitálni a különböző körülmények között emberen mért adatokat, és így az egéren meghatározott eredmények mennyire általánosíthatók.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A szív neurovegetatív aktivitásának és autonóm működésének leképezésére használatos módszer a szívfrekvencia-variancia (HRV), mely az RR-intervallumok időbeli változását vizsgálja. Ez a változás különböző ingerek hatására következik be, ezáltal a szív alkalmazkodó képességéről nyújt információt. Fiziológias körülmények között „rendezett rendezetlenség” figyelhető meg az értékek elemzésekor, mely ha túlzottan periodikussá vagy kiszámíthatatlanná válik, az mindig gyanút kelt, hogy a szervezetben valamilyen fiziológiástól eltérő állapot áll fenn. Bár biológiai jelentőségük még nem teljesen tisztázott, számos idő- és frekvencia alapú módszer létezik, amelyeket a szívfrekvencia-variancia vizsgálatára használnak.

Kísérleteink során az izoflurán anesztetikum hatását vizsgáltuk egerek szervezetére a szívfrekvencia-variancia segítségével, és a kapott eredményeket összehasonlítottuk a ketamin-xylazin, ketamin-midazolam kombinációs injektábilis anesztetikumok értékeivel. Vizsgálatainkhoz BALB-C törzsbe tartozó egereket használtunk. Két csoportot alakítottunk ki: az első csoport nyolc hónapos egerekből, míg a második csoport négy hetes egerekből állt. Kísérletünkben mértük az állatok EKG-ját, és az alapján meghatároztuk a szívfrekvencia-varianciát (HRV). Ezután kiszámítottuk a HRV idő- és frekvencia alapú paramétereit, illetve elvégeztük a HRV jel fraktális viszonyait jellemző Detrended Fluctuation Analysis (DFA) elemzést.

Az eredményeink értékelésekor azt tapasztaltuk, hogy az izoflurán altatás során szinte minden vizsgált HRV paraméter alacsonyabb átlagértéket idézett elő, mint az injektábilis narkotikumok, vagy közel azonos értéket eredményezett, mint a ketamin-midazolam kombináció hatása. Ezzel ellentétben az izofluránnal altatott csoportok adták a legmagasabb eredményeket a szívfrekvencia vizsgálat során, hiszen az RR átlagokhoz viszonyítva fordítottan arányos értékeket kaptunk. A DFA $\alpha 2$ átlag is kivételt képez, mert az izoflurán nem a ketamin-midazol, hanem a ketamin-xylazin kombinációval adott közel azonos értéket. Megállapítható, hogy a HRV elemzési módszer alkalmas a különböző altatási módok hatásainak meghatározására és összevetésére az állatorvosi gyakorlatban. Fontos eredményünk még az, hogy az izoflurán hatása nem függ az életkortól, és a legegyszerűsebb hatással bír a többi vizsgált szerrel összehasonlítva. Az eredmények során megfigyelhető kis szórásérték valószínűleg azzal áll összefüggésben, hogy az izoflurán adagolása folyamatos, és metabolizációja igen kis mértékű, így állandó szintet tart fenn a szervezetben.

7. SUMMARY

The Effect of Isoflurane Anaesthesia on Heart Rate Variability (HRV) in Comparison to Injectable Anaesthetics

Heart Rate Variability (HRV) is a marker of the neurovegetative activity and the autonomic functions of the heart, describing the variations of the RR-interval in time. Variations are induced by a number of stimuli and provide information regarding the adaptability of the heart. Analysis of the values yields an “orderly disorder” under physiological conditions. If the values become periodic or too unpredictable, a pathophysiological condition is to be suspected. Although the biological importance is not fully clear, many time and frequency domain methods are used to analyze heart rate variability.

