

Université de Montréal

Investigation de l'utilisation d'une boîte d'induction à réchauffement actif pour
l'anesthésie générale des rongeurs

Par

Maxime Rufiange

Département de sciences cliniques

Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de *Maîtrise ès sciences* (M. Sc.)
en sciences vétérinaires, option sciences cliniques

Avril 2022

© Maxime Rufiange, 2022

Université de Montréal

Département de sciences cliniques, Faculté de médecine vétérinaire

Ce mémoire intitulé

**Investigation de l'utilisation d'une boîte d'induction à réchauffement actif pour
l'anesthésie générale des rongeurs**

Présenté par

Maxime Rufiange

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Elizabeth O'Toole

Présidente-rapporteuse

Daniel Pang

Directeur de recherche

Mila Freire

Codirectrice

Ovidiu Jumanca

Membre du jury

Résumé

L'anesthésie générale est associée à une altération significative de la thermorégulation normale. L'augmentation de température cutanée avec pré-réchauffement réduit la redistribution durant l'anesthésie. Les principaux objectifs étaient: 1) étudier l'efficacité de stratégies de pré-réchauffement pendant l'anesthésie; 2) comparer l'efficacité du réchauffement actif au réchauffement passif et 3) évaluer l'efficacité du pré-réchauffement pour prévenir l'hypothermie après prémédication intramusculaire. Dans une étude prospective, croisée de 17 rats adultes, trois stratégies de préchauffage ont été évaluées : PW1% (augmentation température de 1%), PW40 (augmentation à 40°C) et NW (pas de réchauffement). Le pré-réchauffement a efficacement retardé l'atteinte du seuil d'hypothermie (7.1 minutes pour le groupe NW vs 12.4 minutes et 19.3 minutes pour PW1% et PW40, respectivement). Ces temps étaient significativement différents entre groupes: PW1% vs PW40 ($p = 0.0044$ (95% CI -12 à -2.2)), PW40 vs NW ($p < 0.0001$ (95%CI 8.1 à 16.0)) et PW1% vs NW ($p = 0.003$, 95%CI 1.8 à 8.7). Dans une étude prospective, randomisée, croisée et expérimentale sur 8 rats, le réchauffement actif (coussin chauffant) a été comparé au réchauffement passif (couverture) après pré-réchauffement (augmentation température centrale de 1%). La température a été maintenue plus adéquatement dans le groupe actif pendant ($P = 0,008$ [95%CI 3,2 à 20,4]) et après l'anesthésie ($P = 0,002$ [95%CI 4,2 à 17,7]). Dans une étude prospective, randomisée, croisée, une sédation intramusculaire (kétamine-midazolam-hydromorphone) a été administrée à 8 rats suivi d'une période de 14 minutes en cage non chauffée ou boîte chauffée. Une période d'anesthésie de 30 minutes avec soutien thermique a suivi. Au début du réveil, les rats chauffés avaient une température plus élevée (2/8 rats hypothermiques vs 6/8 rats non chauffés ($P < 0.0001$)).

Mots-clés: hypothermie, rongeurs, redistribution, pré-réchauffement

Abstract

General anesthesia is associated with a significant alteration of normal thermoregulation. Increasing skin temperature with pre-warming reduces heat redistribution during anesthesia. The main objectives were: 1) to study the effectiveness of prewarming strategies during anesthesia; 2) to compare the effectiveness of active versus passive warming; and 3) to evaluate the effectiveness of prewarming in preventing hypothermia after intramuscular premedication. In a prospective, crossover study of 17 adult rats, three prewarming strategies were evaluated: PW1% (1% temperature increase), PW40 (increase to 40°C), and NW (no warming). Pre-warming effectively delayed reaching hypothermia threshold (7.1 minutes for the NW group, compared to 12.4 minutes and 19.3 minutes for the PW1% and PW40 groups, respectively). These times were significantly different between groups: PW1% vs PW40 ($p = 0.0044$ (95%CI -12 to -2.2), PW40 vs NW ($p < 0.0001$ (95%CI 8.1 to 16.0) and PW1% vs NW ($p = 0.003$, 95%CI 1.8 to 8.7). In a prospective, randomized, crossover, experimental study of 8 rats, active warming (heating pad) was compared with passive warming (blanket) after pre-warming (1% core temperature increase). Temperature was more adequately maintained in the active group during ($P = 0.008$ [95%CI 3.2 to 20.4]) and after anesthesia ($P = 0.002$ [95%CI 4.2 to 17.7]). In a prospective, randomized, crossover study, intramuscular sedation (ketamine-midazolam-hydromorphone) was administered to 8 rats followed by a 14-minute period in an unheated cage or heated box. A 30-minute period of anesthesia with thermal support followed. At the onset of awakening, heated rats had a higher temperature (2/8 hypothermic rats vs 6/8 unheated rats ($P < 0.0001$)).

Keywords: hypothermia, rodents, redistribution, prewarming,

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Table des matières	5
Liste des tableaux	8
Liste des figures	9
Liste des sigles et abréviations	10
Chapitre 1 – Revue de littérature	12
1. Physiologie de la température.....	12
2. Sources de variation dans la mesure de température	17
3. Effets de l’anesthésie générale / neuraxiale	22
4. Conséquences de l’hypothermie sur l’organisme	26
5. Prévention et traitement de l’hypothermie.....	32
Chapitre 2 – Le pré-réchauffement avant l'anesthésie générale à l'isoflurane retarde l'apparition de l'hypothermie chez les rats	37
1. Abstract.....	39
2. Introduction	39
3. Materials and Methods.....	41
4. Results.....	46
5. Discussion.....	48
6. Limitations	50
7. Conclusion	51
8. Acknowledgements.....	51
9. Figures.....	52

10. References	58
Chapitre 3 – Le pré-réchauffement suivi d'un réchauffement actif est supérieur au réchauffement passif pour prévenir l'hypothermie lors de courtes interventions sur des rats adultes (Rattus norvegicus) sous anesthésie à l'isoflurane	63
1. Abstract	65
2. Introduction.....	65
3. Materials and methods	67
4. Results.....	70
5. Discussion	72
6. Limitations	74
7. Conclusion	74
8. Tables.....	76
9. Figures.....	77
10. References.....	79
Chapitre 4 – Le pré-réchauffement après prémédication limite l'hypothermie avant et pendant l'anesthésie chez les rats Sprague-Dawley (Rattus norvegicus).....	84
1. Abstract.....	86
2. Introduction.....	86
3. Materials and Methods.....	87
4. Results.....	90
5. Discussion.....	92
6. Limitations	94
7. Conclusion	94
8. Figures.....	95
9. References.....	97
Discussion générale du mémoire.....	102

Perspectives de recherche	108
Conclusion	111
Références bibliographiques	112

Liste des tableaux

Chapitre 3

Tableau 1–Temperature recordings of the active warming systems (warming blankets) ...76

Liste des figures

Chapitre 2

Figure 1. – Core temperature changes in rats pre-warmed to 40°C (PW40, n = 17), 1% above baseline temperature (PW1%, n = 17) or without warming (NW, n = 17).	52
Figure 2. – Time to reach individual hypothermia threshold	53
Figure 3. – Bland-Altman plot of repeated measures comparing rectal and core temperatures	54
Figure 4. – Bland-Altman plot of repeated measures comparing fur and core temperatures	55
Figure 5. – Bland-Altman plot of repeated measures comparing tail and core temperatures	56
Figure 6. – Percentage of time rats faced the heat source	57

Chapitre 3

Figure 1. – Area under the curve of core temperature changes in rats prewarmed to 1% above individual baseline temperature before induction of general anesthesia.....	77
Figure 2. – Core and rectal temperature profile under the 30 min general anesthesia period of Sprague-Dawley rats (n=8)	78

Chapitre 4

Figure 1. – Mean difference in core body temperature following premedication with intramuscular ketamine-midazolam-hydromorphone and placement in a warming box (a) or unwarmed cage (b, n=8 per treatment group).....	95
Figure 2. – Core body temperature of rats during 30 minutes of general anesthesia with isoflurane and recovery, following initial warming box or unwarmed cage treatment (n=8 rats per treatment group)	96

Liste des sigles et abréviations

ASA: *American Society of Anesthesiologists*

ERAS: *Early Recovery after Surgery*

FiO₂: Fraction inspirée d'oxygène

PW1%: Augmentation de température interne de 1% sur la valeur de base

PW40: Augmentation de température interne à 40 °C

NW: Pas de réchauffement

Remerciements

Il est extrêmement important pour moi de débiter mes remerciements en exprimant ma gratitude la plus totale envers Dr. Pang. Cette maîtrise se voulait mes tout premier pas dans le monde de la recherche expérimentale. Je me sens donc privilégié d'avoir pu bénéficier de ses enseignements en la matière. Pour l'avoir côtoyé en plus en situation clinique comme anesthésiologiste, j'ai toujours été franchement impressionné par lui. Un mot en anglais, pour lequel un équivalent en français est difficile à trouver, exprime ce que j'aspire à devenir et une de ses meilleures qualités en clinique, soit la qualité de *poise*. J'aimerais également prendre le temps de remercier l'ensemble des membres du jury de mon mémoire pour prendre le temps de réviser mon travail malgré leur horaire chargé. Je tiens à remercier également Normand qui a été d'une grande aide pour manœuvrer au sein du FANI et répondre aux diverses problématiques ainsi que les soins apportés aux animaux. Un merci spécial aux autres membres du laboratoire, qui ont été des acteurs clés de mon succès par leur aide au niveau expérimental, mais également à l'extérieur du laboratoire. Enfin, un merci tout spécial à ma famille, mes amis et mon amoureuse. Ils ont été les premiers spectateurs de mon évolution au cours du programme de maîtrise en plus de mes baisses de motivation. Leur support et encouragements ont été cruciaux pour me permettre de mener à bien l'ensemble de ce mémoire. Ayant un intérêt très marqué pour la clinique, découvrir le monde de la recherche a définitivement été un gros défi pour moi. Néanmoins, avec le recul, je réalise tout le bénéfice que ce programme a pu avoir sur ma carrière comme anesthésiologiste. L'évaluation critique d'études est nettement améliorée par le fait d'avoir passé par ces étapes en plus d'avoir une connaissance augmentée de la façon qu'une étude devrait être bâtie pour obtenir des résultats de qualité.

Chapitre 1 – Revue de littérature

1. Physiologie de la température

1.1 Introduction

La température corporelle est une variable complexe et non-linéaire, pour laquelle une compréhension accrue implique une connaissance approfondie des lois de la thermodynamique. En fait, l'ensemble des organismes vivants peuvent être décrits en termes de systèmes ouverts, échangeant de la matière et de l'énergie (p.ex. mécanique, électrique, gravitationnelle, potentielle, magnétique, élastique, etc.) avec l'environnement dans un concept d'équilibre [1]. La fameuse citation de Antoine de Lavoisier : "Rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme" illustre parfaitement ce propos. Ainsi, la loi de la conservation de l'énergie (1^{ère} loi de la thermodynamique) et celle du flux requis pour atteindre l'équilibre entre systèmes (2^{ème} loi de la thermodynamique) s'avèrent toutes deux cruciales dans une gestion optimale des patients d'un point de vue de leur température [1].

Dans l'optique de cette-dernière, il sera alors question de s'intéresser au transfert de la chaleur corporelle à l'environnement adjacent. Parallèlement, l'inverse, soit le transfert de chaleur de l'environnement au patient, peut aussi avoir des répercussions importantes. Par exemple, le refroidissement d'un patient par conduction lorsque positionné sur une table en métal ou encore le risque de brûlure lors de stratégies actives de réchauffements. La thermorégulation, un concept connexe, réfère à l'ensemble des mécanismes et actions entrepris par l'organisme afin de maintenir sa température corporelle dans un intervalle serré et précis, fin mélange de perte et gain de chaleur [2]. La température n'est pas considérée comme homogène dans l'ensemble du corps. Les zones dites internes (système nerveux central, structures thoraciques et abdominales profondes) tendent à présenter une température supérieure, soit de 2-4°C de plus que les zones dites externes (membres en périphérie) [3]. Lorsque les stratégies de maintien de température fonctionnent adéquatement, le patient sera normotherme. Au contraire, lorsque ces mécanismes correctionnels sont brimés ou sous-optimaux, la température interne peut fluctuer hors des normes. L'animal sera classifié comme hypertherme si sa température augmente et hypotherme si celle-ci descend hors des valeurs établies pour l'espèce. La pyrexie est

similaire à l'hyperthermie, alors que la température est supérieure à la limite haute propre à l'espèce. Néanmoins, celle-ci est usuellement en réponse à des pathogènes ou dommages tissulaires impliquant une cascade de cytokines pro-inflammatoire qui augmentent les seuils de réponses hypothalamiques [4].

Pour les animaux homéothermes, le contrôle de la température s'effectue sous la gouverne des centres intégrateurs qui régissent les influx afférents en réponses efférentes internes [5]. La température corporelle interne est une entité régulée précieusement et de façon serrée, encore plus que pour la fréquence cardiaque ou la pression. Ce contrôle complexe implique une multitude de boucles rétroactives positives et négatives, impliquant virtuellement l'ensemble des portions du système autonome. La température interne, bien qu'un indicateur imparfait du contenu en chaleur de l'organisme, demeure le meilleur indicateur du statut thermique [3]. Par opposition, la température cutanée varie de manière plus marquée. Elle fluctue énormément en fonction de l'exposition environnementale, l'historique récent d'exposition, les habilités vasomotrices présentes ainsi que la température de périphérie (les membres majoritairement) et la température interne en soi [3].

1.2 Influx afférent

Les influx afférents relayant les informations en lien avec la température corporelle proviennent de divers sites parsemés dans l'ensemble de l'organisme. Ces récepteurs usent pour la majorité le signalement avec la phospholipase C dans leur transduction cellulaire par canaux cationiques TRP vanilloïde (V) et menthol (M) [6]. Par exemple, les récepteurs TRPV1 qui sont activés par la chaleur ou TRPM8 and TRPA1, activés en conditions froides [3]. Les signaux de nature thermique, froide ou chaude, ainsi que ceux de nature nociceptive se propage alors par les fibres nerveuses A δ (froid) et C (chaud, douleur), jusqu'à la moelle épinière pour y être modulés. La majorité des influx ascendants se propage au sein de la moelle épinière antérieure, traversant les faisceaux spinothalamiques. Il est toutefois décrit qu'aucun faisceau spinal n'est responsable pour le convoi d'information. En fait, l'entièreté de la moelle épinière antérieure devrait être sanctionnée pour brimer les réponses thermorégulatrices [3, 7]

Des récepteurs ayant été décrits comme possédant un rôle potentiellement plus important dans la génération des influx afférents, on recoupe les récepteurs intégrés au système tégumentaire [3, 8, 9] . Ces derniers revêtent un rôle considérable dans l'intégration d'information sur le milieu externe et son influence sur la température périphérique. Par ailleurs, les thermorécepteurs sont également retrouvés directement au sein du système nerveux central, notamment en regard à l'hypothalamus antérieur, l'aire pré-optique ainsi que la moelle épinière. Ceux-ci sont essentiels pour prodiguer les renseignements sur la température interne [3, 7]. Enfin, certaines structures abdominales, telle que le tractus digestif et la vessie semblent également posséder un rôle dans le contrôle et maintien de la température interne. Les fibres ascendantes qui érigent de la moelle épinière sont ensuite responsables du relai de l'information aux centres intégrateurs [10].

1.3 Centres intégrateurs

Les données d'ordre thermique se propagent ainsi vers les centres supérieurs, soit la moelle épinière en soi ainsi que le tronc cérébral et, plus important, l'hypothalamus. L'hypothalamus, glande endocrine centrale, intègre donc une moyenne de température provenant de sites centraux et périphériques pouvant varier considérablement selon le taux métabolique du tissu, son apport sanguin, le cycle cellulaire présent, etc. Son rôle demeure donc d'établir une moyenne de ces influx et la comparer à une température interne usée comme référence [8, 10] . Cette température est généralement au sein d'une zone de neutralité thermique dans laquelle l'ensemble des mécanismes peuvent fonctionner optimalement. Il est autrement décrit que, malgré son rôle prépondérant dans la gestion de la température, la température de l'hypothalamus en soi importe peu [3]. L'hypothalamus, autres portions du cerveau, la moelle épinière, les structures profondes abdominales / thoraciques ainsi que la surface cutanée contribue chacun pour environ 20% de l'information thermique totale [11,12].

La température interne est cruciale, alors que l'on note une dénaturation des protéines pouvant être mortelle en face à une température trop élevée [13]. Par ailleurs, un ralentissement de performance enzymatique ainsi qu'un flot d'ions et une fluidité membranaire altérées sont présents en lien avec une température trop basse [14, 15]. De plus, l'hypothermie, tel qu'il sera abordé subséquentement dans le manuscrit, possède divers effets délétères sur le système. Par exemple, l'activité électrique cérébrale diminuée avec

phase de réveil prolongé ou le potentiel d'arythmies cardiaques qui sont possibles lors d'hypothermie significative [14, 15].

1.4 Influx efférent

L'ensemble de ces circuits neuronaux centraux vont donc orchestrer un ensemble de modifications comportementales et autonomiques afin de préserver la température. Il semble que les modifications comportementales proviennent majoritairement de l'hypothalamus postérieur alors que les réponses autonomes émergent principalement de l'hypothalamus antérieur [3, 8]. Les changements en lien avec le comportement sont le mécanisme le plus puissant de correction [16, 17, 18]. À son plus simple, on retrouve la recherche de chaleur ou froid, alors que le sujet cherche à modifier son environnement immédiat. Des comportements plus complexes sont également décrits. Creuser ou nidifier afin de créer un nouveau microclimat sont des exemples de tels comportements, tout comme les actions sociales telles que le rapprochement entre deux êtres [18, 19, 20]. Les réponses comportementales dépendent majoritairement des influx afférents cutanés, estimés à 50% [21]. Les réponses autonomes sont plus complexes et incluent des mécanismes variés. On note toutefois que quatre d'entre eux semblent proéminents. La thermogénèse non-associée aux frissonnements, le flot sanguin présent, la thermogénèse par frissonnements ainsi que le degré d'évaporation d'eau. Le contrôle des réponses autonomes est déterminé à environ 80 % par l'apport d'informations thermiques des structures internes [22, 23]. La thermogénèse non-associée aux frissonnements se produit majoritairement dans le tissu adipeux spécialisé brun. La proéminence de mitochondries associées à ce tissu lui confère cette coloration typique [9, 24]. Le taux métabolique de cet organe peut devenir substantiel et représente une avenue de thermogénèse importante chez les souris et rats. Ces rongeurs peuvent alors doubler voire tripler la production de chaleur sans être associé à un travail mécanique [3, 24]. Cette modalité de thermorégulation est également importante pour les enfants, mais devient plus désuète pour les adultes et espèces avec masse corporelle plus importante [25]

Le frissonnement se manifeste aux études électromyographiques comme des pics aléatoires de dépolarisation de myofibrilles avec des tremblements saccadés des muscles. Ces tremblements peuvent devenir également généralisés aux masses musculaires [26]. La

sudation est une approche thermorégulatrice puissante, avec dissipation de chaleur par évaporation d'eau, notamment par les glandes sudoripares eccrines. La sudation est médiée par les fibres cholinergiques post-ganglionnaires et peut dès lors être affectée par un bloc nerveux ou l'administration d'atropine [27, 28].

Brièvement, l'exposition au froid a pour effet d'augmenter la thermogénèse, par utilisation des graisses brunes ainsi que par le frissonnement, la vasoconstriction des vaisseaux et l'inhibition d'évaporation d'eau. À l'inverse, des stimulus chauds vont supprimer la thermogénèse et induire une facilitation de perte de chaleur, notamment par vasodilatation et sudation. Chacun de ces mécanismes effecteurs possède son propre seuil de réponse. En conséquence, les réponses comportementales sont priorisées en premier lieu. Dans la même optique, les réponses autonomes sont enclenchées selon le coût métabolique qu'elle représente. L'organisme cherche ainsi à maximiser les réponses comme la vasoconstriction avant de convertir vers d'autres mesures plus énergivores et taxantes telle que la sudation. À cet effet, l'organisme conserve sa température dans des intervalles stricts [16]. Il y existe alors un intervalle entre seuils pour lequel aucune compensation thermique ne survient. Il est délimité par les phénomènes de vasoconstriction dans le bas de l'intervalle ainsi que par la sudation au tout haut de l'échelle. Cet intervalle est généralement de 0.2-0.4 °C et définit la température normale.

L'ensemble des phénomènes décrits précédemment sont applicables chez les humains. Non seulement des variations de composition adipeuse existent, mais également la présence de fourrure ou plumes pouvant modifier les réponses normales ou la façon dont elles sont exprimées. Par exemple, les fourrures plus longues et épaisses des chiens arctiques possèdent des propriétés thermorégulatrices différentes des races à poils fins [29]. Dans la même optique, la piloérection représente un moyen relativement efficace de limiter les pertes de chaleur, fonction des couches d'air amovibles emprisonnées en juxtaposition à la peau pour former une couche isolante. Les animaux plus pesants et trapus semblent bénéficier plus significativement de cette méthode que les petits animaux avec grande surface corporelle [30, 31]. Les humains possèdent des capacités d'évaporation de chaleur par la sudation, alors que les chiens ne peuvent que très peu l'exprimer et le halètement entrepris occupera ce rôle. Les rongeurs, quant à eux, vont étaler de la salive sur leur

fourrure pour obtenir un effet similaire [32]. Par ailleurs, les effets de vasodilatation peuvent changer drastiquement entre espèces. Entre autres, certaines races de lapins / lièvres avec de grandes oreilles richement vascularisées ou la queue des rats qui peuvent dissiper efficacement la chaleur de par la grande aire de surface exposée [33, 34]. Malgré ces différences relativement superficielles, les classes majeures de réponses attendues sont bien conservées entre mammifères.

Enfin, à l'opposé des animaux homéothermes précédemment décrit, certaines espèces (p.ex les reptiles ou amphibiens) présentent un spectre de contrôle de la température classifié comme poïkilothermes. Il est complexe chez ces espèces de définir des balises de température normale alors que leurs températures varient fortement avec le milieu avec lequel ils forment un système. Par conséquent, la description des mécanismes de thermorégulation et stratégies de réchauffement pour ces animaux est hors du spectre du présent manuscrit, tout comme celles pour les espèces hétéothermes (comportement entre homéotherme et poïkilotherme selon la situation/moment de la journée). En tout et pour tout, il en demeure clair que le maintien de la normothermie requiert une dépense énergétique considérable, dénotant l'aspect vital qu'est la température corporelle.

2. Sources de variation dans la mesure de température

2.1 Variation circadienne

Bien que le contrôle soit strict en regard à la température interne, il demeure qu'une variété de circuits neuronaux autres et neuro-modulateurs altèrent la réponse globale. L'heure de la journée participe au degré de variabilité noté, en lien avec le rythme circadien et ultradien. Ces variations semblent reliées aux influx en provenance de "l'horloge interne", la glande pinéale [35, 36]. La mélatonine y étant sécrétée et relâchée démontre des effets hypnotique et hypothermique dans ces taux physiologiques [37]. L'administration exogène de celle-ci a par ailleurs pour conséquence une diminution de température interne de 0.2-0.4°C [38, 39]. Cette hormone revêt donc une importance cruciale dans l'imbrication de l'activité mentale, le sommeil et l'activité physique pour ultimement affecter la température. Cette variation circadienne de la température interne est basée majoritairement sur un changement des valeurs critique pour induire une vasodilatation (particulièrement dans les membres distaux et le front pour les humains) ou la sudation

[40]. Seulement 25% des changements observés peuvent être attribuable à des changements au niveau de la production métabolique de chaleur. En lien avec cet énoncé, il a été démontré que la température et le flot sanguin dans les membres distaux étaient plus élevés durant la matinée, alors que la température interne augmente rapidement. À l'inverse, elle est plus basse en soirée. Ces trouvailles corrélerent avec des taux plasmatiques de mélatonine plus importants en fin de journée [41, 42]. Le sommeil est un état particulier en regard à la thermorégulation, notamment parce qu'il y existe une symbiose où chacun s'influence mutuellement. Le lien est évident étant donné la relation entre la mélatonine et la survenue de la période de sommeil ainsi que l'inhibition des stratégies de thermorégulations en périodes de sommeil à mouvements oculaires rapides [43]. Une fois de plus, il semble toutefois y avoir certaines différences inter-espèce alors que des races de souris de laboratoire ne peuvent synthétiser de mélatonine [44]. Similairement, des rats deviennent hypothermiques lorsque de la mélatonine exogène est administrée, mais seulement en phase de lumière [45]. Un investigateur doit dès lors considérer ces facteurs selon l'espèce étudiée, particulièrement si nocturne, ou si la température est étudiée sur une longue période de la journée.

2.2 Variation saisonnière

De plus, non seulement le moment de la journée a une influence sur la température, mais, en outre, le moment de l'année. Plusieurs études se sont penchées sur le sujet et suggèrent un effet et une variabilité induite subséquentement. Toutefois, un haut degré de discordance existe entre les divers auteurs sur la nature exacte de l'effet [46, 47, 48, 49].

2.3 Variation liée au sexe

De surcroît, les profils thermiques vont varier entre les mâles et les femelles. En fait, la température corporelle est connue pour fluctuer de façon prédictible au cours du cycle menstruel. L'acrophase, période à laquelle on dénote la plus haute température corporelle, se produit en phase lutéale. Autour de l'ovulation, une augmentation de la température de l'ordre de 0.25 à 0.5°C est décrite. Ces variations ont été reliées aux changements hormonaux associés au cycle folliculaire [50]. Le lien est mis en lumière alors que les taux de progestérone augmentent en phase lutéale. Les connaissances actuelles dans la

littérature proposent que la progestérone aurait pour effet de promouvoir une augmentation de la température. Au contraire, l'œstrogène aurait plutôt un effet refroidissant [51, 52, 53]. Une étude chez la chienne s'est intéressée aux effets de la progestérone sur la température en phase lutéale dans le cadre de chirurgie de stérilisation. Soixante-deux chiennes considérées en santé et 15 autres avec un pyomètre ont été incluses. Leur trouvaille a été qu'une diminution de température corporelle peut être attendue 18-42 heures suivant une ovariectomie chez les chiennes qui étaient gestantes ou en phase précoce de dioestrus [54].

Un autre exemple de la relation entre le cycle menstruel et la température est le phénomène des bouffées de chaleurs chez les femmes en post-ménopause. Bien que le rôle exact de l'œstrogène reste à définir, il demeure qu'une apparition aiguë de bouffées de chaleur survient suivant une ovariectomie bilatérale, laquelle est résolue par thérapie à l'œstrogène [55, 56].

2.4 Variation liée à l'âge

L'âge est aussi une variable importante dans l'intégration des concepts de thermorégulation. Les mécanismes usuels en place sont différents lorsque l'on se trouve à l'un des opposés du spectre, soit chez les nouveau-nés et les patients gériatriques. Les nouveau-nés représentent un défi particulier dans le maintien de la température corporelle. En général, les profils de température sont irréguliers chez ces-derniers. L'explication est en partie fournie par l'immaturation du système nerveux central, incluant les voies hypothalamiques ainsi que le système sympathique, responsable de certains changements autonomes [57]. En plus, les patients nouveau-nés sont susceptibles à la balance thermique de leur environnement par une pléthore de facteurs en cause. Leur aire de surface augmentée est associée à des pertes accrues de chaleur [58]. Parmi les autres éléments, on note la présence diminuée de tissus graisseux, un contenu en eau accru, des réponses aux stress thermiques moindres (p.ex. absence de frissonnements) ainsi qu'un système tégumentaire immature, amenant une plus grande perte en évaporation [59, 60, 61, 62]. En contrepartie, les patients gériatriques démontrent également des caractéristiques propres en lien avec la régulation de la température interne. Les amplitudes de variations du rythme circadien sont amoindries chez le sujet âgé [63]. Au final, certains changements plus

importants se mettent en branle avec l'avancement en âge. De prime abord, le système sudomoteur perd en efficacité avec la vieillesse. La perte de fonction est progressive, déclinant au départ dans les jambes pour s'étendre aux portions supérieures par la suite [64]. Cette perte est liée à une diminution de la fonction des glandes plutôt que leur nombre absolu [64] et semble être causée par des facteurs locaux plutôt que systémiques [65]. Par ailleurs, les adultes âgés ont un seuil plus élevé avant d'entreprendre les mesures correctives de sudation. En conséquence, la température interne est décrite comme plus basse chez eux en comparaison aux jeunes sujets [66]. Un délai dans l'apparition des réponses correctives couplé à une efficacité moindre diminue la défense face aux stress thermiques. L'avancement en âge a d'autres répercussions importantes sur l'organisme. Notamment, le système cardiovasculaire entreprend des changements structuraux et fonctionnels, alors que le volume sanguin total diminue tout comme le débit cardiaque [67]. La perte de sensibilité aux diverses catécholamines est considérée comme typique avec le vieillissement. Les réponses inotropiques, chronotropiques et lusitropiques sont affectées et amoindrissent les réflexes correctifs normalement attendus [68, 69]. Dans un autre ordre d'idée, un changement important dans la balance thermique de la population gériatrique s'effectue au niveau cutané. Une augmentation des espèces réactives d'oxygène réduit la disponibilité de l'oxyde nitrique ayant pour conséquence une réduction du flot sanguin [67]. Il a été décrit que les adultes plus vieux augmentaient leur flot sanguin cutané 2 à 3 fois moins que les sujets jeunes lorsque confrontés à la chaleur de façon passive ou active [70, 71]. La littérature portant spécifiquement sur les aînés discute en outre l'aspect locomoteur et ses modifications. Le sujet âgé est caractérisé par une démarche plus erratique et lente avec un développement de force inférieur [72, 73, 74]. Ces trouvailles ont également été mises en lumière chez les macaques, alors que les vieilles femelles étaient généralement moins actives [75]. La génération de chaleur induite par l'exercice s'en retrouve plus faible. Enfin, les études gérontologiques vont aussi discuter de modifications de comportements thermorégulateurs avec l'âge. Les changements comportementaux correctifs sont liés à un inconfort thermique amenant la justification de modifier son comportement [76]. Or, il semble que la perception actuelle de la température soit affectée avec l'âge, alors que les températures cutanées et ambiantes peuvent monter significativement sans que les sujets mentionnent de l'inconfort [77]. Une fois de plus,

l'évaluation chez des macaques femelles plus âgées a aussi mis en lumière une propension diminuée aux interactions sociales, d'une part par un niveau d'énergie moindre et d'autre part par une détérioration physiologique. Les comportements sociaux de réchauffements, tel que le rapprochement entre deux individus, se voient affecter par de telles perturbations des mécanismes normaux [75].

2.5 Variation liée au niveau d'activité physique

Le niveau d'activité physique est également une variable affectant les profils thermiques d'un individu. Les études chez les sujets actifs démontraient une température plus haute avec de plus larges amplitudes [78]. Ces sujets semblent également plus résistants aux changements du rythme circadien lorsqu'amenés à performer dans des quarts de travail nocturne, par exemple [79]. De plus, il est évident qu'une association existe entre l'activité physique et la température, alors qu'environ 75-80% de l'énergie produite dans la formation d'ATP est libérée sous forme de chaleur, affectant la balance thermique de l'organisme [80].

Pour conclure sur les influences exogènes affectant la température, notons que les mesures de thermorégulation impliquent un stress important sur les ressources de l'organisme. À la lumière de ces informations, les réponses engendrées dépendront donc intimement de l'homéostasie du patient en termes de balance hydrique et énergétique. Par exemple, des souris maintenues à 4°C vont dépenser 60% de leur énergie totale pour la thermogenèse [81]. Si cette demande accrue n'est pas adressée, il est difficile pour ces patients de maintenir une température normale face à des insultes thermiques. Similairement, des animaux déshydratés ont des réponses d'évaporation atténuées et promeuvent des effecteurs n'usant pas d'eau [82, 83]. L'interrelation entre ces divers besoins physiologiques au niveau central demeure à élucider [84].

2.6 Variation liée aux facteurs endogènes

Enfin, il existe en plus de ces facteurs endogènes affectant la mesure de température des variables dites exogènes. Celles-ci sont de nature idiosyncrasiques, généralement reliées à l'intervention humaine dans le choix des instruments et sites de mesure. Le suivi de température interne demeure le standard, étant estimé par la membrane tympanique,

l'artère pulmonaire, l'œsophage distal ou le nasopharynx. L'accès à ces sites peut parfois être difficile, amenant une nécessité d'identifier des sites intermédiaires. Parmi ceux identifiés, notons la bouche, la région axillaire, la vessie, le rectum et la surface cutanée. Évidemment, chacun d'entre eux possède ses avantages et inconvénients qui lui sont propres [3].

