

VLIV KOFEINU NA REZISTENCI KRYŠ VŮČI HYPERTERMII VYVOLANÉ MIKROVLNNÝM ZÁŘENÍM

Pplk. PhMr. Zdeněk MAKOČ, CSc., pplk. MUDr. František VOREL, CSc.,

pplk. MUDr. Jiří ŠTVERÁK, CSc., pplk. ing. Zdeněk FRANK

Ústav leteckého zdravotnictví, Praha (náčelník pplk. MUDr. Miroslav Haňka)

V posledních desetiletích se neustále zvyšuje konzumace nápojů obsahujících kofein a rozšiřuje se i jejich sortiment. Proto byla a je i nadále věnována dosti značná pozornost otázkám vlivu kofeinu na průběh řady onemocnění a při různých patologických stavech organismu. Přitom názory na indikaci nebo kontraindikaci kofeinu v klinické medicíně byly již v hlavních rysech formulovány (Hart 1965, Seibold 1965, Stieve 1965).

Naproti tomu vlivu kofeinu na zdravý organismus v zátěžových situacích, které jsou průvodním znakem moderní civilizované společnosti, bylo věnováno podstatně méně pozornosti a výsledky prací i názory jednotlivých autorů jsou mnohdy rozporné (Wäntig 1936, Graf 1957, Presl 1957, Szekeres et al. 1958, Luff 1965).

Proto jsme se začali zabývat účinkem kofeinu na organismus vystavený různým druhům zátěže v modelových pokusech na laboratorních zvířatech. Zjistili jsme, že kofein snižuje rezistenci kryš vůči aerogenní hypoxii (Makoč a Vorel 1968). Přitom jsme potvrdili, že kofein v zátěžových situacích zasahuje do metabolismu energetických rezerv (Makoč 1969).

Stimulační účinek kofeinu na metabolismus je provázen vzestupem tělesné teploty, což bylo pozorováno jak u zvířat (Makoč a Janků 1966, Strubelt a Siegers 1968), tak i u lidí (Means et al. 1917, Schaff et al. 1962, Reimann 1967). Toto zvýšení tělesné teploty bývá vysvětlováno zvýšením produkce tepla při vzestupu metabolické aktivity (Haldi et al. 1941), působením na sval (Hartree a Hill 1924), stimulačním účinkem na hypothalamus (Friedmann 1944), uvolněním tělu vlastních sympatotropních látek nebo zpomalením hydrolýzy 3', 5'-AMP (Strubelt a Siegers 1969).

V této práci se zabýváme vlivem kofeinu na rezistenci kryš vystavených hypertermii, pro jejíž navození jsme použili elektromagnetického záření o vysokých intenzitách. Biologické účinky elektromagnetických vln můžeme rozdělit na tepelné a netepelné. Tepelný efekt je vyvolán tvorbou tepla v ozařené tkáni vynucenou orientací elektricky nabitých částic ve střídavém elektromagnetickém poli jako důsledek nárazů a tření v bezprostředním okolí kmitajících částic. Netepelný účinek, který je vyvolán změnami elektrických poměrů v ozařované tkáni a může se projevit jako změna potenciálu nebo dráždivosti buněk nebo jako změna permeability buněčných membrán (Marha et al. 1968), možno studovat jen při nízkých intenzitách záření. V podstatě je možno říci, že relativně vysoké

intenzity pole s ohledem na velikost zvířete a účinnost jeho termoregulačních funkcí mohou v organismu způsobit tvorbu a hromadění tepla.

Biologický význam při expozici mikrovlnnému záření má doba ozaření, druh ozařované tkáně, obsah vody a vaskularizace ve tkáních, počet rozhraní mezi jednotlivými tkáněmi, velikost ozařované oblasti i zvířete, různé fyzikální kvality elektromagnetického pole apod. (Mumford 1961, Presmann 1964, Marha 1963).

