

A SPINÁLIS ANESZTÉZIA KÍSÉRLETES MODELLEZÉSE PATKÁNYBAN

Ph.D. értekezés tézisei

Dobos Ildikó

Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Élettani Intézet

Szeged

2015.

Bevezetés

A fájdalom minden ember számára jól ismert érzés. A Nemzetközi Fájdalom Társaság megfogalmazása szerint nem más, mint egy kellemetlen szenzoros és emocionális tapasztalat, mely akut vagy potenciális szövetkárosodással jár. A fájdalmas inger speciális receptorok, a nociceptorok érzékelik és továbbítják a gerincvelő felé, ahol átkapcsolódnak egy további neuronra, mely a talamusz és az agykéreg egyes területei felé viszi az információt. Egyes receptorok vagy csak fájdalmas mechanikai, vagy csak fájdalmas hő ingerre reagálnak, ezek az unimodális receptorok, melyek vékony velőhüvelyes A δ rosttal rendelkeznek. A nociceptorok másik csoportját a polimodális receptorok alkotják, melyek fájdalmas hő, mechanikai vagy kémiai ingerrel egyaránt ingerületbe hozhatók. Ezek a receptorok vékony, velőhüvelly nélküli C rosttal rendelkeznek.

A fájdalmat két hullámban érezzük. Az első hullám közvetlen a sérülést követően lép fel, egy éles, szűrő, jól lokalizálható fájdalom formájában, majd később egy elmosódottabb, tompa fájdalom jelentkezik, melynek a pontos helye nem behatárolható. Az első hullámért az A δ rostok, míg a második hullámért a C rostok aktiválódása a felelősek. A nociceptív neuronok centrális idegvégződéseiből elsősorban glutamát szabadul fel, mely az egyik leggyakoribb serkentő neurotranszmitter a központi idegrendszerben. A glutamát metabotróp és ionotróp receptorokon keresztül fejt ki hatását. Az ionotróp glutamát receptorok száma a gerincvelő I-II rétegében, különösen a substantia gelatinosában igen magas. Az AMPA receptorok a gyors EPSP kialakításában, míg az NMDA receptorok a hosszan elhúzódó, szenzitizációs folyamatokban, a fájdalom fenntartásában játszanak jelentős szerepet. Így krónikus fájdalom esetén az NMDA receptorok gátlásával hatékony fájdalomcsillapító hatást érhetünk el. Ezen kívül számos más tényező is befolyásolja a fájdalomérzet kialakulását: nociceptív és nem-nociceptív rostok kapcsolata, felsőbb központokból kiinduló leszálló pályák, melyek gátló és serkentő interneuronok közvetítésével befolyásolják a felszálló, afferens nociceptív információt.

A ketamin egy nem kompetitív NMDA receptor antagonist, melyet ún. disszociatív anesztetikus hatása miatt már a vietnámi háború óta használnak a klinikai gyakorlatban. Az általános altatással járó esetleges komplikációk csökkentése végett egyre inkább előtérbe kerül az epidurális, ill. spinális adható és ható analgetikumok és anesztetikumok használata az orvosi gyakorlatban is. Az utóbbi évtizedekben a sztereokémia fontossága a klinikai farmakológiában már egyre inkább elfogadott tény, különösen a gyógyszerfejlesztés területén. A klinikai gyakorlatban az optikailag aktív szerek esetén főleg a racém elegy használata terjedt el, mely a két optikai izomer 1:1 keveréke. Az érzéstelenítő szerek közel 60 %-a királis vegyület, melyek közül néhány enantiomerje a mindennapi gyógyítás eszköze. Bár az R- és S- izomerek ugyan azt a szubsztituenst tartalmazzák, de más a térbeli elhelyezkedésük. Így lehetőség nyílik más-más 3D-s kapcsolatok kialakítására az aszimmetrikus környezetükben, ami az enantiomerek egymástól eltérő farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságaiban mutatkozik meg.

A spinálisan beadott racém ketamin analgetikus hatását már több tanulmány is bizonyította, de intratekális adagolásról még egy közlemény sem jelent meg.