3. Effets de l'anesthésie générale / neuraxiale

L'anesthésie générale est une situation particulière en lien avec l'homéostasie de la thermorégulation. Les patients se retrouvant en chirurgie sont exposés à un environnement froid avec évaporation de chaleur par les ouvertures cutanées en plus de recevoir des fluides intraveineux. Il est aussi décrit que le taux métabolique de base diminue d'environ 10% pour chaque degré moindre de température interne. Somme toute, le taux métabolique de base est décrit comme réduit de 15-40% durant la période anesthésique [85]. La période de jeûne mise en place prévient par ailleurs la production de chaleur en lien avec la digestion et assimilation de nutriments [86, 87]. En parallèle pour les animaux, la fourrure est rasée et des quantités copieuses d'alcool utilisées pour désinfecter les tissus. Néanmoins, ces facteurs seuls ne devraient pas causer d'hypothermie en soi. Ainsi, le développement d'hypothermie sous anesthésie générale est plutôt relié à une altération des réponses efférentes attendues. En premier lieu, les mécanismes correctifs les plus puissants, ceux liés au comportement, ne peuvent être exprimés. Les sujets deviennent donc dépendant des réponses autonomes afin de maintenir leur température. Qui plus est, ces réponses normales autonomes sont affectées par l'administration d'agent anesthésique, volatiles ou injectables. Règle générale, les seuils de réponses à la chaleur augmentent un peu ou pas, alors que les seuils de réponses au froid sont diminués. En conséquence, l'intervalle entre seuil de réponse, généralement de 0.2-0.4 °C, augmente de 10 à 20 fois pour devenir de l'ordre de 2-8 °C [88, 89]. Les réponses à l'augmentation de chaleur interne sont communément bien maintenues durant l'anesthésie. Autant les agents injectables, soit dexmédétomidine, des opioïdes comme l'alfentanil et agent d'induction comme le propofol, que les agents volatiles comme l'isoflurane et desflurane semblent augmentés très légèrement le seuil de sudation [88, 89, 90, 91, 92]. En plus d'avoir un seuil relativement stable, la sudation démontre également un gain et une intensité maximale qui

sont aussi bien préservés. Le gain représente la pente de l'intensité de la réponse en lien avec la température interne. L'intensité maximale, elle, est définie comme la réponse à laquelle il n'y a plus d'augmentation d'intensité bien que la température continue de dévier de sa normale [93]. En contrepartie, les seuils de réponses au froid sont plus sévèrement compromis en lien avec l'utilisation d'agents sédatifs. Pour les mêmes agents que ceux préalablement cités, soit la dexmédétomidine, l'alfentanil et le propofol, les seuils pour la vasoconstriction et le frissonnement ont une diminution marquée, linéairement corrélée avec la concentration sérique de la drogue. Les agents volatiles, notamment isoflurane et desflurane, diminuent également le seuil, mais de façon non-linéaire cette fois-ci. D'autres agents ont également été étudiés dans ce contexte. Pour d'autres anesthésiques volatils, soit l'halothane et l'enflurane, le seuil pour déclencher la vasoconstriction diminuait de 2 à 4 °C, alors que l'effet sur la sudation et le frissonnement demeure inélucidé [94, 95]. Basé sur les trouvailles des autres agents, il est émis comme hypothèse que les changements devraient être similaires. Dès lors, il est attendu de se retrouver avec un effet peu marqué sur la sudation et un effet plus important en regard au frissonnement. L'effet plus important sur les phénomènes de frissonnement implique possiblement un effet de suppression de réflexes somatiques et myorelaxation [96]. Enfin, certaines drogues ont un comportement unique. Le midazolam a des effets mixtes. Il apparaît que lorsque la sédation est légère à modérée, celle-ci démontre un effet plutôt protecteur. Au contraire, à des doses plus élevées provoquant une sédation marquée, le risque d'hypothermie devient plus important [97, 98]. Le dropéridol administré de façon intramusculaire semble démontrer un comportement protecteur face au développement d'hypothermie [99]. La mépéridine, quant-à-elle, augmente la différence de seuil entre la vasoconstriction et le frissonnement. Ce-dernier est généralement bien préservé même sous anesthésie avec une différence de 1°C entre les deux. Toutefois, il semble que la mépéridine réduit le seuil de frissonnement deux fois plus que celui pour la vasoconstriction. Cette drogue possède donc des propriétés inhérentes assez puissantes contre le frissonnement, étant même décrite comme traitement à cet effet. La clonidine et la physostigmine possèdent des propriétés similaires [100, 101]. Les opioïdes, hormis la mépéridine, sont une classe de médication particulière, pour laquelle les répercussions sur la température corporelle dépendent de l'espèce étudiée. Par exemple,

la morphine est associée à l'hypothermie chez les chiens, les lapins et les oiseaux alors que de l'hyperthermie est vue chez les chats, chèvres, chevaux, vaches et cochons [102]

En tout et pour tout, l'anesthésie générale est usuellement associée à un patron de changement de température typique consistant en 3 phases distinctes : la phase de redistribution, la phase linéaire et la phase plateau. La phase de redistribution est extrêmement importante, puisqu'elle explique 81% de l'hypothermie notée dans la première heure d'anesthésie [103]. La vasodilatation, soit par effet direct des drogues ou lié à un seuil de vasoconstriction plus bas, permet un échange de température entre les compartiments internes vers la périphérie, elle qui est 2-4 °C inférieur normalement [3]. La phase linéaire survient dans les deux heures suivantes avec une diminution plus graduelle de la température. À ce stade, la redistribution contribue pour environ 43% des changements observés [103]. Alors, il est plutôt question d'une phase durant laquelle les pertes de chaleur sont supérieures à la chaleur produite par métabolisme. Ces pertes sont engendrées par radiation (60%), convection (25%), évaporation (10%) et conduction (5%) [104] . Puis, une phase de plateau est atteinte, soit passivement ou par réémergence de phénomènes correctifs. Cette période se caractérise par l'obtention d'un état d'équilibre entre les pertes et gains de chaleur. L'exposition à un milieu relativement chaud avec de l'insolation et réchauffement actif permet l'atteinte de cette phase à de plus hautes températures interne. Nonobstant cette information, chez l'humain, lorsqu'une température de 34-35 °C est atteinte, la vasoconstriction redevient un acteur plus important. Il semble que la constriction de shunt artério-veineux dans les membres soit un élément important dans la régulation. Après 3 heures d'anesthésie générale, 65% de l'hypothermie observée est reliée à la redistribution [103]. Non seulement l'anesthésie générale brime la thermorégulation, mais également l'anesthésie neuraxial. Bien que la magnitude d'effet soit moindre, le patron de changement demeure similaire à celui observé avec l'anesthésie générale et l'administration d'opioïdes. La température interne ne diminue que de la moitié en comparaison à l'anesthésie générale. L'hypothèse est que le taux métabolique demeure le même et le haut du corps possède toujours les habilités de correction vasomotrices. Il apparait que ce bouleversement de la conservation de la température origine centralement plutôt que par la périphérie [105, 106, 107]. La façon dont cette perturbation se met en place est encore mal comprise, mais elle semble proportionnelle aux nombres de segments

spinaux bloqués [108]. L'administration de drogues au niveau épidural ou spinal diminue d'environ 0.6 °C les seuils de vasoconstriction et frissonnement. De plus, l'intensité maximale de frissonnement est aussi affectée à la baisse [109, 110]. Ces altérations de réponse sont aussi aggravées par une nette diminution des effets correctifs comportementaux. Tenant pour compte que les modifications comportementales émergent majoritairement de la perception thermique cutanée, ces patients ne reconnaissent pas être en hypothermie et ne cherchent donc pas à la corriger [111].

Au final, l'anesthésie perturbe profondément les mécanismes de thermorégulation et les patients démontrent fréquemment de l'hypothermie, particulièrement lorsqu'elle est couplée à des techniques épidurales/spinales. En médecine vétérinaire, la prévalence exacte d'hypothermie demeure difficile à caractériser, probablement combinaison de sous déclaration et divergences dans les seuils choisis pour définir l'hypothermie. Certains auteurs suggèrent un taux de 4.8%, mais cette valeur provient d'un seuil très sévère à 34°C. Outre mesure, 50% des lectures tendaient vers l'hypothermie modérée [112]. Une revue rétrospective des rapports anesthésiques de 1525 chiens et 275 chats s'est penchée sur le sujet. Pour le chien, il a été déterminé que 51.5% démontraient de l'hypothermie légère (36.5 à 38.49°C), 29.3% étaient en hypothermie modérée (34 à 36.49°C), et 2.8% en hypothermie sévère (<34°C). Pour le chat, et avec les mêmes définitions pour les températures, la prévalence était de 26.5%, 60.4% et 10.5% pour l'hypothermie légère, modérée et sévère, respectivement. Dès lors, lorsqu'additionné, on remarque qu'environ 84% des chiens et 97% des chats étaient hypothermiques [113, 114]. Ces résultats corroborent ceux d'une autre étude qui, dans le cadre d'un audit, cherchait à modifier ses politiques d'hôpital de gestion de la température. Ainsi, le premier audit pré-changements a révélé une prévalence d'hypothermie à 88% chez le chien (cette fois-ci définit comme une température < 37.0°C). Au second audit, après instauration de changements en période post-opératoire, une prévalence de 97% d'hypothermie a été notée à l'extubation [115]

Parmi les facteurs exacerbant le risque d'hypothermie identifiés en médecine humaine, notons les patients de petite stature, l'âge du patient, la durée de chirurgie, les risques ASA élevés, une température pré-opérative < 36.0 °C, surtout si la possibilité de pré-réchauffement est proscrite par l'urgence de la situation, la combinaison d'anesthésie

générale et neuraxiale, les chirurgies plus invasives et les températures froides dans les salles de chirurgie et réveil [116, 117]. Les facteurs de risques dans les études vétérinaires préalablement citées incluaient généralement le risque ASA, la durée de la procédure, la température basale et score corporel ainsi que la raison de l'anesthésie avec le décubitus associé [113, 114]. Une autre étude chez le chien a trouvé que la proportion du rasage effectué en comparaison à la surface totale et le fait de procéder à de l'imagerie pré-opérative comme des facteurs de risques importants. Chaque augmentation de 9 % de la surface de rasage était associée à un risque d'hypothermie 1.82 fois plus élevé. Également, ils ont trouvé que six des huit chiens ayant eu des procédures d'imagerie pré-opératives étaient hypothermiques. Ainsi, le fait d'avoir recours à ce genre de procédures diagnostiques était associé à 5.72 fois plus de risque de faire face à de l'hypothermie [118].

4. Conséquences de l'hypothermie sur l'organisme

Tel que discuté précédemment, la température est considérée comme une fonction vitale, régulée de façon encore plus étroite que la pression sanguine ou la fréquence cardiaque et est associée à une dépense d'énergie considérable, tout au moins pour les espèces homéothermes [119]. De plus, la plupart des fonctions cellulaires ainsi que l'activité enzymatique sont fortement dépendantes de la température présente. À la lumière de ces informations, il devient clair que l'apparition d'hypothermie est liée à de nombreux effets délétères. En effet, il a été démontré qu'une diminution mineure, soit de l'ordre de 1°C était suffisante pour que des effets adverses soient dévoilés [119, 120, 121].

4.1 Pharmacocinétique / pharmacodynamie

Étonnement, lorsque la littérature animale et humaine est scrutée, très peu de papier sont disponible dans un contexte *in vivo* et relatant les effets d'agents anesthésiques/analgésiques usuels [122]. Parmi les drogues étudiées, notons certains agents volatiles, la morphine, le midazolam ainsi que le propofol.

L'ajout de chaleur à un gaz prodigue de l'énergie au système permettant de contrecarrer les forces d'attraction entre le gaz et son solvant et ainsi en diminuer la solubilité. Parallèlement, un environnement froid aura pour effet contraire, favorisant ainsi la dissolution des gaz [123]. Ce phénomène est notable pour les agents volatils chez les

patients hypothermiques. La puissance des anesthésiques volatiles est corrélée à la pression partielle du gaz plutôt que sa concentration. Ainsi, ces phénomènes de dissolution accrue ne semblent pas interférer avec la puissance de l'agent. Toutefois, de plus grandes quantités doivent être ventilées pour l'émergence de l'anesthésie, prolongeant la période de réveil [124]. Bien que la dissolution plus marquée n'interfère pas avec la puissance, il reste que la concentration alvéolaire minimale diminue de 5% pour chaque 1°C de réduction de température [125, 126].

Pour le propofol, il a été observé qu'une diminution de 3°C résultait en une augmentation d'environ 28% les concentrations de propofol en lien avec une diminution du flot sanguin hépatique [127]. En termes de volume de distribution, il fut mis en lumière que celui du midazolam augmentait de 83% (32-34°C vs 37°C) chez une population de patient avec lésion cérébrale traumatique [128]. La morphine chez le chien démontrait aussi un effet sur le volume de distribution, alors qu'il était diminué de 33% (30°C vs 37°C). Cet opioïde semble aussi affecter la clairance, avec une diminution de l'ordre de 70% chez le chien (30°C vs 37°C) [129] et de 22% chez les humains néonataux (33-34°C vs 37°C) [130].

L'effet de l'hypothermie sur les agents bloqueurs neuromusculaires est également bien décrit, mais hors du spectre du présent manuscrit.

4.2 Perte sanguine et transfusion

La présence d'hypothermie est par ailleurs associée à des aberrations de coagulation ainsi qu'un besoin augmenté en transfusion. Une méta-analyse effectuée en 2008 sur 14 études cliniques randomisées a cherché à explorer l'effet de l'hypothermie (34-36°C) sur les pertes sanguines. Finalement, même une légère diminution de la température (1°C) était liée à une augmentation de la perte de sang de 16% et un risque relatif de transfusion élevé à 22%. De plus, les saignements sont reliés à une perte de facteurs de coagulation pouvant accroître l'appauvrissement en volume circulant [131]. L'hypothermie amène une séquestration de plaquettes dans le système hématopoïétique pouvant mener à la thrombocytopénie. En plus, elle cause une défaillance d'agrégation plaquettaire en inhibant la relâche de thromboxane A2 [132]. Le système de coagulation, fortement dépendant d'activités enzymatiques et donc de la température, se retrouve aussi affecté. Enfin, d'autres changements se mettent en place, tels qu'une diminution de sécrétions de granules

et diminution d'expression du facteur von Willebrand. Les études de thromboélastographie stipulent que l'effet provient d'un dérangement sur la formation du caillot en comparaison à une facilitation de sa dégradation [15]. Chez le rat présentant une injure fémorale avec saignement, la présence d'hypothermie augmentait drastiquement la perte de sang, de l'ordre de près de la moitié du volume sanguin à 30°C. Les pertes étaient aussi importantes avec une température de 35°C [133]. Néanmoins, un état d'hypercoagulabilité peut au même titre se présenter par l'augmentation de viscosité sanguine, l'hémoconcentration et l'activation de la cascade inflammatoire. Les changements précis à attendre dans une population de patients peuvent donc devenir difficiles à prédire [134, 135].

4.3 Effets adverses myocarde et cardiovasculaire

Les effets exacts de l'hypothermie sur le myocarde demeurent controversés. Les manuscrits et revues provenant de la période autour des années 2000 et avant tendent à décrire un risque accru d'événements délétères. Par exemple, il était question d'un risque 2-3 fois plus important d'épisode d'ischémie du myocarde lorsque la température interne chutait autour de 35°C [136]. Les travaux plus récents semblent suggérer qu'il n'y a pas autant de certitude ou de compréhension envers la causalité exacte de l'hypothermie sur le myocarde [15]. Un des papiers ayant eu un impact important auparavant, un essai clinique randomisé avec 300 patients a été critiqué durement pour des défaillances méthodologiques, autant en termes de puissance statistique que pour le choix des tests diagnostiques préconisés [136]. Les hypothèses avancées dans ces études plus anciennes reposaient sur l'activation du système nerveux sympathique et irritabilité du myocarde. Malgré que cette réponse adrénergique soit étouffée par l'anesthésie générale, elle demeure importante en période post-opératoire avec augmentation significative des niveaux circulants de norépinephrine. En effet, une température interne de 35.5°C après la chirurgie était associée à une augmentation du double des quantités de norépinephrine avec vasoconstriction et une augmentation parallèle de la pression sanguine [137, 138]. Cette réponse étant de plus grande magnitude chez les jeunes, cette théorie expliquait en partie la plus grande difficulté des patients gériatriques à monter une réponse sympathique suffisante en regard à ce défi thermique. Malgré cette controverse sur les effets néfastes au myocarde, il demeure que l'hypothermie pose une menace pour l'homéostasie du système

cardiovasculaire. Spécifiquement, les troubles du rythme et diminution de débit cardiaque. Une prolongation des potentiels d'actions, se manifestant par un élargissement de complexes QRS sur l'électrocardiogramme (ECG) avec intervalle PR et QT allongés, peut être observé [139, 140]. À L'ECG, une déflexion a été spécifiquement découverte dans le contexte de l'hypothermie. La vague J ou Osborn est une déflexion positive dans la portion QRS et ST remarquée chez les patients hypothermiques, mais ne semblant pas avoir été décrite chez les patients vétérinaires pour le moment [139, 140]. Des altérations de conductions se manifestent également sur l'intervalle QT. Dans un spectre de température passant de 34.2 °C à 42.1°C, une relation linéaire a pu être montrée avec les intervalles QT corrigés [141]. Le ralentissement de conduction électrique entre le nœud sinoatrial et atrioventriculaire peut également amener de la bradycardie sinusale, jonctionnelle, voire des arythmies dénotant une dissociation atrioventriculaire, telle que des rythmes idioventriculaires, tachycardie ventriculaire ou même la fibrillation ventriculaire [139].

La fibrillation atriale et la tachycardie ventriculaire ont également été démontrées chez les chiens hypothermiques [142, 143, 144]. Une étude rapporte la présence de dissociation atrioventriculaires isorythmique chez 1 chat [145]. En fait, la fibrillation atriale est l'une des arythmies les plus fréquemment rencontrées, apparaissant également commune chez les patients vétérinaires. Plus la température interne chute, plus la fibrillation atriale ou ventriculaire devient présente, avec des seuils de défibrillation devenant de plus en plus réfractaire à mesure que l'hypothermie devient extrême [139, 146, 147].

Tenant en considération le mécanisme d'action des anticholinergiques (récepteurs pré et post-synaptique M2 au sein des nœuds sinoatrial, atrioventriculaire ainsi que dans le myocarde atrial. [148]), l'efficacité de ceux-ci devient nettement compromise face à l'hypothermie [147]. Lorsque l'hypothermie devient modérée à sévère, l'affinité des récepteurs adrénergiques pour la norépinephrine diminue également. L'état de vasodilatation peut ainsi persister avec présence d'hypotension. De surcroît, les déterminants majeurs du débit cardiaque sont la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique. Conséquemment, non seulement le débit peut être affecté par la diminution de fréquence cardiaque, mais également par les effets diurétiques associés à

l'hypothermie qui peuvent empirer l'hypovolémie et de ce fait réduire le volume d'éjection systolique et aggraver l'hypotension [33, 140, 149].

4.4 Guérison tissulaire et infection de plaie

La présence d'hypothermie a été incriminée pour une incidence accrue d'infection du site chirurgical. La diminution de température corporelle exerce un effet notable sur les défenses de l'hôte par divers mécanismes. De prime abord, l'intense vasoconstriction engendrée en période post-opératoire, avec pour objectif d'augmenter la température interne, se fait au détriment de la perfusion des tissus. Par conséquent, la tension en oxygène délivrée localement chute, élément crucial dans la défense locale pour la guérison tissulaire [150]. Chez l'humain, l'incidence d'infection de plaie corrèle avec la tension en oxygène sous-cutanée [151]. Lorsque l'hypothermie devient sévère et que les niveaux de vasoconstriction sont soutenus et élevés, l'hypoxie tissulaire impaire la guérison et le métabolisme protéique, deux éléments précieux pour prévenir la contamination de la plaie et la déhiscence [152]. Une étude d'envergure a remarqué une augmentation du taux d'infection de plaie pour les patients hypothermiques de l'ordre de 3 fois supérieur à ceux ayant maintenu leur température dans les limites de la normale pour une population de patient subissant une résection de colon [153]. Malgré tout, d'autres études n'ont pu mettre en évidence de lien clair entre l'hypothermie et les infections de plaie [154]. Aucune évidence n'a été démontrée chez le chien jusqu'à présent. Il est intéressant de noter qu'une étude chez le chien, bien que n'ayant pas noté de causalité entre hypothermie et infection de plaie, a illustré que la durée d'anesthésie, elle, posait un risque. L'hypothèse reposait sur une durée augmentée où la plaie était ouverte/exposée et l'exposition aux drogues anesthésiques pouvant augmenter les risques d'infection [155]. Certaines évidences tendent à suggérer que les leucocytes ont une défaillance en termes d'activité oxydative, chimotaxiques, et phagocytaires lorsqu'exposées aux agents anesthésiques [156, 157].

4.5 Effets sur la période post-opératoire

Durant la période post-opératoire, les deux conséquences de l'hypothermie les mieux décrites sont la présence de frissonnements et inconfort ainsi que la prolongation de la phase de réveil. Alors que les patients sont hypothermiques en phase de réveil, ils démontrent des contractions rythmiques des masses musculaires importantes dans

l'optique de générer de la chaleur [158]. Cette contraction rythmique est associée à une consommation en oxygène et les ouvrages ont fréquemment tenté de mesurer la consommation en oxygène associée en parallèle. Une grande hétérogénéité dans les situations cliniques, équipements utilisés et différences d'échantillonnage ont cependant mené à des intervalles de résultats très larges, allant de 7 à 700% [159, 160]. Des augmentations associées aux frissonnement de 40-120% semblent le plus probables [161]. Cette augmentation de consommation en oxygène des tissus peut s'avérer cruciale en période post-opératoire sur des patients avec des réserves cardiopulmonaires réduites. Ceci est particulièrement vrai avec la diminution de FiO₂ associée à l'extubation (si de l'oxygène supplémentaire n'est pas prodigué). Les patients mentionnent fréquemment que cette sensation de froid est extrêmement désagréable, pire que la douleur du site chirurgical [162, 163].

Les réveils prolongés en face à l'hypothermie sont une conséquence bien documentée chez l'humain [163, 164], mais également dans le contexte animal. Chez le rat, les effets de l'hypothermie ont été caractérisés en observant le retour du réflexe de redressement. Pour les rats ayant été réchauffés, ce retour se faisait environ 4 fois plus rapidement que les rats n'ayant reçu aucun support thermique [165]. Le réveil des souris est similairement affecté par l'hypothermie. Une étude a cherché à comparer les performances de diverses stratégies de réchauffement dans la période intra-anesthésie. Les deux groupes avec pas ou peu de support thermique prodigué (groupe témoin et couverture réfléchive) ont performé similairement, avec un délai pour le premier mouvement autour de 3.6 min et le retour du réflexe de redressement autour de la marque de 6.6 min. En contrepartie, les animaux avec température supportée activement durant la procédure, par un gel thermique ou un tapis chauffant à eau circulante, avaient plutôt des temps qui oscillaient autour de 1-2 min et 2-3.5 min, respectivement. Par conséquent, il semble que les souris hypothermiques démontrent leur premier mouvement alors que les souris normothermes ont déjà retrouvé leur réflexe de redressement durant la même période [166].

La prolongation de phase du réveil est également retrouvée chez le chien. Lorsque la température interne est maintenue autour de 38°C, le retour au décubitus sternal se fait environ 2 fois plus rapidement que pour les chiens avec température de 35.5-35.9°C (7.7

min vs 17.6 min) [167]. En parallèle, une étude rétrospective sur 1525 dossiers de chien sous anesthésie générale a également illustré un délai plus marqué avant de satisfaire les critères d'extubations pour les chiens sévèrement hypothermiques ($< 34^{\circ}\text{C}$) en comparaison aux chiens normothermiques (14 min vs 8 min) [113]. Pour le chat, une revue de 275 dossiers anesthésiques a trouvé une prolongation de la période avant extubation pour les chats sévèrement hypothermiques. Pour ceux avec une température $< 34^{\circ}\text{C}$, cette période était environ 2x plus longue comparativement aux chats normothermiques (26 vs 13 min) [114]. De plus, quelques travaux ont également mis en lumière les effets néfastes de l'hypothermie sur la période de réveil des chevaux, avec une plus grande période de temps nécessaire pour se lever et se soutenir adéquatement [168, 169, 170].

5. Prévention et traitement de l'hypothermie

La prévention et le traitement de l'hypothermie en période peropératoire entrecourent diverses stratégies de réchauffement externes et/ou internes appliquées de façon active ou passive.

5.1 Réchauffement externe

5.1.1 Réchauffement externe actif

Les stratégies de réchauffement actif fonctionnent par application de chaleur directement sur le patient afin de réduire le gradient de température entre le patient et son environnement et ainsi limiter les pertes. Des couvertures électriques chauffantes, tapis chauffants à eau circulante, dispositif pour réchauffement de fluides intraveineux, système convectif à air forcé ou des lampes chauffantes sont des exemples de tels systèmes. Un déterminant majeur pour le développement de l'hypothermie sous anesthésie est la redistribution de chaleur du compartiment interne (structures intra-thoraciques, intraabdominale et du système nerveux central) vers la périphérie. Ce transfert d'énergie est propulsé et proportionnel au gradient de différence en température entre les deux [103, 104]. Dès lors, plus cette différence est minimisée, plus la chaleur devrait rester contrainte au sein du compartiment interne. En plus, il apparaît plus difficile de traiter la redistribution que de la prévenir, étant donné que la chaleur appliquée prend un temps considérable pour atteindre la portion interne [171, 172]. Ces informations ont amené un intérêt grandissant

envers le principe du pré-réchauffement. La stratégie ciblée était d'augmenter la température cutanée par réchauffement externe afin de réduire le gradient entre compartiments interne-périphérie avant même l'induction de l'anesthésie générale [103, 171]

Chez l'humain, les travaux pionniers en la matière décrivaient des périodes de pré-réchauffement de l'ordre de 1 à 2 heures pour augmenter d'environ 4°C la température cutanée. Cette augmentation était plus faible du point de vue interne, autour de 0.3-0.5°C, mais était tout de même efficace pour maintenir la température jusqu'à 3 heures [171, 173, 174, 175]. Des travaux plus récents semblent toutefois suggérer que des périodes plus courtes seraient aussi efficaces, encore plus lorsque combinées à des stratégies de support thermique durant l'anesthésie [172, 176]

Cette stratégie de prévention de l'hypothermie a aussi été étudiée chez les animaux. Néanmoins, la diversité des ouvrages se fait pauvre, avec de l'information disponible seulement pour les rats et les chiens. Chez les chiens, deux manuscrits se sont intéressés au concept. Dans la première étude, 20 chiens de < 10 kg ont été placés dans un incubateur à 33°C pour une période de 30 minutes à 1 heure suivant une prémédication intramusculaire à la buprénorphine et acépromazine. Dans cette étude, aucune différence n'a été rencontrée dans le patron de température en comparaison aux patients n'ayant pas été réchauffé avant induction [177]. Pour la deuxième étude, 28 chiennes < 10 kg présentées pour ovariohystérectomie ont été incluses. La prémédication intramusculaire consistait également en de la buprénorphine et de l'acépromazine. La durée de pré-réchauffement était de 20 minutes dans un incubateur à 37.9°C. Au final, les résultats se sont avérés décevants pour cette méthode de préservation de la température. Une intervention de réchauffement de secours était prévue pour les animaux avec température rectale à 35°C. Tous les animaux ayant été pré-réchauffés ont nécessités cette intervention, ayant en plus une température rectale finale encore plus basse que les animaux témoins (34.0 vs 34.7°C). [178]. Les résultats se sont avérés plus prometteurs chez le rat. Une courte période de réchauffement de 10 minutes dans une boîte d'induction (température grimpe de 35.7 à 37.5°C) couplée à un coussin chauffant (36.9 °C noté) a été efficace pour prévenir l'hypothermie dans une période d'anesthésie de 40 minutes [165]. Autrement, la majorité

des ouvrages dans la recherche animale se focalise sur le déploiement de techniques de réchauffement actives externes durant la période opératoire et/ou durant le réveil et période de récupération immédiate. Parmi les techniques discutés, les couvertures avec système convectif à air forcé sont présentées comme un des moyens les plus efficaces pour préserver la température, lorsqu'utilisée continuellement, sans période d'arrêt. Celles-ci ont démontré un bon niveau de succès chez les chiens, chats, cochon et certaines espèces de singes [179, 180, 181, 182].

Au même titre, les tapis chauffants à eau circulante ont trouvé leur place dans la littérature vétérinaire avec des résultats qui se sont avérés intéressants dans l'objectif de maintenir des profils thermiques favorables. À noter que leur efficacité semblait être supérieure lorsque les extrémités étaient recouvertes plutôt que l'abdomen ou le tronc. [183, 184]. Similairement, les couvertures électriques performant généralement bien, de façon comparable aux dispositifs système convectifs à air forcé [185]. Dans une étude chez le chien, un tapis chauffant électrique à 41°C, un tapis chauffant électrique à 41°C couplé à des bouteilles d'eau chauffées et une lumière radiante, un matelas avec système à air convectif forcé (43°C) et un circuit anesthésique avec réchauffement/humidification à 41°C ont été comparés. Finalement, le groupe avec tapis chauffant, bouteilles chauffées et lumière radiante a offert la meilleure protection contre l'hypothermie [186]. Pour les chiens, une seule étude démontre une supériorité d'une couverture électrique aux systèmes conventionnels, celle de la compagnie du système de réchauffement Hot Dog™ [187].

Chez les animaux de laboratoire, beaucoup d'attention est portée sur les techniques utilisant des coussins chauffants, tapis chauffants à eau circulante et autre mesure similaire. Une comparaison d'un coussin chauffant et tapis à eau circulante a montré une performance similaire chez le rat et la souris pour une période d'anesthésie à l'isoflurane de 60 minutes [188]. Dans la période post-opératoire, une période de réchauffement de 30 minutes sur un coussin chauffant à 43 °C placé sous la cage était également efficace pour prévenir l'hypothermie lorsque combiné à un coussin électrique stabilisant la température intra-anesthésie à 37.5 °C [189]. Une autre étude suggère qu'un tapis chauffant à eau circulante au mode moyen (programmé à 38°C) représente le meilleur compromis face à des modes élevés (42 °C) ou un coussin chauffant en gel, combiné ou non avec des couvertures réfléchissantes [166]

5.1.2 Réchauffement externe passif

De l'autre côté, les stratégies de réchauffement passives exercent leur effet en contrecarrant les pertes convectives, radiatives et par conduction. Des couvertures de coton ou couvertures réfléchives en sont des exemples, avec pour ambition de piéger la chaleur autour du patient. Ces techniques sont usuellement décrites comme moins efficaces que celles dites actives. Malgré tout, une couverture composée de papier bulle et tissu en duvet, enroulée sur les membres et le tronc, a soutenu la température pour un examen de résonance magnétique d'une heure [190]. En complément, une population de 40 chiens de <10 kg a démontré un maintien adéquat de température avec une couverture de survie associée à un coussin de gel chauffé [191]. Leur efficacité semble ainsi supérieure lorsque combinée à une méthode de réchauffement active intra-opératoire. Cette trouvaille est miroitée dans une autre étude chez le chien. Les données de 39 chiens ont été étudiées, comparant un support passif avec une couverture réfléchissante ou une couverture en tissu. Les deux modalités étaient associées avec un tapis chauffant intra-anesthésie. Malgré qu'ils soit mieux qu'une absence totale de support, il demeure qu'une grande proportion des chiens de cette étude était considérée légèrement hypothermiques [192] (76.9%; basé sur les critères des études [112, 113]).

5.2 Réchauffement interne

Les méthodes de réchauffement interne s'appuient particulièrement sur l'administration de fluides intraveineux réchauffés ou réchauffement / humidification des voies respiratoires. Les résultats concernant le réchauffement des fluides sont controversés. L'utilisation de fluides intraveineux réchauffés à 38-39°C a permis de maintenir des températures plus hautes qu'un groupe avec fluides température pièce durant 60 minutes d'anesthésie [193]. À l'opposé, une étude portant sur 34 chattes présentées pour ovariohystérectomie n'a pu mettre en lumière un effet bénéfique au réchauffement des fluides intraveineux. Celle-ci avait en outre un type de fluide, un débit d'administration et une température cible des fluides comparable à l'étude citée préalablement [194]. Dans la même veine, les travaux chez le chien suggèrent également que cette stratégie est largement inefficace pour prévenir l'hypothermie [195]. Ce type de dispositif est également sensible à la vitesse d'administration, c'est-à-dire inefficace dans un contexte d'administration de bolus de

fluide, et la position du dispositif. Dans un autre ordre d'idée, l'administration de solution de lavage intrapéritonéale a le potentiel d'augmenter la température interne, mais seulement si celle-ci est réchauffée à une valeur de 43°C avec temps de contact de 2 à 6 minutes dans l'abdomen [196]

L'autre gamme de manœuvres de prévention interne de l'hypothermie implique le réchauffement et l'humidification des voies respiratoires. Quelques écrits sont retrouvés dans la littérature à ce sujet, suggérant un certain effet bénéfique chez les espèces usuelles ainsi que le macaque rhésus, quoique leur efficacité demeure limitée, surtout si seul [197, 198, 199]. Certaines astuces de réchauffement par la voie interne demeurent dans leur premier pas. L'une des méthodes possédant un certain attrait pour le futur consiste en l'administration d'infusion d'acides aminés pour les patients sous anesthésie générale. La théorie derrière l'augmentation de température implique une synthèse de protéine accrue dans les muscles squelettiques par effets de l'insuline. Ces méthodes ont été étudiées chez le chien, mais demeurent restreintes au contexte expérimental pour le moment [200, 201].

Chapitre 2 – Le pré-réchauffement avant l'anesthésie générale à l'isoflurane retarde l'apparition de l'hypothermie chez les rats

L'article suivant a été publié en mars 2020 dans le journal PLOS ONE (DOI): <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219722>. Il décrit l'effet de diverses stratégies de pré-réchauffement sans support thermique actif intra-anesthésie sur le développement d'hypothermie.