In this study the effect of isoflurane on mice was examined by measuring heart rate variability. HRV was then compared to values obtained during the use of injectable anaesthetics: ketamine-xylazine and ketamine-midazolam anaesthesia. Two groups of BALB-C strain mice were assigned: 8-month-old animals in one and 4-week-old animals in the other. ECG was measured and heart rate variability (HRV) was determined. Time and frequency based parameters of HRV were calculated. Detrended Fluctuation Analysis (DFA) was performed to characterize the fractal relations of the HRV signal.

Results yielded a lower mean for almost all HRV parameters during isoflurane anaesthesia compared to injectable anaesthetics, or parameters were comparable to those of the ketamine-midazolam combination. On the contrary, isoflurane-treated groups yielded the highest heart rates, the results being inversely proportional to the RR means. The DFA α_2 mean is also an exception: the values for isoflurane anaesthesia were comparable to those of the ketamine-xylazine combination, not to those of the ketamine-midazolam combination.

It can be concluded that HRV analysis is suited to define and compare the effects of different types of anaesthesia in the veterinary practice. The effects of isoflurane are independent of age and are the most steady among the drugs studied by the author. The low values of deviation might be related to the fact that isoflurane is given continuously and has a low rate of metabolism, resulting in a steady blood concentration.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. RUDAS P., FRENYÓ V.L. (szerk.): A szív működés élettana. In: Rudas P., Frenyó V.L. (szerk.): Az állatorvosi élettan alapjai. Budapest : Springer Verlag, 1995. p. 89-121.
2. VÖRÖS, K.: Belgyógyászati műszeres diagnosztika. 1992, Budapest, SZIE ÁOTK, p. 12-26.
3. GOLDBERGER, A.L. et al.: Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. PNAS, 2002. vol. 99. p. 2466-2472.
4. JOHN, D., MACARTHUR, C.T. MacARTHUR: Heart Rate Variability. MacArthur Research Network on Socioeconomic Status and Health, University of California, San Francisco, 1997, www.maces.ucsf.edu/Research/Allostatic/notebook/heart.rate.html
5. FLEISHER, L.A.: Heart Rate Variability as an Assessment of Cardiovascular Status. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 1996. vol. 10. No. 5. p. 659-671.
6. CORINO, V.D.A. et al.: Long-term heart rate variability as a predictor of patient age. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 2006. vol. 82. p. 248-257.
7. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation, 1996. vol.93. p.1043-1065.
8. MAMIY, V.I.: Spectral Analysis and Interpretation of Spectral Components of Heart Rate Variability. Human Physiology, 2006. vol. 32. No.2. p. 169-176.
9. KOMATSU, T. et al.: Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. Canadian Journal of Anaesthesiology, 1995. vol. 42 no. 11. p. 1003-1009.
10. KAUTZNER, J. et al.: Clinical relevance of heart rate variability. Clinical Cardiology, 1997. vol.20. no.2. p.162-168.
11. HALPERT, I. et al.: Reinnervation of the transplanted human heart evidenced from heart rate variability studies. American Journal of Cardiology, 1996. vol.77. p.180-183.
12. CASOLO, et al.: Twentyfour-hour spectral analysis of heart rate variability in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. American Journal of Cardiology, 1991. vol.67. p.1154-1158.
13. STEIN, K.M. et al.: Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. Circulation, 1993. vol.88. p.127-135.
14. JUNG, J. et al.: Factors influencing heart rate variability in patients with severe aortic valve disease. Clinical Cardiology, 1997. vol.20. p.341-344.
15. COUNIHAN, P.J. et al.: Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and prognostic features. Circulation, 1993. vol.88. p.1682-1690.
16. LANGEWITZ, W. et al.: Reduced parasympathetic cardiac control in patient with hypertension at rest and under mental stress. American Heart Journal, 1994. vol.127. p.122-128.
17. HAYANO, J. et al.: Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. Nephrology Dialysis Transplantation, 1999. vol.14. p.1480-1488.