Ha gerincvelői szinten akarjuk befolyásolni a nociceptív inger továbbjutását, fontos tudnunk, hogy a gerincvelő mely szakaszához kell juttatnunk a terápiás anyagot annak érdekében, hogy a megfelelő területen érzünk el anesztetikus, ill. analgetikus hatást. A spinális anesztézia állatkísérletes modellezésére az intratekális kanül beültetése vált általánosan elterjedt módszerré. Ennek során lehetőség van éber, szabadon mozgó állaton vizsgálni az egyes anyagok fájdalomcsillapító hatását, illetve a kísérletek végén ellenőrizni lehet, hogy a beadott szerek a gerincvelő mely szintjén jutottak ki a kanülből.

Célkitűzés

I. Kísérletsorozat

Korábbi kísérleteink során megfigyeltük, hogy az intratekálisan adott szerek hatása némely esetben oldalszelektivitást mutatott patkány hátsó lábán végzett fájdalomteszteken. PhD dolgozatomban az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

1. A különböző dózisu lidokain intratekális adagolását követően megfigyelhető-e oldalkülönbség a motoros és szenzoros hatásokban?
2. Van-e összefüggés az intratekális kanül végének helye és az intratekálisan adott kisdózisu lidokain oldalszelektív hatása között?
3. Hol található az intratekális kanül vége?

II. Kísérletsorozat

Bár a mai orvosi gyakorlatban használt vegyületek több mint fele rendelkezik optikailag aktív centrummal (kiralitáscentrum), a legtöbb esetben mégis a racém elegy használata a gyakori, ami a két optikai izomer 1:1 arányú keveréke. Több vegyületről bebizonyosodott, hogy a tiszta enantiomert tartalmazó oldat hatékonyabb, kevesebb mellékhatással bír, más esetekben viszont a racém elegyről lehetett ugyanezt megállapítani. A ketamin, amit már több mint 40 éve használnak anesztetikumként az orvosi gyakorlatban, szintén rendelkezik kiralitáscentrummal. PhD dolgozatomban arra kerestem a választ:

1. Van-e különbség a ketamin racém elegyét, illetve tiszta enantiomerjét tartalmazó oldatok antinociceptív hatása között patkányon végzett akut és gyulladáso fájdalomteszteken?

Anyagok

- Ketamin-hidroklorid (Ketalar; Pfizer Med-Inform, Bécs, Ausztria)
- Xylazin-hidroklorid (Rompun; Bayer, Leverkusen, Németország)
- Phenobarbital-nátrium (Hungaropharma Rt., Budapest, Magyarország)
- Lidokain 2% and 10% (Egis, Budapest, Magyarország)
- λ -karragenin (Sigma-Aldrich Kft, Budapest, Magyarország)
- Racém-ketamin-hidroklorid [SR(+-)], S(+)- ketamin-hidroklorid, és R(-)-ketamin-hidroklorid (mindegyik ketamin ajándék volt a Parke-Davis; Gödecke Ltd.-tól, Bécs, Ausztria)

Módszerek

Intratekális kanül beültetése

A lidokain és ketamin gerincvelői szintű antinociceptív hatásának éber állaton való vizsgálatára intratekális kanült ültettünk be hím Wistar patkányokba. Ehhez az atlanto-occipitalis membránon kis nyílást ejtettünk és a cisterna magna-n keresztül a polietilén kanült 8,5 cm hosszan farok irányba óvatosan bevezettük az intratekális térbe. A kanült kívülről a fejbőrhöz rögzítettük. A műtétet követően az állatokat külön dobozba helyeztük, ahol szabadon hozzáfértek a táplálékhoz és az ivóvízhez. 3 napos gyógyulást követően kerültek az

állatok először kísérletbe. A stressz csökkentése végett az állatokat a kísérletek előtt kézhez szoktattuk.

Intratekális adagolás

A 100 illetve 500 µg lidokain dózishoz 2 ill. 10 %-os steril oldatot használtunk. A ketamin enantiomerjeit steril fiziológiás sóoldatban oldottuk frissen, a kísérlet napján. Egyszeri adagolás esetén mind a lidokain, mind a ketamin megfelelő koncentrációjú oldatából 5 µl injektáltunk kanülön keresztül, melyet 10 µl steril fiziológiás sóoldattal mostunk be 30 s alatt.

A kumulatív adagolás az előbb leírtak szerint történt, csak az egymást követő dózisokat az előző beadását követő 30. percben injektáltuk.