Pre-warming before general anesthesia with isoflurane delays the onset of hypothermia in rats

Contribution des auteurs :

Maxime Rufiange

RÔLES : Curation de données, Analyse formelle, Investigation, Méthodologie, Visualisation, Rédaction - version originale, Rédaction - révision et édition

Vivian S. Y. Leung

RÔLES : Analyse formelle, Visualisation, Rédaction - version originale, Rédaction - révision et édition

Keith Simpson

RÔLES : Méthodologie, Rédaction - révision et édition

Daniel S. J. Pang

RÔLES : Conceptualisation, Conservation des données, Analyse formelle, Acquisition de fonds, Méthodologie, Administration du projet, Ressources, Supervision, Visualisation, Rédaction - version originale, Rédaction - révision et édition.

Pre-warming before general anesthesia with isoflurane delays the onset of hypothermia in rats

Maxime Rufiange^{1,2}, Vivian SY Leung^{1,2}, Keith Simpson³, Daniel SJ Pang^{1,2*}

¹Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada

²Groupe de Recherche de Pharmacologie Animale du Québec (GREPAQ), Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada.

³Vetronic Services Ltd, Abbotskerwell, England

*Corresponding author

Key words: pre-warming, enhanced recovery after surgery, hypothermia, temperature, laboratory rodent

1. Abstract

General anesthesia causes hypothermia by impairing normal thermoregulatory mechanisms. Redistribution of warm blood from the core to the periphery is the primary mechanism in the development of hypothermia and begins following induction of anesthesia. Raising skin temperature before anesthesia reduces the temperature gradient between core and periphery, decreasing the transfer of heat. This prospective, crossover study (n = 17 adult male and female SD rats) compared three treatment groups: PW1% (pre-warming to increase core temperature 1% over baseline), PW40 (pre-warming to increase core temperature to 40°C) and NW (no warming). The PW1% group was completed first to ensure tolerance of pre-warming. Treatment order was then randomized and alternated after a washout period. Once target temperature was achieved, anesthesia was induced and maintained with isoflurane in oxygen without further external temperature support. Pre-warming was effective at delaying the onset of hypothermia, with a significant difference between PW1% vs PW40 (6.9 minutes difference, $p = 0.0044$ (95%CI -12 to -2.2)), PW40 vs NW (12.2 minutes difference, $p < 0.0001$ (95%CI 8.1 to 16)) and PW1% vs NW (5.3 minutes difference, $p = 0.003$, (95%CI 1.8 to 8.7)). The rate of heat loss in the pre-warmed groups exceed that of the NW group: PW1% versus NW ($p = 0.005$, (95%CI 0.004 to 0.027)), PW40 *versus* NW ($p < 0.0001$, (95%CI 0.014 to 0.036)) and PW1% *versus* PW40 ($p = 0.07$, (95%CI -0.021 to 0.00066)). Pre-warming alone confers a protective effect against hypothermia during volatile anesthesia; however, longer duration procedures would require additional heating support.

2. Introduction

Hypothermia remains a common complication encountered in both human and veterinary anesthesia. [1-5] Heat loss during general anesthesia is affected by various patient and environmental factors. Those related to the patient include severity of disease, and intervention planned (e.g. open body cavities). [3, 4] Factors related to the environment include exposure to fluids and surfaces at temperatures below core body temperature and continual circulation of cool air in the environment. [6] Critically, though these factors

contribute to perianesthetic hypothermia, the most important mechanism of hypothermia during general anesthesia is the redistribution of warm blood from the core to the periphery. [7] This explains why hypothermia begins so rapidly after induction of general anesthesia (before surgery begins) and the difficulty in its prevention or reversal. [8, 9]

Body temperature is considered a vital sign and hypothermia can have important adverse effects. In humans, a small decrease in core temperature, as little as 1°C, is associated with prolonged recovery and hospitalisation, increased surgical site infections and contributes to post-operative pain. [10-12] While the known consequences of hypothermia in the veterinary literature are currently limited, delayed recovery from anesthesia has been shown in both dogs and rats. [13, 14]

In mammals, core temperature is normally tightly regulated within a narrow range, the inter-threshold range, that spans $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$. General anesthesia impairs thermoregulation through depression of the hypothalamus, the major thermoregulatory center in the brain. As a result, the inter-threshold range increases 10-20 fold, allowing core body temperature to decrease substantially before corrective measures (vasoconstriction, arterio-venous shunting) begin. Depression of thermoregulation in addition to vasodilation induced by many anesthetic agents allows heat to flow down the temperature gradient from the core to peripheral tissues. [15, 16] In general, core temperature follows a distinct pattern during general anesthesia that consists of three phases: 1) redistribution of heat from the core to the periphery, which accounts for approximately 80% of hypothermia during the first hour of anesthesia, 2) a further decrease in core temperature as heat loss exceeds metabolic heat production in the subsequent 2-3 hours and 3) achieving a plateau in temperature over 3-4 hours as core temperature falls low enough for vasoconstriction to occur and reduce metabolic heat loss to the periphery. [7, 17]

Understanding the mechanism of hypothermia during anesthesia has led to the successful practice of pre-warming human patients before induction of anesthesia. [18] The goal of pre-warming is to raise the temperature of the periphery so that the temperature gradient with the core is lessened, thereby delaying the decrease in core temperature as thermoregulatory mechanisms are depressed. [19] Previous work has shown potential for pre-warming to be effective in rodents. [20]

The primary objective of this study was to assess different pre-warming temperature regimens on core temperature during general anesthesia. We hypothesized that pre-warming animals before induction of general anesthesia would delay the onset of hypothermia. A secondary objective was to compare the accuracy of different temperature measurement sites to core temperature (telemetric capsules implanted in the abdomen).

3. Materials and Methods

3.1 Animals

Adult female (n = 10) and male (n = 7) CD® Sprague–Dawley rats were obtained from a commercial supplier (Charles River Laboratories, Senneville, QC, Canada). Rats weighed 308 - 412 g (females; age 19-27 weeks old) and 220-576 g (males; age 7-11 weeks old) at the start of the experiment.

3.2 Ethics statement

Study review and approval was provided by the local animal care and use committee of the Université de Montréal (protocol ID 18-Rech-1947), operating under the auspices of the Canadian Council on Animal Care.

Rats were acclimatized to the environment (warming chamber) and experimenter (MR) for 7 days before the experiment. Rats were considered habituated when they readily accepted a treat offered by hand while in the anesthesia induction box. Rats were pair housed in a plastic cage (45 [l] x 24 [w] x 20 [h] cm) with wood chip and shredded paper bedding and a plastic tube for enrichment. The housing environment was controlled: 14h/10h light/dark cycle (lights on at 06:00), temperature (22°C) and humidity (20-25%). Food (Rodent laboratory chow 5075, Charles River Breeding Laboratories, St-Constant, Quebec, Canada) and tap water were provided *ad libitum*. Small treats were also offered *ad hoc* during the project (Supreme Mini-Treats™, Very berry flavor, Bio-Serv, Flemington, NJ 08822, USA; Veggie-Bites™, Bio-Serv, Flemington, NJ 08822, USA; Fruit Crunchies, Bio-Serv, Flemington, NJ 08822, USA).

The project had two phases: 1. Temperature capsule instrumentation surgery and 2. Pre-warming temperature experiment. Sample size was determined *a priori* with an alpha level of 0.05 and power of 90% (G*Power 3.1.9.2, Germany). The target mean difference was 0.5°C in core temperature with a standard deviation of 0.4°C. This was based on the results of a similar project, giving an estimated sample size of 15 rats per treatment group. [20]

3.3 Telemetric temperature capsule implantation

On the day of surgery, telemetry capsules (Anipill temperature sensor; Aniview system®, Bodycap, Hérouville-Saint-Clair, France) were activated and accuracy confirmed by immersion in water baths at 35°C and 37°C: bath temperature was checked with a calibrated infrared thermometer (Fluke infrared thermometer 561, Fluke Corporation, Everett, WA, USA; calibrated at 30°C, 45°C and 60°C with an accuracy of +/- 0.1°C). Temperature capsules were sterilised (chlorhexidine gluconate 0.05% immersion for 30 minutes) and rinsed with sterile saline (0.9% NaCl) before implantation.

All surgeries were completed between 17:00 and 20:00. Approximately 30 minutes before surgery, each rat was given meloxicam (2 mg/kg SC, Metacam, 5 mg/mL; Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc, St Joseph, MO, USA) and buprenorphine (0.03 mg/kg SC, Vetergesic, 0.3 mg/mL; Champion Alstoe, Whitby, ON, Canada). Rats were anesthetized individually in an induction chamber (25.7 [l] x 11 [w] x 10.7 [h] cm; Small box, Harvard apparatus, Holliston, Massachusetts, USA) and the isoflurane vaporizer dial set at 5% in 1 L/min of oxygen until loss of the righting reflex, at which time the rat was removed from the chamber and placed in dorsal recumbency on a heat pad (16 × 38 cm; Stoelting Rodent Warmer with Cage Heating Pad, Stoelting Corporation, Wood Dale, IL) with an output maintained at approximately 37°C. General anesthesia was maintained via nose cone with the isoflurane vaporizer set at approximately 1.75%, carried in 1 L/min oxygen.

Fur was clipped from the xiphoid process to the pubis and the skin was cleaned with alcohol and chlorhexidine. A celiotomy was performed with a 15 mm incision, beginning immediately caudal to the umbilicus. The temperature capsule was positioned freely in the peritoneal cavity and the surgical incision closed in two layers. At completion of surgery, the vaporizer was turned off and the rat allowed to recover with 1 L/min of oxygen on the

heating pad. The rat was returned to its home cage following return of sternal recumbency. Meloxicam (2mg/kg SC) was administered 24 and 48 hours post-operatively and a food supplement (DietGel Recovery; Clear H2O, Portland, ME, USA) provided in addition to food for the following 7 days. Only rats displaying a positive weight gain proceeded to the second (temperature experiment) phase. The exclusion criteria from the experiment in the post-operative period consisted of: weight loss, telemetric implant failure, lethargy, pain/infection or complication at the surgical site.

3.4 Pre-warming temperature experiment

The pre-warming experiment was conducted 7 days after capsule instrumentation. A prospective cross-over study was conducted, with animals receiving 3 treatments. Treatment 1 (PW1%): pre-warming to a target of 1% increase in core (capsule) body temperature from baseline. Treatment 2 (PW40): pre-warming to a target core temperature of 40°C. Treatment 3 (NW): no pre-warming control group. A core temperature was established for each animal by averaging temperatures recorded between 08:00 and 18:00 the day before the temperature experiment. From this, each rat's individual hypothermia threshold was determined (mean core temperature minus two standard deviations) and used to identify time to hypothermia.[20] Baseline core temperature from all rats were pooled to facilitate general comparisons between treatments. The hypothermia threshold was determined in the same way for pooled data. The PW1% treatment was performed first as a proof of concept and to ensure there were no adverse behavioral effects of warming before randomising treatment order (www.random.org) to the PW40 and NW treatments. A washout period of at least 5 days was allowed between experiments. The study design and single experimenter (MR) during data collection precluded blinding to treatment. Rats were video-recorded when in the warming chamber (25.7 [l] x 11 [w] x 10.7 [h] cm) for all treatment groups and videos reviewed by an observer blinded to treatment (VL) for signs of behaviors associated with potential distress. Behavioral signs were assessed at two timepoints: 1) the first three minutes after the rats were placed in the chamber and 2) last three minutes (before isoflurane was started). The presence of the following behaviors were recorded: pawing or digging, open mouth breathing, abnormal posture (i.e. hunched back

or head pressed into corner), audible vocalisations, chromodacryorrhea and rearing. [21, 22] The direction faced (towards or away from the heat source) was also assessed.

Criteria to withdraw an animal from the temperature experiment were: cutaneous thermal injury and a core temperature $< 27^{\circ}\text{C}$ or $> 41^{\circ}\text{C}$.

Experiments were conducted between 09:00 - 17:00. Core temperature was recorded every 2.5 minutes in all treatment groups. The following proxy temperatures were also monitored every 5 minutes in all groups: 1. lateral tail base, 2. fur temperature (at the xyphoid process) and 3. rectal temperature (rectal thermometer inserted 6 cm into rectum, Physio Logic Accuflex Pro, Model 16-639; AMG Medical, Montreal, QC, Canada). Rectal thermometer accuracy was confirmed as described for the telemetry capsules and a correction factor applied as necessary. Proxy temperatures were recorded from the loss of righting reflex, as soon as rats were taken out of the warming chamber, until core temperature achieved a nadir of approximately 34°C . Additionally, skin temperature at the level of the elbow and knee (right thoracic and pelvic limb, respectively) was measured with the infrared thermometer just before entry and as soon as rats were taken out the warming chamber.

3.5 Warming chamber heating unit

The warming chamber heating unit (Vetronic Services Ltd, England) consisted of an in-line electrically heated device and an electronic controller. Located within a 10 cm pipe fitted with 22 mm male connectors, four heating coils provide heat to the fresh gas supplied directly from the fresh gas outlet of anaesthetic machine. Temperature sensors within the heating unit provide information on the exit temperature of the fresh gas. By means of a microprocessor, the heating effect was varied to maintain a constant exit temperature with varying fresh gas flow. Auxiliary temperature sensors provided information on air temperatures in the warming chamber. The heating unit was placed between the distal end of the anaesthetic circuit and the entry port to the warming chamber. Due to heat losses from the warming chamber itself, the temperature of the incoming gas was higher than the target patient temperature.

3.5.1 PW1% group

The warming chamber was heated for 35 minutes before rat entry to achieve a box temperature of $34.4 \pm 1.6^{\circ}\text{C}$. Chamber heating continued after a rat was introduced to the chamber until core temperature increased by 1% over baseline for each animal. Once the target temperature was achieved, general anesthesia was induced with 5% isoflurane in oxygen at 1L/min. At loss of righting reflex, the rat was removed from the warming chamber and placed on an absorbent pad (17" x 24", Ultra Blok, A.M.G. Medical Inc. Montreal, QC) with no further active heat source and core temperature allowed to decrease to below the hypothermic threshold.

3.5.2 PW40 group

The methods was as described for the PW1% group, except that the target core temperature was 40.0°C before beginning general anesthesia.

3.5.3 NW group

Rats were placed in the warming chamber for 10 minutes (based on the initial PW1% experiment time within warming chamber) with the same oxygen flow rate as during the PW1% and PW40 treatments. No heat was provided and anesthesia maintained until core temperature decreased below the hypothermic threshold.

3.6 Statistical analysis

Data were analysed with commercial software (Prism 8.1.2, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA and MedCalc Software 18.5, Ostend, Belgium). All data approximated a normal distribution according to the D'Agostino-Pearson Omnibus normality test. Time to hypothermia (individualised to each rat) was assessed with a repeated measures 1-way ANOVA (post-hoc Tukey). The effectiveness of the different treatments were assessed with an area under the curve. Curve limits were set as start of anesthesia (time 0) and onset of hypothermia. The area under the curve was assessed with a 1-way ANOVA (post-hoc Tukey test). Agreement between different temperature measurement sites and core temperature were evaluated with a Bland-Altman analysis for repeated measures with data pooled from the three treatment groups. The criterion method (core temperature) was subtracted from the other measurements (tail, fur and rectal). Differences between

treatment groups in the percentage of time spent facing the heat source was assessed with a mixed-effect analysis (post-hoc Tukey test). p-values of < 0.05 were considered significant. Data are presented as mean \pm SD in the text and mean \pm SEM or median \pm 10-90 percentile in the figures. Data supporting the results are available in an electronic repository (Harvard Dataverse): Pang, Daniel, 2020, "Pre-warming and perianesthetic hypothermia_01", <https://doi.org/10.7910/DVN/GCIXJ3>, Harvard Dataverse, V1, UNF:6:KaxaaRzSaksvTc+8qIe18Q = = [fileUNF].

4. Results

None of the pre-established exclusion criteria was met during the capsule implantation phase or experiment and each rat completed all experiments ($n = 17$ / group). Nine video files were corrupted and therefore, behavioural observations could not be completed for these animals (PW1%: $n = 8$, PW40: $n = 1$). Additionally, one rat from the PW1% group was excluded from behavioural analysis as an outlier: its behavior differed from all other animals in spending 83% of the time facing the heat source.

The mean core temperature of all rats during baseline (day before experimentation) was 37.2 ± 0.17 °C. Therefore, an overall hypothermia threshold value of 36.9 °C. Pre-warming was successful in increasing core temperature while in the warming chamber. The time to increase core temperature by 1% or to 40 °C was 11 ± 5.1 and 23 ± 5.3 minutes, respectively. The mean core temperatures of the PW1%, PW40 and NW groups at time 0 were 38.5 ± 0.6 , 39.6 ± 0.2 and 37.9 ± 0.4 °C, respectively. Pre-warming was also effective in raising skin temperature, with an increase from baseline of 4.8 ± 1.6 °C for the PW1% group and 3.4 ± 1.2 °C for the PW40 °C group. The NW group had a small increase in skin temperature when placed in the warming chamber of 1.6 °C \pm 1.1 °C. The core body temperatures of all rats reduced when warming was stopped, and anesthesia started (Fig 1).

4.1 Area under the curve during temperature reduction

Increasing core temperature before the onset of general anesthesia was associated with a significantly greater area under the curve until hypothermia was reached. Significant differences between areas under the curve was found between all treatment groups: PW1%

vs NW ($p = 0.0108$, 95% CI of difference, -14 to -1.4), PW1% to PW 40 ($p < 0.0001$, -17 to -5.7) and PW40 to NW ($p < 0.0001$, -25 to -13; Fig 1).

4.2 Time to reach individual hypothermia threshold

Pre-warming had a significant effect on the time to reach the hypothermia threshold. Times to reach the hypothermia threshold were 5.95, 11.2 and 14.7 minutes for treatment groups NW, PW1% and PW40, respectively. These times were significantly different between each treatment group: PW1% *versus* PW40 ($p = 0.004$, 95%CI -12 to -2.2), PW40 *versus* NW ($p < 0.0001$, 95%CI 8.1 to 16), PW1% *versus* NW ($p = 0.003$, 95%CI 1.8 to 8.7, Fig 2).

4.3 Comparisons of different temperature measurements

Rectal temperatures approximated core temperatures (bias -0.20°C , 95% limits of agreement -4.3 to 4.0; Fig 3). Fur and tail temperatures underestimated core temperatures (fur: bias -2.5°C , 95% limits of agreement -6.6 to 1.7 Fig 4; tail: bias -7.8°C , 95% limits of agreement -15.3 to -0.30; Fig 5).

4.4 Behavioural assessment

During both timepoints evaluated, rats that were prewarmed preferred to face away from the heat source during both three-minute intervals (Fig 6). During the first and last three minutes of observation, NW animals did not display a position preference and were more likely to face the heat source in comparison to PW1% (first 3 mins: $p = 0.0005$, 95%CI 28.3 to 68.1; last 3 mins: $p = 0.009$, 95%CI 15.1 to 80.5) and PW40 (first 3 mins: $p = 0.003$, 95%CI 11.2 to 53.5; last 3 mins: $p = 0.016$, 95%CI 6.5 to 63.2). During the first three minutes, PW40 animals were more likely to face the heat source than PW1% animals ($p = 0.016$, 95%CI 3.59 to 28.2). A low incidence of digging behaviour was observed in both PW1% ($n = 2/9$) and PW40 ($n = 3/16$) groups, which was only displayed during the second observation period (end of warming period). Chromodacryorrhoea was observed in two rats that displayed digging behavior in the PW40 group. Neither digging behaviour nor the occurrence of chromodacryorrhoea were evident in the NW group. No other abnormal behaviours were observed.

5. Discussion

The main findings of this study are that pre-warming is effective at delaying the onset of hypothermia during general anesthesia. This was achieved by increasing skin and core temperatures. Following pre-warming, the rate of temperature loss was slightly faster than without pre-warming. Additionally, the accuracy and agreement of tail and fur temperature, as proxies of core temperature, was poor, whereas rectal temperature showed good agreement with core temperature.

The consequences of hypothermia are well documented in human medicine, with a decrease in core temperature of 1°C linked to significant adverse outcomes. These include increased surgical site infection, hemorrhage, impaired immune function, thermal discomfort and prolonged recovery and hospitalisation. [11, 23-28] In laboratory mice, warming animals between injection of anesthetic agents and induction of anesthesia resulted in reduced data variability [29].

Despite these known adverse effects, hypothermia remains a common perianesthetic complication in both human and veterinary medicine. Recent studies have documented incidence rates as high as 84-97% in cats and dogs undergoing a variety of procedures. [1, 3, 4] Good temperature management is a key element in optimal recovery from surgery and is included in the concept of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), a perioperative management strategy applied in human medicine to optimise recovery (return to normal function) without compromising pain management. [30, 31] ERAS is in its infancy in veterinary medicine. [32-34]

In mammals, core body temperature is normally closely regulated by the hypothalamus, maintaining core temperature within $\pm 0.3^{\circ}\text{C}$ through various autonomic and behavioral mechanisms. General anesthesia (injectable and volatile anesthetics) prevents heat-seeking behaviors, inhibits heat-producing activities (i.e. shivering) and loosens the regulation of core temperature so that fluctuations in core temperature of 3-6°C are permitted. Protective strategies against hypothermia are impaired: vasoconstriction does not occur until a lower temperature is attained and there is a loss of control over arteriovenous shunting. [15, 35, 36]

Inhibition of thermoregulation promotes a major redistribution of heat from the core to the periphery, explaining the rapid drop in core temperature noted during the first hour of general anesthesia. [7] This rapid onset of hypothermia is well documented in both rats and mice. [14, 20, 37]

The concept of pre-warming patients was introduced in humans on the basis that increasing peripheral temperature before general anesthesia would limit temperature redistribution from the core to the periphery, subsequently delaying hypothermia. [18] This was successfully achieved by raising skin temperatures by approximately 4 to 5°C, an increase associated with small increases in core temperature (0.3-0.5 °C). [19] When coupled with intra-operative warming, this strategy was effective at preventing hypothermia. [38-40]

The literature on perianesthetic temperature management in rodents is limited, with a focus on warming after general anesthesia is induced. [37, 41, 42] However, recent preliminary work has shown that pre-warming can be effective. Warming an anesthetic induction box before and during induction of general anesthesia with isoflurane in rats (box temperature $35.7 \pm 3.5^{\circ}\text{C}$ to $37.5 \pm 2.6^{\circ}\text{C}$) was successful in maintaining core temperature above baseline during 40 minutes of general anesthesia in conjunction with active warming using a heat pad (set at 40°C); however, this study did not investigate the effects of pre-warming in isolation. [20]

The PW1% group was determined based on human literature, which shows an increase in core temperature of approximately 1% above baseline to be effective in preventing core to periphery heat redistribution. [19, 40] The PW40 treatment was selected to assess the effect of warming to a higher core temperature on behavior and temperature maintenance. An upper limit of 40°C was selected as core temperatures in mice of $41.5 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ for 2 hours resulted in apoptosis. [43]

Pre-warming was successful in delaying the onset of hypothermia, which took approximately 2.5 times longer to occur in the PW40 group and 1.5 times longer in the PW1% group compared with the NW group. Overall, pre-warming conferred protection against hypothermia for approximately 15 minutes without additional warming, a duration suitable for short procedures. Beyond this period, normothermia could be simply

maintained with active warming and appropriate warming during recovery, as previously shown [20, 44]. As has been reported in humans, the rate of heat loss following induction of anesthesia was greater than in the pre-warmed than in the NW animals, reflecting the temperature gradient to the environment. [9, 45]

The use of telemetry capsules placed within the peritoneal cavity has the advantages of accurately reflecting core temperature and allowing remote monitoring. [46] However, it is clearly not a practical approach for routine monitoring. Therefore, several other temperatures were recorded for comparison against core temperature. Rectal temperature performed well, with values acceptably close to core temperature. This is in line with previous work showing a similar bias and limits of agreement between rectal and core temperatures: bias; -0.9°C , limits of agreements; 0.1 to -1.9°C . [20] Importantly, rectal temperature accuracy is dependent on thermometer insertion depth. [47] In contrast to rectal temperature, fur and tail temperature performed poorly. Comparing these alternative sites for temperature measurement with telemetric core temperature allows an accurate determination of their inter-relationship. These findings show that rectal temperature can be used as a proxy for core temperature in healthy rats but fur and tail temperatures are highly variable and unlikely to be useful in estimating core body temperature. The application of the Bland-Altman method reveals this variability, in contrast to interpreting correlation alone.[48]

The behavioral analyses were equivocal. Though rats in the pre-warmed groups showed a clear preference for facing away from the heat source, overt signs of distress were rarely displayed. Nonetheless, further investigation is required to characterise the presence and severity of stress. A larger warming chamber that would allow rats to move away from the heat source may be preferable.

6. Limitations

This study had several limitations. The study was limited to a single volatile anesthetic; therefore, the role of pre-warming during injectable anesthetic drug use remain unknown. There was no measurement of air humidity or velocity in the warming chamber; both factors affect heat loss through evaporation [49]. Any adverse effects of the transient increase in core temperature to 40°C are unknown as neurological outcomes were not

studied following recovery; however, no overt changes in behavior or body condition were noted in the weeks following the study. Finally, the study design was limited to a simple procedure performed in healthy animals. While the general principles are unlikely to change, the rate and degree of heat loss during invasive procedures (entering a body cavity) or in systemically sick animals are likely to differ.

7. Conclusion

Pre-warming alone is effective in delaying hypothermia in rats anesthetized with isoflurane. The duration of effect was short, necessitating temperature support for longer anesthetic periods. Rectal temperature measurement is an acceptable proxy for core temperature, unlike fur and tail temperature. Further research is needed to establish temperature profiles and optimal temperature management during surgery and in sick animals.

8.0 Acknowledgements

The authors thank Dr Guy Beauchamp (Université de Montréal) for statistical advice.

Funding

Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) Discovery Grant (ID: 424022-2013; DSJP), Fondation Lévesque (DSJP). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

9. Figures

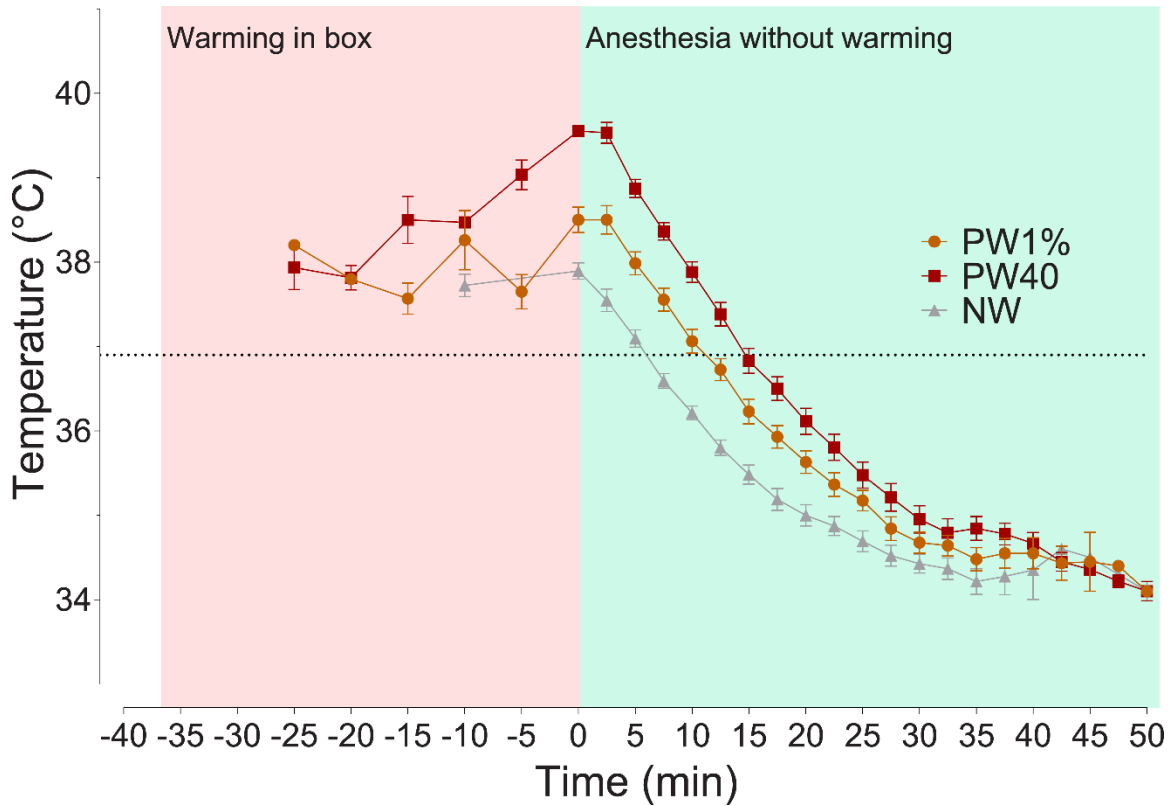


Figure 1. Core temperature changes in rats pre-warmed to 40°C (PW40, n = 17), 1% above baseline temperature (PW1%, n = 17) or without warming (NW, n = 17). Time spent in warming chamber is highlighted in red (time -35 to 0 mins), followed by induction of general anesthesia and removal from warming chamber (green box, time 0 to 50 mins). Area under the curve during temperature reduction was calculated from time 0 to 50 mins. Before time 0, data are plotted every 5 minutes for clarity. Data presented as mean ± SEM.

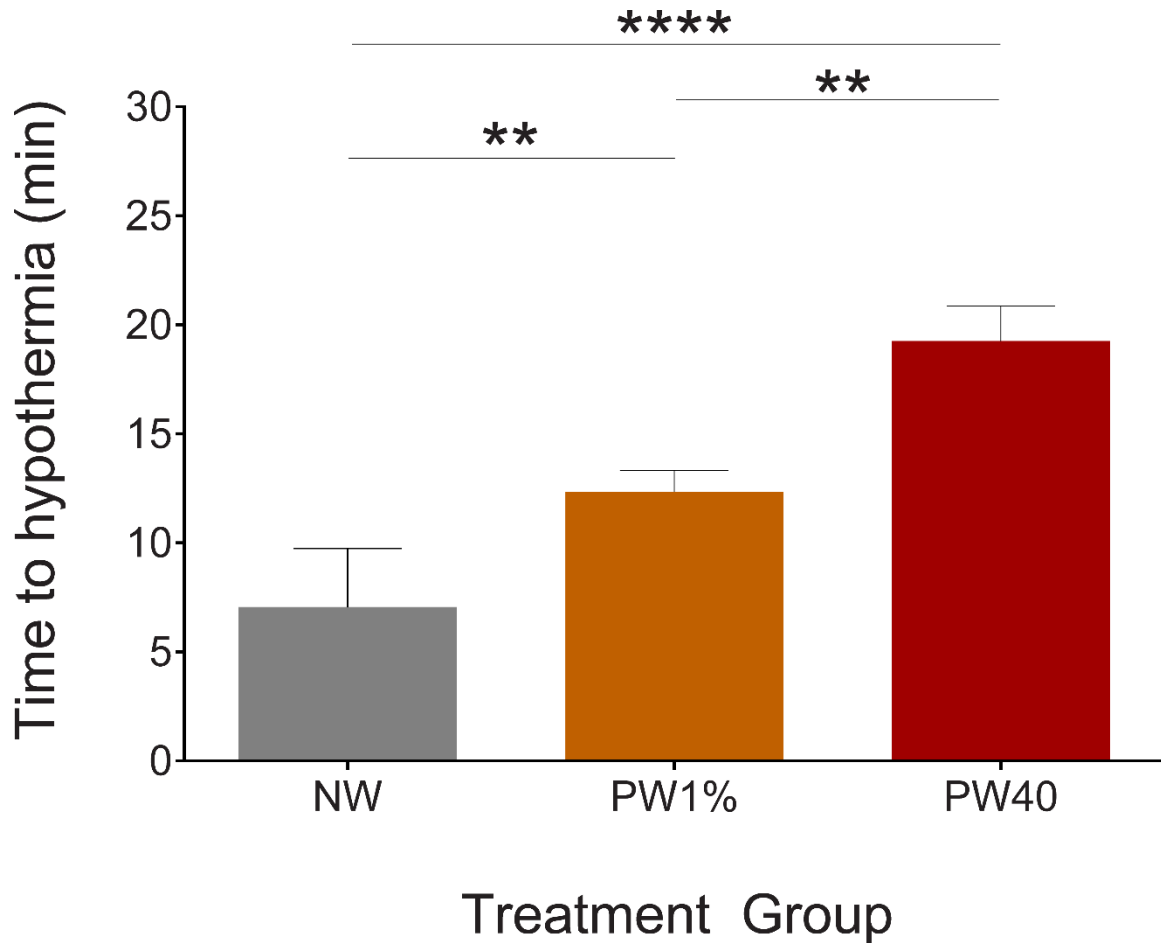


Figure 2. Time to reach individual hypothermia threshold. The no-warming (NW, n = 17) group reached their individual hypothermia threshold more quickly than the pre-warming to 1% above baseline core temperature (PW1%, n = 17) ($p < 0.01$) and pre-warming to 40°C (PW40, n = 17) ($p < 0.0001$) groups. The PW1% group reached their individual hypothermia threshold more quickly than the PW40 group ($p < 0.01$). Data presented as mean \pm SEM. ** $p < 0.01$. **** $p < 0.0001$.