Materiál a metoda

Pokusy jsme prováděli v dopoledních hodinách, použili jsme celkem 34 krysích samců váhy 192 ± 16 g kmene Wistar (farma Mezno). Pokusným zvířatům byl 2 hodiny před vystavením mikrovlnnému záření podán kofein (base) v dávce 20 mg/kg, a to perorálně sondou jako 0,2% vodný roztok (1 ml/100 g váhy zvířete), kontrolním odpovídající objem destilované vody.

Zvířata před pokusem hladověla 20 hodin, průvod tekutin nebyl omezen. Pět minut před ozařením byla krysa umístěna v plexitové komůrce a fixována za ocas. Stěny (2,5 mm) plexitové komůrky, vnitřních rozměrů $15 \times 5,5 \times 5$ cm, byly na čelné (15 kruhových otvorů, $\varnothing$ 5 mm) a stropní (120 kruhových otvorů, $\varnothing$ 5 mm) ploše hustě dírkovány, aby byla umožněna přirozená ventilace. Rektální teplotu jsme sledovali stabilně zavedeným čidlem termoelektrického teploměru Ellab a odečítali v třicetivteřinových intervalech.

Zvíře, jehož chování v komůrce jsme během celého pokusu pozorovali, bylo ozařováno elektromagnetickým polem s pulsním působením a od trychtýřové antény (s efektivní plochou 72 cm²) upraveného radiolokatoru bylo vzdáleno 30 cm. Elektromagnetické pole mělo tyto parametry: $f \approx 9400$ MHz (tj. $\lambda = 3,1$ cm), střední výkonová hustota elektromagnetického pole v místě zvířete, tj. ve středu klece byla $H_s = 120$ mW/cm², směrem ke krajům komůrky nepoklesla pod 100 mW/cm².

Prostředí pokusu bylo uspořádáno jako bezodrazové, bez výraznějšího podílu stojatých vln. Podélná osa pokusného zvířete byla orientována rovnoběžně s rovinou magnetické složky záření. Teplota prostředí se pohybovala v rozmezí 24 ± 2 °C. Kritériem pro ukončení pokusu byla zástava dýchání pokusného zvířete.

K statistickému vyhodnocování výsledků jsme použili χ^2 -testu, Studentova t-testu a korelační analýzy. Odchylky jsme vyjadřovali jako meze spolehlivosti průměru pro $p = 0,95$.

Výsledky

Během vystavení mikrovlnnému záření jsme pozorovali změny v dýchání i motorické aktivitě zvířat. V úvodních fázích ozáření až do vzestupu rektální teploty k 39 °C se zvyšovala motorická aktivita zvířat, krysy se snažily uniknout hrabáním a hryzáním stěn; zvířata s kofeinem byla přitom zřetelně aktivnější. Později došlo k poklesu až vymizení motorické aktivity. Dýchání se s narůstající teplotou zrychlovalo a v období před ukončením pokusu se stalo nepravidelným, lapavým a připomínalo dýchání Chainovo-Stokesovo. Krátce před zástavou dechu se u všech zvířat s kofeinem i bez něho objevovaly silné tonicko-klonické křeče.

V průběhu pokusu jsme sledovali dobu hynutí krys. Ukázalo se, že zvířata, kterým byl podán kofein, hynula významně ($p < 0,05$) dříve než zvířata kontrolní (tab. 1), a proto i průměrné doby