18. BALOGH, S. et al.: Increase in heart rate variability with successful treatment in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 1993. vol.29. p.201-206.
19. LACQUANITI, L.G. et al.: Heart rate variability and severe brain damage: Preliminary data. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 1993. vol.10. p.181-185.
20. KAWASE, M. et al. : Heart rate variability during massiv hemorrhage and progressive hemorrhagic shock in dogs. *Can J Anaesth* 2000, 47:8 p: 807-814.
21. PASSINO, C. et al.: Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *Journal of Hypertension*, 2003. vol.21. p.445-451.
22. SPALLONE, V. et al.: Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes*, 1997. vol.46. (suppl.2) p.67-76.
23. VIZI, E. SZ.: *Humán Farmakológia. A racionális gyógyszerterápia alapjai.* Budapest, Medicina Könyvkiadó, 2. kiadás, 2002. 181; 194; 201-202; 208; 210; 252. old.
24. TÓTH, J.: *Állatorvosi aneszteziológia, analgészia és intenzív terápia.* Budapest, Mezőgazda kiadó, 2004. 31-39; 40-46. old.
25. GYIRES, K.; FÜRSZT, ZS.: *Farmakológia.* Budapest, Medicina könyvkiadó, 2. kiadás, 2002. A központi idegrendszer gyógyszerterápia fejezet, p. 201; 211; 217.
26. SEMJÉN, G.: *Állatorvosi gyógyszerterápia I.* 1998, Budapest, SZIE ÁOTK, 76-122. old.
27. FISH, R.E.: *Pharmacology of Injectable Anesthetics.* In: Kohn, D.F. et al. (eds): *Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals.* New York : Elsevier Inc., 1997. p. 1-28.
28. DEROSI, R. et al.: Use of ketamine or lidocaine or in combination for subarachnoid analgesia in goats. *Small Ruminant Research*, 2005. vol. 59. p. 95-101.
29. KINJAVDEKAR, P. et al.: Physiologic and biochemical effects of subarachnoidally administered xylazine and medetomidine in goats. *Small Ruminant Research*, 2000. vol. 38. p. 217-228.
30. RODRIGUES, S.F. et al.: Differential effects of chloral hydrate- and ketamine/xylazine-induced anesthesia by the s.c. route. *Life Sciences*, 2006. vol. 79. p. 1630-1637.
31. ERHARDT, W. et al.: A comparative Study with Various Anesthetics in Mice (Pentobarbitone, Ketamine-Xylazine, Carfentanyl-Etomidate). *Research in Experimental Medicine*, 1984. vol.184. p.159-169.
32. LINDQVIST, A. et al.: The effects of midazolam and ephedrine on post-exercise autonomic chronotropic control of the heart in normal subjects. *Clinical Autonomic Research*, 1996. vol.6. p.334-349.
33. TOFT, P., RORNER, U.: Comparison of midazolam and diazepam to supplement total intravenous anaesthesia with ketamine for endoscopy. *Canadian Journal of Anaesthesiology*, 1987. vol.34. no.5. p.466-469.
34. SKOVSTED, P et al: Effects if isoflurane on arterial-pressure, pulse-rate, autonomic nervous activity, and barostatic reflexes. *Canadian Anaesthetists Society Journal*, 1977. vol.24. no.3. p.304-314.
35. KATO: Spectral-analysis of herart-rate-variability during isoflurane anesthesia (anesthesiology, vol 77, pg 699, 1992). *Aesthesiology*, 1993. vol.78 no.1. p. 224.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik segítséget nyújtottak diplomadolgozatom készítése során. Kiváltképp témavezetőmnek, dr. Kővágó Csabának köszönöm figyelmes támogatását, és állhatatos türelmét, melyek révén dolgozatom megformálásakor mindvégig segítségemre volt. Hálával tartozom dr. Andocs Gábornak a téma alapötletéért, illetve dr. Lehel József docens úrnak és Dr. Szász András professzor úrnak értékes tanácsaiért. Köszönettel tartozom továbbá Dr. Gálfi Péter professzor úrnak, a Gyógyszertani és Méregtani Tanszék vezetőjének, aki lehetővé tette számomra, hogy a kutatáshoz csatlakozzam, és építő jelleggel felügyelte munkámat. Köszönet jár továbbá Dr. Vörös Károlynak, a Belgyógyászati Tanszék és Klinika vezetőjének, hogy lehetővé tette számomra a tanszéken való kísérletek elvégzését, és végül dr. Pazár Péternek, aki ebben a segítségemre volt. Szeretném megköszönni mindazok segítségét, akik a Gyógyszertani és Méregtani Tanszéken, illetve az Állatorvos-tudományi Karon hozzájárultak a kísérletek elvégzéséhez, az eredmények kiértékeléséhez.