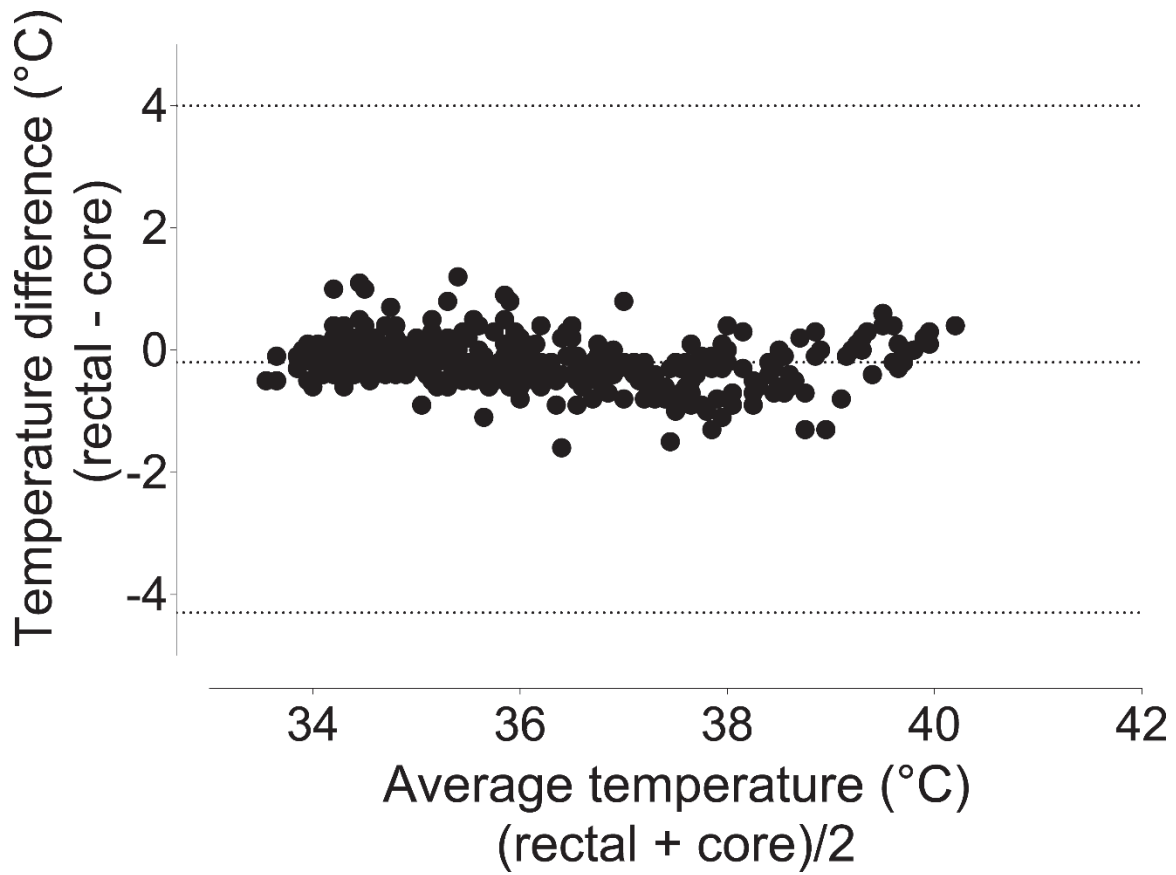


Figure 3. Bland-Altman plot of repeated measures comparing rectal and core temperatures. Rectal temperature underestimates core temperatures by -0.20°C , with 95% limits of agreement ranging from -4.3 to 4.0 . Data were pooled from the three treatment groups.

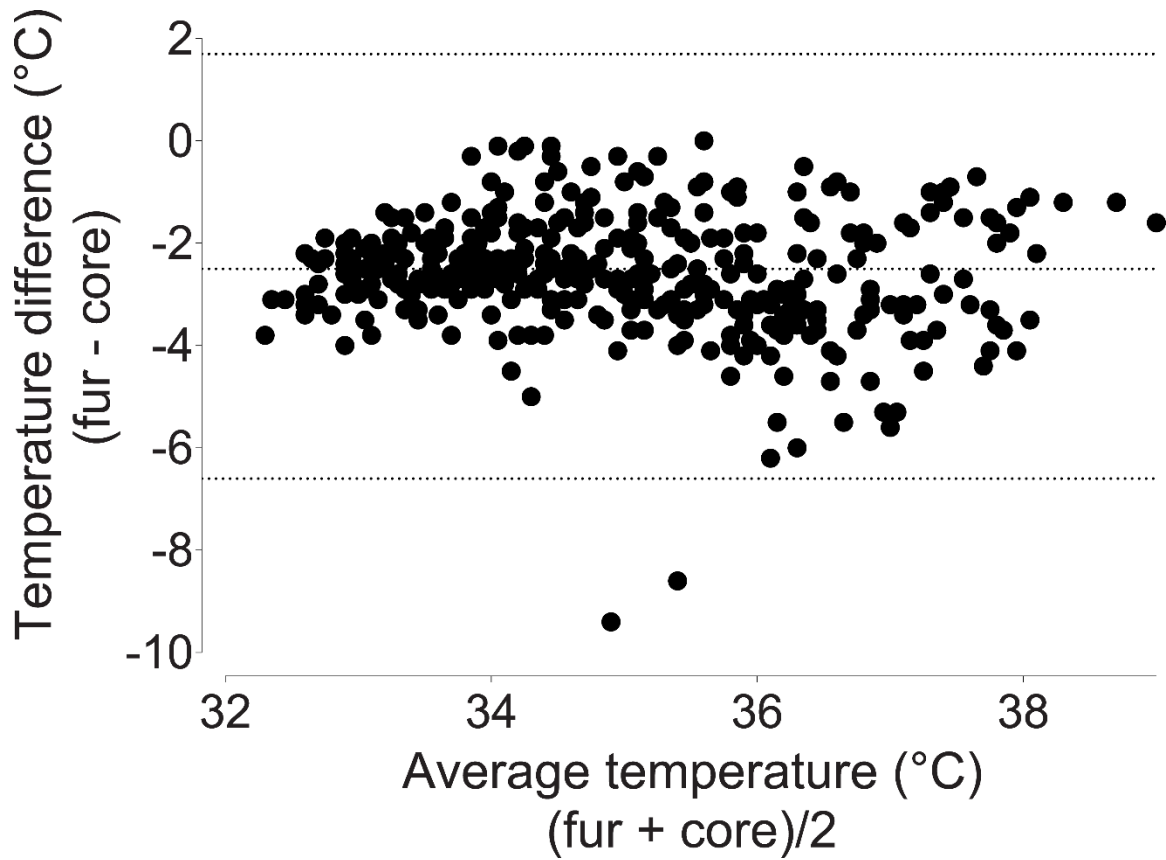


Figure 4. Bland-Altman plot of repeated measures comparing fur and core temperatures. Fur temperature underestimates core temperature by -2.50°C , with 95% limits of agreement ranging from -6.7 to 1.7 . Data were pooled from the three treatment groups.

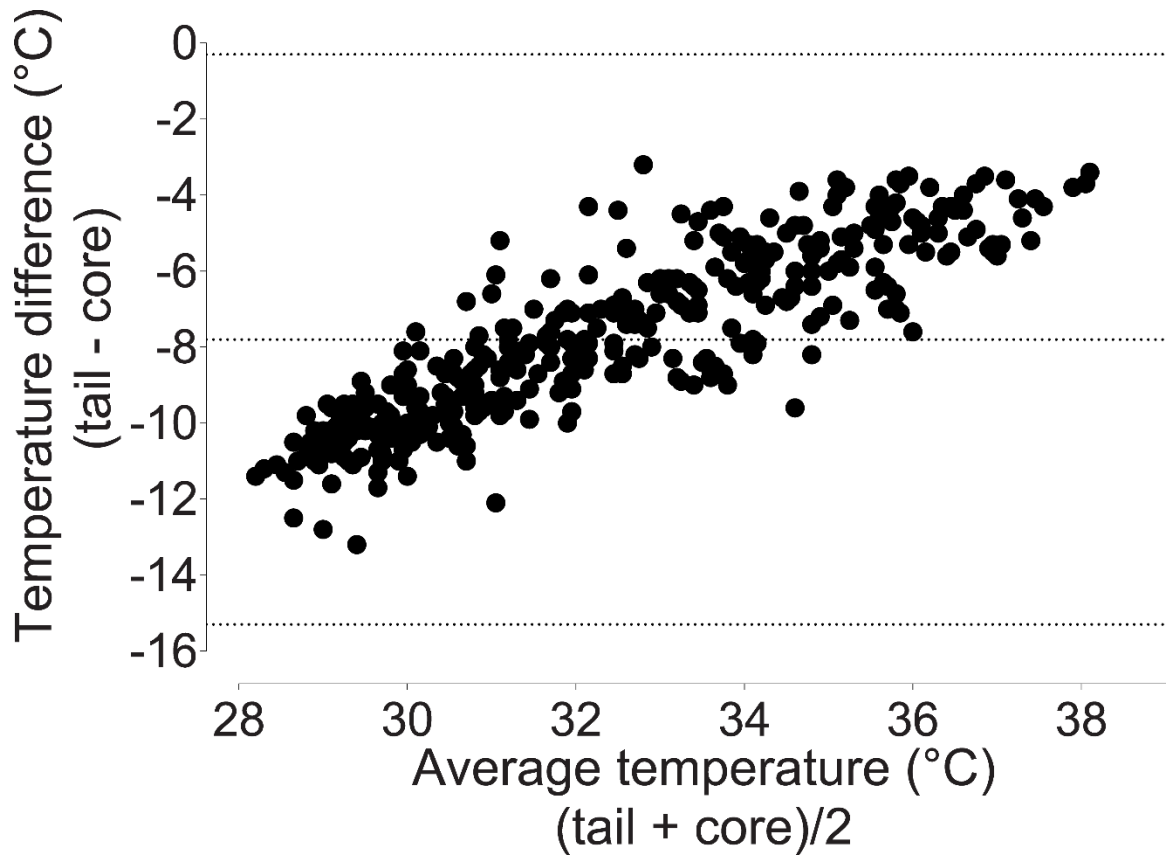


Figure 5. Bland-Altman plot of repeated measures comparing tail and core temperatures. Tail temperature underestimates core temperature by -7.80°C , with 95% limits of agreement ranging from -15.3 to -0.3 . Data were pooled from the three treatment groups.

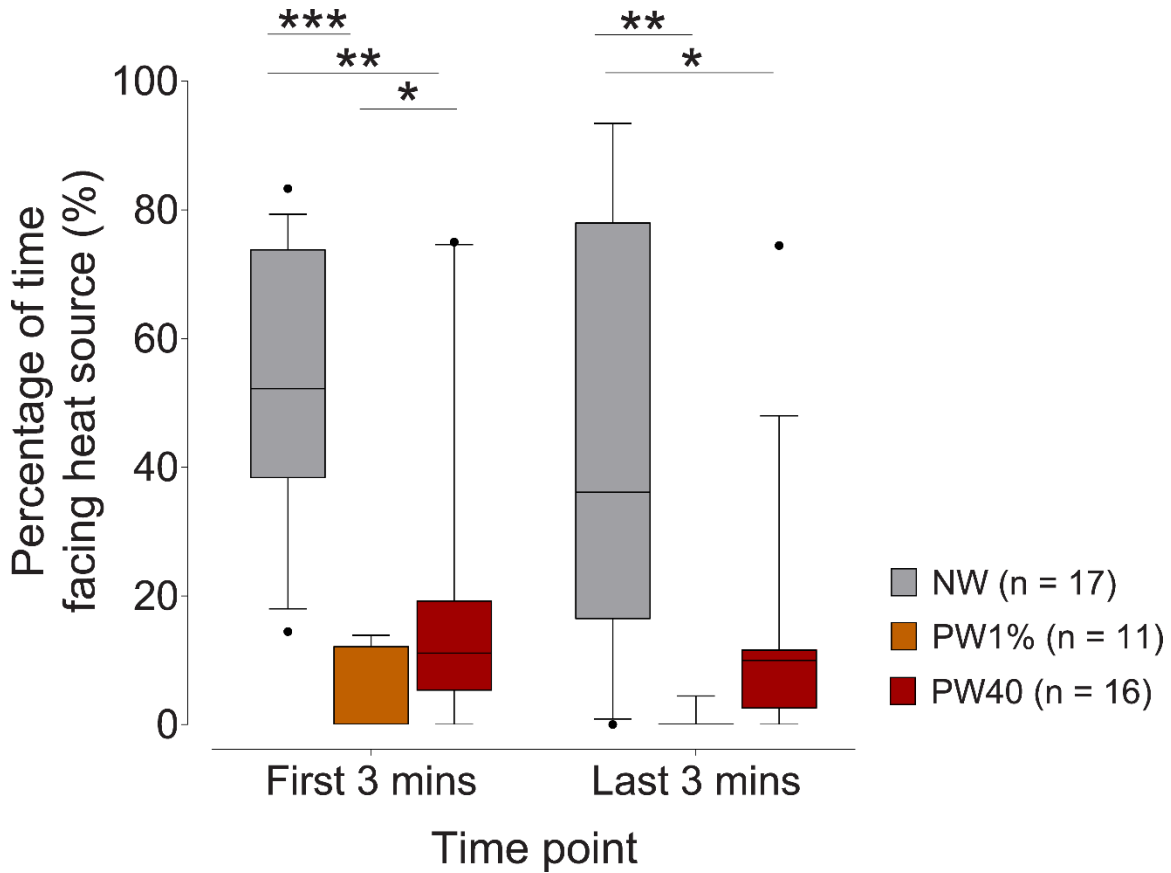


Figure 6. Percentage of time rats faced the heat source. The no-warming (NW, n = 17) group spent approximately 50% of the time facing the heat source and this was significantly longer than the pre-warming to 1% above baseline core temperature (PW1%, n = 11) and pre-warming to 40°C (PW40, n = 16) groups during the first and last 3 mins of observation ($p < 0.05$). During the first three minutes, the PW40 group was more likely to face the heat source than PW1% ($p < 0.05$). Data presented as median \pm 10-90 percentile. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$.

10. References

1. Rose N, Kwong GP, Pang DS. A clinical audit cycle of post-operative hypothermia in dogs. *J Small Anim Pract.* 2016;57(9):447-52. Epub 2016/09/07. doi: 10.1111/jsap.12547.
2. Kleimeyer JP, Harris AHS, Sanford J, Maloney WJ, Kadry B, Bishop JA. Incidence and Risk Factors for Postoperative Hypothermia After Orthopaedic Surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(24):e497-e503. Epub 2018/09/01. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00742.
3. Redondo JI, Suesta P, Gil L, Soler G, Serra I, Soler C. Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in cats. *Vet Rec.* 2012;170(8):206. Epub 2011/11/30. doi: 10.1136/vr.100184.
4. Redondo JI, Suesta P, Serra I, Soler C, Soler G, Gil L, et al. Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in dogs. *Vet Rec.* 2012;171(15):374. Epub 2012/08/28. doi: 10.1136/vr.100476.
5. Castillo Monzón CG, Candia Arana CA, Marroquín Valz HA, Aguilar Rodríguez F, Benavides Mejía JJ, Alvarez Gómez JA. Temperature management during the perioperative period and frequency of inadvertent hypothermia in a general hospital. *Colombian Journal of Anesthesiology.* 2013;41(2):97-103. doi: 10.1016/j.rae.2013.03.002.
6. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology.* 2000;92(2):578-96. Epub 2000/02/26. doi: 10.1097/00000542-200002000-00042.
7. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, et al. Heat-flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology.* 1995;82(3):662-73. doi: 10.1097/00000542-199503000-00008.
8. Hynson JM, Sessler DI. Intraoperative warming therapies: a comparison of three devices. *J Clin Anesth.* 1992;4(3):194-9. Epub 1992/05/01.
9. Hynson JM, Sessler DI, Moayeri A, McGuire J, Schroeder M. The effects of preinduction warming on temperature and blood pressure during propofol nitrous-oxide anesthesia. *Anesthesiology.* 1993;79(2):219-28. doi: 10.1097/00000542-199308000-00005.
10. Sun Z, Honar H, Sessler DI, Dalton JE, Yang DS, Panjasawatwong K, et al. Intraoperative Core Temperature Patterns, Transfusion Requirement, and Hospital Duration in Patients Warmed with Forced Air. *Anesthesiology.* 2015;122(2):276-85. doi: 10.1097/aln.0000000000000551.
11. Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Bekar A, Lenhardt R, Heumer G, et al. Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. *Journal of Clinical Anesthesia.* 1995;7(5):359-66. doi: 10.1016/0952-8180(95)00028-g.

12. Bindu B, Bindra A, Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(3):306-16. Epub 2017/11/08. doi: 10.4103/joacp.JOACP_334_16.
13. Pottie RG, Dart CM, Perkins NR, Hodgson DR. Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. *Aust Vet J*. 2007;85(4):158-62. Epub 2007/04/03. doi: 10.1111/j.1751-0813.2007.00128.x.
14. Caro AC, Hankenson FC, Marx JO. Comparison of Thermoregulatory Devices Used during Anesthesia of C57BL/6 Mice and Correlations between Body Temperature and Physiologic Parameters. *J Amer Assoc Lab Anim Sci*. 2013;52(5):577-83.
15. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995;82(5):1169-80. Epub 1995/05/01. doi: 10.1097/00000542-199505000-00012.
16. Xiong JY, Kurz A, Sessler DI, Plattner O, Christensen R, Dechert M, et al. Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1996;85(2):240-5. doi: 10.1097/00000542-199608000-00003.
17. Kurz A, Sessler DI, Christensen R, Dechert M. Heat balance and distribution during the core-temperature plateau in anesthetized humans. *Anesthesiology*. 1995;83(3):491-9. Epub 1995/09/01.
18. Torossian A. Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2008;22(4):659-68. doi: 10.1016/j.bpa.2008.07.006.
19. Sessler DI, Schroeder M, Merrifield B, Matsukawa T, Cheng C. Optimal duration and temperature of prewarming. *Anesthesiology*. 1995;82(3):674-81. doi: 10.1097/00000542-199503000-00009.
20. Schuster CJ, Pang DSJ. Forced-air pre-warming prevents peri-anaesthetic hypothermia and shortens recovery in adult rats. *Lab Anim*. 2018;52(2):142-51. Epub 2017/06/11. doi: 10.1177/0023677217712539.
21. CCAC training module on: pain distress and endpoints companion notes. 2011.
22. Guidelines for Pain and Distress in Laboratory Animals: Responsibilities, Recognition and Alleviation. 2015.
23. Hildebrand F, Giannoudis PV, van Griensven M, Chawda M, Pape HC. Pathophysiologic changes and effects of hypothermia on outcome in elective surgery and trauma patients. *Am J Surg*. 2004;187(3):363-71. Epub 2004/03/10. doi: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.016.

24. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(19):1209-15. doi: 10.1056/nejm199605093341901.
25. Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2008;22(4):645-57. doi: 10.1016/j.bpa.2008.07.005.
26. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*. 1996;347(8997):289-92. Epub 1996/02/03. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90466-3.
27. Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN journal*. 2006;83(5):1090-104, 107-13. Epub 2006/05/26.
28. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology*. 2001;95(2):531-43. Epub 2001/08/17. doi: 10.1097/00000542-200108000-00040.
29. Marschner JA, Schäfer H, Holderied A, Anders H-J. Optimizing Mouse Surgery with Online Rectal Temperature Monitoring and Preoperative Heat Supply. Effects on Post-Ischemic Acute Kidney Injury. *PLOS ONE*. 2016;11(2):e0149489. doi: 10.1371/journal.pone.0149489.
30. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *British Journal of Anaesthesia*. 1997;78(5):606-17.
31. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Annals of Surgery*. 2008;248(2):189-98. doi: 10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a.
32. Armstrong T, Wagner MC, Cheema J, Pang DSJ. Assessing analgesia equivalence and appetite following alfaxalone- or ketamine-based injectable anesthesia for feline castration as an example of enhanced recovery after surgery. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2018;20(2):73-82. doi: 10.1177/1098612x17693517.
33. Buisman M, Hasiuk MMM, Gunn M, Pang DSJ. The influence of demeanor on scores from two validated feline pain assessment scales during the perioperative period. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2017;44(3):646-55. doi: 10.1016/j.vaa.2016.09.001.
34. Hasiuk MMM, Brown D, Cooney C, Gunn M, Pang DSJ. Application of fast-track surgery principles to evaluate effects of atipamezole on recovery and analgesia following ovariohysterectomy in cats anesthetized with dexmedetomidine-ketamine-hydromorphone. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2015;246(6):645-53. doi: 10.2460/javma.246.6.645.
35. Satinoff E. Neural organization and evolution of thermal regulation in mammals. *Science*. 1978;201(4350):16-22. doi: 10.1126/science.351802.

36. Kurz A. Physiology of Thermoregulation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2008;22(4):627-44. doi: 10.1016/j.bpa.2008.06.004.
37. Taylor DK. Study of two devices used to maintain normothermia in rats and mice during general anesthesia. *J Amer Assoc Lab Anim Sci*. 2007;46(5):37-41.
38. Andrzejowski J, Hoyle J, Eapen G, Turnbull D. Effect of prewarming on post-induction core temperature and the incidence of inadvertent perioperative hypothermia in patients undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2008;101(5):627-31. Epub 2008/09/30. doi: 10.1093/bja/aen272.
39. Horn EP, Bein B, Bohm R, Steinfath M, Sahili N, Hocker J. The effect of short time periods of pre-operative warming in the prevention of peri-operative hypothermia. *Anaesthesia*. 2012;67(6):612-7. Epub 2012/03/02. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07073.x.
40. Just B, Trevien V, Delva E, Lienhart A. Preventino of intraoperative hypothermia by preoperative surface warming. *Anesthesiology*. 1993;79(2):214-8. doi: 10.1097/00000542-199308000-00004.
41. Albrecht M, Henke J, Tacke S, Markert M, Guth B. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC Vet Res*. 2014;10. doi: 10.1186/s12917-014-0198-3.
42. Roehl AB, Teubner A, Funcke S, Goetzenich A, Rossaint R, Tolba R, et al. Accidental renal injury by an external heating device during surgery in rats. *Lab Anim*. 2011;45(1):45-9. Epub 2010/12/25. doi: 10.1258/la.2010.010076.
43. Sakaguchi Y, Stephens LC, Makino M, Kaneko T, Strebler FR, Danhauser LL, et al. Apoptosis in tumors and normal tissues induced by whole-body hyperthermia in rats. *Cancer Research*. 1995;55(22):5459-64.
44. Zhang EQ, Knight CG, Pang DS. Heating Pad Performance and Efficacy of 2 Durations of Warming after Isoflurane Anesthesia of Sprague-Dawley Rats (*Rattus norvegicus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2017;56(6):786-91. Epub 2017/12/20.
45. Glosten B, Hynson J, Sessler DI, McGuire J. Preanesthetic skin-surface warming reduces redistribution hypothermia caused by epidural block. *Anesthesia and Analgesia*. 1993;77(3):488-93.
46. Dilsaver SC, Overstreet DH, Peck JA. Measurement of temperature in the rat by rectal probe and telemetry yields compatible results. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 1992;42(3):549-52. Epub 1992/07/01.

47. Lomax P. Measurement of 'Core' Temperature in the Rat. *Nature*. 1966;210(5038):854-5. doi: 10.1038/210854a0.
48. Hershey J, Miller S. Correlation between surface temperature and core body temperature and the effect of exogenous heat during anesthesia in rats. *Lab Anim Sci Prof*. 2016;4:40-3.
49. Clark-Price S. Inadvertent Perianesthetic Hypothermia in Small Animal Patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2015;45(5):983-94. Epub 2015/05/28. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.04.005.

Chapitre 3 – Le pré-réchauffement suivi d'un réchauffement actif est supérieur au réchauffement passif pour prévenir l'hypothermie lors de courtes interventions sur des rats adultes (*Rattus norvegicus*) sous anesthésie à l'isoflurane

L'article suivant a été publié en juillet 2020 dans JAALAS (*Journal of the American Association of Laboratory Animal Science*). DOI : [10.30802/AALAS-JAALAS-19-000114](https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-19-000114). Il décrit l'efficacité du réchauffement actif en comparaison au réchauffement passif suivant une période de pré-réchauffement.

Pre-warming followed by active warming is superior to passive warming in preventing hypothermia for short procedures in adult rats (*Rattus norvegicus*) under isoflurane anesthesia

Contribution des auteurs :

Maxime Rufiange

RÔLES : Curation de données, Analyse formelle, Investigation, Méthodologie, Visualisation, Rédaction - version originale, Rédaction - révision et édition

Vivian S. Y. Leung

RÔLES : Analyse formelle, Visualisation, Rédaction - version originale, Rédaction - révision et édition

Keith Simpson

RÔLES : Méthodologie, Rédaction - révision et édition

Daniel S. J. Pang

RÔLES : Conceptualisation, Conservation des données, Analyse formelle, Acquisition de fonds, Méthodologie, Administration du projet, Ressources, Supervision, Visualisation, Rédaction - version originale, Rédaction - révision et édition.

Pre-warming followed by active warming is superior to passive warming in preventing hypothermia for short procedures in adult rats (*Rattus norvegicus*) under isoflurane anesthesia

Maxime Rufiange,^{1,2} Vivian SY Leung,^{1,2} Keith Simpson,³ and Daniel SJ Pang^{1,2,4*}

¹Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada

²Groupe de Recherche de Pharmacologie Animale du Québec (GREPAQ), Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada.

³Vetronic Services Ltd, Abbotskerwell, England

⁴Department of Veterinary Clinical and Diagnostic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada

Running head: Pre-warming in rats and hypothermia

1. Abstract

General anesthesia is a common procedure in laboratory rats; however, it impairs thermoregulation, rapidly leading to hypothermia as warm core blood is distributed to the cooler periphery. The protective strategy of prewarming before the onset of anesthesia delays hypothermia, but only for a short period. This prospective, randomized, cross-over, experimental study in adult male and female SD rats ($n = 8$) was designed to compare passive (fleece blanket) and active (temperature controlled heating pad) warming. Initial treatment order was randomized, with a cross-over after a minimum 5 d washout period. Both groups underwent a period of prewarming in a warming box to increase core temperature by 1% (median 0.4 °C). At completion of prewarming, general anesthesia was induced and maintained for 30 min with isoflurane carried in oxygen. Core temperature was monitored for a further 30 min after anesthesia. Active warming resulted in higher core temperatures during anesthesia. During passive warming, hypothermia occurred after approximately 30 min of anesthesia and continued into recovery. In contrast, active warming prevented hypothermia. Prewarming followed by passive warming delayed hypothermia for approximately 30 min, but active warming was more effective at maintaining normothermia both during and after general anesthesia.

2. Introduction

Core body temperature is normally tightly regulated in conscious animals through a variety of autonomic responses and behaviors.^{12,29} Receiving afferent inputs from temperature receptors widely distributed in the body, the hypothalamus mediates autonomic control, with effector responses altering cutaneous vascular tone to vary blood flow (and consequently the transfer of heat) through arteriovenous shunts by several orders of magnitude.¹² Under general anesthesia, these regulatory mechanisms are disrupted, and as a result, the hypothalamic threshold range (± 0.2 to 0.4 °C; defined as the temperature range that does not trigger a thermoregulatory autonomic response) increases 20 fold (4 to 8 °C) before an autonomic response is activated.^{10,13,41} Consequently, hypothermia is a common complication of general anesthesia and a challenge for anesthetists.^{24,25,27,40}

The most important promoter of hypothermia during anesthesia is broadening of the hypothalamic threshold range, which allows warm core blood to redistribute to the periphery and subsequently lose heat to the environment.^{3,4,20,32,41} Redistribution accounts for 80% of the drop in core temperature that follows the induction of general anesthesia.^{8,20} Once hypothermia is established, reversal can be difficult.³² Because relatively small reductions in core temperature (as little as 1 °C in humans) are associated with important adverse effects (surgical site infections, altered drug pharmacokinetics, delayed recovery from anesthesia, prolonged hospital stay), the prevention of hypothermia is an important goal during anesthesia.^{14,16,17,33} Prolonged recovery from anesthesia occurs in hypothermic dogs and rodents.^{6,23,31}

To minimize thermoregulatory dysfunction caused by general anesthesia, instituting protective warming strategies before initiation of anesthesia has been shown to reduce heat redistribution.^{5,11,37,39} The strategy of warming patients to minimize the temperature gradient between the core and the periphery has been successfully implemented in humans.^{5,11,37,39} Prewarming prolongs the duration of normothermia after the induction of general anesthesia by limiting the initial redistribution of heat that occurs during anesthesia.^{5,11,37,39} A similar strategy was unsuccessful in dogs,^{1,26} but has been successfully employed in rats.^{28,31} In rats, the duration of effect of prewarming was relatively short (approximately 15 min) when used alone, and the contribution of active compared with passive warming in maintaining normothermia after prewarming has not been investigated.^{28,31}

This study was designed to explore the effectiveness of different warming strategies after a period of prewarming in rats. We hypothesized that prewarming to a target 1% increase in core temperature, followed by passive warming (fleece blanket), would prevent hypothermia during 30 min of general anesthesia.

3. Materials and Methods

3.1 Animals

Female ($n = 5$) and male ($n = 3$) CD® Sprague–Dawley rats aged (28 wk [14 to 28 wk]; median [range]) and body mass of 408g (362 to 618g) were purchased from a commercial supplier (Charles River Laboratories, Senneville, QC, Canada).

3.2 Ethics statement

The experimental protocol was approved by the institutional animal care and use committee of the Université de Montréal (18-Rech-1947), which follows the requirements of the Canadian Council on Animal Care.

Rats were acclimatized to both the experimenter (MR) and environment over a 7-d period that included daily handling and exposure to the warming chamber. Rats were considered habituated when they readily accepted a treat offered by hand. Rats were pair-housed in a plastic cage (45 [l] x 24 [w] x 20 [h] cm) with bedding of wood chips and shredded paper. A plastic tube and a polyurethane toy were included for enrichment. Environmental conditions were controlled to provide a 14/10 h light:dark cycle (lights on at 0600), humidity of 35% to 40%), and temperature of 22 °C. Rats were fed a standard rodent diet (Rodent laboratory chow 5075, Charles River Breeding Laboratories, St-Constant, Quebec, Canada), and tap water was offered ad libitum. In addition to standard diet, 3 types of small palatable treats were offered *ad hoc* (Supreme Mini-Treats, Very berry flavor, Bio-Serv, Flemington, NJ 08822, USA; Veggie-Bites, Bio-Serv, Flemington, NJ 08822, USA; Fruit Crunchies, Bio-Serv, Flemington, NJ 08822).

A sample size estimate of 8 animals was based on an α of 0.05 and power of 80% to identify a mean difference in core body temperature between treatment groups of 1 °C with a standard deviation of 0.5 °C. This was based, in part, on published data.³¹

3.3 Telemetric temperature capsule implantation

Rats were instrumented with a telemetry capsule (Anipill temperature sensor; Aniview system, Bodycap, Hérouville-Saint-Clair, France) implanted in the peritoneal cavity to

monitor core temperature as part of a related study.²⁸ Capsule implantation was performed 10 wk before the experiments began

3.4 Intraoperative temperature management

A prospective, randomized, cross-over experimental study was designed with 2 groups: passive and active warming. Before beginning the study, rats were randomized to the first treatment with the cross-over taking place after a minimum 5 d washout period. The study design and presence of a single experimenter precluded blinding to treatment assignment. Exclusion criteria during the experiment were a core temperature less than 27 °C or greater than 41 °C, the presence of cutaneous thermal injuries, and any weight loss equivalent to 2% of body weight or more over the 5 d after. Testing was performed between 0900 and 1700.

We established a baseline core temperature for each animal by calculating the mean of core temperatures sampled every 300 s between 0800 to 1800 on the day before the experiment. To facilitate comparisons between treatment groups, individual core temperatures were pooled from all animals and a hypothermic threshold calculated (mean core temperature minus 2 standard deviations).

The first part of the experiment was identical for both treatment groups and consisted of prewarming and induction of general anesthesia. The chamber used for prewarming and anesthetic induction (25.7 [l] x 11 [w] x 10.7 [h] cm; Small box, Harvard apparatus, Holliston, MA) was preheated to a temperature of 32.6 ± 1.1 °C (measured with a calibrated infrared thermometer) using a purpose-built heating unit (Vetronic Services, England).²⁸ To achieve prewarming, a single rat was placed in the chamber, where it remained its core temperature increased to 1% above the value recorded before entry into the chamber. Once the prewarming target was attained, isoflurane was started (5% isoflurane on the vaporizer dial carried in 1L/ min oxygen) and general anesthesia was induced.

3.5 Passive warming group

After loss of the righting reflex, rats were removed from the induction chamber, placed on a thin pad composed of synthetic absorbent material (17" x 24", Ultra Blok, A.M.G. Medical Montreal, QC) and covered with a fleece blanket (Microfleece throw, 50 in. x 60

in, Mainstays, Wal-Mart, Bentonville, AR). General anesthesia was maintained for a further 30 min using a nose cone (isoflurane vaporizer set at 1.75%, 1L/min oxygen), after which isoflurane was discontinued. After the rats recovered sternal recumbency, they were returned individually to a cage containing the same bedding materials as the home cage

3.6 Active intraoperative temperature management group

After loss of the righting reflex, each rat was removed from the chamber, and anesthesia continued as described above. Rats in this group were placed on a heating pad that was set to 37 °C (16 × 38 cm; Stoelting Rodent Warmer with Cage Heating Pad, Stoelting Corporation, Wood Dale, IL). Rats were always placed in the same area of the heating pad.⁴² After the rats recovered sternal recumbency, they were returned individually to a cage containing the same bedding materials as the home cage.