Fájdalomtesztek

1. Farok elrántási (tail flick, TF) teszt

A TF során az állatokat a kísérleti asztalon letakartuk, és gyengéden a helyükön tartottuk. Miután megnyugodtak, a farkuk utolsó 5 cm-ét meleg vízbe merítettük (51,5 °C), és mértük a fark kirántásáig eltelt időt. Ha az állat 20 másodperc múlva sem rántotta ki a farkát, felfüggesztettük a mérést, hogy megelőzzük a szövetkárosodást (cut off time). A ketamin beadása előtt meghatároztuk az alapértékeket, majd a mérést megismételtük minden egyes ketamin dózis (10-50-100 µg) beadását követő 10. és 30. percben.

2. Forró lemez (hot-plate HP) teszt

A HP teszt során a patkányokat egy forró lemezen (52,5°C) levő kalitkába helyeztük és mértük azt az időt, ami a behelyezéstől az egyik hátsó láb felemeléséig, megnyalásig vagy felugrásig eltelt. Ha az állat 60 másodperc múlva sem reagált a hőre, megszakítottuk a mérést (cut off time). Az alapérték lemérése után minden egyes ketamin dózis (10-50-100 µg) beadását követő 10. és 30. percben megismételtük a tesztet.

3. Gyulladásos fájdalomteszt

A láb elrántási (paw-withdrawal, PWD) teszt során az állatokat egy üveg aljú plexikalitkába helyeztük, és külön-külön a hátsó lábuk talpi részét fókuszált fényel melegítve mértük a láb elrántásáig eltelt időt (hőfájdalom küszöb). Ha az állat 20 másodperc múlva sem emelte fel a lábát, megszakítottuk a mérést (cut off time).

Az első kísérletsorozatban 100 µg lidokain beadását követően 1, 5, 10 és 20 perc múlva meghatároztuk a PWD értékét. 500 µg lidokain beadása után megvizsgáltuk az állatok hátsó lábát, hogy mutatkozik-e átmeneti motoros funkció zavar, bénulás, majd a lidokain beadását követő 5 percen belül megmértük a PWD időt.

A második kísérletsorozatban az alapértékek (-180 min) lemérése után a jobb hátsó láb talpbőre alá injektált λ-karrageninnel (3 mg/0,1 ml) gyulladást idéztünk elő, mely csúcspontját 3 óra múlva érte el. Ekkor megismételtük a láb elrántási tesztet, mellyel meghatároztuk a gyulladás indukálta termális hiperalgémia mértékét (0 min), majd 30 perces különbséggel 10, 50 és 100 µg ketamin izomereket (S, R, SR) injektáltunk intratekálisan az állatokba. Minden adagolást követő 10. és 30. percben meghatároztuk a PWD értékét. Az egyes ketamin koncentrációk 10 és 30 perces PWD értékeit összátlagoltuk a kiváltott hatás mértékének megállapításához, és a továbbiakban ezt viszonyítottuk a termális hiperalgémia mértékéhez.

Motoros funkció zavarának vizsgálata

A lidokain intratekális beadását követően megvizsgáltuk a patkányok hátsó lábát: mutatkozik-e valamilyen motoros működésbeli eltérés, gyengülés, átmeneti bénulás. A motoros funkciózavar objektív megítéléséhez 23 állaton lemértük a hátsó lábak kapaszkodási erejét a lidokain beadása előtt, és a beadás után 5 perccel.

Az intratekális kanül helyének meghatározása

A kanül helyének pontos meghatározására az állatokat a kísérlet után pentobarbitállal elaltattuk, majd 5 µl 1%-os metilénkék oldatot injektáltunk a kanülon keresztül, amit 10 µl fiziológiás sóoldattal mostunk be. Dekapitálás után a gerinccsatorna megnyitását követően láthatóvá vált a kanül, illetve a beadott metilénkék terjedésének helye (az adott terület bekékült). A kanül végének hosszanti helyzetét a csigolyákhoz viszonyítottuk, míg a keresztmetszeti elhelyezkedésnek megállapítására 4 irányt határoztunk meg: jobb- baloldal, illetve dorzális-ventrális, ha a kanül közel helyezkedett el a középvonalhoz.

Statisztika

Az adatokat átlag \pm S.E.M. formájában adtuk meg. Az első kísérletsorozat adatain STATISTICA szoftver segítségével variancia- és korrelációs analízist végeztünk.