10. FÜGGELÉK

Izoflurán idő	HR (1/m)	RR átlag (s)	RR szórás (s)	RMSSD (ms)	HRVti	Sd1(ms)	Sd2(ms)	LF/HF	LF n.u.	HF n.u.	$\alpha 1$	$\alpha 2$
	472,350	0,130	0,010	14,140	2,220	10,000	6,250	0,370	11,080	29,670	0,2548	0,3644
	502,220	0,120	0,000	6,730	1,150	4,760	4,330	0,430	10,040	23,450	0,3282	0,3475
	485,070	0,120	0,010	10,390	2,200	7,340	7,860	0,470	10,830	23,220	0,2628	0,3323
	556,180	0,110	0,010	11,530	2,530	8,150	4,610		9,310	26,290	0,2113	0,4845
	598,030	0,100	0,010	9,370	1,180	6,620	5,600	0,470	10,630	22,600	0,3743	0,422
	593,200	0,100	0,010	9,760	1,340	6,900	6,080	0,500	12,480	24,850	0,3813	0,3961
	645,960	0,090	0,010	14,200	2,010	10,040	7,220	0,470	12,720	26,950	0,2689	0,4426
	606,280	0,100	0,010	9,450	1,620	6,680	7,240	0,430	10,280	23,690	0,2328	0,3609
	556,990	0,110	0,010	12,710	2,830	8,990	6,420	0,410	10,900	26,770	0,1171	0,3001
	527,560	0,110	0,010	14,850	2,020	10,500	7,900	0,650	16,350	25,330	0,2702	0,5081
	531,170	0,110	0,010	18,300	2,160	12,940	11,640	0,450	10,130	22,600	0,4017	0,4496
átlag	552,274	0,109	0,009	11,948	1,933	8,447	6,832	0,455	11,341	25,038	0,282	0,401
szórás	54,741	0,011	0,003	3,267	0,549	2,311	1,985	0,079	1,942	2,221	0,084	0,066

Izoflurán fiatal	HR (1/m)	RR átlag (s)	RR szórás (s)	RMSSD (ms)	HRVti	Sd1(ms)	Sd2(ms)	LF/HF	LF n.u.	HF n.u.	$\alpha 1$	$\alpha 2$
	496,980	0,120	0,010	12,980	2,700	9,180	10,820	0,440	10,760	24,190	0,1866	0,2798
	488,720	0,120	0,010	11,290	1,760	7,980	14,060	0,510	12,210	23,710	0,3973	0,5178
	473,280	0,130	0,010	9,510	2,400	6,730	18,090	0,420	10,640	25,390	0,2195	0,3278
	501,590	0,120	0,010	14,660	2,560	10,370	12,570	0,470	11,450	24,320	0,3048	0,3945
	448,830	0,130	0,010	8,850	2,090	6,260	13,650	0,460	11,280	24,670	0,2653	0,4874
	487,240	0,120	0,010	10,720	1,930	7,580	16,650	0,550	14,380	26,380	0,2689	0,3482
átlag	482,773	0,123	0,010	11,335	2,240	8,017	14,307	0,475	11,787	24,777	0,274	0,393
szórás	19,253	0,005	0,000	2,175	0,371	1,538	2,663	0,048	1,389	0,964	0,073	0,093