3.7 Temperature monitoring

Core temperature was monitored (sampling frequency, 150 s) continuously from the time of the animal's entry into the warming chamber until 30 min after isoflurane was discontinued. Rectal temperature was measured every 5 min during the 30 min of general anesthesia by using a thermometer (Physio Logic Accuflex Pro, Model 16 to 639; AMG Medical, Montreal, QC, Canada) inserted to a standardized depth of 6 cm. Thermometer accuracy was checked using a water bath and compared with a calibrated thermometer. Skin temperature, measured at the lateral surface of the elbow and stifle (right thoracic and pelvic limb), was recorded immediately before entry and after removal from the warming chamber. Rectal temperature, which remains a commonly used proxy for core temperature, was compared to the core temperature measured by telemetry. Skin temperatures were recorded to assess the effects of prewarming on reducing the temperature gradient between the periphery and core.

3.8 Active warming systems evaluation

As part of a separate audit, every active warming blanket available within our facilities was evaluated in terms of surface temperature output ($n = 21$). Warming blankets were set at 38 °C, a temperature marked on the control dial and were allowed to heat for 30 min before measurements were taken with a calibrated infrared thermometer. The entire length of the

blanket was divided in 3 equal parts (top, middle, bottom). A total of 3 measures were taken from each of the parts to obtain a mean temperature for top, middle, and bottom sections.

3.9 Statistical analysis

Data were analyzed with commercial software (Prism 8.1.2, GraphPad Software, La Jolla, CA, and MedCalc Software 18.5, Ostend, Belgium). All data approximated a normal distribution according to the D'Agostino-Pearson Omnibus normality test. Time to hypothermia (based on the individually calculated hypothermia threshold) was assessed with a paired *t* test. The effectiveness of the 2 treatments was assessed by calculating the area under the curve. Two curves were defined for analysis: 1) start of anesthesia to end of anesthesia (time 0 to 30 mins) and 2) 30 min after the end of anesthesia (time 30 to 60 mins). Areas under the curves were compared between groups with a 1-way ANOVA (*posthoc* Tukey test). Comparisons between core and rectal temperatures were performed with a 2-way ANOVA of repeated measures and *posthoc* Bonferroni test. *P* values of < 0.05 were considered significant. Data are presented as mean \pm SD in the text and mean \pm SEM in the figures. Data supporting the results are available in an electronic repository (<https://doi.org/10.7910/DVN/XKHR7N>).

4. Results

None of the rats were excluded from the experiment (*n* = 8 per group). A transitory reduction in body weight occurred in 2 different animals; one rat lost 0.5% body weight after passive warming, and another lost 1% after active warming. The mean core temperature of all rats during baseline was 37.2 ± 0.3 °C with a derived hypothermia threshold of 36.6 °C (mean temperature – 2 SD). Prewarming increased core temperature to the targeted 1% over baseline (median; 0.4 °C, range; 0.4 to 0.5 °C). The time to achieve the 1% increase was 16.7 ± 4.3 min. Prewarming increased skin temperature by 4.9 ± 0.5 °C for the passive warming group and 5.1 ± 0.6 °C for the active warming group. The core body temperatures of all rats decreased after induction of general anesthesia (time 0 to 30 min, Figure 1).

4.1 Pre-warming followed by active heating prevents hypothermia

Significant differences in the areas under the curve occurred between the 2 treatment groups during both the 30 min of general anesthesia and the 30 min recovery period. Core temperature was better maintained in the active heating group than the passive heating group both during anesthesia ($P = 0.008$ [95%CI 3.2 to 20.4]) and after anesthesia ($P = 0.002$ [95%CI 4.2 to 17.7]) anesthesia (Figure 1).

4.2 Heat distribution following pre-warming and during general anesthesia

Prewarming raised both the core temperature and the peripheral (skin) temperature. This resulted in a smaller difference between core and rectal temperatures during the 30 min of anesthesia in the active warming group (Figure 2 A). In contrast, differences of up to 0.7 °C were recorded between sites in the passive warming group (Figure 2 B). These differences were smaller during the 30 min anesthesia period for the active warming group (Figure 2 A)

During the 30 min general anesthesia period for the active group, rectal and core temperature differed significantly at T10 ($P = 0.002$, 95% CI -0.55 to -0.10), T15 ($P = 0.017$, 95% CI -0.49 to -0.03) and T30 ($P = 0.017$, 95% CI -0.50 to -0.03). There were no significant differences at the other time points: T0 ($P = 1.0$, 95% CI -0.13 to 0.33), T5 ($P = 0.057$, 95% CI, -0.45 to 0.004), T20 ($P = 0.13$, 95% CI -0.43 to 0.03) and T25 ($P = 0.057$, 95% CI -0.45 to 0.004).

During the 30 min general anesthesia period for the passive group, rectal and core temperatures differed significantly at T5 ($P < 0.0001$, 95% CI -0.92 to -0.38), T10 ($P < 0.0001$, 95% CI -0.92 to -0.38), T15 ($P = 0.0001$, 95% CI -0.73 to -0.19) and T20 ($P = 0.014$, 95% CI -0.58 to -0.04). There were no significant differences at other times: T0 ($P = 1$, 95% CI -0.26 to 0.28), T25 ($P = 0.12$, 95% CI -0.51 to 0.03) and T30 ($P = 0.67$, 95% CI -0.43 to 0.11).

4.3 Active warming system evaluation

Despite being set at the same target temperature, major discrepancies were identified for all warming blankets. The most impressive difference was found between blanket no. 1 (bottom area) and no. 21 (middle area), the latter being 18.2 °C higher. Considerable

differences were also found within individual blankets. For example, blanket no. 18 had a difference of 7.7 °C between the middle and top area (Table 1). The highest difference in surface temperature was identified between the different sections for all individual blankets, and results were pooled. This highlighted the areas were heterogeneous in their recorded surface temperature, with a pooled mean difference of 1.6 ± 1.5 °C (mean \pm SD).

5. Discussion

This study had 3 main findings. First, prewarming to a targeted 1% increase over baseline core temperature was successfully achieved. Second, prewarming followed by active warming prevented hypothermia during general anesthesia. Third, prewarming followed by passive warming delayed the onset of hypothermia but did not prevent it from occurring during the recovery period. These results show that prewarming followed by active warming is superior to passive warming in maintaining normothermia in anesthetized rats. Rats in the passive warming group showed a near linear decline in core temperature over the course of the 30 min anesthetic period, becoming hypothermic at around 30 min, and remaining so during the 30 min period after anesthesia. This decline in core temperature during general anesthesia highlights the limited effect of passive warming at prolonging normothermia after the prewarming period. While this may be acceptable for procedures lasting less than 30 min, even for such short procedures, body temperature should be closely monitored, and active heating provided during recovery, as temperatures may continue to fall after anesthesia.^{31,42} In addition, the duration of normothermia will vary according to local factors such as environmental temperature, the invasiveness of procedure, and the animal's health status.

The benefits of maintaining normothermia are better established in humans than in animals. In humans, a reduction in core temperature of 1 °C is sufficient to cause numerous adverse outcomes, including myocardial ischemia, coagulopathy, significant thermal discomfort, delayed recovery, and increased surgical site infection, among others.^{15,30,34} Hypothermia in animals has been linked to cardiovascular compromise, coagulopathy, increased data variability in biomedical research, and longer recoveries from anesthesia.^{18,22,23,31,35,38}

Hypothermia is a well-recognized and extremely frequent anesthetic complication in animals, affecting as much as 84% to 97% of dogs and cats undergoing surgical

procedures.^{24,25,27} The rapid onset of hypothermia in anesthetized laboratory rodents suggests that a high incidence of hypothermia is likely if active warming is not provided.^{2,6,31,36} Even when active warming is available, the temperature output of different devices can vary considerably, emphasizing the importance of temperature monitoring.^{6,21,36,42} This variability was highlighted during our audit of the active warming blankets available in our institution. We found substantial differences in surface temperature between blankets, despite them all being programmed to deliver the same heat output.

Thermoregulation is normally tightly regulated in mammals, but this regulation is disrupted by general anesthesia with either inhaled or injected agents.^{3,4,13,19,41} This disruption of thermoregulation allows a major redistribution of heat between the core and peripheral compartments, accounting for 80% of heat loss during the first hour of general anesthesia.²⁰ Recognition of this problem of heat redistribution after induction of general anesthesia has led to the development of prewarming as a strategy to delay hypothermia.⁹ Prewarming is based on the principle of decreasing the normal temperature gradient between the core and peripheral compartments, so that when thermoregulation is disrupted by the onset of anesthesia, minimal heat redistribution will occur. Reducing heat redistribution will thus slow heat loss to the environment, maintaining normothermia until reduced metabolic heat production causes body temperature to decrease.³⁷ This principle was illustrated in rats in this study by the observation that skin, core, and rectal temperatures all increased with prewarming.

Prewarming is known to be effective at maintaining normothermia in humans during general and spinal anesthesia.^{5,7,9} However, the duration of effect in laboratory rats appears to be short.²⁸ In rodents, the limited literature available on temperature support during anesthesia focuses predominantly on the period after anesthesia has been induced. Compared with rats, differences in body mass and relative surface area may mean that mice become hypothermic more quickly but are also easier to warm and maintain in normothermia if active warming is provided.⁶ In rats, active warming appears to be effective in limiting temperature loss during anesthesia, but does not prevent the initial drop in temperature associated with anesthetic induction or during the initial postanesthetic

recovery period.^{2,31} However, prewarming can be effective in preventing this initial fall in temperature.³¹ Prewarming rats for 10 min (chamber temperature ranging from 35.7 to 37.5 °C) before transferring on to a heat pad (surface temperature, 36.9°C) prevented hypothermia in rats during 40 min of general anesthesia and into the recovery period.³¹

The study reported here builds on this previous work by showing that passive warming, combined with prewarming, can delay the onset of hypothermia by approximately 30 min. The 1% prewarming target was less aggressive than that used previously,²⁸ and was based on evidence that rats prefer to face away from the incoming warmed air.²⁸ A drawback of passive warming is the possibility of hypothermia during recovery, as was observed here. Recovery from general anesthesia is not typically associated with a rapid return to normothermia³¹ and active warming may be beneficial.⁴²

6. Limitations

This study has several limitations. First, although a negative control group (no prewarming, no passive warming) was not included for comparison, the development of hypothermia during general anesthesia (usually within 10 min of induction) is well established.^{31,36} Second, recent work showed that the duration of normothermia after prewarming to a 1% target increase in core temperature may be limited to approximately 10 min.²⁸ This suggests that passive warming after prewarming does have a beneficial effect. The anesthetic and recovery periods in our study were limited to 30 min each. Thirty minutes was sufficient for the anesthetic period, as the data show core temperatures decreasing to a hypothermic level in the passive warming group, but a longer observation period after anesthesia would have been useful to establish the time required to return to baseline temperatures. Finally, all animals in the study were healthy, and no invasive procedures were performed. These considerations limit generalization of our findings to other situations; the larger surface area and direct exposure of the core to the environment during invasive procedures could result in a greater temperature reduction without active warming.

7. Conclusion

In conclusion, this study shows that a brief period of prewarming to increase of core body temperature to 1% above baseline, followed by passive warming with a fleece blanket is

minimally effective in maintaining normothermia and does not prevent hypothermia during recovery. More effective temperature management can be achieved by using an active warming system after prewarming, potentially avoiding hypothermia in during anesthesia recovery period.

Funding

Natural Sciences and Engineering Research Council (NSERC) Discovery Grant (ID: 424022-2013; DSJP), Fondation Lévesque (DSJP). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflict of interest

MR, VL and DSJP have no conflicts of interest to declare. KS is the director of the company that designed and built the heating unit.

8. Tables

ACTIVE WARMING DEVICE	AVERAGE TEMPERATURE RECORDED FOR EACH SECTION (°C)		
	top	middle	bottom
1	22.7 +/- 0.4	22.5 +/- 0.4	22.1 +/- 0.2
2	29.8 +/- 0.2	29.2 +/- 1.0	31.6 +/- 1.4
3	36.1 +/- 0.1	35.5 +/- 0.2	36.9 +/- 0.2
4	36 +/- 0.2	35.5 +/- 0.1	34.2 +/- 0.2
5	36.2 +/- 0.1	36.3 +/- 0.1	36.4 +/- 0.1
6	36.8 +/- 0.6	35.6 +/- 0.4	35.4 +/- 0.2
7	37.6 +/- 0.3	36.6 +/- 0.7	36 +/- 0.1
8	38.2 +/- 0	37.1 +/- 0.12	36.6 +/- 0.1
9	34.8 +/- 0.1	34.4 +/- 0.1	34.2 +/- 0.1
10	37.3 +/- 0.2	36.3 +/- 0.2	35.5 +/- 0.3
11	33.7 +/- 0.1	33.2 +/- 0.1	32.9 +/- 0.1
12	32.9 +/- 0.1	32.4 +/- 0.1	31.9 +/- 0.1
13	34.3 +/- 0.3	33.8 +/- 0.1	33.4 +/- 0.1
14	37.4 +/- 0.3	36.3 +/- 0.2	36 +/- 0.2
15	37.2 +/- 0.5	35.4 +/- 0.1	35.0 +/- 0.1
16	37.2 +/- 0.2	36 +/- 0.1	35.4 +/- 0.2
17	37 +/- 0.1	38.2 +/- 0.3	38.4 +/- 0.3
18	29.6 +/- 0.4	37.3 +/- 0.1	35.7 +/- 0.3
19	37.1 +/- 0.3	37.1 +/- 0.3	36.6 +/- 0.4
20	36.3 +/- 0.2	37.2 +/- 0.1	36.3 +/- 0.2
21	39.1 +/- 0.1	40.3 +/- 0.4	38.7 +/- 0.3

Table 1. Temperature recordings of the active warming systems (warming blankets)

9. Figures

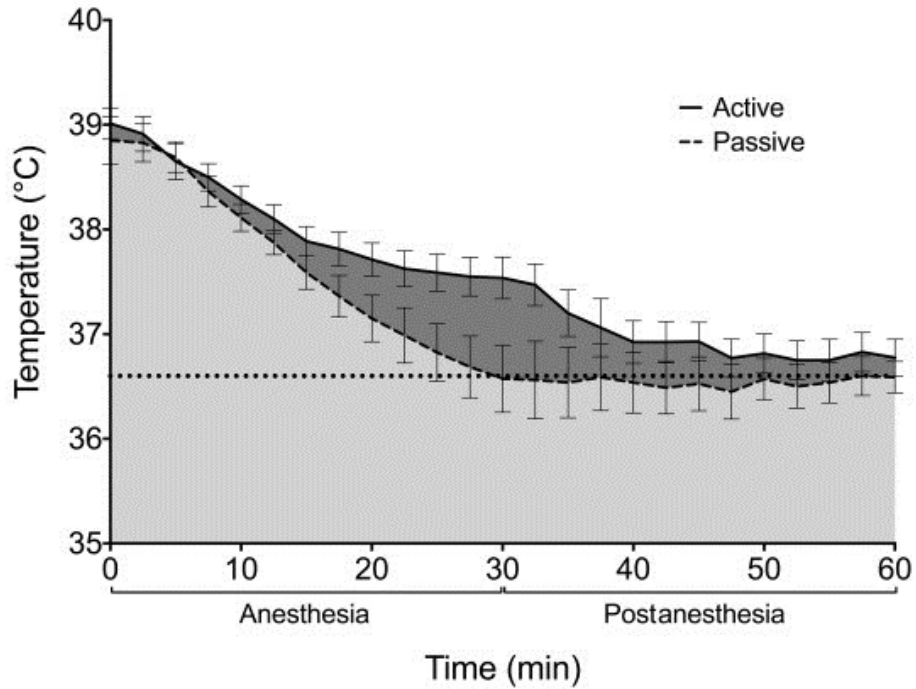


Figure 1. Area under the curve of core temperature changes in rats prewarmed to 1% above individual baseline temperature before induction of general anesthesia. Core temperature was recorded: 1) during 30 min of anesthesia ($n = 8$) and during 30 min of recovery (post-anesthesia, $n = 8$). Time taken to reach hypothermia threshold (36.6 °C, horizontal dotted line) was 30 min in the passive group. Hypothermia did not occur in the active heating group. Data presented as mean \pm SEM.

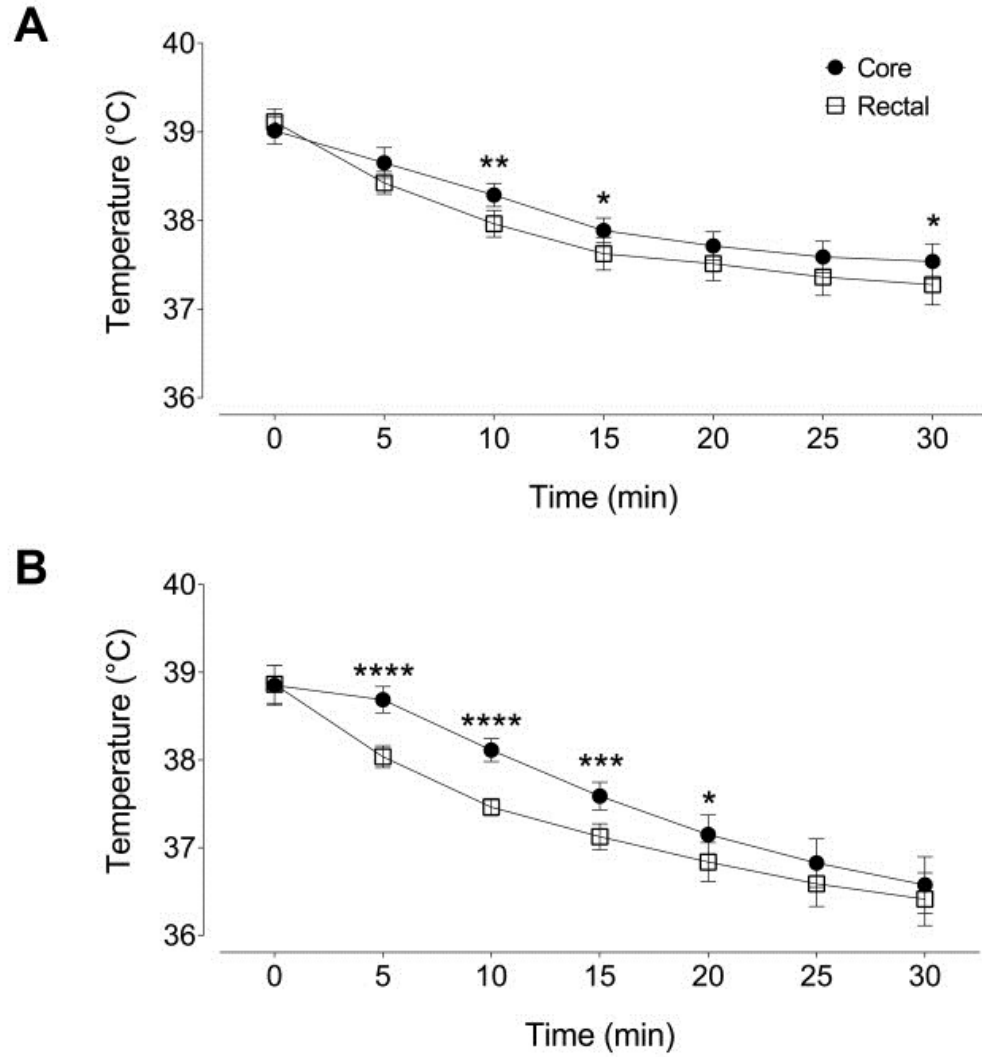


Figure 2. Core and rectal temperature profile under the 30 min general anesthesia period of Sprague–Dawley rats ($n = 8$). (A) Rats were subjected to active thermal support (heat pad) or (B) passive thermal support (fleece draping) following a prewarming phase to increase baseline core temperature by 1%.

10. References

1. **Aarnes TK, Bednarski RM, Lerche P, Hubbell JAE.** 2017. Effect of pre-warming on perioperative hypothermia and anesthetic recovery in small breed dogs undergoing ovariohysterectomy. *Can Vet J* **58**:175–179.
2. **Albrecht M, Henke J, Tacke S, Markert M, Guth B.** 2014. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC Vet Res* **10**:1–14. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0198-3>.
3. **Annadata R, Sessler DI, Tayefeh F, Kurz A, Dechert M.** 1995. Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* **83**:1205–1211. <https://doi.org/10.1097/00000542-199512000-00011>.
4. **Bissonnette B, Sessler DI.** 1992. Thermoregulatory thresholds for vasoconstriction in pediatric patients anesthetized with halothane or halothane and caudal bupivacaine. *Anesthesiology* **76**:387–392. <https://doi.org/10.1097/00000542-199203000-00011>.
5. **Camus Y, Delva E, Sessler DI, Lienhart A.** 1995. Pre-induction skin-surface warming minimizes intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth* **7**:384–388. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(95\)00051-I](https://doi.org/10.1016/0952-8180(95)00051-I).
6. **Caro AC, Hankenson FC, Marx JO.** 2013. Comparison of thermoregulatory devices used during anesthesia of C57BL/6 mice and correlations between body temperature and physiologic parameters. *J Am Assoc Lab Anim Sci* **52**:577–583.
7. **Glosten B, Hynson J, Sessler DI, McGuire J.** 1993. Preanesthetic skin-surface warming reduces redistribution hypothermia caused by epidural block. *Anesth Analg* **77**:488–493. <https://doi.org/10.1213/00000539-199309000-00012>.
8. **Hynson JM, Sessler DI.** 1992. Intraoperative warming therapies: a comparison of three devices. *J Clin Anesth* **4**:194–199. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(92\)90064-8](https://doi.org/10.1016/0952-8180(92)90064-8).
9. **Hynson JM, Sessler DI, Moayeri A, McGuire J, Schroeder M.** 1993. The effects of preinduction warming on temperature and blood pressure during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* **79**:219–228, discussion 221A–222A. <https://doi.org/10.1097/00000542-199308000-00005>.

10. **Kakitsuba N, Mekjavic IB, Katsuura T.** 2007. Individual variability in the peripheral and core interthreshold zones. *J Physiol Anthropol* **26**:403–408. <https://doi.org/10.2114/jpa2.26.403>.
11. **Kim JY, Shinn H, Oh YJ, Hong YW, Kwak HJ, Kwak YL.** 2006. The effect of skin surface warming during anesthesia preparation on preventing redistribution hypothermia in the early operative period of off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* **29**:343–347. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.12.020>.
12. **Kurz A.** 2008. Physiology of thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* **22**:627–644. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2008.06.004>.
13. **Kurz A, Go JC, Sessler DI, Kaer K, Larson MD, Bjorksten AR.** 1995. Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* **83**:293–299. <https://doi.org/10.1097/00000542-199508000-00009>.
14. **Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R.** 1996. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* **334**:1209–1215. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605093341901>.
15. **Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Bekar A, Lenhardt R, Huemer G, Lackner F.** 1995. Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth* **7**:359–366. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(95\)00028-G](https://doi.org/10.1016/0952-8180(95)00028-G).
16. **Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lackner F.** 1997. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology* **87**:1318–1323. <https://doi.org/10.1097/00000542-199712000-00009>.
17. **Liu M, Hu X, Liu J.** 2001. The effect of hypothermia on isoflurane MAC in children. *Anesthesiology* **94**:429–432. <https://doi.org/10.1097/00000542-200103000-00011>.
18. **Marschner JA, Schäfer H, Holderied A, Anders HJ.** 2016. Optimizing mouse surgery with online rectal temperature monitoring and preoperative heat supply. effects on post-ischemic acute kidney injury. *PLoS One* **11**:1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149489>.

19. **Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C.** 1995. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* **82**:1169–1180. <https://doi.org/10.1097/00000542-199505000-00012>.
20. **Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, Cheng C.** 1995. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology* **82**:662–673. <https://doi.org/10.1097/00000542-199503000-00008>.
21. **McCarthy D, Matz B, Wright J, Moore L.** 2018. Investigation of the hotdog patient warming system: detection of thermal gradients. *J Small Anim Pract* **59**:298–304. <https://doi.org/10.1111/jsap.12816>.
22. **Palo M, Lauri T, Timisjarvi J.** 2000. Effects on dogs of surface-induced hypothermia and rewarming on the right heart function and pulmonary circulation. *Eur J Appl Physiol* **81**:391–396. <https://doi.org/10.1007/s004210050059>.
23. **Pottie RG, Dart CM, Perkins NR, Hodgson DR.** 2007. Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. *Aust Vet J* **85**:158–162. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2007.00128.x>.
24. **Redondo JI, Suesta P, Gil L, Soler G, Serra I, Soler C.** 2011. Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in cats. *Vet Rec* **170**:206–209. <https://doi.org/10.1136/vr.100184>.
25. **Redondo JI, Suesta P, Serra I, Soler C, Soler G, Gil L, Gómez- Villamandos RJ.** 2012. Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in dogs. *Vet Rec* **171**:374–379. <https://doi.org/10.1136/vr.100476>.
26. **Rigotti CF, Jolliffe CT, Leece EA.** 2015. Effect of prewarming on the body temperature of small dogs undergoing inhalation anesthesia. *J Am Vet Med Assoc* **247**:765–770. <https://doi.org/10.2460/javma.247.7.765>.
27. **Rose N, Kwong GPS, Pang DSJ.** 2016. A clinical audit cycle of post-operative hypothermia in dogs. *J Small Anim Pract* **57**:447–452. <https://doi.org/10.1111/jsap.12547>.
28. **Rufiange M, Leung V, Simpson K, Pang D.** 2019. Pre-warming before general anesthesia with isoflurane delays the onset of hypothermia in rats. *PLoS One* **15**:1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219722>.

29. **Satinoff E.** 1978. Neural organization and evolution of thermal regulation in mammals. *Science* **201**:16–22. <https://doi.org/10.1126/science.351802>.
30. **Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A.** 1996. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* **347**:289–292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90466-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90466-3).
31. **Schuster CJ, Pang DSJ.** 2017. Forced-air pre-warming prevents peri-anaesthetic hypothermia and shortens recovery in adult rats. *Lab Anim* **52**:142–151. <https://doi.org/10.1177/0023677217712539>.
32. **Sessler DI.** 2000. Perioperative heat balance. *Anesthesiology* **92**:578–596. <https://doi.org/10.1097/00000542-200002000-00042>.
33. **Sessler DI.** 2001. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* **95**:531–543. <https://doi.org/10.1097/00000542-200108000-00040>.
34. **Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A.** 1991. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology* **75**:594–610. <https://doi.org/10.1097/00000542-199110000-00009>.
35. **Taggart R, Austin B, Hans E, Hogan D.** 2012. In vitro evaluation of the effect of hypothermia on coagulation in dogs via thromboelastography. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* **22**:219–224. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00729.x>.
36. **Taylor DK.** 2007. Study of two devices used to maintain normothermia in rats and mice during general anesthesia. *J Am Assoc Lab Anim Sci* **46**:37–41.
37. **Torossian A.** 2008. Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* **22**:659–668. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2008.07.006>.
38. **van der Linde HJ, Van Deuren B, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ.** 2008. The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: a previously ignored phenomenon, with a method for correction. *Br J Pharmacol* **154**:1474–1481. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.265>.
39. **Vanni SM, Braz JR, Modolo NS, Amorim RB, Rodrigues GR Jr.** 2003. Preoperative combined with intraoperative skin-surface warming avoids hypothermia caused by general

- anesthesia and surgery. *J Clin Anesth* **15**:119–125. [https://doi.org/10.1016/S0952-8180\(02\)00512-3](https://doi.org/10.1016/S0952-8180(02)00512-3).
40. **Waterman A.** 1975. Accidental hypothermia during anaesthesia in dogs and cats. *Vet Rec* **96**:308–313. <https://doi.org/10.1136/vr.96.14.308>.
41. **Xiong J, Kurz A, Sessler DI, Plattner O, Christensen R, Dechert M, Ikeda T.** 1996. Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* **85**:240–245. <https://doi.org/10.1097/00000542-199608000-00003>.
42. **Zhang EQ, Knight CG, Pang DS.** 2017. Heating pad performance and efficacy of 2 durations of warming after isoflurane anesthesia of Sprague–Dawley rats (*Rattus norvegicus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* **56**:786–791.

Chapitre 4 – Le pré-réchauffement après prémédication limite l'hypothermie avant et pendant l'anesthésie chez les rats Sprague-Dawley (*Rattus norvegicus*)

L'article suivant a été publié en avril 2021 dans Can J Vet Res (Canadian journal of veterinary research). Il décrit l'efficacité d'une période de pré-réchauffement couplé au réchauffement actif intra-anesthésie pour une population de rats ayant reçu une prémédication de kétamine-hydromorphone-midazolam intra-musculaire.

Pre-warming following premedication limits hypothermia before and during anesthesia in Sprague-Dawley rats (*Rattus norvegicus*)

Contribution des auteurs :

Maxime Rufiange

RÔLES : Curation de données, Analyse formelle, Investigation, Méthodologie, Visualisation, Rédaction - version originale, Rédaction - révision et édition

Vivian S. Y. Leung

RÔLES : Analyse formelle, Visualisation, Rédaction - version originale, Rédaction - révision et édition

Keith Simpson

RÔLES : Méthodologie, Rédaction - révision et édition

Daniel S. J. Pang

RÔLES : Conceptualisation, Conservation des données, Analyse formelle, Acquisition de fonds, Méthodologie, Administration du projet, Ressources, Supervision, Visualisation, Rédaction - version originale, Rédaction - révision et édition.

Pre-warming following premedication limits hypothermia before and during anesthesia in Sprague-Dawley rats (*Rattus norvegicus*)

Maxime Rufiange^{1,2}, Vivian SY Leung^{1,2}, Keith Simpson³, Daniel SJ Pang^{1,2,4*}

¹Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada

²Groupe de Recherche de Pharmacologie Animale du Québec (GREPAQ), Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada.

³Vetronic Services Ltd, Abbotskerwell, England

⁴Department of Veterinary Clinical and Diagnostic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada

Funding provided by a Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) Discovery Grant (424022-201) and the Fondation J.-Louis Lévesque and Vetronic Services Ltd. Author KS received support in the form of a salary from Vetronic Services Ltd, who provided the warming box. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. KS designed and built the warming box and reviewed the final draft of the manuscript for grammatical and typographical errors.

Running head: Pre-warming, sedation and hypothermia in rats

Key words: sedation, hypothermia, rodent

1. Abstract

In humans and other mammals, general anesthesia impairs thermoregulation, leading to warm core blood redistributing to the periphery. This redistribution is an important contributor to hypothermia that can be reduced with pre-warming before anesthesia. Additionally, sedation following premedication has been associated with hypothermia in dogs. In a prospective, randomized, cross-over study, 8 adult male and female rats (388-755g) were sedated with intramuscular ketamine-midazolam-hydromorphone, then placed in an unwarmed cage or warmed box for 14 minutes, followed by 30 minutes of isoflurane anesthesia with active warming. Core body temperature was monitored throughout. After sedation, warmed rats gained $0.28 \pm 0.13^\circ\text{C}$ and unwarmed rats lost $0.19 \pm 0.43^\circ\text{C}$, a significant difference between groups ($p = 0.004$). After anesthesia, warmed rats maintained higher core temperatures ($p < 0.0001$) with 2/8 and 6/8 of warmed and unwarmed rats becoming hypothermic, respectively. Pre-warming during sedation and active warming during general anesthesia is effective in minimising hypothermia.

2. Introduction

Hypothermia occurs commonly during the perianesthetic period and is well documented in humans and animal species (1-9). Thermoregulation is controlled through afferent signaling from temperature receptors dispersed throughout the body and integrated at the hypothalamus, resulting in physiologic and behavioral effects to maintain normothermia (10, 11). At induction of general anesthesia, disruption of thermoregulation occurs, leading to a rapid decrease in core body temperature associated with redistribution of warm core blood to the periphery. This redistribution accounts for around 80% of the initial hypothermia noticed in the first hour of general anesthesia (12-14). Maintaining normothermia during the perianesthetic period is desirable because a small reduction, as little as 1°C in humans, can have significant deleterious effects. These include longer hospitalisation time, increased blood transfusion requirement, surgical action, and discomfort (15-17). The evidence for similar adverse effects in animals is currently limited though it is clear that recovery following anesthesia is prolonged (2, 18). Based on original studies in humans, previous work in laboratory rodents has shown that pre-warming

(providing active heating before induction of general anesthesia) is effective at delaying the onset of hypothermia (7, 19)

In contrast to laboratory conditions, in veterinary clinics rodents are often premedicated with drugs that cause sedation and reduced activity before induction of general anesthesia. It was previously shown that reduced activity leads to a reduction in temperature in dogs (1). To the authors' knowledge, this has not been studied in rats.

The primary aims of this study were to identify if premedication lowers body temperature and if pre-warming instituted during premedication would prevent a temperature reduction. A secondary aim was to determine if the addition of pre-warming improved normothermia during maintenance of general anesthesia, during which external heat was provided. We hypothesized that premedication would be associated with a decrease in body temperature and that pre-warming would allow normothermia to be maintained both before and after induction of general anesthesia.

3. Materials and Methods

3.1 Animals

Male (n = 3) and female (n = 5) Sprague–Dawley rats aged 32 weeks (median, range 15-34 weeks) with a body mass of 507g (range 388-755g) were obtained from a commercial supplier (Charles River Laboratories, Senneville, QC, Canada).

3.2 Ethics statement

The ethical committee of the Université de Montréal, operating under the guidelines of the Canadian Council on Animal Care, approved the experimental protocol (18-Rech-1947).