A különböző dózisu ketamin izomerek hatásait egy- és kétszemponos varianciaanalízissel hasonlítottuk össze. Post-hoc összehasonlítást a Newmann-Keuls próbával végeztünk; szignifikanciahatárnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

Eredmények

I. Kísérletsorozat:

A PWD alapértékeket lemérve szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk a jobb és a baloldal között. 100 µg lidokain beadását követően az 1. és 5. percben jelentősen megnőtt a látencia értéke. A hatás azonban csak rövid ideig tartott, a 10. percben már megközelítette az alapértéket.

100 és 500 µg lidokain beadását követően szinte azonnal tapasztalható volt az átmeneti motoros bénulás a patkányok hátsó lábán. 100 µg hatására ez az átmeneti bénulás csak az egyik oldalt érintette, míg 500 µg hatására az esetek közel 90%-ban mindkét láb érintett volt. A nagyobb dózis jelentősen megnövelte a PWD latencia értékét is.

A kanül vége a Th12-L2 csigolya szintjéig ért le, mely szignifikáns összefüggést mutatott a patkányok méretével (súlyával). A 376 állat 80 %-ban a kanül valamelyik oldalon (jobb vagy bal), 15 %-ban dorzálisan, 5 %-ban pedig ventrálisan helyezkedett el. Ezek az eredmények szignifikáns összefüggést mutattak a 100 µg lidokain hatására bekövetkező, átmeneti hátsó végtagi oldalszelektív bénulással és a PWD latencia változásokkal.

A kanül végének helyzete és a 100 µg lidokain beadását követően fellépő oldalszelektív izomerő csökkenés szintén korrelációt mutatott ($r = 0,5$ jobb oldal; $r = 0,51$ baloldal).

II. Kísérletsorozat:

Karragenin indukálta termális hiperalgézát követően a racém(SR)-, és S(+)- ketamin ismételt, növekvő dózisban történő adagolása szignifikánsan növelte a PWD latencia idejét a kontrollhoz képest, mely hatás dóziszfüggő volt. A racém-ketamin esetén a két nagyobb dózis, míg az S(+)-ketamin esetén csak a legnagyobb dózis okozott szignifikáns változást. Az R(-)-ketamin egyik dózisa után sem figyelhettünk meg szignifikáns eltérést a PWD latencia értékekben.

Mindkét enantiomer szignifikánsan növelte a HP latenciát, bár ekkor már szupraspinális hatások is jelentkeztek: az állatok szédelegve forogtak, és fejüket ingatták.

TF teszten egyik enantiomernek sem volt szignifikáns hatása, még a legnagyobb dózist követően sem.

Összefoglalás

Kísérleteinkben igazoltuk, hogy az intratekális kanül végének helye szignifikánsan függött a patkányok méretétől. A kis dózisú lidokain hatására bekövetkező átmeneti hátsó végtagbénulás oldalszelektivitása és izomerő csökkenése korrelált a kanül helyzetével. Ezért a későbbi kísérletek során is indokolt a kanül helyének ellenőrzése, hogy megállapíthassuk, van-e kapcsolat az egyes anyagok intratekális adagolása során fellépő esetleges oldalszelektív hatás és a kanül végének elhelyezkedése között.

Akut fájdalomteszten a racém-ketamin és tiszta enantiomerjei kis dózisban nem rendelkeztek fájdalomcsillapító hatással, nagy dózisban pedig csak HP teszten rendelkeztek antinociceptív jelleggel, de ekkor már szupraspinális hatások is mutatkoztak. Viszont karrageninnel kiváltott termális hiperalgéziában mind a racém-, mind az S(+)-ketamin fájdalomcsillapító hatásának bizonyult, de csak nagyobb dózisok ismételt alkalmazását követően.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni Dr. Margit Szikszay és Dr. Benedek György professzor úrnak, hogy lehetővé tették, hogy az Élettani Intézetben dolgozhassam.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Horváth Gyöngyi professzorasszonynak, aki bevezetett a tudományos munka rejtelmeibe, melynek során számos módszert elsajátíthattam. Megtanulhattam mellette, hogyan kell egy kísérletet megtervezni és sikeresen kivitelezni, majd az eredményeket közlemény formájában megjelentetni. Elszántsága és kitartása mindvégig például szolgált. Továbbá köszönöm neki, hogy nemcsak szakemberként, hanem magánemberként is mindig számíthattam segítségére, támogatására.