1. táblázat: Izofluránnal altatott egerek mérési eredményei, azok átlagai és szórásértékei

Ket-xyI öreg	HR (1/m)	RR átlag (s)	RR szórás (s)	RMSSD (ms)	HRVti	Sd1(ms)	Sd2(ms)	LF/HF	LF n.u.	HF n.u.	$\alpha 1$	$\alpha 2$
	175,29	0,35	0,04	54,75	7,73	38,72	80,55	0,86	15,71	18,36	0,7828	0,2957
	237,48	0,26	0,04	49,58	10,9	35,06	48,48	0,64	12,8	20,12	0,7078	0,205
	232,32	0,28	0,07	80,86	13,3	57,18	77,16	0,53	25,14	47,42	0,9375	0,2169
	191,34	0,32	0,04	57,14	5,84	40,4	63,82	0,53	15,93	30,31	0,5737	0,4447
	324,61	0,19	0,03	21,04	2,73	14,88	44,35	0,65	32,65	49,93	1,176	0,238
	338,33	0,18	0,02	21,01	2,89	14,86	30,83	0,69	25,96	37,56	0,9768	0,2273
	255,29	0,24	0,01	14,51	2,37	10,26	43,63	0,85	18,52	21,86	0,8977	0,618
	279,58	0,22	0,01	18,47	3,47	13,06	23,57	0,53	23,02	43,77	0,9604	0,2336
	206,26	0,29	0,01	19,15	3,83	13,54	21,84	0,48	7,92	16,49	0,3727	0,5988
	226,98	0,27	0,01	15,35	3,86	10,85	29,95	0,45	5,84	12,99	0,4113	0,4351
	387,05	0,16	0	8,14	1,83	5,76	35,47	1,01	21,79	21,56	0,2901	0,8783
átlag	259,502	0,250	0,025	32,727	5,340	23,142	45,422	0,656	18,661	29,124	0,735	0,399
szórás	66,329	0,059	0,020	23,625	3,770	16,706	20,441	0,180	8,062	13,347	0,288	0,220

Ket-xyI fiatal	HR (1/m)	RR átlag (s)	RR szórás (s)	RMSSD (ms)	HRVti	Sd1(ms)	Sd2(ms)	LF/HF	LF n.u.	HF n.u.	$\alpha 1$	$\alpha 2$
	173,08	0,38	0,11	89,22	19,1	63,09	155,85	2,49	58	23,26	1,311	0,2935
	225,08	0,29	0,04	25,59	4,57	18,09	98,68	4,39	68,01	15,51	1,326	0,4548
	271,04	0,22	0,01	14,92	1,93	10,55	34,11	0,76	23,88	31,44	0,8211	0,4648
	169,77	0,36	0,03	30,03	5,35	21,23	77,82	0,74	26,59	35,84	0,9862	0,4125
	188,73	0,34	0,02	22,58	4,01	15,97	113,23	0,55	19,8	35,8	0,9875	0,5175
	220,86	0,32	0,12	58,31	11,3	41,23	161,04	5	77,35	15,46	1,755	0,1149
	183,96	0,34	0,07	60,76	10,4	42,96	100,11	1,08	42,41	39,2	0,8816	0,1357
	247,92	0,26	0,08	55,07	10,4	38,94	105,74	0,84	39,1	46,69	0,9766	0,1157
	182,9	0,35	0,06	40,9	7,05	28,92	87,32	1,61	47,3	29,4	1,349	0,6144
	271,56	0,26	0,13	63,95	13,4	45,22	183,73	4,63	75,78	16,35	1,514	0,5923
átlag	213,49	0,312	0,067	46,133	8,751	32,62	111,763	2,209	47,822	28,895	1,1908	0,37161
szórás	39,473	0,052	0,042	23,223	5,181	16,421	44,317	1,795	21,291	10,925	0,305	0,194