Rats had an acclimation period of 7 days, which included exposure to the unheated warming box and daily handling. Rats were considered habituated when a treat (Honey Nut Cheerios™, General Mills, Inc., Golden Valley, Minnesota, USA) offered by hand was readily accepted. All rats were pair housed in a plastic home cage (45 [l] x 24 [w] x 20 [h] cm, 2154F, Techniplast Inc., Montreal, QC, Canada) containing wood chips (Beta Chip, Charles River Laboratories, Sherbrooke, Canada) and shredded paper. Enrichment

consisted of a polyurethane toy (Bio-serv Inc, Flemington, NJ) and a plastic tube (ABS tubing, Verdun, IPEX Inc., QC, Canada). Lights, humidity and temperature were controlled: light/dark cycle 14/10 h (lights on at 0600), 22-27% humidity and temperature set at 22°C. Rats were provided a standard diet (Rodent laboratory chow 5075, Charles River Breeding Laboratories, St-Constant, Quebec, Canada) along with treats offered *ad hoc* (Supreme Mini-Treats™, Very berry flavor, Bio-Serv, Flemington, NJ 08822, USA; Veggie-Bites™, Bio-Serv, Flemington, NJ 08822, USA; Fruit Crunchies, Bio-Serv, Flemington, NJ 08822, USA). Water was offered *ad libitum*.

Sample size estimation was based on published data (7) indicating that 8 rats would be sufficient to identify a mean difference in core body temperature of 1°C with a standard deviation of 0.5°C. Alpha was set at 0.05 with a power of 80%.

3.3 Telemetric temperature capsule implantation

Intraperitoneal capsule implantation for telemetric temperature monitoring was carried out as part of another study (Anipill temperature sensor; Aniview system®, Bodycap, Hérrouville-Saint-Clair, France). Surgical implantation into the abdomen under general anesthesia was performed 11 to 13 weeks before the current study began (19).

3.4 Perioperative temperature experiment

Surgical preparation

A prospective, randomized, cross-over study was designed with two treatment groups: warming box and unwarmed cage. Rats were randomized (www.random.org) to the first treatment group before the study began. Rats were alternated to the other treatment group after a minimum washout period of 5 days. Experimentation and data collection were performed by a single experimenter (MR), preventing blinding to treatment allocations and outcomes. Data were analysed by a different experimenter (VL), unfamiliar with the study aims and not involved with data collection. Criteria for exclusion from the study consisted of a recorded core temperature < 27°C or > 41°C, the presence of cutaneous thermal injuries or weight loss $\geq 2\%$ over the 5 days following treatment. Experiments were conducted between 0900 and 1700 hours.

To facilitate comparisons between treatment groups, individual core temperatures (sampled every 300 seconds the day before experimentation, between 0800 to 1800) were pooled and a hypothermia threshold calculated (mean core temperature over the 10-hour sampling period minus two standard deviations).

The experimental timeline consisted of 5 phases: 1) premedication injection (all rats), 2) warmed or unwarmed treatments (as per randomisation), 3) intravenous (IV) catheter insertion, 4) general anesthesia and sham surgery preparation, 5) recovery. All animals received the same intramuscular (IM, right quadriceps muscle) premedication, consisting of ketamine (20 mg/kg, Narketan, 100 mg ml⁻¹, Vétoquinol, Lavaltrie, QC; Canada), midazolam (0.5 mg/kg, Midazolam 5 mg/ml, Sandoz, Boucherville, QC; Canada) and hydromorphone (0.2 mg/kg, Hydromorphone 2 mg/ml, Sandoz, Boucherville, QC; Canada). Immediately following injection, rats were either placed in an unwarmed home cage (contents identical to home cage but no other rat present; unwarmed group) or placed in a warming box (25.7 [l] x 11 [w] x 10.7 [h] cm; Small box, Harvard apparatus, Holliston, Massachusetts, USA; warmed group). The warming box was pre-warmed with a purpose-built heating unit (Vetronic Services Ltd, England) to 31.3 +/- 1.0°C before rat entry (confirmed with a calibrated infrared thermometer). Animals remained in the unwarmed cage or warmed box for a period of 14 minutes (time previously shown to allow an increase in core temperature of 1% when animals were warmed under similar conditions; 19, 20). Following the elapsed time, rats were removed from the unwarmed cage or warming box and placed in sternal recumbency on a prewarmed electrical heat pad (output set to 37°C; 16 x 38 cm; Stoelting Rodent Warmer with Cage Heating Pad, Stoelting Corporation, Wood Dale, IL) and IV catheterization performed (coccygeal vein). General anesthesia was then induced via a nose cone connected to a Bain breathing system (isoflurane vaporizer set at 1.75%, 1L/min oxygen), each rat placed in dorsal recumbency and the abdomen prepared by shaving fur from the xyphoid process to the pubis, covering an area of 5.6 (w) x 9 (l) cm. This was followed by three passages each of gauzes soaked in isopropyl alcohol 70% and chlorhexidine gluconate 0.05% solution. General anesthesia was maintained for 30 minutes in total, with all animals lying on the heat pad in dorsal recumbency throughout this time. After 30 minutes, isoflurane was discontinued and animals allowed to recover on

the heating pad until sternal recumbency was achieved. Animals were subsequently returned to their home cage.

Temperature monitoring

Core body temperatures were recorded every 2 minutes during the 14 minutes after injection until beginning the catheter placement. Temperature monitoring stopped during catheter placement and resumed during general anesthesia. Core temperature was monitored every 2.5 minutes during this period.

3.5 Statistical analysis

Data were analysed with commercial software (Prism 8.1.2, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA and MedCalc Software 18.5, Ostend, Belgium). All data approximated a normal distribution according to the D'Agostino-Pearson Omnibus normality test. A paired t-test was used to compare groups for the time of intravenous catheter placement and sham surgery preparation. Unpaired t-tests were used to compare the areas under the curves during the 14 minutes between sedation injection and during the 30 minutes of anesthesia. During the premedication phase the mean difference from the temperature immediately before injection was calculated and analysed. During general anesthesia, temperature data were binned at 2.5 minute intervals to account for small differences in times to begin general anesthesia after sham preparation was complete. The baseline values to calculate area under the curve were set as -0.4 and 35 for the periods after premedication injection and during anesthesia, respectively. p-values of < 0.05 were considered significant. Data are presented as mean \pm SD in the text, with the 95% confidence interval (CI) of the mean difference. Data supporting the results are available in an electronic repository: <https://doi.org/10.7910/DVN/MS4WUT>

4. Results

No animals were excluded from the study, each group consisted of eight rats. The mean core temperature of all rats during baseline (day before experimentation) was $36.9 \pm 0.27^{\circ}\text{C}$. Therefore, a hypothermia threshold value of 36.4°C was calculated.

Effect of warming following premedication injection

Following premedication, rats in the warmed group achieved a significantly higher core temperature than unwarmed rats (warmed AUC; 6.15 ± 0.5 units, unwarmed AUC; 2.93 ± 1.0 units, $p = 0.004$, 95% CI -5.4 to -1.1, Fig 1). At the end of the 14 minute warming period, warmed rats had an increase in core temperature from baseline of $0.28 \pm 0.13^{\circ}\text{C}$. In contrast, unwarmed rats experienced a temperature decrease of $0.19 \pm 0.43^{\circ}\text{C}$ over the same period and a greater variability in core temperature was observed (Fig. 1). No rats crossed the hypothermia threshold during this time.

Core body temperature during general anesthesia and early recovery period

There was no significant difference between groups in the time taken to place IV catheters (warming box: 8.1 ± 1.3 mins; home cage: 9.4 ± 0.9 mins, $p = 0.095$, 95% CI -0.3 to 2.8). During the anesthesia period, warmed rats continued to maintain a significantly higher core temperature (warmed AUC; 32.2 ± 2.2 units, unwarmed AUC; 14.5 ± 2.5 , $p < 0.0001$, 95% CI -24.2 to 11.0, Fig 2). At the end of the 30 minutes of isoflurane anesthesia, 2/8 and 6/8 of the warmed and unwarmed rats were hypothermic, respectively.

5. Discussion

The main findings of this study are that: 1. pre-warming instituted after premedication and before general anesthesia raised core body temperature, whereas no warming resulted in a slight reduction in temperature and 2. pre-warming followed by active warming reduced hypothermia in rats anesthetized with isoflurane.

Hypothermia during general anesthesia is well documented (5, 6, 21) whereas there are few reports of the effect of premedication and consequent reduction in activity and on body temperature in animals (1, 22, 23). These studies on premedication show that sedation (and concurrent reduction in activity, when measured) is associated with a decrease in body temperature. These findings broadly agree with those reported here. The magnitude of temperature reduction is difficult to compare with the results reported here as the observation period following premedication in this study was substantially shorter (14 minutes) than those in the literature (60-75 minutes). Furthermore, rectal temperatures were recorded in the literature, which typically underestimate core body temperature and the relationship between the two may be inconsistent (7, 19).

The consequences of hypothermia are well described in human medicine. Notably, a reduction of 1°C in core temperature (a 2.7% decrease below normal) results in a multitude of adverse effects, including an increase in transfusion requirements, coagulopathies, myocardial hypoxia and arrhythmias, prolonged recoveries, immunosuppression, an increased susceptibility to surgical site infections and altered drug pharmacokinetics (15, 16, 24, 25). Hypothermia also affects patient well-being, with discomfort from shivering in recovery from anesthesia described as comparable to postoperative pain (26). The consequences of hypothermia in animals are less well established due to the small number of reported studies. Cardiovascular adverse effects include reduction in heart rates and cardiac output (27) and a prolongation of the QT interval. Over a spectrum of core temperatures ranging from 34.2 to 42.1°C, a linear relationship was exhibited between corrected QT intervals and core temperature, with an increasing QT interval as temperature decreases (28). In humans, a prolonged QT interval is associated with increased mortality (29). In rats, the risk of hemorrhage following a femoral injury was significantly increased by hypothermia, with estimated recorded losses of nearly half the total blood volume at

low temperatures 30°C, but significant bleeding also occurring at 35°C (30). Delayed recoveries have also been identified in both rats and dogs. For example, warmed rats achieved return of righting reflex approximately four times faster than unwarmed rats (125 s [70–186] vs 525 s [229–652]) (7). Following anesthesia, warmer dogs (rectal temperatures above 38°C) achieved sternal recumbency two times faster than dogs with a lower temperature (35.5 to 35.9°C) (2). Hypothermia has also been documented as a confounding factor on data quality in laboratory mice, with hypothermic animals displaying greater data variability. Consequently, results from such studies are misleading, harder to reproduce and lead to increased animal use (31). The results presented here highlight the greater variability in individual temperature when external warming is not provided. Contributing factors were not identified but it appears that the provision of external warming reduces the extent of individual variability. Sources of variability could include recent activity level, diurnal variation, variability in drug response and sex, amongst others. Interestingly, during the period of isoflurane anesthesia, variability in the unwarmed group was closer to that of the warmed group, suggesting that the addition of external warming (heat pad) during this period contributed to the observed reduction in variability.

Despite these recognized adverse effects, the incidence of hypothermia in animals is substantial. In dogs and cats, the incidence of post-anesthetic hypothermia ranges from 84-97% (1, 5, 6). The incidence of hypothermia in rodents is not widely reported; however, the rapid decrease in core temperature observed in unwarmed animals suggests that the incidence of post-anesthetic hypothermia is similarly high (7, 18, 32, 33).

To counteract the phenomenon of hypothermia developing rapidly after induction of general anesthesia, the concept of prewarming was investigated in humans and shown to be effective. Underlying this approach is the recognition that the redistribution of warm blood from the core to the periphery that accompanies induction of anesthesia, accounts for 80% of the decrease in body temperature during the first hour of anesthesia (34, 35). As shown here and in previous studies in rats and humans, prewarming alone slows the onset of hypothermia following anesthetic induction but does not prevent it altogether (with

the exception of very short anesthetics) unless accompanied by active warming during anesthesia (7, 19, 36, 37, 38).

In rats, prewarming alone conferred protection against hypothermia for approximately 15 minutes, a period insufficient for many procedures (19). In contrast, the combination of prewarming followed by active warming after induction of anesthesia was more effective at maintaining normothermia, though it should be noted that hypothermia could still occur during recovery (7, 8, 20). In these studies, as is typical in experimental settings, no premedication was provided before inducing anesthesia with a volatile agent in an induction chamber. In this current study, premedication was used to mimic an alternative management strategy, more commonly employed in clinical veterinary practice.

6. Limitations

The experimenter performing the study could not be blinded to the treatment groups due to the study design. This was mitigated in part by having an experimenter unfamiliar with the study perform the data analysis. The sham surgical preparation did not include any incisions being performed; an open incision into a body cavity is likely to accelerate heat loss through an increase in exposed surface area. This study reflects a heterogeneous population (males and females, with an age span of 19 weeks and body mass spanning 367g). As a result, conclusions cannot be drawn regarding the response of subpopulations (such as, for example, smaller female rats) as the study was not powered to enable subpopulation analysis. Data from human studies has shown sex differences in thermoregulation (39).

7. Conclusion

Premedication with ketamine-midazolam-hydromorphone resulted in a slight reduction in body temperature in unwarmed rats. This was prevented, and an increase in temperature observed, when warming was provided following premedication. Pre-warming followed by active warming is an effective strategy in reducing hypothermia during general anesthesia.

8. Figures

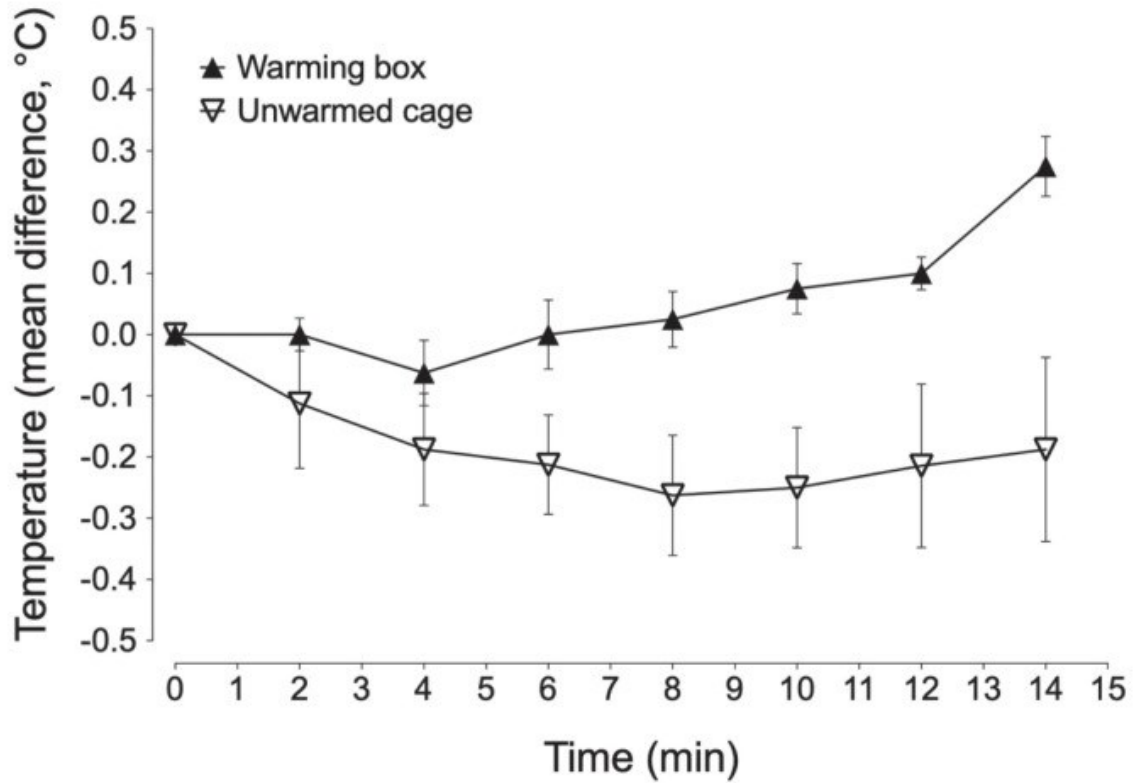


Figure 1. Mean difference in core body temperature following premedication with intramuscular ketamine-midazolam-hydromorphone and placement in a warming box (a) or unwarmed cage (b, $n = 8$ per treatment group). Rats in the warming box maintained a significantly higher core temperature after premedication injection ($p = 0.004$). Data are mean \pm SEM.

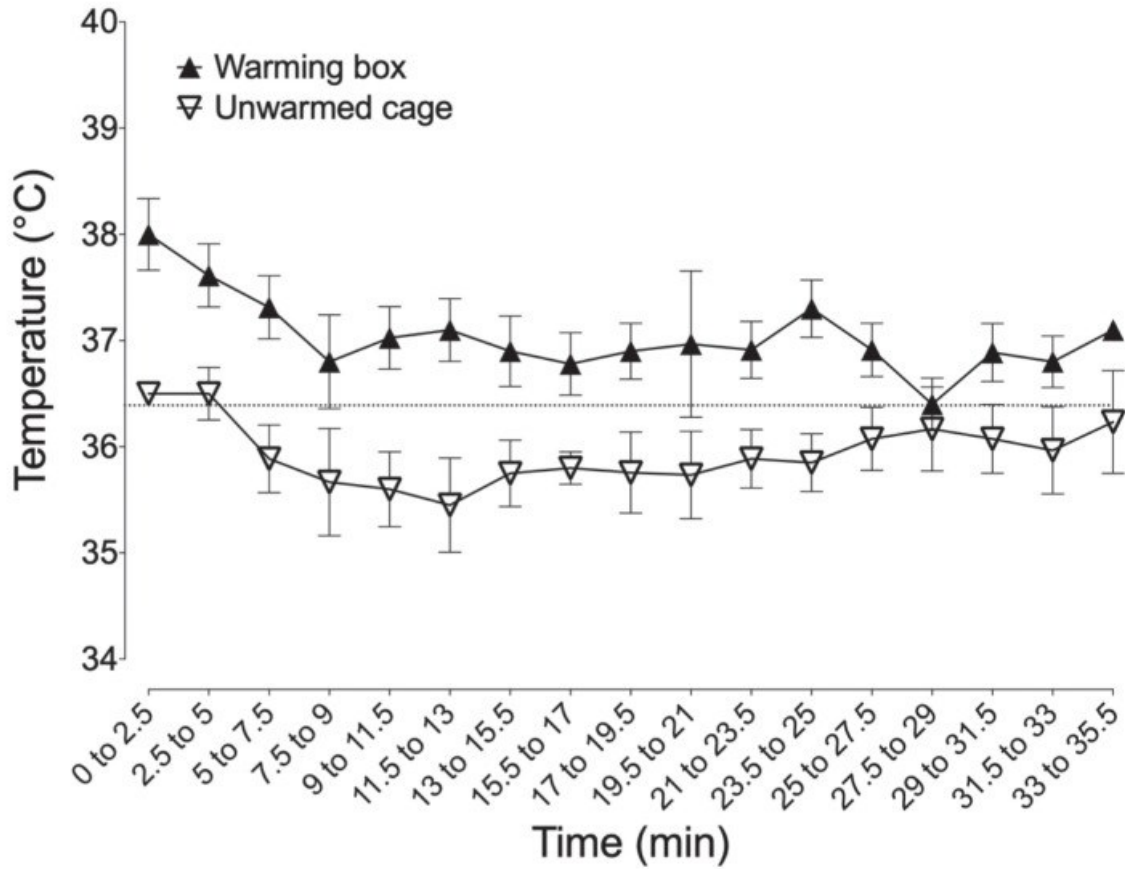


Figure 2. Core body temperature of rats during 30 minutes of general anesthesia with isoflurane and recovery, following initial warming box or unwarmed cage treatment (n = 8 rats per treatment group). Rats in the warming box group maintained a significantly higher temperature throughout the anesthetic ($p < 0.0001$). Data are mean \pm SEM. The broken horizontal line represents the hypothermic threshold (36.4°C).

9. References

1. Rose N, Kwong GPS, Pang DSJ. A clinical audit cycle of post-operative hypothermia in dogs. *J Small Anim Pract* 2016;57:447–452.
2. Pottie RG, Dart CM, Perkins NR, Hodgson DH. Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. *Aust Vet J* 2007;85:158-162.
3. Sessler DI. Complications and Treatment of Mild Hypothermia. *Anesthesiology* 2001; 95:531–543.
4. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet* 2016;387:2655–2664.
5. Redondo JI, Suesta P, Serra I, et al. Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in cats. *Vet Rec* 2011;170:206.
6. Redondo JI, Suesta P, Serra I, et al. Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in dogs. *Vet Rec* 2012;171:374.
7. Schuster CJ, Pang DSJ. Forced-air pre-warming prevents peri-anaesthetic hypothermia and shortens recovery in adult rats. *Lab Animals* 2018;52:142-151.
8. Zhang EQ, Knight CG, Pang DSJ. Heating Pad Performance and Efficacy of 2 Durations of Warming after Isoflurane Anesthesia of Sprague–Dawley Rats (*Rattus norvegicus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2017;56:786-791.
9. Waterman A. Accidental hypothermia during anaesthesia in dogs and cats. *Vet Rec* 1975;96:308-313.
10. Satinoff E. Neural Organization and Evolution of Thermal Regulation in Mammals. *Science* 1978;201:16-21.
11. Kurz A. Physiology of Thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22:627-644.

12. Matsukawa T, Kurz A, Sessler DI, Bjorksten AR, Merrifield B, Cheng C. Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995;82:1169-1180.
13. Xiong J, Kurz A, Sessler DI, et al. Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1996;85:240-245.
14. Matsukawa T, Sessler DI, Christensen R, Ozaki M, Schroeder M. Heat flow and distribution under general anesthesia. *Anesthesiology* 1995;83:961-967.
15. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *New Engl J Med* 1996;334:1209-1215.
16. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;347:289-292.
17. Kurz A, Sessler DI, Narzt E. Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth* 1995;5:359-366.
18. Caro AC, Hankenson FC, Marx JO. Comparison of Thermoregulatory Devices Used during Anesthesia of C57BL/6 Mice and Correlations between Body Temperature and Physiologic Parameters. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2013;52: 577–583.
19. Rufiange M, Leung VSY, Simpson K, Pang DSJ. Pre-warming before general anesthesia with isoflurane delays the onset of hypothermia in rats. *PLoS ONE* 2020;15:e0219722.
20. Rufiange M, Leung VSY, Simpson K, Pang DSJ. Pre-warming followed by active warming is superior to passive warming in preventing hypothermia for short procedures in adult rats (*Rattus norvegicus*) under isoflurane anesthesia. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2020. *In press*.
21. Hart SR, Bordes B, Hart J, Corsino D, Harmon D. Unintended Perioperative Hypothermia. *Ochsner J* 2011;11:259–270.
22. Lessin AW, Parkes MW. The relation between sedation and body temperature in the mouse. *Br J Pharm* 1957;12:245-250.

23. Maney JK. Sedative and physiologic effects of low-dose intramuscular alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2017;44:1184-1188.
24. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology* 1991;75:594-610.
25. Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22: 645–657.
26. De Witte J, Sessler DI. Perioperative Shivering: physiology and pharmacology. *Anesthesiology* 2002;96:467–484.
27. Palo M, Lauri T, Timisjarvi J. Effects on dogs of surface-induced hypothermia and rewarming on the right heart function and pulmonary circulation. *Eur J Appl Physiol* 2000;81:391–396.
28. Van Der Linde HJ, Deuren BV, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ. The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: a previously ignored phenomenon, with a method for correction. *Br J Pharm* 200;154:1474-1481.
29. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J. QTc Prolongation Measured by Standard 12-Lead Electrocardiography Is an Independent Risk Factor for Sudden Death Due to Cardiac Arrest. *Circulation* 1991;83:1888-1894.
30. Heinius G, Hahn RG, Sonden A. Hypothermia Increases Rebleeding During Uncontrolled Hemorrhage in the Rat. *Shock* 2011;36:60-66.
31. Marschner JA, Schafer H, Holderied A, Anders HJ. Optimizing Mouse Surgery with Online Rectal Temperature Monitoring and Preoperative Heat Supply. Effects on Post-Ischemic Acute Kidney Injury. *PloS One* 2016;11:e0149489.
32. Albrecht M, Henke J, Tacke S, Markert M, Guth B. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC Vet Res* 2014;10:198.
33. Taylor DK. Study of Two Devices Used To Maintain Normothermia in Rats and Mice During General Anesthesia. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007;46:37-41.

34. Torossian A. Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22:659–668.
35. Sessler DI, Schroeder M, Merrifield B, Matsukawa T, Cheng C. Optimal Duration and Temperature of Prewarming. *Anesthesiology* 1995;82:674–681.
36. Andrzejowski J, Hoyle J, Eapen G, Turnbull D. Effect of prewarming on post-induction core temperature and the incidence of inadvertent perioperative hypothermia in patients undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2008;101:627–631
37. Camus Y, Delva E, Sessler DI, Lienhart A. Pre-induction skin-surface warming minimizes intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth* 1995;7:384–388.
38. Kim J, Shinn H, Oh Y, Hong Y, Kwak H, Kwak Y. The effect of skin surface warming during anesthesia preparation on preventing redistribution hypothermia in the early operative period of off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:343–347.
39. Washington DE, Sessler DI, Moayeri A, Merrifield B, McGuire J, Prager M, Belani K, Hudson S, Schroeder M. Thermoregulatory responses to hyperthermia during isoflurane anesthesia in humans. *J Appl Physiol* 1993;74:82–87.

French

Titre

Le réchauffement préemptif après prémédication minimise l'hypothermie avant et après l'anesthésie générale chez les rats Sprague-Dawley (*Rattus norvegicus*)

Abstract

Chez l'humain et les autres mammifères, l'anesthésie générale perturbe la thermorégulation, menant au sang chaud interne se redistribuant vers la périphérie. Cette redistribution est une composante majeure de l'hypothermie et peut être réduite par le réchauffement préemptif. De plus, la sédation suivant la prémédication a été associée à l'hypothermie chez les chiens. Dans cette étude prospective, randomisée et croisée, 8 rats adultes mâles et femelles (388-755g) ont été sédationnés avec ketamine-midazolam-hydromorphone au niveau intramusculaire puis placés dans une cage non-chauffée ou une boîte réchauffée durant 14 minutes, suivi d'une période d'anesthésie générale de 30 minutes sur tapis chauffant. La température interne a été suivie tout au long de l'expérimentation. Après la sédation, les rats réchauffés ont gagné $0.28 \pm 0.13^\circ\text{C}$ alors que les rats non-réchauffés ont perdu $0.19 \pm 0.43^\circ\text{C}$, une différence significative entre les groupes ($p=0.004$). Après l'anesthésie, les rats réchauffés ont maintenu une température interne supérieure ($p < 0.0001$) avec 2/8 et 6/8 des rats réchauffés et non-réchauffés hypothermes, respectivement. Le réchauffement préemptif durant la sédation suivi de réchauffement actif durant l'anesthésie générale est efficace pour minimiser l'hypothermie.

Discussion générale du mémoire

La mise sous anesthésie générale d'un patient cause une perturbation profonde des mécanismes d'homéostasie naturels, nécessitant par conséquent un suivi serré des fonctions vitales. Malgré tout, la température corporelle et son rôle vital demeure les grands négligés, avec une incidence d'hypothermie accidentelle toujours élevée autant chez les humains que les animaux [113, 114, 115, 116, 202].

Dans les 10 dernières années, l'incidence d'hypothermie a persisté dans des valeurs considérées hautes, alors qu'entre 46 et 66% des patients humains subissant une chirurgie cardiaque ou non-cardiaque d'envergures arrivaient hypothermiques à l'unité de soins intensifs [203]. Un autre groupe avec population chirurgicale mixte a mis en lumière une incidence autour de 64% [204]. Ces trouvailles ont amené les hautes instances de la médecine humaine à se questionner sur la prise en charge des patients à cet égard et modifier les pratiques courantes. En parallèle, divers types de lignes directrices ont émergées, notamment NICE du côté du Royaume-Unis [205] ou SIAARTI GCP du côté de l'Italie [206]. Ce genre de barèmes est encore inexistant dans la littérature vétérinaire, induisant une variabilité des méthodes de mesure et interventions préconisées. Par ailleurs, une compréhension accrue des mécanismes de développement d'hypothermie, avec comme joueur clé la présence de redistribution, a abouti à l'approfondissement du concept de pré-réchauffement chez les humains. Une fois de plus, la médecine vétérinaire demeure en stade infantile envers le sujet.

Le présent mémoire avait de ce fait comme objectif général de décrire la physiologie de la température, ses facteurs induisant de la variation, l'effet de l'anesthésie générale ou neuraxiale ainsi que les conséquences sur l'organisme. Les stratégies de réchauffement étudiées dans la période peropératoire ont également été débroussaillées avec emphase sur les études animales. Les aspirations de ce travail étaient d'approfondir le bassin de connaissances des cliniciens pratiquant pour la conception d'étude avec structure expérimentale tenant en compte ces informations. Autrement, l'objectif principal était par la suite d'épandre la littérature vétérinaire sur le principe du pré-réchauffement et étudier son impact chez les animaux, lui qui a démontré son efficacité au sein de la littérature

humaine. L'objectif second était de caractériser la fiabilité des données mesurées, en termes de comparabilité entre sites de mesure thermique périphériques (indirects) et sites internes ainsi que sur la précision des équipements de réchauffement.

Chez le rat, un seul papier s'est penché sur les potentiels bénéfiques d'une période de pré-réchauffement [165]. Cette stratégie s'est avérée prolifique, mais était appariée à des méthodes de réchauffement intra-anesthésie. Conséquemment, un doute persistait sur les bénéfices d'une telle approche lorsqu'utilisée seule. Le deuxième chapitre du manuscrit a donc cherché à bâtir sur ce papier, en évaluant la performance de différentes stratégies de pré-réchauffement sans support intra-anesthésie. Cette avenue a démontré des résultats intéressants. Au final, le pré-réchauffement a conféré aux rats une période de protection contre l'hypothermie d'environ 15 minutes lorsqu'utilisé seul. Dans un autre ordre d'idée, il a été trouvé que la température rectale représentait le meilleur compromis pour évaluer la température interne (biais de -0.2°C). Au contraire, la température de la fourrure et la queue était des indicateurs pauvres de la température interne.

Le troisième chapitre du mémoire a par la suite mis en évidence que l'utilisation de stratégies passives, dans le cas présent une couverture de polar, permet de prolonger cette période de normothermie à 30 minutes sous anesthésie générale. Toutefois, les rats démontraient par la suite de l'hypothermie durant la période de réveil (30 minutes). Au contraire, le pré-réchauffement soutenu par un tapis chauffant électrique durant la période d'anesthésie a assuré le maintien d'une température supérieur au seuil d'hypothermie pour la période d'anesthésie ainsi que la période de réveil. Indépendant de ces informations, une portion secondaire de l'étude s'est penché sur la performance des tapis chauffant à eau circulante présent dans notre laboratoire. Bien que la température cible choisie ait été la même pour l'ensemble des tapis, d'importantes différences ont été notées, autant entre tapis qu'au sein des diverses portions d'un même tapis. Par exemple, des différences entre tapis chauffant aussi importantes que 18.2°C ont été trouvées. En parallèle, l'un des tapis chauffant démontrait une différence de 7.7°C entre ses portions du milieu et du haut. Par conséquent, la performance d'un appareil de support thermique ne devait pas être tenu pour acquis, mais plutôt rigoureusement testé afin d'en assurer la qualité et précision.

Enfin, le troisième et dernier chapitre représentait l'aboutissement des précédents ouvrages avec l'expérimentation incluant d'autres agents hypnotiques. Brièvement, une période de réchauffement de 14 minutes était prévue durant laquelle les effets sédatifs d'une prémédication intramusculaire de kétamine (20 mg/kg), hydromorphone (0.2 mg/kg) et midazolam (0.5 mg/kg) prenaient place. Durant une période d'anesthésie de 30 minutes, durant laquelle la température était supportée par un tapis électrique chauffant, la proportion d'animaux hypothermiques était 3x moindre chez les patients pré-réchauffés.

Basé sur ces résultats, l'idéologie de pré-réchauffé les patients semblent donc extrêmement attrayante. Cependant, ces résultats ne sont pas corroborés par les autres études abordant le sujet dans la littérature vétérinaire. En fait, seulement deux autres papiers se sont penchés sur la question du pré-réchauffement, tous chez le chien. Les raisons expliquant cette divergence demeurent à clarifier, mais quelques pistes de solutions sont envisageables.

À son plus simple, il est possible de créer trois catégories d'aspect à considérer. D'une part, quels sont les facteurs de risque pour développer de l'hypothermie propre au patient et le stress thermique qui lui est imposé autant par l'environnement adjacent que par le degré de dépression des habiletés correctrices. Les facteurs de risques importants décrit précédemment dans le mémoire et pouvant s'appliquer sont : la température initiale pré-expérimentation, la durée d'anesthésie et les éléments reliés à la chirurgie. En regard à ce dernier, il apparaît que les études chez les chiens impliquaient plus de risque de développer de l'hypothermie et que celle-ci soit plus importantes en sévérité. L'ouverture de la cavité abdominale, l'administration de fluides non-réchauffés avec possible perte sanguine et les drogues anesthésiques injectées vont significativement modifier le profil de température démontré. Le choix des agents anesthésiques va en plus moduler la réponse au pré-réchauffement et son évolution au fil du temps. L'utilisation d'acépromazine dans la prémédication avec induction au propofol pour un maintien aux agents volatiles dans l'oxygène sont tous associé à une vasodilatation persistante. Certaines études chez les animaux ont illustré ces effets, alors qu'une induction basée sur la kétamine avec une benzodiazépine offrait une température corporelle plus haute en comparaison à ceux induit avec combinaison propofol et benzodiazépine [207].