Tab. 1

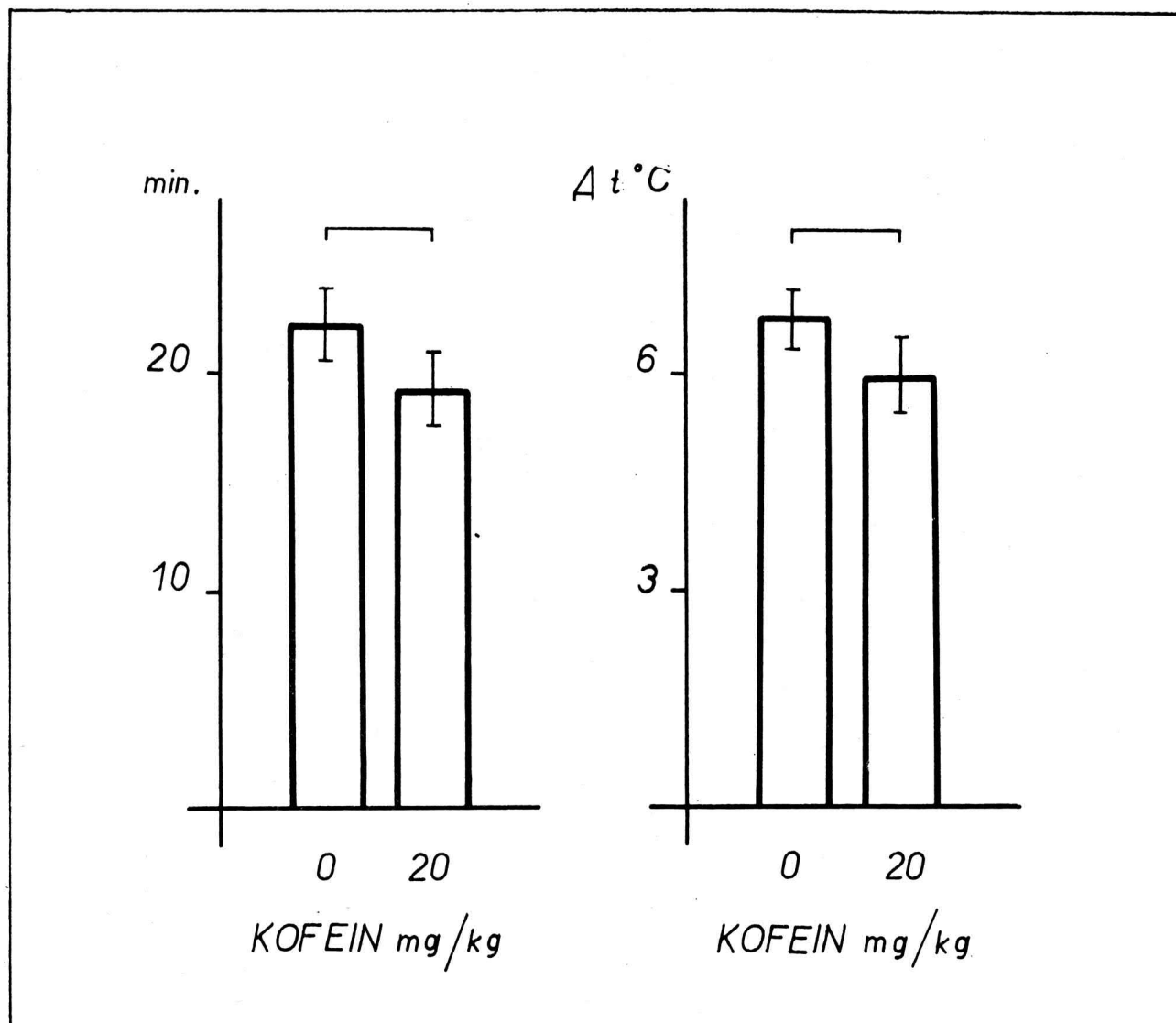
Vliv kofeinu na mortalitu krys vystavených mikrovlnnému záření

	Dest. voda	Kofein 20 mg/kg	Celkem
Uhynulo do	n	n	n
14 min	0	1	1
17 min	0	4	4
20 min	4	7	11
23 min	6	4	10
26 min	4	1	5
29 min	1	1	2
32 min	1	0	1
celkem	16	18	34

přežití obou vyšetřovaných skupin se mezi sebou významně liší (levá polovina grafu 1).

Graf 1

Vliv kofeinu na dobu přežití krys vystavených účinku mikrovlnného záření (levá polovina grafu). Vliv kofeinu na vzestup rektální teploty krys vystavených účinku mikrovlnného záření (pravá polovina grafu). $\Delta t^{\circ}\text{C} = t^{\circ}\text{C}$ v době zástavy dechu — $t^{\circ}\text{C}$ před začátkem expozice. Svislé úsečky jsou meze spolehlivosti průměru rektální teploty pro $p = 0,95$



Kofein tedy v našem pokusném uspořádání významně zkracoval dobu přežití krys vystavených elektromagnetickému záření.