Köszönöm Dr. Jancsó Gábor professzor úrnak, hogy támogatta és lehetővé tette egyéni részvételemet az Idegtudományok Doktori Iskola programjában

Szeretném megköszönni Dr. Kékesi Gabriellának és Dr. Joó Gabriellának a közös munkáink során nyújtott sok-sok segítségét és barátságát, mely nagyon értékes volt számomra.

Köszönöm Dr. Deák Évának és Oszlács Orsolyának, hogy mindvégig bízhattam támogatásukban.

Köszönöm Jász Anikónak, hogy segített kiigazodni a bürokrácia útvesztőiben és feltétlen hite és barátsága mindvégig erőt adott dolgozatom megírása során.

Természetesen köszönöm az Élettani Intézet minden dolgozójának segítségét, akik valamilyen módon hozzájárultak munkám sikeréhez.

És végül, de nem utolsósorban hálával tartozom családomnak, akik szeretete és hite átsegített minden nehézségen. Külön köszönöm férjem tanácsait és segítségét!

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Klimscha W, Horvath G, Szikszay M, **Dobos I**, Benedek G. Antinociceptive effect upon carrageenan hyperalgesia of the S(+)-enantiomer of ketamine after intrathecal administration in rats. *Anesth. Analg.* 86: 561-565, 1998.
Impact factor: 2,776
2. **Dobos I**, Toth K, Kekesi G, Joo G, Csullog E, Klimscha W, Benedek G, Horvath G. Significance of intrathecal catheter location in rats. *Anesth. Analg.* 96: 487-492, 2003.
Impact factor: 2,210

Az értekezés témájához szorosan nem kapcsolódó közlemények

1. Horvath G, **Dobos I**, Liszli P, Klimscha W, Szikszay M, Benedek G. Antinociceptive effects of the hydrophilic α 2-adrenoceptor agonist ST-91 in different test circumstances after intrathecal administration to Wistar rats. *Pharmacol. Res.* 35: 561-568, 1997.
Impact factor: 0.470
2. Horvath G, Kekesi G, **Dobos I**, Szikszay M, Klimscha W, Benedek G. Effect of intrathecal agmatine on inflammation-induced thermal hyperalgesia in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 368: 197-204, 1999.
Impact factor: 2.047
3. Joo G, Horvath G, Klimscha W, Kekesi G, **Dobos I**, Szikszay M, Benedek G. The effects of ketamine and its enantiomers on the morphine- or dexmedetomidine-induced antinociception after intrathecal administration in rats. *Anesthesiology* 93: 231-241, 2000.
Impact factor: 3.439
4. Csullog E, Joo G, Toth G, **Dobos I**, Benedek G, Horvath G. Antinociceptive effect of continuous intrathecal administration of endomorphin-1. *Pain* 94: 31-38. 2001.
Impact factor: 4.541
5. Horvath G, Joo G, **Dobos I**, Klimscha W, Toth G, Benedek G. Synergistic antinociceptive interactions of endomorphin-1 with dexmedetomidine and/or S(+)-ketamine in rats. *Anesth. Analg.* 93: 1018-1024. 2001.
Impact factor: 2.279
6. Kekesi G, Joo G, Csullog E, **Dobos I**, Klimscha W, Toth K, Benedek G, Horvath G. The antinociceptive effect of intrathecal kynurenic acid and its interaction with endomorphin-1 in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 445: 93-96. 2002
Impact factor: 2.342
7. Horvath G, Agil A, Joo G, **Dobos I**, Benedek G, Baeyens J.M. Evaluation of endomorphin-1 on the activity of Na^+ , K^+ -ATPase using in vitro and in vivo studies. *Eur. J. Pharmacol.* 458: 291-297, 2003.
Impact factor: 2.352
8. Kekesi G, **Dobos I**, Benedek G, Horvath G. Antinociceptive activity of *Sempervivum tectorum* L. extract in rats. *Phytother. Res.* 17: 1032-1036, 2003.
Impact factor: 0.803
9. Kekesi G, **Dobos I**, Benedek G, Horvath G. The antinociceptive potencies and interactions of endogenous ligands during continuous intrathecal administration: adenosine, agmatine, and endomorphin-1. *Anesth. Analg.* 98: 420-426, 2004.
Impact factor: 2.180
10. Horvath G, Kekesi G, **Dobos I**, Klimscha W, Benedek G. Long-term changes in the antinociceptive potency of morphine or dexmedetomidine after a single treatment. *Anesth. Analg.* 101: 812-818, 2005.
Impact factor: 2.452