Autrement, la température initiale des animaux ainsi que la température de la pièce étaient différentes pour ces deux populations, compliquant quelconques comparaisons souhaitées. Dans l'étude par *Aarnes et al.*, la température ambiante rapporté était d'environ 19°C, favorisant la perte de chaleur. Pour l'étude de *Rigotti et al*, elle n'est pas rapportée directement. Avec inspection visuelle et subjective du graphique prodigué elle semble tourner autour de 22-24°C. En médecine humaine, il est mentionné que des températures supérieures à 23°C et 26°C sont requise pour maintenir la normothermie chez l'adulte et l'enfant, respectivement. Toutefois, certains personnels des salles opératoires rapportent ces valeurs comme inconfortables, amenant la recommandation de température ambiante autour de 21°C, 27°C et 29°C pour les adultes, nouveau-nés et enfants prématurés dans l'ordre [208]. Ce genre de recommandation n'existe pas pour les animaux et une incertitude sur la température ambiante idéale persiste. Une étude chez le chien montrait néanmoins que les chiens devenaient hypothermiques avec une température ambiante < 27°C [209]. En comparaison, la température ambiante dans les études du présent manuscrit était de 21-21.5°C. La littérature courante, autant chez les animaux que les humains, suggèrent qu'une température supérieure dans la salle d'opération permet un maintien plus favorable de la température corporelle [210, 211, 212].

De plus, la température initiale des patients avant l'expérimentation représente un élément majeur dans la réponse corporelle à des insultes thermiques. Dans l'étude de *Aarnes et al*, cette valeur n'était pas rapportée par peur de créer de l'excitation avant d'induire les chiennes. Pour l'étude de *Rigotti et al*, la température rectale était de 38.4°C, environ la même valeur que ce qu'elle était à son niveau de base. En comparaison, la température interne initiale post-réchauffement dans les études du présent manuscrit était d'environ 38.5 à 39.6 °C. Puis, la durée d'anesthésie a été identifié comme un facteur important dans le développement d'hypothermie. Une durée d'anesthésie ≥ 2 heures était lié à un risque majeur d'hypothermie [213]. Les durées d'anesthésie pour les études chez le chien tournaient autour de la marque du deux heures (102.5 à 125 minutes) comparées à 30-50 minutes pour les études incluses dans ce présent mémoire. Donc, en étudiant les facteurs de risques du développement d'hypothermie, il apparait clair que des différences substantielles (protocole anesthésique, température ambiante, durée d'anesthésie, etc)

existent entre les études réalisées chez les rongeurs par rapports au chien, contraignant une comparaison directe.

Pour la seconde catégorie d'explication sur les divergences entre études, il devient important de se questionner sur comment il est possible d'optimiser la technique. En d'autres mots, comment le pré-réchauffement devrait être appliqué pour en retirer le maximum d'efficacité et si cet objectif est atteint par une étude. Quelques revues de littérature ont évalué l'efficacité du concept de pré-réchauffement, concluant que les évidences sont suffisantes pour le recommander [214, 215, 216]. Toutefois, très peu d'évidences scientifiques rigoureuses existent pour guider sur la température idéale à sélectionner ainsi que la durée du traitement requise. Par ailleurs, ces informations ne sont pas systématiquement rapportées dans les études. Lorsque les papiers présents sont scrutés individuellement et lorsque cette information est disponible, les durées de pré-réchauffement oscillent autour de 30 à 60 minutes, avec certains ouvrages discutant de période hors de ce spectre (de 10 minutes jusqu'à deux heures). Pour la forte majorité des ouvrages, un dispositif convectif à air forcé est la modalité prônée, laquelle est utilisée dans un intervalle de température autour de 37.8-44°C [217]. La communauté scientifique se retrouve donc limitée à se retourner vers cette idéologie de diminution du gradient interne-périphérie pour espérer obtenir du succès avec le pré-réchauffement. Les études fondatrices sur le sujet ont révélé que la quantité de chaleur redistribuée durant la première heure par vasodilatation induite par l'anesthésie représentait environ 46 kcal. Les deux heures subséquentes étaient marquées par une redistribution de 17 kcal additionnel [103]. Une période de réchauffement de 30 minutes avec dispositif à air forcé, même avec réglage à "moyen", a permis une augmentation du contenu en chaleur de cette même quantité. Lorsque poursuivi jusqu'à 1 heure, l'augmentation du contenu était d'environ 136 kcal, largement suffisant pour contrer la quantité normalement redistribuée. Ces périodes de réchauffement étaient reliées à une augmentation de la température cutanée de l'ordre de 4-5°C [171]. Nécessairement, le succès du pré-réchauffement entrecoupe donc une documentation de cette diminution du gradient interne – périphérie et une considération des facteurs pouvant affecter la fluctuation de température cutanée. Malheureusement, ces informations ne sont pas disponibles dans les manuscrits portant sur le pré-réchauffement du chien. Il devient alors très difficile de se prononcer sur le manque d'efficacité noté. D'intérêt particulier, la

température basale rapporté dans l'étude de *Rigotti et al* et celle tout juste après pré-réchauffement indiquait à toute fin pratique la même valeur. Au contraire, dans les papiers inclut dans ce mémoire, une augmentation de température cutanée dans les environs de 3.5°C à 5°C a pu être répertoriée. En complément, plusieurs facteurs influencent les propriétés d'accommodation de chaleur du compartiment périphérique. L'historique récent d'exposition, différent entre une admission à l'hôpital versus un séjour prolongé en facilités expérimentales à température régulée, la peau exposée du patient, le tonus vasomoteur, tel que vu précédemment, ainsi que l'exposition courante sont des acteurs considérables dans le contexte. Est-ce qu'une petite boîte d'induction réchauffé pour laquelle un rat occupe la majorité du volume offrira la même exposition par convection qu'un incubateur large ? Est-ce que les deux modalités offrent une température homogène et constante ? Est-ce que ces deux méthodes procurent un environnement étanche duquel la chaleur est restreinte (p.ex ouverture de porte d'incubateur associé à chute interne de température) ?

Finalement, la troisième catégorie d'explication sur les différences inter-études se base sur les autres portions de structures expérimentales. Les études chez le rat impliquaient un suivi de température interne avec capsules téléométriques. Les études chez le chien basaient plutôt les conclusions sur la température rectale et/ou oesophagienne. Malencontreusement, ces sites ne sont que des indicateurs imparfaits de la température interne et leur relation n'est pas toujours constante [3, 165]. En plus, diverses conditions doivent être établis pour assurer une mesure adéquate. Notamment, le degré d'insertion devrait être standardisé. Cette information n'était pas disponible pour l'étude de *Aarnes et al*. Par opposition, l'étude de *Rigotti et al* a quant à elle rapporté un degré d'insertion de 4cm contre 6 cm pour les rats dans les études du présent mémoire. Chez l'humain, une profondeur de 15 cm a été rapporté comme adéquate pour déterminer la température [218]. Chez le rat, il semble qu'une insertion minimale de 5-6 cm soit requise pour refléter la température interne plus fidèlement dans une population de rats de 200-300g [219]. Une autre étude avait pour objectif de déterminer une méthode appropriée de mesure avec thermomètres digitaux insérés dans le rectum de vaches. Il a été noté que les mesures obtenues par les étudiants initialement étaient en moyenne de 0.5°C inférieures à celles prises subséquentment, après standardisation de leur profondeur d'insertion jusqu'à la fenêtre d'affichage [220]. Des problèmes similaires ont été notés en outre chez les chevaux, avec des valeurs de

température aussi bas que 36.6 °C chez de jeune chevaux en santé, 0.9°C sous l'intervalle de référence et possiblement imputable à un niveau d'insertion inadéquat [221]. En plus, la présence de selles peut fausser les mesures prises. Le présent mémoire et les études passées chez le rat ont montré un biais autour de 0.2-0.9 °C [165]. La température rectale avait donc tendance à sous-estimé la température comparée à la valeur interne, menant potentiellement à déclarer une incidence accrue d'hypothermie.

Dans un autre ordre d'idée, l'identification de différences statistiquement significative en contexte expérimental nécessite une structure rigoureuse, cherchant à éliminer les sources de biais. Par exemple, aucune trace de calcul de taille d'échantillon n'est trouvable pour l'étude de *Aarnes et al.* Un calcul de taille d'échantillon, semblant avoir été effectué *a posteriori*, est présenté dans l'étude de *Rigotti et al* afin d'identifier une différence de 1°C à la marque de 30 minutes suivant l'induction de l'anesthésie. Il devient alors vague si un effet était identifiable dans les premières 30 minutes d'anesthésie, période durant laquelle la redistribution est dominante, ou si l'étude avait une puissance insuffisante. Également, il est d'une importance primordiale de contrevérifier la précision et fiabilité de l'ensemble des instruments utilisés. Plusieurs indices dans la littérature évoquent une performance parfois largement aléatoire d'éléments de réchauffement utilisés. Le chapitre 2 du présent mémoire appuie ces propos, avec des résultats très hétéroclites de températures mesurées sur les tapis chauffants. Ce genre de trouvaille a également été documenté dans d'autre contexte expérimental avec animaux, avec tapis chauffant à eau circulante et tapis chauffant électrique [222, 223]. Il devient évident que l'outil de réchauffement utilisé pré-emptivement doit avoir une sortie de chaleur vérifiée pour assurer la performance recherchée

Perspectives de recherche

Les travaux conscrits dans le présent mémoire apportent des informations importantes en regard à l'hypothermie et sa gestion en contexte anesthésique. Plusieurs questions demeurent cependant en suspens, notamment s'il est possible d'utiliser ses techniques chez les animaux de compagnie usuels avec succès. En se basant sur les informations fournit ci-haut, il semble que les recommandations humaines demeurent de fournir une période d'environ 30 minutes de pré-réchauffement. La température reste un élément à préciser,

mais autour de 40 °C avec un environnement étanche assez restreint sur le patient est une bonne piste pour débiter. Une augmentation de température interne autour de 0.3-0.5°C ou de température cutanée d'environ 4-5°C serait un objectif logique.

Autrement, il serait potentiellement important et bénéfique de modifier la vision que nous possédons du pré-réchauffement ou les objectifs qui lui sont reliés. En parallèle aux premiers pas qui étaient fait dans le domaine du support thermique intra-anesthésie dans les années 90s, avec emphase sur le développement du pré-réchauffement, s'est également développé le concept de *fast-track surgery*. L'idéologie, apporté par le Dr. Henrik Kehlet, se basait sur le désir d'une récupération rapide des patients suivant une intervention chirurgicale [224]. En 2001, ce concept s'est raffiné en apportant une approche plus multimodale, toujours avec cette emphase sur non seulement une récupération rapide, mais également de grande qualité. Ainsi est né le principe du ERAS, soit *early recovery after surgery* [225]. Ce programme met l'accent sur le besoin de maintenir la normothermie avec nécessité de fournir du réchauffement dans la période peropératoire. Le concept ERAS en est toujours à ces tout début en milieu vétérinaire, mais demeure une idéologie qui devrait être embrassé par la communauté vétérinaire.

À cet effet, le focus ne devrait pas être mis sur à quel point le pré-réchauffement est efficace seul. Étant donné le stress énorme imposé sur l'organisme relié à la mise sous anesthésie générale et l'ensemble des changements mis en place, il serait étonnant qu'un effet dramatique soit obtenu avec seulement l'action de pré-réchauffé, particulièrement si plusieurs facteurs de risques d'hypothermie sont présent. Il serait plus intéressant et pratique de coller les pratiques expérimentales avec le concept du ERAS et chercher à investiguer s'il est possible de minimiser, voir abolir, la présence d'hypothermie intra-opératoire en utilisant un continuum d'action. Une période de pré-réchauffement, associé à un réchauffement actif poursuivi durant l'anesthésie et la période de réveil, représente la meilleure façon de contrecarrer l'apparition d'hypothermie et ses potentielles conséquences. Cette façon de procéder pourrait bouleverser la manière dont l'anesthésie est prodiguée chez les animaux. Il demeure donc un grand gap à couvrir sur ce sujet dans les espèces couramment retrouvé, que ce soit chez les petits animaux (chiens, chats) ou encore exotiques (lapins, furets, etc). Le risque plus important imposé sur la santé du

personnel limite quelque peu l'application clinique de ces concepts chez des espèces comme le cheval, les grands ruminants ou les animaux de la faune.

Conclusion

La médecine vétérinaire a connu un grand essor dans les dernières années, avec complexification des procédures entreprises pour adresser une demande accrue des propriétaires aux attentes élevés. Ces changements ne sont pas sans inclure un rehaussement de la qualité de la médecine qui est pratiquée, cherchant à baser la pratique sur les meilleures évidences disponibles.

Lorsque l'on analyse les pratiques ancrées dans la médecine vétérinaire, on remarque que le concept de pré-oxygénation est un élément universellement accepté. La rationnelle derrière cette intervention est d'augmenter les réserves en oxygène de l'organisme et délayer l'apparition de désaturation de l'hémoglobine en oxygène. Cette approche préemptive se base sur le risque d'apnée post-induction et les potentielles difficultés rencontrées dans l'intubation et la ventilation, lesquelles sont difficiles à prédire [226].

Cette vision d'adresser le problème avant son apparition n'est pas sans rappeler le contexte de développement d'hypothermie. En considérant les conséquences sur le patient lié au développement d'hypothermie et le rôle vital que la température occupe, il demeure surprenant qu'il ne soit pas déjà usuel de chercher à aborder le problème avant son apparition, comme c'est le cas pour l'oxygénation du patient. Il est donc possible de chercher à améliorer la gestion clinique du patient avec réchauffement durant la prémédication. Le support thermique est poursuivi dans le continuum des interventions. Donc, le patient est pré-oxygéné et sa température supportée activement durant cette phase, puis pour l'ensemble de la procédure. Comme c'est le cas pour l'apport d'oxygène au réveil, il est aussi primordial de continuer le support en chaleur offert à l'animal selon la situation. Ce genre de pratique pourrait possiblement permettre de réduire à son maximum l'apparition inattendue d'hypothermie chez les animaux.

Références bibliographiques

1. Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Green SA, Robertson SA, John W, Sons: Veterinary anesthesia and analgesia : the fifth edition of Lumb and Jones. In: 19. *Perioperative Thermoregulation and Heat Balance*. edn. Ames: Wiley Blackwell; 2015: 11-22. Annexes
2. Osilla EV, Marsidi JL, Sharma S. Physiology, Temperature Regulation. 2021 May 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29939615.
3. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology*. 2008 Aug;109(2):318-38. doi: 10.1097/ALN.0b013e31817f6d76. PMID: 18648241; PMCID: PMC2614355.
4. Sessler DI. Thermoregulatory defense mechanisms. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7 Suppl):S203-10. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5568. PMID: 19535948.
5. Bindu B, Bindra A, Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017 Jul-Sep;33(3):306-316. doi: 10.4103/joacp.JOACP_334_16. PMID: 29109627; PMCID: PMC5672515.
6. Zheng J. Molecular mechanism of TRP channels. *Compr Physiol*. 2013;3(1):221-242. doi:10.1002/cphy.c120001
7. Nakamura K, Morrison SF. A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nat Neurosci* 2008;11:62–71. [PubMed: 18084288]
8. Satinoff E. Neural organization and evolution of thermal regulation in mammals. *Science*. 1978 Jul 7;201(4350):16-22. doi: 10.1126/science.351802. PMID: 351802.
9. Kurz A. Physiology of thermoregulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008 Dec;22(4):627-44. doi: 10.1016/j.bpa.2008.06.004. PMID: 19137807.
10. Romanovsky AA. The thermoregulation system and how it works. *Handb Clin Neurol*. 2018;156:3-43. doi: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00001-1. PMID: 30454596.

- 11.** Jessen C, Feistkorn G. Some characteristics of core temperature signals in the conscious goat. *Am J Physiol.* 1984 Sep;247 (3 Pt 2):R456-64. doi: 10.1152/ajpregu.1984.247.3.R456. PMID: 6476145.
- 12.** Simon E. Temperature regulation: the spinal cord as a site of extrahypothalamic thermoregulatory functions. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1974;(71):1-76. doi: 10.1007/BFb0027660. PMID: 4616314.
- 13.** Ritchie KP, Keller BM, Syed KM, Lepock JR. Hyperthermia (heat shock)-induced protein denaturation in liver, muscle and lens tissue as determined by differential scanning calorimetry. *Int J Hyperthermia.* 1994 Sep-Oct;10(5):605-18. doi: 10.3109/02656739409022441. PMID: 7806918.
- 14.** Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008 Dec;22(4):645-57. doi: 10.1016/j.bpa.2008.07.005. PMID: 19137808.
- 15.** Ruetzler K, Kurz A. Consequences of perioperative hypothermia. *Handb Clin Neurol.* 2018; 157:687-697. doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00041-0. PMID: 30459033.
- 16.** Tan CL, Knight ZA. Regulation of Body Temperature by the Nervous System. *Neuron.* 2018; 98(1):31-48. doi:10.1016/j.neuron.2018.02.022
- 17.** Bindu B, Bindra A, Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(3):306-316. doi:10.4103/joacp.JOACP_334_16
- 18.** Jeremy Terrien, Martine Perret, Fabienne Aujard. Behavioral thermoregulation in mammals: a review. *Front. Biosci. (Landmark Ed)* 2011, 16(4), 1428–1444. <https://doi.org/10.2741/3797>
- 19.** Batchelder P, Kinney RO, Demlow L, Lynch CB. Effects of temperature and social interactions on huddling behavior in *Mus musculus*. *Physiol Behav.* 1983 Jul;31(1):97-102. doi: 10.1016/0031-9384(83)90102-6. PMID: 6634982.

- 20.** Almeida MC, Vizin RC, Carrettiero DC. Current understanding on the neurophysiology of behavioral thermoregulation. *Temperature (Austin)*. 2015;2(4):483-490. Published 2015 Oct 19. doi:10.1080/23328940.2015.1095270
- 21.** Frank SM, Raja SN, Bulcao CF, Goldstein DS. Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1999 May;86 (5):1588-93. doi: 10.1152/jappl.1999.86.5.1588. PMID: 10233122.
- 22.** Cheng C, Matsukawa T, Sessler DI, Ozaki M, Kurz A, Merrifield B, Lin H, Olofsson P. Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology*. 1995 May;82(5):1160-8. doi: 10.1097/00000542-199505000-00011. PMID: 7741291.
- 23.** Wyss CR, Brengelmann GL, Johnson JM, Rowell LB, Silverstein D. Altered control of skin blood flow at high skin and core temperatures. *J Appl Physiol* 38: 839–845, 1975.
- 24.** Chen XM, Nishi M, Taniguchi A, Nagashima K, Shibata M, Kanosue K. The caudal periaqueductal gray participates in the activation of brown adipose tissue in rats. *Neurosci Lett*. 2002 Oct 4;331(1):17-20. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00757-7. PMID: 12359313.
- 25.** Jessen K. An assessment of human regulatory nonshivering thermogenesis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24:138–43. [PubMed: 7386146]
- 26.** Hemingway A. Shivering. *Physiol Rev*. 1963 Jul;43:397-422. doi: 10.1152/physrev.1963.43.3.397. PMID: 13953667.
- 27.** Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. *Temperature (Austin)*. 2019;6(3):211-259. Published 2019 Jul 17. doi:10.1080/23328940.2019.1632145
- 28.** Boudet J, Qing W, Boyer-Chammard A, Del Franco G, Bergougnan JL, Rosen P, Meyer P. Dose-response effects of atropine in human volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 1991;5(7):635-40. doi: 10.1111/j.1472-8206.1991.tb00752.x. PMID: 1778541.

- 29.** Clark-Price S. Inadvertent Perianesthetic Hypothermia in Small Animal Patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2015 Sep;45(5):983-94. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.04.005. Epub 2015 May 23. PMID: 26014270.
- 30.** Chaplin G, Jablonski NG, Sussman RW, Kelley EA. The role of piloerection in primate thermoregulation. *Folia Primatol (Basel).* 2014;85(1):1-17. doi: 10.1159/000355007. Epub 2013 Oct 31. PMID: 24192984.
- 31.** HERRINGTON LP. The role of the piliary system in mammals and its relation to the thermal environment. *Ann N Y Acad Sci.* 1951 Mar;53(3):600-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.1951.tb31961.x. PMID: 14819886.
- 32.** Jessen C. Thermal afferents in the control of body temperature. *Pharmacol Ther.* 1985;28(1):107-34. doi: 10.1016/0163-7258(85)90085-3. PMID: 4059328.
- 33.** Roberts MF, Chilgren JD, Zygmunt AC. Effect of temperature on alpha-adrenoceptor affinity and contractility of rabbit ear blood vessels. *Blood Vessels.* 1989;26(4):185-96. doi: 10.1159/000158767. PMID: 2559780.
- 34.** Young AA, Dawson NJ. Evidence for on-off control of heat dissipation from the tail of the rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 1982 Mar;60(3):392-8. doi: 10.1139/y82-057. PMID: 7074424.
- 35.** Refinetti R, Menaker M. The circadian rhythm of body temperature. *Physiol Behav.* 1992 Mar;51(3):613-37. doi: 10.1016/0031-9384(92)90188-8. PMID: 1523238.
- 36.** Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci.* 1995 May;15(5 Pt 1):3526-38. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-05-03526.1995. PMID: 7751928; PMCID: PMC6578184.
- 37.** Dawson D, Gibbon S, Singh P. The hypothermic effect of melatonin on core body temperature: is more better? *J Pineal Res.* 1996 May;20(4):192-7. doi: 10.1111/j.1600-079x.1996.tb00258.x. PMID: 8836952.
- 38.** DAWSON, D., P. SINGH, N. ENCEL, K. GOVAS, C. MATTHEWS (1992) Exogenous melatonin decreases core body temperature. In: *The Endocrine Society of*

Australia: Proceedings 35th Annual Scientific Meeting. D.J. Topliss, ed. Proceedings. p. 88.

39. Cagnacci A, Elliott JA, Yen SS. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Aug;75(2):447-52. doi: 10.1210/jcem.75.2.1639946. PMID: 1639946.

40. Kräuchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000 Mar;278(3):R741-8. doi: 10.1152/ajpregu.2000.278.3.R741. PMID: 10712296.

41. Cagnacci A, Kräuchi K, Wirz-Justice A, Volpe A. Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans. *J Biol Rhythms.* 1997 Dec;12(6):509-17. doi: 10.1177/074873049701200604. PMID: 9406024.

42. Kräuchi K, Wirz-Justice A. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol.* 1994 Sep;267(3 Pt 2):R819-29. doi: 10.1152/ajpregu.1994.267.3.R819. PMID: 8092328.

43. Krueger JM, Takahashi S. Thermoregulation and sleep. Closely linked but separable. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Mar 15;813:281-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51706.x. PMID: 9100894.

44. Kennaway DJ. Melatonin research in mice: a review. *Chronobiol Int.* 2019 Sep;36(9):1167-1183. doi: 10.1080/07420528.2019.1624373. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31198062.

45. López-Canul M, Min SH, Posa L, et al. Melatonin MT1 and MT2 Receptors Exhibit Distinct Effects in the Modulation of Body Temperature across the Light/Dark Cycle. *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2452. Published 2019 May 17. doi:10.3390/ijms20102452

46. Horne JA, Coyne I. Seasonal changes in the circadian variation of oral temperature during wakefulness. *Experientia.* 1975 Nov 15;31(11):1296-8. doi: 10.1007/BF01945789. PMID: 1204779.

- 47.** Honma K, Honma S, Kohsaka M, Fukuda N. Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am J Physiol.* 1992 May;262(5 Pt 2):R885-91. doi: 10.1152/ajpregu.1992.262.5.R885. PMID: 1590482.
- 48.** Levendosky AA, Josep-Vanderpool JR, Hardin T, Sorek E, Rosenthal NE. Core body temperature in patients with seasonal affective disorder and normal controls in summer and winter. *Biol Psychiatry.* 1991 Mar 15;29(6):524-34. doi: 10.1016/0006-3223(91)90089-5. PMID: 2054429.
- 49.** Touitou Y, Reinberg A, Bogdan A, Auzéby A, Beck H, Touitou C. Age-related changes in both circadian and seasonal rhythms of rectal temperature with special reference to senile dementia of Alzheimer type. *Gerontology.* 1986;32(2):110-8. doi: 10.1159/000212774. PMID: 3710170.
- 50.** Coyne MD, Kesick CM, Doherty TJ, Kolka MA, Stephenson LA. Circadian rhythm changes in core temperature over the menstrual cycle: method for noninvasive monitoring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000 Oct;279(4):R1316-20. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.4.R1316. PMID: 11003999.
- 51.** de Mouzon J, Testart J, Lefevre B, Pouly JL, Frydman R. Time relationships between basal body temperature and ovulation or plasma progestins. *Fertil Steril.* 1984 Feb;41(2):254-9. doi: 10.1016/s0015-0282(16)47600-4. PMID: 6421622.
- 52.** Cagnacci A, Arangino S, Tuveri F, Paoletti AM, Volpe A. Regulation of the 24h body temperature rhythm of women in luteal phase: role of gonadal steroids and prostaglandins. *Chronobiol Int.* 2002 Jul;19(4):721-30. doi: 10.1081/cbi-120005394. PMID: 12182499.
- 53.** Charkoudian N, Stachenfeld N. Sex hormone effects on autonomic mechanisms of thermoregulation in humans. *Auton Neurosci.* 2016 Apr;196:75-80. doi: 10.1016/j.autneu.2015.11.004. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26674572.
- 54.** Karnezi G, Tzintzimis E, Rafailidis V, Kostakis C, Savvas I, Ververidis H. Body Temperature Fluctuation After Ovariohysterectomy in Dogs in Luteal Phase, Inactive Phase and Pyometra: A Clinical Study of 77 Cases. *Top Companion Anim Med.* 2020 Aug;40:100440. doi: 10.1016/j.tcam.2020.100440. Epub 2020 May 15. PMID: 32690285.

- 55.** Kronenberg F, Downey JA. Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes: a review. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987 Jun;65(6):1312-24. doi: 10.1139/y87-208. PMID: 3304594.
- 56.** Tataryn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum DR, Judd HL. Postmenopausal hot flushes: a disorder of thermoregulation. *Maturitas.* 1980 Jul;2(2):101-7. doi: 10.1016/0378-5122(80)90043-2. PMID: 7207212.
- 57.** Nuesslein B, Schmidt I. Development of circadian cycle of core temperature in juvenile rats. *Am J Physiol.* 1990 Aug;259(2 Pt 2):R270-6. doi: 10.1152/ajpregu.1990.259.2.R270. PMID: 2386237.
- 58.** ADAMSON SK Jr, TOWELL ME. THERMAL HOMEOSTASIS IN THE FETUS AND NEWBORN. *Anesthesiology.* 1965 Jul-Aug;26:531-48. doi: 10.1097/00000542-196507000-00017. PMID: 14313463.
- 59.** Hammarlund K, Nilsson GE, Oberg PA, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants. V. Evaporation from the skin and heat exchange during the first hours of life. *Acta Paediatr Scand.* 1980 May;69(3):385-92. doi: 10.1111/j.1651-2227.1980.tb07097.x. PMID: 7376866.
- 60.** Hammarlund K, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants. IV. Small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand.* 1980 May;69(3):377-83. doi: 10.1111/j.1651-2227.1980.tb07096.x. PMID: 7376865.
- 61.** Aylott M. The neonatal energy triangle. Part2: Thermoregulatory and respiratory adaption. *Paediatr Nurs.* 2006 Sep;18(7):38-42. doi: 10.7748/paed.18.7.38.s28. PMID: 16986757.
- 62.** Galligan M. Proposed guidelines for skin-to-skin treatment of neonatal hypothermia. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2006 Sep-Oct;31(5):298-304; quiz 305-6. doi: 10.1097/00005721-200609000-00007. PMID: 17013069.
- 63.** Weinert D. Age-dependent changes of the circadian system. *Chronobiol Int.* 2000 May;17(3):261-83. doi: 10.1081/cbi-100101048. PMID: 10841207.

- 64.** Inoue Y, Kuwahara T, Araki T. Maturation- and aging-related changes in heat loss effector function. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2004 Nov;23(6):289-94. doi: 10.2114/jpa.23.289. PMID: 15599077.
- 65.** Dufour A, Candas V. Ageing and thermal responses during passive heat exposure: sweating and sensory aspects. *Eur J Appl Physiol.* 2007 May;100(1):19-26. doi: 10.1007/s00421-007-0396-9. Epub 2007 Jan 23. PMID: 17242944.
- 66.** Primrose WR, Smith LRN. Oral and environmental temperature in a Scottish urban geriatric population. *Journal of clinical experimental gerontology.* 1982;4:151–65
- 67.** Davy KP, Seals DR. Total blood volume in healthy young and older men. *J Appl Physiol (1985).* 1994 May;76(5):2059-62. doi: 10.1152/jappl.1994.76.5.2059. PMID: 8063668.
- 68.** Lakatta EG. Changes in cardiovascular function with aging. *Eur Heart J.* 1990 May;11 Suppl C:22-9. doi: 10.1093/eurheartj/11.suppl_c.22. PMID: 2188839.
- 69.** Nora S Matthews. *Veterinary Clinics: Equine Practice* Vol. 18.Issue 3. p403–409. Published in issue: December 2002.
- 70.** Ho CW, Beard JL, Farrell PA, Minson CT, Kenney WL. Age, fitness, and regional blood flow during exercise in the heat. *J Appl Physiol (1985).* 1997 Apr;82(4):1126-35. doi: 10.1152/jappl.1997.82.4.1126. PMID: 9104849.
- 71.** Minson CT, Wladkowski SL, Cardell AF, Pawelczyk JA, Kenney WL. Age alters the cardiovascular response to direct passive heating. *J Appl Physiol (1985).* 1998 Apr;84(4):1323-32. doi: 10.1152/jappl.1998.84.4.1323. PMID: 9516200.
- 72.** Finley FR, Cody KA, Finizie RV. Locomotion patterns in elderly women. *Arch Phys Med Rehabil.* 1969 Mar;50(3):140-6. PMID: 5774009.
- 73.** Hageman PA, Blanke DJ. Comparison of gait of young women and elderly women. *Phys Ther.* 1986 Sep;66(9):1382-7. doi: 10.1093/ptj/66.9.1382. PMID: 3749270.

- 74.** Larish DD, Martin PE, Mungiole M. Characteristic patterns of gait in the healthy old. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;515:18-32. doi: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb32960.x. PMID: 3364884.
- 75.** Hauser MD, Tyrrell G. Old age and its behavioral manifestations: a study on two species of macaque. *Folia Primatol (Basel).* 1984;43(1):24-35. doi: 10.1159/000156168. PMID: 6500409.
- 76.** Gagge AP, Stolwijk JA, Saltin B. Comfort and thermal sensations and associated physiological responses during exercise at various ambient temperatures. *Environ Res.* 1969 Apr;2(3):209-29. doi: 10.1016/0013-9351(69)90037-1. PMID: 5788908.
- 77.** Waldock KAM, Hayes M, Watt PW, Maxwell NS. Physiological and perceptual responses in the elderly to simulated daily living activities in UK summer climatic conditions. *Public Health.* 2018 Aug;161:163-170. doi: 10.1016/j.puhe.2018.04.012. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29914698.
- 78.** Atkinson G, Coldwells A, Reilly T, Waterhouse J. A comparison of circadian rhythms in work performance between physically active and inactive subjects. *Ergonomics.* 1993 Jan-Mar;36(1-3):273-81. doi: 10.1080/00140139308967882. PMID: 8440222.
- 79.** Mauvieux B, Gouthière L, Sesboüe B, Davenne D. Etudes comparées des rythmes circadiens et reflet actimétrique du sommeil de sportifs et de sédentaires en poste régulier de nuit [A study comparing circadian rhythm and sleep quality of athletes and sedentary subjects engaged in night work]. *Can J Appl Physiol.* 2003 Dec;28(6):831-87. French. doi: 10.1139/h03-062. PMID: 14992125.
- 80.** Stevens ED: The evolution of endothermy. *J Theor Biol* 1973, 38:597-611
- 81.** Abreu-Vieira G, Xiao C, Gavrilova O, Reitman ML. Integration of body temperature into the analysis of energy expenditure in the mouse. *Mol Metab.* 2015 Mar 10;4(6):461-70. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.001. PMID: 26042200; PMCID: PMC4443293.
- 82.** Baker MA, Doris PA. Effect of dehydration on hypothalamic control of evaporation in the cat. *J Physiol.* 1982 Jan;322:457-68. doi: 10.1113/jphysiol.1982.sp014049. PMID: 7069627; PMCID: PMC1249682.