2. táblázat: Ketamin-xyI-lazim kombinációs készítménnyel altatott egerek mérési eredményei, azok átlagai és szórásértékei

Ket-mid öreg	HR (1/m)	RR átlag (s)	RR szórás (s)	RMSSD (ms)	HRVti	Sd1(ms)	Sd2(ms)	LF/HF	LF n.u.	HF n.u.	$\alpha 1$	$\alpha 2$
	320,61	0,2	0,05	68,17	2,34	48,2	68,77	0,37	10,44	28,08	0,6182	0,5971
	319	0,19	0,01	13,28	2,1	9,39	31,92	0,73	18,86	25,8	0,5761	0,8336
	262,03	0,23	0,01	12,8	2,93	9,05	27,26	0,67	13,38	19,96	0,6259	0,6733
	320,03	0,19	0,01	12,14	2,31	8,58	46,6	0,71	19,36	27,4	0,6172	0,737
	320,61	0,2	0,05	68,17	5,89	48,2	68,77	0,37	10,44	28,08	0,5615	0,5257
	511,26	0,12	0,01	11,32	1,6	8	23,6	0,4	10,08	25,27	0,4899	0,4987
	467,59	0,13	0,03	37,11	2,14	26,24	30,04	0,54	13,4	24,83	0,5314	0,718
	236,31	0,26	0,01	11,26	2,92	7,96	43,55	0,93	23,79	25,62	0,8313	0,8927
	312,75	0,19	0,01	15,25	3,07	10,79	20,17	0,8	25,78	32,33	0,7233	0,7999
	406,6	0,16	0,04	26,67	4,38	18,86	72,95	4,98	68,14	13,68	1,132	1,184
átlag	347,679	0,187	0,023	27,617	2,968	19,527	43,363	1,050	21,367	25,105	0,671	0,746
szórás	87,318	0,042	0,018	22,927	1,277	16,211	20,202	1,394	17,374	5,088	0,189	0,201

Ket-mid fiatal	HR (1/m)	RR átlag (s)	RR szórás (s)	RMSSD (ms)	HRVti	Sd1(ms)	Sd2(ms)	LF/HF	LF n.u.	HF n.u.	$\alpha 1$	$\alpha 2$
	327,07	0,18	0,01	8,08	1,4	5,71	20,55	0,51	12,62	24,92	0,2975	1,006
	433,45	0,14	0	6,27	1,66	4,43	10,12	0,76	17,48	22,94	0,4572	0,9353
	335,98	0,18	0,01	13,73	2,97	9,71	25,55	0,63	18,36	29,32	0,6483	0,7331
	358,2	0,17	0,01	9,63	1,83	6,81	11,09	0,49	16,8	34,64	0,193	1,034
	243,65	0,25	0,02	16,63	4,16	11,76	34,66	1,1	23,87	21,79	0,8419	0,8786
	275,75	0,22	0,01	16,31	3,28	11,53	16,34	0,67	20,96	31,16	0,6633	0,7488
	262,51	0,28	0,1	94,65	4,83	66,94	213,91	5,18	72,26	13,94	1,211	1,032
	306,56	0,21	0,01	17,13	2,69	12,11	68,26	0,51	11,36	22,16	0,6184	0,7668
	284,14	0,21	0,01	15,73	2,52	11,12	16,9	1,6	35,95	22,41	0,5784	0,8141
	386,68	0,16	0,01	9,46	1,91	6,69	22,77	0,74	21,78	29,49	0,5457	0,8097
átlag	321,399	0,200	0,019	20,762	2,725	14,681	44,015	1,219	25,144	25,277	0,605	0,876
szórás	59,274	0,043	0,029	26,261	1,118	18,574	62,018	1,433	17,914	5,968	0,283	0,119

3. táblázat: Ketamin-midazolam kombinációs készítménnyel altatott egerek mérési eredményei, azok átlagai és szórásértékei