11. Santha P, Oszlacs O, Dux M, **Dobos I**, Jancso G, Inhibition of glucosylceramide synthase reversibly decreases the capsaicin-induced activation and TRPV1 expression of cultured dorsal root ganglion neurons. *Pain*, 150: 103-112, 2010.
Impact factor: 5.371

Előadás kivonatok, posztterek:

1. Horvath G, Szikszay M, **Dobos I**, Benedek G. Intrathecally applied α_2 -adrenoceptor agonist (hydrophil ST-91) effects on motor functions in rats. *Second Congress of the Hungarian Neuroscience Society, Szeged, 26-28 January 1995*.
Neurobiology 3; 69, 1995.
2. Klimscha W, Horvath G, Szikszay M, **Dobos I**, Benedek G, Antinociceptive effects of the S(+) and racemic ketamine isomers in acute pain tests. *MÉT, Szeged, 3-4 July*.
Physiology 6: 43, 1996.
3. Horvath G, **Dobos I**, Szikszay M, Benedek G, Intrathecally coadministered verapamil potentiates the ST-91 induced antinociception in rats. *MÉT, Szeged, 3-4 July*.
Physiology 6: 41, 1996.
4. Horvath G, Klimscha W, **Dobos I**, Szikszay M, Benedek, G, Intrathecal agmatine pretreatment decreases the hyperalgesia and potentiates the morphine induced antinociception in rats. *16th Annual ESRA Congress, London, England, 17-20 September, 1997*.
Regional Anesthesia 9/3: 67, 1997.
5. Klimscha W, Horváth G, **Dobos I**, Szikszay M, Benedek G, Intrathecalisan adott ketamin enantiomerek fájdalomcsillapító hatásának analízálása gyulladásoos fájdalomteszten patkányon. *MÉT LXII. Vándorgyűlése, Pécs, Július 9-12. 1997*.
6. **Dobos I**, Horvath G, Szikszay M, Benedek G, Evaluation of chronic intrathecal catheterization in rats. *Magyar Idegtudományi Társaság 5. Konferenciája, Debrecen, Január 21-24. 1998*.
Neurobiology 6: 469-470, 1998.
7. Horvath G, Szikszay M, Klimscha W, **Dobos I**, Kekesi G, Benedek G, Eisenach, J. Effect of intrathecal agmatine on morphine-induced spinal analgesia in rats. *Annual Congress of European Society of Anaesthesiologists, Barcelona, Spain, 25-28 April, 1998*.
Br. J. Anaest. 80:167, 1998.
8. Horváth G, Klimscha W, **Dobos I**, Szikszay M, Kékesi G, Benedek G, Intrathecalisan adott agmatine (endogén alfa2-adrenoceptor- és imidazoline receptor agonista) antinociceptív hatása gyulladásoos fájdalomteszten patkányon. *MÉT LXII. Vándorgyűlése, Debrecen, Július 8-11, 1998*.
9. Horvath G, Joo G, Klimscha W, **Dobos I**, Szikszay M, Benedek G, The interaction of S(+)ketamine with dexmedetomidine after intrathecal administration in rats. *European Society of Anaesthesiologists, 8th Annual Meeting with the Austrian International Congress, Vienna, Austria, 1-4 April, 2000*.
Eur. J. Anaesth. 17 (Suppl 19): 176-177, 2000.
10. Horvath G, Joo G, Baeyens J.M, Szikszay M, **Dobos I**, Benedek G, Interaction of the Na⁺-K⁺ pump inhibitor ouabain with μ -opioid receptor agonists after different routes of administration. *The Physiological society Proceedings of the Scientific meeting held at Hungarian Academic of Sciences, Budapest, 27-29 May, 2000*.
J. Physiol. 526 (P): 174P-175P, 2000.
11. Horvath G, Joo G, Klimscha W, **Dobos I**, Csullog E, Szikszay M, Benedek G. The interaction of S(+)ketamine with endomorphin-1 after intrathecal administration in rats. *Pain in Europe III, Nice, France, 26-29 September, 2000*.
12. Joo G, Horvath G, **Dobos I**, Bayens J.M, Szikszay M, Benedek G, Az új endogén μ -opioid agonista, endomorphin-1 fájdalomcsillapító hatásának befolyásolása különböző szerkekel. *A Magyarországi Fájdalom Társaság 2000. évi Tudományos Ülése. Siófok, Október 13-14*.
Fájdalom-Pain 1: 29-30, 2000.