Když jsme sledovali rektální teplotu zvířat v době smrti (tab. 2), nezjistili jsme významné

Tab. 2

Rektální teplota krys vystavených mikrovlnnému záření v době zástavy dechu

	Dest. voda	Kofein 20 mg/kg	Celkem
Rektální teplota v do- bě smrti	n	n	n
do 42 °C	0	1	1
do 43 °C	1	4	5
do 44 °C	1	0	1
do 45 °C	10	8	18
do 46 °C	4	5	9
celkem	16	18	34

rozdíly mezi zvířaty s kofeinem a kontrolními. Při porovnání rozdílů teplot zjištěných na počátku ozáření a v době smrti jsme zjistili, že se skupina pokusná a kontrolní významně liší (pravá polovina grafu 1). Zvířata, jimž byl podán kofein, mají hodnoty tohoto rozdílu nižší. Přitom však průběh vzestupu teploty během ozáření (graf 2) byl u obou skupin prakticky rovnoměrný.

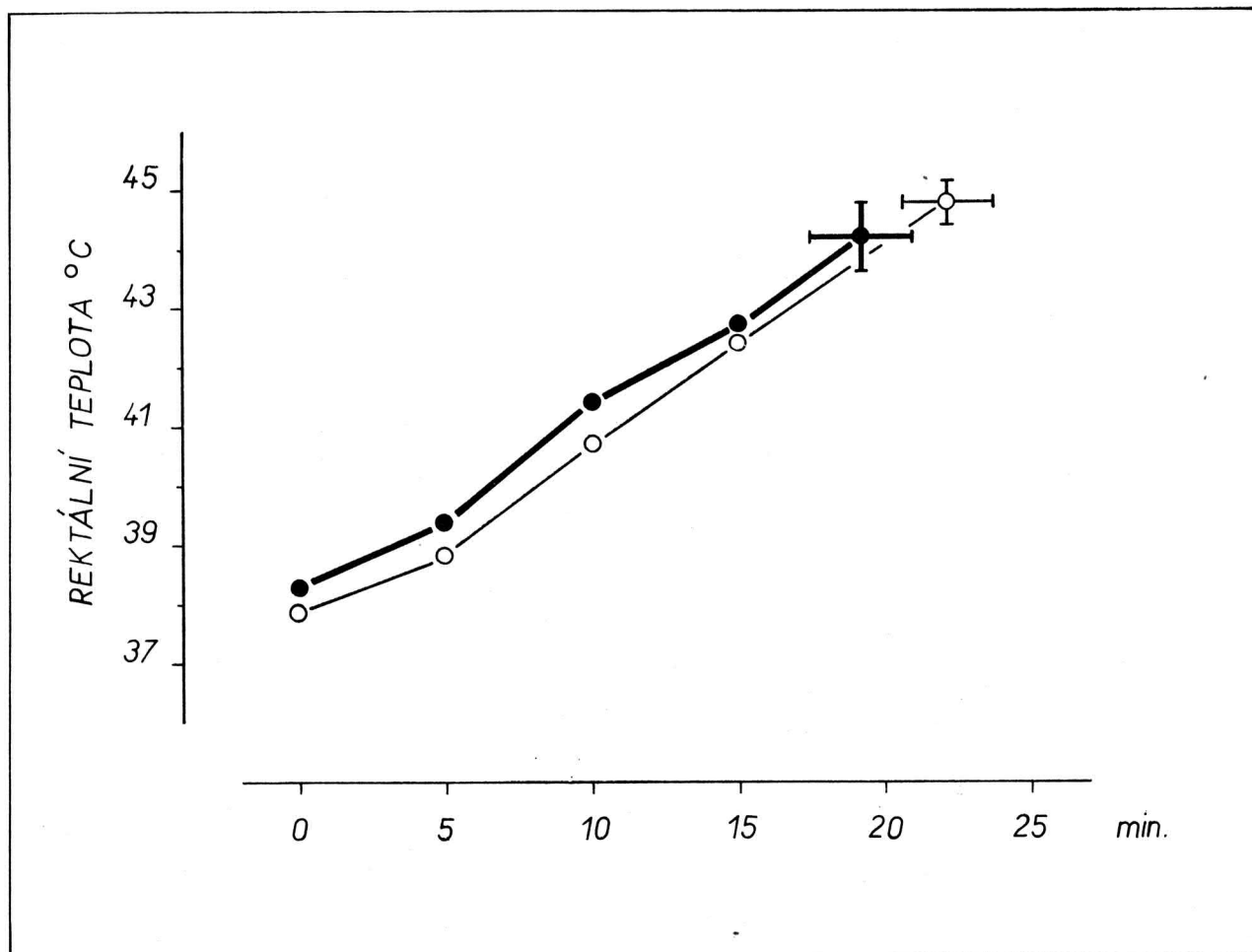
Mezi rektální teplotou zvířat naměřenou těsně před zahájením ozařování a dobou přežití u skupiny kontrolní i pokusné je významná nepřímá korelace (graf 3). Obě korelační přímky jsou téměř rovnoběžné (neliší se v koeficientu korelace ani regrese). Z toho vyplývá, že čím byla výchozí teplota zvířat vyšší, tím byla kratší doba jejich přežití.

Diskuse

K navození hypertermie jsme použili zdroje elektromagnetického záření v rozsahu centimetrových vln o vyšších intenzitách. Při takovém uspořádání netepelný účinek na živé tkáně mů-

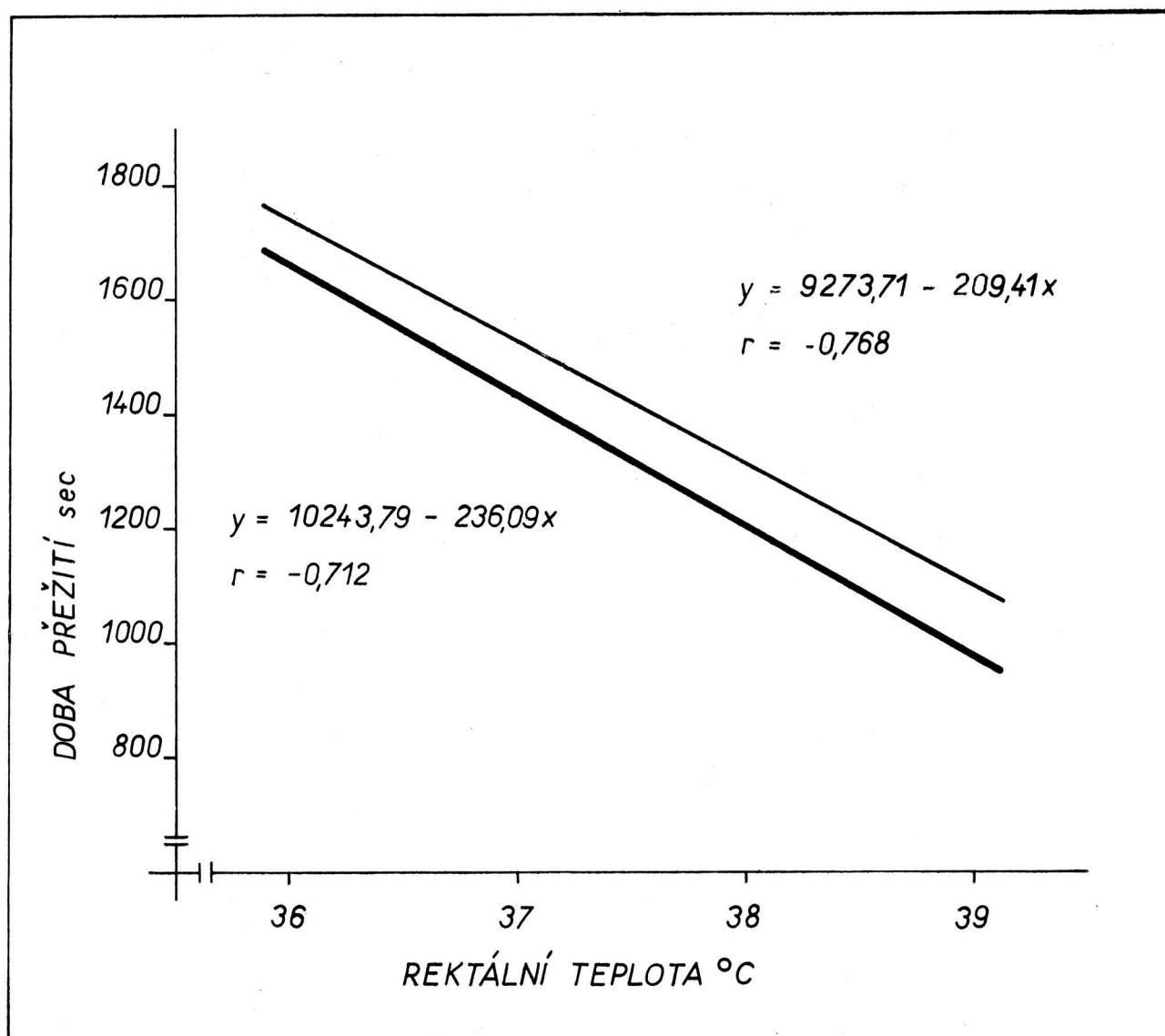
Graf 2

Vliv kofeinu na změny rektální teploty krys vystavených mikrovlnnému záření. Prázdné kotoučky = destilovaná voda. Plně kotoučky = kofein 20 mg/kg. Vodorovné úsečky jsou meze spolehlivosti průměru doby hynutí krys pro $p = 0,95$. Svislé úsečky jsou meze spolehlivosti průměru rektální teploty pro $p = 0,95$



Graf 3

Závislost doby přežití krys vystavených mikrovlnnému záření na rektální teplotě měřené před ozáření. Slabě = destilovaná voda. Silně = kofein 20 mg/kg



žeme považovat za zanedbatelný, neboť je zcela překryt účinkem tepelným. Působí-li elektromagnetické pole v uvedené frekvenční oblasti rádiových kmitočtů na živý organismus, dochází k větším či menším změnám na jeho buněčné i systémové úrovni.

Protože kritériem rezistence krys vůči hypertermii byla zástava dýchání, byli jsme nuceni použít v experimentu extrémních modelových podmínek.