13. Horvath G, Joo G, **Dobos I**, Klimscha W, Tóth G, Kekesi G, Benedek G, Endomorphin-1 és dexmedetomidin szinergisztikus antinociceptív interakciója intrathecalis beadás után patkányban. *Magyar Idegtudományi Társaság VIII. Kongresszusa, Szeged, Január 24-27, 2001.* Neurobiology 9: 199-200, 2001.
14. Csullog E, Horvath G, Joo G, **Dobos I**, Kekesi G, Benedek G, Ntinociceptive effect of continous intrathecal infusion of endomorphin-1 in rats. *Euopean Society of Anaesthesiologists, 9th Annual Meeting with the Swedish Society of Anaesthesiology, Gotenburg, Sweden, 7-10 April, 2001.* Eur. J. Anaesthesiol. 18(S21): 139, 2001.
15. Horváth G, Joó G, Kékesi G, Csüllög E, **Dobos I**, Benedek G, Intrathecalis endomorphin-1 infúzió antinociceptív hatása patkányban. *Fiatal Aneszteziológusok V. Kongresszusa, Sopron, Május 10-12, 2001* Aneszteziol. Int. Ther. 31 (Suppl. 1): 39, 2001.
16. Horvath G, Joo G, **Dobos I**, Klimscha W, Kekesi G, Benedek G, The interaction of endomorphin-1 with dexmedetomidine at spinal level in rats. *11th European Congress of Anaesthesiology, Florence, Italy, 5-9 June, 2001.* Minerva Anesthesiol. 67 (S1): 137-138, 2001.
17. Joó G, Kékesi G, Csüllög E, **Dobos I**, Benedek G, Horváth G, Intrathecalis adenozin infúzió antinociceptív hatása patkányban. *Magyar Élettani Társaság LXVI. Vándorgülése, Szeged, Június 6-8, 2001.*
18. Kékesi G, Joó G, Csüllög E, **Dobos I**, Benedek G, Horváth G, Intrathecalis kinurénsav infúzió antinociceptív hatása patkányban. *Magyar Élettani Társaság LXVI. Vándorgülése, Szeged, Június 6-8, 2001.*
19. Kekesi G, Horvath G, Joo G, **Dobos I**, Csüllög E, Klimscha W, Benedek G, The antinociceptive effect of intrathecal kynurenic acid and its interaction with endomorphin-1 in rats. *Austrian International Congress and Rudolf Kucher Forum, 1st International Danube Symposium Anaesthesia & Intensive Care: The Emerging Discipline, Vienna, Austria, 12-14 September, 2001.* Br. J. Anaesth. 87 (S1): 43, 2001.
20. Horváath G, Kékesi G, Csüllög E, Joó G, **Dobos I**, Benedek G, Két endogén ligand interakciója a fájdalomcsillapításban gerincvelői szinten. *A Magyar Fájdalom Társaság Tudományos Ülése, Siófok, Október 19-20, 2001.* Fájdalom/Pain 2: 27, 2001.
21. Horvath G, Kekesi G, Joo G, **Dobos I**, Benedek G, The antinociceptive potencies and interaction of endogenous ligands at spinal level. *IBRO Internationa Workshop on Signalling Mechanisms in the Central and Peripheral Nervous System, Debrecen, 24-26 January, 2002.* Neurobiology 9: 318-319, 2002.
22. Horváath G, Csüllög E, Kékesi G, **Dobos I**, Benedek G, Különböző endogén ligandok potenciális szerepe a fájdalomcsillapításban. *Magyar Aneszteziológiai és Reanimációs Társaság 3. Kongresszusa, Siófok, Május 29-30, 2002.* Aneszteziol. Int. Ther. 32 (Suppl 2): 17, 2002.
23. Csüllög E, Kékesi G, **Dobos I**, Horváth G, Benedek G, Sempervivum tectorum kivonatának antinociceptív hatása patkányban. *Magyar Aneszteziológiai és Reanimációs Társaság 31. Kongresszusa, Siófok, Május 29-30, 2002.* Aneszteziol. Int. Ther. 32 (Suppl 2): 43, 2002
24. Kekesi G, Joo G, Csullog E, **Dobos I**, Benedek G, Horvath G, Calibration of intrathecal catheter tip position in rats. *1st World Congress on Regional Anaesthesia and Pain Therapy, Barcelona, Spain, 29 May-1 June, 2002.* Int. Monitor 14: 80, 2002.
25. Horvath G, Kekesi G, Csullog E, **Dobos I**, Klimscha W, Benedek G, The inflammatory pain relief by different endogenous ligands in rats. *4th International Congress of Pathophysiology, Budapest, 29 June-5 July, 2002.* Acta Physiol. Hung. 89: 318, 2002.

26. Kekesi G, **Dobos I**, Benedek G, Horvath G, The antinociceptive potency of sampervivum tectorum extract. *4th International Congress of Pathophysiology, Budapest, 29 June-5 July, 2002.*
Acta Physiol. Hung. 89: 178, 2002.
27. Kekesi G, **Dobos I**, Benedek G, Horvath G, The antinociceptive interaction of two endogenous ligands: endomorphin-1 and agmatine. *Magyar Idegtudományi Társaság IX. Konferenciája, Balatonfüred, Január 22-25, 2003.*
Clin. Neurosci./Idegyógy. Szle. 56 (Suppl): 45, 2003.
28. Kekesi G, **Dobos I**, Benedek G, Horvath G, Adenosine in spinal antinociception. *3rd FEPS Congress, Nice, France, 28 June -2 July, 2003.*
29. Horvath G, Kekesi G, **Dobos I**, Benedek G, Long-lasting changes in the antinociceptive potency of morphine or dexmedetomidine after repeated treatments. *6th IBRO World Congress of Neuroscience, Prague, Czech Republic, 10-15 July, 2003.*
30. Kekesi G, Joo G, **Dobos I**, Benedek G, Horvath G, Long-term effects of single morphine or dexmedetomidine administration on different pain tests. *IBRO International Workshop on Neuronal Circuits: from Elementary to complex Functions, Budapest, 29-31 January, 2004.*
Clin. Neurosci./Idegyógy. Szle. 57 (Suppl. 1): 29, 2004
31. Horvath G, Kekesi G, Szikszay M, **Dobos I**, Klimscha W, Benedek G, Morphine induces a delayed type of acute tolerance in acute but not in inflammatory pain model. *5th Meeting of the European Opioid Conference, Visegrád, 4-7 April, 2004.*
32. Santha P, Oszlacs O, **Dobos I**, Jancso G, Depletion of the lipid raft component GM1 ganglioside impairs NGF mediated regulation of the capsaicin sensitivity of nociceptive primary sensory neurons. *IBRO International Workshop on Complex Neural Networks „From synaptic transmission to seeing the brain in action” Debrecen, 24-26 January, 2008.*
Idegyógy. Szle./Clin. Neurosci. 61 (S1): 55, 2008.
33. Jancso G, Oszlacs O, **Dobos I**, Santha P, Glucosylceramide synthase regulates the capsaicin sensitivity of cultured dorsal root ganglion neurons. *6th Forum of European Neuroscience Societies. Geneva, Switzerland, 12-16 July, 2008.*
34. Jancsó G, Oszlács O, **Dobos I**, Dux M, Sántha P, Ganglioside modulation of capsaicin/transient receptor potential vanilloid type 1 receptor (TRPV1) function and expression. *Joint Meeting of the European Neuropeptide Club and the Summer Neuropeptide Conference, Salzburg, Austria, 20-23 July, 2009.*
Neuropeptides: 43: 427, 2009.
35. Jancso G, Oszlács O, **Dobos I**, Dux M, Santha P, NGF-regulated expression of TRPV1 is mediated by gangliosides in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *7th FENS Forum of European Neuroscience, Amsterdam, Netherlands, 3-7 July, 2010.*
36. Santha P, **Dobos I**, Oszlacs O, Jancso G, Chemical sensitivity of rat primary sensory neurons is regulated by glucosylceramide synthase. *8th Congress of the European Pain federation EFIC, 9-12 October, Florence, Italy, 2013.*
37. Oszlács O, Sántha P, **Dobos I**, Kis G, Jancsó G, Glucosylceramide synthase regulates the activation of TRPV1 and TRPA1 receptors in cultured dorsal root ganglion neurons. *XV. Biannual Conference of the Hungarian Neuroscience Society Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Magyarország, 22-23, January, 2015.*