Změny, které jsme v chování krys pozorovali během ozáření mikrovlnami, odpovídají změnám, které popsal Nikolajevič (1963) u krys vystavených v termostatu teplotě 56 °C.

Snížení rezistence krys vůči účinkům tepelného působení mikrovlnného záření, které jsme po podání kofeinu zjistili, ukazuje, že kofein zvyšuje citlivost organismu vůči hypertermii. Přitom kofein v dávce, kterou jsme použili, neovliv-

nil rektální teplotu, při níž zvířata hynou („tepelný strop“), ale svým účinkem na tepelnou bilanci posunul výchozí hodnoty rektální teploty blíže k „tepelnému stropu“. Čím vyšší byla rektální teplota zvířat na začátku ozařování, tím kratší byla doba jejich přežití v hypertermii. Naše výsledky jsou ve shodě s nálezy Puchova (1965), který zjistil, že kofein (30 mg/kg) zkracuje dobu přežití myši při ozáření mikrovlnami ($\lambda = 12,6$ cm, 50 mW/cm²), a se zjištěním Martynova (1965), který udává, že farmakologicky vyvolaná hypertermie zvyšuje u myši citlivost na toxické působení kofeinu.

Zdá se, že hypertermie má řadu společných rysů s hypoxií, neboť organismus reaguje na obě zátěže obdobnými adaptačními mechanismy a v obou případech dochází ke sníženému sycení arteriální krve kyslíkem. Proto se také při přehřátí hovoří o projevech „tepelné hypoxie“