- 83.** McKinley MJ, Yao ST, Uschakov A, McAllen RM, Rundgren M, Martelli D. The median preoptic nucleus: front and centre for the regulation of body fluid, sodium, temperature, sleep and cardiovascular homeostasis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015 May;214(1):8-32. doi: 10.1111/apha.12487. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25753944.
- 84.** Romanov RA, Zeisel A, Bakker J, Girach F, Hellysaz A, Tomer R, Alpár A, Mulder J, Clotman F, Keimpema E, Hsueh B, Crow AK, Martens H, Schwindling C, Calvigioni D, Bains JS, Máté Z, Szabó G, Yanagawa Y, Zhang MD, Rendeiro A, Farlik M, Uhlén M, Wulff P, Bock C, Broberger C, Deisseroth K, Hökfelt T, Linnarsson S, Horvath TL, Harkany T. Molecular interrogation of hypothalamic organization reveals distinct dopamine neuronal subtypes. *Nat Neurosci*. 2017 Feb;20(2):176-188. doi: 10.1038/nn.4462. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27991900.
- 85.** Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology*. 2000 Feb;92(2):578-96. doi: 10.1097/00000542-200002000-00042. PMID: 10691247.
- 86.** Yeniay O, Tekgul ZT, Okur O, Koroglu N. Unexpectedly prolonged fasting and its consequences on elderly patients undergoing spinal anesthetics. A prospective observational study1. *Acta Cir Bras*. 2019;34(3):e201900309. Published 2019 Mar 18. doi:10.1590/s0102-865020190030000009
- 87.** Chatamra K, Daniel PM, Lam DK. The effects of fasting on core temperature, blood glucose and body and organ weights in rats. *Q J Exp Physiol*. 1984 Jul;69(3):541-5. doi: 10.1113/expphysiol.1984.sp002840. PMID: 6473694.
- 88.** Matsukawa, T, Kurz, A, Sessler, DI Propofol linearly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1995; 82: 1169–1180.
- 89.** Xiong, J, Kurz, A, Sessler, DI Isoflurane produces marked and nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology* 1996; 85: 240–245.
- 90.** Talke P, Tayefeh F, Sessler DI, Jeffrey R, Noursalehi M, Richardson C. Dexmedetomidine does not alter the sweating threshold, but comparably and linearly decreases the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1997 Oct;87(4):835-41. doi: 10.1097/00000542-199710000-00017. PMID: 9357885.

- 91.** Annadata R, Sessler DI, Tayefeh F, Kurz A, Dechert M. Desflurane slightly increases the sweating threshold but produces marked, nonlinear decreases in the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995 Dec;83(6):1205-11. doi: 10.1097/00000542-199512000-00011. PMID: 8533913.
- 92.** Kurz A, Go JC, Sessler DI, Kaer K, Larson MD, Bjorksten AR. Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology*. 1995 Aug;83(2):293-9. doi: 10.1097/00000542-199508000-00009. PMID: 7631951.
- 93.** Kurz, A. (2001). Effects of anaesthesia on thermoregulation. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 12(2), 72-78.
- 94.** Sessler DI, Olofsson CI, Rubinstein EH, Beebe JJ. The thermoregulatory threshold in humans during halothane anesthesia. *Anesthesiology*. 1988 Jun;68(6):836-42. doi: 10.1097/00000542-198806000-00002. PMID: 3377230.
- 95.** Washington DE, Sessler DI, McGuire J, Hynson J, Schroeder M, Moayeri A. Painful stimulation minimally increases the thermoregulatory threshold for vasoconstriction during enflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1992 Aug;77(2):286-90. doi: 10.1097/00000542-199208000-00011. PMID: 1642348.
- 96.** MELLINGER TJ. Muscle relaxants and cooling rate in hypothermic anesthesia. *Ann Surg*. 1960;152(6):1078-1082. doi:10.1097/00000658-196012000-00021
- 97.** Toyota K, Sakura S, Saito Y, Ozasa H, Uchida H. The effect of pre-operative administration of midazolam on the development of intra-operative hypothermia. *Anaesthesia*. 2004 Feb;59(2):116-21. doi: 10.1111/j.1365-2044.2004.03601.x. PMID: 14725512.
- 98.** Matsukawa T, Hanagata K, Ozaki M, et al. I.m. midazolam as premedication produces a concentration-dependent decrease in core temperature in male volunteers. *Br J Anaesth* 1997;78:396–9. doi:10.1093/bja/78.4.396

- 99.** Toyota K, Sakura S, Saito Y, Shido A, Matsukawa T. IM droperidol as premedication attenuates intraoperative hypothermia. *Can J Anaesth.* 2001 Oct;48(9):854-8. doi: 10.1007/BF03017349. PMID: 11606340.
- 100.** De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesthesiology.* 2002 Feb;96(2):467-84. doi: 10.1097/00000542-200202000-00036. PMID: 11818783.
- 101.** Brownridge P. Shivering related to epidural blockade with bupivacaine in labour, and the influence of epidural pethidine. *Anaesth Intensive Care.* 1986 Nov;14(4):412-7. doi: 10.1177/0310057X8601400414. PMID: 3551675.
- 102.** Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Green SA, Robertson SA, John W, Sons: Veterinary anesthesia and analgesia : the fifth edition of Lumb and Jones. In: 11. Opioids. edn. Ames: Wiley Blackwell; 2015: 11-22. Annexes
- 103.** Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, Cheng C. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology.* 1995 Mar;82(3):662-73. doi: 10.1097/00000542-199503000-00008. PMID: 7879935.
- 104.** Sessler D.I. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet.* 2016;387:2655–2664. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00981-2
- 105.** Kirkbride, D. A., & Buggy, D. J. (2003). Thermoregulation and mild perioperative hypothermia. *BJA CEPD Reviews*, 3(1), 24-28.
- 106.** Joris J, Ozaki M, Sessler DI, Hardy AF, Lamy M, McGuire J, Blanchard D, Schroeder M, Moayeri A. Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia. *Anesthesiology.* 1994 Feb;80(2):268-77. doi: 10.1097/00000542-199402000-00006. PMID: 8311309.
- 107.** Matsukawa T, Sessler DI, Christensen R, Ozaki M, Schroeder M: Heat flow and distribution during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83:961–7
- 108.** Frank SM, El-Rahmany HK, Cattaneo CG, Barnes RA. Predictors of hypothermia during spinal anesthesia. *Anesthesiology.* 2000 May;92(5):1330-4. doi: 10.1097/00000542-200005000-00022. PMID: 10781278.

- 109.** Kim JS, Ikeda T, Sessler DI, Turakhia M, Jeffrey R. Epidural anesthesia reduces the gain and maximum intensity of shivering. *Anesthesiology*. 1998 Apr;88(4):851-7. doi: 10.1097/00000542-199804000-00002. PMID: 9579491.
- 110.** Sessler DI, Ponte J. Shivering during epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1990 May;72(5):816-21. doi: 10.1097/00000542-199005000-00008. PMID: 2339797.
- 111.** Arkiliç CF, Akça O, Taguchi A, Sessler DI, Kurz A. Temperature monitoring and management during neuraxial anesthesia: an observational study. *Anesth Analg*. 2000 Sep;91(3):662-6. doi: 10.1097/00000539-200009000-00031. PMID: 10960396.
- 112.** Redondo JI, Rubio M, Soler G, Serra I, Soler C, Gómez-Villamandos RJ. Normal values and incidence of cardiorespiratory complications in dogs during general anaesthesia. A review of 1281 cases. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2007 Nov;54(9):470-7. doi: 10.1111/j.1439-0442.2007.00987.x. PMID: 17931219.
- 113.** Redondo JI, Suesta P, Serra I, Soler C, Soler G, Gil L, Gómez-Villamandos RJ. Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in dogs. *Vet Rec*. 2012 Oct 13;171(15):374. doi: 10.1136/vr.100476. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22922707.
- 114.** Redondo JI, Suesta P, Gil L, Soler G, Serra I, Soler C. Retrospective study of the prevalence of postanesthetic hypothermia in cats. *Vet Rec*. 2012 Feb 25;170(8):206. doi: 10.1136/vr.100184. Epub 2011 Nov 27. PMID: 22124024.
- 115.** Rose N, Kwong GP, Pang DS. A clinical audit cycle of post-operative hypothermia in dogs. *J Small Anim Pract*. 2016 Sep;57(9):447-52. doi: 10.1111/jsap.12547. PMID: 27593195.
- 116.** Riley C, Andrzejowski J. Inadvertent perioperative hypothermia. *BJA Educ*. 2018 Aug;18(8):227-233. doi: 10.1016/j.bjae.2018.05.003. Epub 2018 Jun 28. PMID: 33456837; PMCID: PMC7807998.
- 117.** Macario A, Dexter F. What are the most important risk factors for a patient's developing intraoperative hypothermia? *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):215-20, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200201000-00042. PMID: 11772832.

- 118.** Rodriguez-Diaz JM, Hayes GM, Boesch J, Martin-Flores M, Sumner JP, Hayashi K, Ma E, Todhunter RJ. Decreased incidence of perioperative inadvertent hypothermia and faster anesthesia recovery with increased environmental temperature: A nonrandomized controlled study. *Vet Surg.* 2020 Feb;49(2):256-264. doi: 10.1111/vsu.13328. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31617950.
- 119.** Torossian A. Thermal management during anaesthesia and thermoregulation standards for the prevention of inadvertent perioperative hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008 Dec;22(4):659-68. doi: 10.1016/j.bpa.2008.07.006. PMID: 19137809.
- 120.** Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J.* 2006 May;83(5):1090-104, 1107-13. doi: 10.1016/s0001-2092(06)60120-8. PMID: 16722286.
- 121.** Kurz A. Thermal care in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008 Mar;22(1):39-62. doi: 10.1016/j.bpa.2007.10.004. PMID: 18494388.
- 122.** van den Broek MP, Groenendaal F, Egberts AC, Rademaker CM. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of preclinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet.* 2010 May;49(5):277-94. doi: 10.2165/11319360-000000000-00000. PMID: 20384391.
- 123.** Lu JX, Tupper C, Murray J. Biochemistry, Dissolution and Solubility. [Updated 2021 Sep 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431100/>
- 124.** Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology.* 2001 Aug;95(2):531-43. doi: 10.1097/00000542-200108000-00040. PMID: 11506130.
- 125.** Eger EI II, Johnson BH: MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. *Anesth Analg* 1987; 66: 974–6
- 126.** Vitez TS, White PF, Eger EI 2nd. Effects of hypothermia on halothane MAC and isoflurane MAC in the rat. *Anesthesiology.* 1974 Jul;41(1):80-1. doi: 10.1097/00000542-197407000-00020. PMID: 4151813.

- 127.** Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg.* 1995 May;80(5):1007-14. doi: 10.1097/00000539-199505000-00027. PMID: 7726398.
- 128.** Fukuoka N, Aibiki M, Tsukamoto T, Seki K, Morita S. Biphasic concentration change during continuous midazolam administration in brain-injured patients undergoing therapeutic moderate hypothermia. *Resuscitation.* 2004 Feb;60(2):225-30. doi: 10.1016/j.resuscitation.2003.09.017. PMID: 15036742.
- 129.** Bansinath M, Turndorf H, Puig MM. Influence of hypo and hyperthermia on disposition of morphine. *J Clin Pharmacol.* 1988 Sep;28(9):860-4. doi: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb03229.x. PMID: 3230153.
- 130.** Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2008 Apr;121(4):e844-9. doi: 10.1542/peds.2007-1987. PMID: 18381513.
- 131.** Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology.* 2008 Jan;108(1):71-7. doi: 10.1097/01.anes.0000296719.73450.52. PMID: 18156884.
- 132.** Valeri C.R., Khabbaz K., Khuri S.F., Marquardt C., Ragno G., Feingold H., Gray A.D., Axford T. Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992;104:108–116. doi: 10.1016/S0022-5223(19)34842-1.
- 133.** Heinius G, Hahn RG, Sondén A. Hypothermia increases rebleeding during uncontrolled hemorrhage in the rat. *Shock.* 2011 Jul;36(1):60-6. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182116143. PMID: 21283057.
- 134.** Carli F., Emery P.W., Freemantle C.A. Effect of perioperative normothermia on postoperative protein metabolism in elderly patients undergoing hip arthroplasty. *Br. J. Anaesth.* 1989;63:276–282. doi: 10.1093/bja/63.3.276.

- 135.** Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma*. 1998 May;44(5):846-54. doi: 10.1097/00005373-199805000-00017. PMID: 9603087.
- 136.** Frank S.M., Fleisher L.A., Breslow M.J., Higgins M.S., Olson K.F., Kelly S., Beattie C. Perioperative Maintenance of Normothermia Reduces the Incidence of Morbid Cardiac Events. *JAMA*. 1997;277:1127–1134. doi: 10.1001/jama.1997.03540380041029.
- 137.** Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, Fleisher LA, Gorman RB, Sitzmann JV, Raff H, Beattie C. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 1995 Jan;82(1):83-93. doi: 10.1097/00000542-199501000-00012. PMID: 7832339.
- 138.** Frank SM, Raja SN, Bulcao C, Goldstein DS. Age-related thermoregulatory differences during core cooling in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000 Jul;279(1):R349-54. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.1.R349. PMID: 10896899.
- 139.** Aslam AF, Aslam AK, Vasavada BC, Khan IA. Hypothermia: evaluation, electrocardiographic manifestations, and management. *Am J Med*. 2006 Apr;119(4):297-301. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.062. PMID: 16564768.
- 140.** Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJM*. 2002 Dec;95(12):775-85. doi: 10.1093/qjmed/95.12.775. PMID: 12454320.
- 141.** van der Linde HJ, Van Deuren B, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ. The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: a previously ignored phenomenon, with a method for correction. *Br J Pharmacol*. 2008;154(7):1474-1481. doi:10.1038/bjp.2008.265
- 142.** Campbell S, Day T. Spontaneous resolution of hypothermia induced atrial fibrillation in a dog. *J Vet Emerg Crit Care* 2004; 14(4):293–298.
- 143.** Zenoble R, Hill B. Hypothermia and associated cardiac arrhythmias in 2 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1979; 175(8):840–842

- 144.** Thomason JD, Fallaw TL, Calvert CA. ECG of the month. Pacemaker implantation for sick sinus syndrome. *J Am Vet Med Assoc.* 2008 Nov 1;233(9):1406-8. doi: 10.2460/javma.233.9.1406. PMID: 18980489.
- 145.** Pereira NJ, Glaus T, Matos JN. ECG of the Month. Isorhythmic atrioventricular dissociation during hypothermia. *J Am Vet Med Assoc.* 2014 Jun 15;244(12):1384-6. doi: 10.2460/javma.244.12.1384. PMID: 24871059.
- 146.** Okada M. The cardiac rhythm in accidental hypothermia. *J Electrocardiol.* 1984 Apr;17(2):123-8. doi: 10.1016/s0022-0736(84)81085-7. PMID: 6736834.
- 147.** Wingfield WE. Accidental Hypothermia. In: Wingfield W, Raffe M. eds. *Veterinary ICU Book.* Jackson Hole: Teton New Media; 2002, pp. 1116–1129; Mallet M. Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJM* 2002; 95(12):775–785.
- 148.** Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Green SA, Robertson SA, John W, Sons: *Veterinary anesthesia and analgesia : the fifth edition of Lumb and Jones.* In: 8. Anticholinergics. edn. Ames: Wiley Blackwell; 2015: 11-22. Annexes
- 149.** Oncken A, Kirby R, Rudloff E. Hypothermia in critically ill dogs and cats. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2001; 23(6):506–520.
- 150.** Sheffield CW, Sessler DI, Hopf HW, Schroeder M, Moayeri A, Hunt TK, West JM. Centrally and locally mediated thermoregulatory responses alter subcutaneous oxygen tension. *Wound Repair Regen.* 1996 Jul-Sep;4(3):339-45. doi: 10.1046/j.1524-475X.1996.40310.x. PMID: 17177730.
- 151.** Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI; Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):161-7. doi: 10.1056/NEJM200001203420303. PMID: 10639541.
- 152.** Carli F, Emery PW, Freemantle CA. Effect of peroperative normothermia on postoperative protein metabolism in elderly patients undergoing hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* 1989 Sep;63(3):276-82. doi: 10.1093/bja/63.3.276. PMID: 2803885.

- 153.** Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med.* 1996 May 9;334 (19):1209-15. doi: 10.1056/NEJM199605093341901. PMID: 8606715.
- 154.** Munn MB, Rouse DJ, Owen J. Intraoperative hypothermia and post-cesarean wound infection. *Obstet Gynecol.* 1998 Apr;91(4):582-4. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00009-x. PMID: 9540945.
- 155.** Beal MW, Brown DC, Shofer FS. The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. *Vet Surg.* 2000 Mar-Apr;29(2):123-7. doi: 10.1111/j.1532-950x.2000.00123.x. PMID: 10730705.
- 156.** Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Kikuchi A, Suzuki A, Takahashi S, Muraoka M, Matsuki A. Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 1998 Nov;89(5):1125-32. doi: 10.1097/00000542-199811000-00012. PMID: 9822000.
- 157.** Ciepichał J, Kübler A. Effect of general and regional anesthesia on some neutrophil functions. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1998;46(3):183-92. PMID: 9704151
- 158.** Hall JE. Body temperature regulation and fever. In: Hall JE, editor. *Guyton and Hall text book of medical physiology.* 12th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 867–77.
- 159.** Bay J, Nunn JF, Prys-Roberts C: Factors influencing arterial PO₂ during recovery from anaesthesia. *Br J Anaesth* 17:398-407, 1968.
- 160.** Alfonsi P. Postanaesthetic shivering: epidemiology, pathophysiology, and approaches to prevention and management. *Drugs.* 2001;61(15):2193-205. doi: 10.2165/00003495-200161150-00004. PMID: 11772130.
- 161.** Alfonsi P. Postanaesthetic shivering. Epidemiology, pathophysiology and approaches to prevention and management. *Minerva Anesthesiol* 2003;69:438–41.

- 162.** Benson EE, McMillan DE, Ong B. The effects of active warming on patient temperature and pain after total knee arthroplasty. *Am J Nurs.* 2012 May;112(5):26-33; quiz 34, 42. doi: 10.1097/01.NAJ.0000414315.41460.bf. PMID: 22546733.
- 163.** Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Bekar A, Lenhardt R, Huemer G, Lackner F. Postoperative hemodynamic and thermoregulatory consequences of intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth.* 1995 Aug;7(5):359-66. doi: 10.1016/0952-8180(95)00028-g. PMID: 7576669.
- 164.** Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lackner F. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology.* 1997 Dec;87(6):1318-23. doi: 10.1097/00000542-199712000-00009. PMID: 9416715.
- 165.** Schuster CJ, Pang DSJ. Forced-air pre-warming prevents peri-anaesthetic hypothermia and shortens recovery in adult rats. *Lab Anim.* 2018 Apr;52(2):142-151. doi: 10.1177/0023677217712539. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28599579.
- 166.** Caro AC, Hankenson FC, Marx JO. Comparison of thermoregulatory devices used during anesthesia of C57BL/6 mice and correlations between body temperature and physiologic parameters. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2013;52(5):577-583.
- 167.** Pottie RG, Dart CM, Perkins NR, Hodgson DR. Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. *Aust Vet J.* 2007 Apr;85(4):158-62. doi: 10.1111/j.1751-0813.2007.00128.x. PMID: 17397389.
- 168.** Voulgaris DA, Hofmeister EH. Multivariate analysis of factors associated with post-anesthetic times to standing in isoflurane-anesthetized horses: 381 cases. *Vet Anaesth Analg.* (2009) 36:414–20. 10.1111/j.1467-2995.2009.00472.
- 169.** Bornkamp JL, Robertson S, Isaza NM, Harrison K, DiGangi BA, Pablo L. Effects of anesthetic induction with a benzodiazepine plus ketamine hydrochloride or propofol on hypothermia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Am J Vet Res.* 2016 Apr;77(4):351-7. doi: 10.2460/ajvr.77.4.351. PMID: 27027833.

- 169.** Mayerhofer I, Scherzer S, Gabler C, van den Hoven R. Hypothermia in horses induced by general anaesthesia and limiting measures. *Equine Vet Educ.* (2005) 17:53–6. doi: 10.1111/j.2042-3292.2005.tb00336.x
- 170.** Tomasic M. Temporal changes in core body temperature in anesthetized adult horses. *American Journal of Veterinary Research.* 1999 May;60(5):556-562. PMID: 10328424.
- 171.** Sessler DI, Schroeder M, Merrifield B, Matsukawa T, Cheng C. Optimal duration and temperature of prewarming. *Anesthesiology.* 1995 Mar;82(3):674-81. doi: 10.1097/0000542-199503000-00009. PMID: 7879936.
- 172.** Horn EP, Bein B, Böhm R, Steinfath M, Sahili N, Höcker J. The effect of short time periods of pre-operative warming in the prevention of peri-operative hypothermia. *Anaesthesia.* 2012 Jun; 67(6):612-7. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07073.x. Epub 2012 Feb 29. PMID: 22376088.
- 173.** Just B, Trévien V, Delva E, Lienhart A. Prevention of intraoperative hypothermia by preoperative skin-surface warming. *Anesthesiology.* 1993 Aug;79(2):214-8. doi: 10.1097/0000542-199308000-00004. PMID: 8251019.
- 174.** Camus Y, Delva E, Sessler DI, Lienhart A. Pre-induction skin-surface warming minimizes intraoperative core hypothermia. *J Clin Anesth.* 1995 Aug;7(5):384-8. doi: 10.1016/0952-8180(95)00051-i. PMID: 7576673.
- 175.** Glosten B, Hynson J, Sessler DI, McGuire J. Preanesthetic skin-surface warming reduces redistribution hypothermia caused by epidural block. *Anesth Analg.* 1993 Sep;77(3):488-93. doi: 10.1213/0000539-199309000-00012. PMID: 8368549.
- 176.** Horn EP, Schroeder F, Gottschalk A, Sessler DI, Hiltmeyer N, Standl T, Schulte am Esch J. Active warming during cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2002 Feb;94(2):409-14, table of contents. doi: 10.1097/0000539-200202000-00034. PMID: 11812709.
- 177.** Rigotti CF, Jolliffe CT, Leece EA. Effect of prewarming on the body temperature of small dogs undergoing inhalation anesthesia. *J Am Vet Med Assoc.* 2015 Oct 1;247(7):765-70. doi: 10.2460/javma.247.7.765. PMID: 26383752.

- 178.** Aarnes TK, Bednarski RM, Lerche P, Hubbell JA. Effect of pre-warming on perioperative hypothermia and anesthetic recovery in small breed dogs undergoing ovariohysterectomy. *Can Vet J.* 2017 Feb;58(2):175-179. PMID: 28216687; PMCID: PMC5234317.
- 179.** Machon RG, Raffe MR, Robinson EP. Warming with a forced air warming blanket minimizes anesthetic-induced hypothermia in cats. *Vet Surg.* 1999 Jul-Aug;28(4):301-10. doi: 10.1053/jvet.1999.0301. PMID: 10424713.
- 180.** Clark-Price SC, Dossin O, Jones KR, Otto AN, Weng HY. Comparison of three different methods to prevent heat loss in healthy dogs undergoing 90 minutes of general anesthesia. *Vet Anaesth Analg.* 2013 May;40(3):280-4. doi: 10.1111/vaa.12010. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23347363.
- 181.** Dent BT, Stevens KA, Clymer JW. Forced-Air Warming Provides Better Control of Body Temperature in Porcine Surgical Patients. *Vet Sci.* 2016 Sep 9;3(3):22. doi: 10.3390/vetsci3030022. PMID: 29056730; PMCID: PMC5606582.
- 182.** Chinnadurai SK, Johnson JG III, Langan JN. Comparison of 3 Methods for Preventing Perianesthetic Hypothermia in Callimicos (*Callimico goeldii*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2017 May 1;56(3):318-321. PMID: 28535867; PMCID: PMC5438926.
- 183.** Cabell LW, Perkowski SZ, Gregor T, Smith GK. The effects of active peripheral skin warming on perioperative hypothermia in dogs. *Vet Surg.* 1997 Mar-Apr;26(2):79-85. doi: 10.1111/j.1532-950x.1997.tb01468.x. PMID: 9068156.
- 184.** Sikoski P, Young RW, Lockard M. Comparison of heating devices for maintaining body temperature in anesthetized laboratory rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2007 May;46(3):61-3. PMID: 17487956.
- 185.** Franklin MA, Rochat MC, Payton ME, Broaddus KD, Bartels KE. Comparison of three intraoperative patient warming systems. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2012 Jan-Feb;48(1):18-24. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5650. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22190601.
- 186.** Tan C, Govendir M, Zaki S, Miyake Y, Packiarajah P, Malik R. Evaluation of four warming procedures to minimise heat loss induced by anaesthesia and surgery in dogs.

Aust Vet J. 2004 Jan-Feb;82(1-2):65-8. doi: 10.1111/j.1751-0813.2004.tb14646.x. PMID: 15088962.

187. Preston D. Ayers, Dean H. Riedesel, "Reducing Perioperative Hypothermia in Anesthetized Patients", Department of Clinical Sciences College of Veterinary Medicine, Iowa, 2010.

188. Taylor DK. Study of two devices used to maintain normothermia in rats and mice during general anesthesia. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2007 Sep;46(5):37-41. PMID: 17877326.

189. Zhang EQ, Knight CG, Pang DS. Heating Pad Performance and Efficacy of 2 Durations of Warming after Isoflurane Anesthesia of Sprague-Dawley Rats (*Rattus norvegicus*). J Am Assoc Lab Anim Sci. 2017 Nov 1;56(6):786-791. PMID: 29256374; PMCID: PMC5710158.

190. Onozawa E, Azakami D, Seki S, Hamamoto Y, Ishioka K. Effect of an Insulation Device in Preventing Hypothermia during Magnetic Resonance Imaging Examinations for Dogs and Cats under General Anesthesia. *Animals (Basel)*. 2021;11(8):2378. Published 2021 Aug 12. doi:10.3390/ani11082378

191. Tümsmeyer J, Bojarski I, Nolte I, Kramer S. Intraoperative use of a reflective blanket (Sirius rescue sheet) for temperature management in dogs less than 10 kg. *J Small Anim Pract*. 2009 Jul;50(7):350-5. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00758.x. PMID: 19575699.

192. Potter J, Murrell J, MacFarlane P. Comparison of two passive warming devices for prevention of perioperative hypothermia in dogs. *J Small Anim Pract*. 2015 Sep;56(9):560-5. doi: 10.1111/jsap.12384. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26200359.

193. Steinbacher R, Mosing M, Eberspächer E, Moens Y. Der Einsatz von Infusionswärmepumpen vermindert perioperative Hypothermie bei Katzen [Perioperative use of fluidwarmers reduces hypothermia in cats]. *Tierärztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2010 Feb 11;38(1):15-22. German. PMID: 22331296.

194. Jourdan G, Didier C, Chotard E, Jacques S, Verwaerde P. Heated intravenous fluids alone fail to prevent hypothermia in cats under general anaesthesia. *J Feline Med Surg*.

2017 Dec;19(12):1249-1253. doi: 10.1177/1098612X16688990. Epub 2017 Jan 25. PMID: 28121211.

195. Brady RBE, Poppell WT. Effect of intravenous fluid warming on core body temperature during elective orthopedic procedures. *Can Vet J.* 2020 Oct;61(10):1080-1084. PMID: 33012824; PMCID: PMC7488375.

196. Nawrocki MA, McLaughlin R, Hendrix PK. The effects of heated and room-temperature abdominal lavage solutions on core body temperature in dogs undergoing celiotomy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2005 Jan-Feb;41(1):61-7. doi: 10.5326/0410061. PMID: 15634868.

197. Raffe MR, Martin FB. Effect of inspired air heat and humidification on anesthetic-induced hypothermia in dogs. *Am J Vet Res.* 1983 Mar;44(3):455-8. PMID: 6838041.

198. Haskins SC, Patz JD. Effect of inspired-air warming and humidification in the prevention of hypothermia during general anesthesia in cats. *Am J Vet Res.* 1980 Oct;41(10):1669-73. PMID: 7224296.

199. Bowling PA, Bencivenga MA, Leyva ME, Grego BE, Cornelius RN, Cornelius EM, Cover CD, Gonzales CA, Fetterer DP, Reiter CP. Effects of a Heated Anesthesia Breathing Circuit on Body Temperature in Anesthetized Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*). *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2021 Nov 1;60(6):675-680. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-21-000058. Epub 2021 Oct 27

200. Jin L, Ge S, Wang H, Gao X, Jin J, Xue Z. Metabolic effects of intraoperative amino acid infusion in mongrel dogs. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):117-25. doi: 10.1159/000341566. PMID: 22948333.

201. Clark-Price SC, Dossin O, Ngwenyama TR, O'Brien MA, McMichael M, Schaeffer DJ. The effect of a pre-anesthetic infusion of amino acids on body temperature, venous blood pH, glucose, creatinine, and lactate of healthy dogs during anesthesia. *Vet Anaesth Analg.* 2015 May;42(3):299-303. doi: 10.1111/vaa.12193. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24984582.

- 202.** Wetz AJ, Perl T, Brandes IF, Harden M, Bauer M, Bräuer A. Unexpectedly high incidence of hypothermia before induction of anesthesia in elective surgical patients. *J Clin Anesth.* 2016 Nov;34:282-9. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.03.065. Epub 2016 May 16. PMID: 27687393.
- 203.** Karalapillai D, Story D, Hart GK, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Postoperative hypothermia and patient outcomes after elective cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2011 Sep;66(9):780-4. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.06784.x. Epub 2011 Jun 21. PMID: 21692761.
- 204.** Sun Z, Honar H, Sessler DI, Dalton JE, Yang D, Panjasawatwong K, Deroee AF, Salmasi V, Saager L, Kurz A. Intraoperative core temperature patterns, transfusion requirement, and hospital duration in patients warmed with forced air. *Anesthesiology.* 2015 Feb;122(2):276-85. doi: 10.1097/ALN.0000000000000551. PMID: 25603202; PMCID: PMC4704686.
- 205.** National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (UK). The Management of Inadvertent Perioperative Hypothermia in Adults [Internet]. London: Royal College of Nursing (UK); 2008 Apr. PMID: 21678626.
- 206.** Monzani R, Barbera G, Restelli U, Galeone C, Petrini F. Protocol Implementation for Normothermia in Surgery Settings in Italy: Budget-Impact Analysis. *Risk Manag Healthc Policy.* 2020 Oct 30;13:2347-2356. doi: 10.2147/RMHP.S267923. PMID: 33154686; PMCID: PMC7608003.
- 207.** Bornkamp JL, Robertson S, Isaza NM, Harrison K, DiGangi BA, Pablo L. Effects of anesthetic induction with a benzodiazepine plus ketamine hydrochloride or propofol on hypothermia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Am J Vet Res.* 2016 Apr;77(4):351-7. doi: 10.2460/ajvr.77.4.351. PMID: 27027833.
- 208.** Luginbuehl I, Bissonnette B, Davis PJ. Thermoregulation: Physiology and perioperative disturbances. In: Motoyama EK, Davis PJ, editors. *Smith's Anesthesia for Infants and Children.* 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. pp. 154–76.

- 209.** Dale HE, Elefson EE, Niemeyer KH. Influence of environmental temperature on recovery of dogs from pentobarbital anesthesia. *Am J Vet Res.* 1968 Jul;29(7):1339-47. PMID: 5660993.
- 210.** Duryea EL, Nelson DB, Wyckoff MH, Grant EN, Tao W, Sadana N, Chalak LF, McIntire DD, Leveno KJ. The impact of ambient operating room temperature on neonatal and maternal hypothermia and associated morbidities: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Apr;214(4):505.e1-505.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.190. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26874298.
- 211.** Leslie K, Sessler DI. Perioperative hypothermia in the high-risk surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003 Dec;17(4):485-98. doi: 10.1016/s1521-6896(03)00049-1. PMID: 14661653.
- 212.** Rodriguez-Diaz JM, Hayes GM, Boesch J, Martin-Flores M, Sumner JP, Hayashi K, Ma E, Todhunter RJ. Decreased incidence of perioperative inadvertent hypothermia and faster anesthesia recovery with increased environmental temperature: A nonrandomized controlled study. *Vet Surg.* 2020 Feb;49(2):256-264. doi: 10.1111/vsu.13328. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31617950.
- 213.** Sari S, Aksoy SM, But A. The incidence of inadvertent perioperative hypothermia in patients undergoing general anesthesia and an examination of risk factors. *Int J Clin Pract.* 2021 Jun;75(6):e14103. doi: 10.1111/ijcp.14103. Epub 2021 Feb 28. PMID: 33616248.
- 214.** de Brito Poveda V, Clark AM, Galvão CM. A systematic review on the effectiveness of prewarming to prevent perioperative hypothermia. *J Clin Nurs.* 2013 Apr;22(7-8):906-18. doi: 10.1111/j.1365-2702.2012.04287.x. Epub 2012 Sep 17. PMID: 22978458.
- 215.** Roberson MC, Dieckmann LS, Rodriguez RE, Austin PN. A review of the evidence for active preoperative warming of adults undergoing general anesthesia. *AANA J.* 2013 Oct;81(5):351-6. Erratum in: *AANA J.* 2013 Dec;81(6):458. PMID: 24354070.
- 216.** HALEY, MS(N), CRNA, Trish et al. Preoperative Interventions for Prevention of Hypothermia. *Anesthesia eJournal, [S.l.]*, v. 5, p. 30-36, oct. 2017. ISSN 2333-2611.

Available at: <https://anesthesiaejournal.com/index.php/aej/article/view/75>>. Date accessed: 10 march. 2022

217. Connelly L, Cramer E, DeMott Q, Piperno J, Coyne B, Winfield C, Swanberg M. The Optimal Time and Method for Surgical Prewarming: A Comprehensive Review of the Literature. *J Perianesth Nurs.* 2017 Jun;32(3):199-209. doi: 10.1016/j.jopan.2015.11.010. Epub 2016 Sep 1. PMID: 28527547.

218. Miller KC, Hughes LE, Long BC, Adams WM, Casa DJ. Validity of Core Temperature Measurements at 3 Rectal Depths During Rest, Exercise, Cold-Water Immersion, and Recovery. *J Athl Train.* 2017 Apr;52(4):332-338. doi: 10.4085/1062-6050-52.2.10. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28207294; PMCID: PMC5402531.

219. Lomax P. Measurement of 'core' temperature in the rat. *Nature.* 1966 May 21;210(5038):854-5. doi: 10.1038/210854a0. PMID: 5958462.

220. Naylor JM, Streeter RM, Torgerson P. Factors affecting rectal temperature measurement using commonly available digital thermometers. *Res Vet Sci.* 2012 Feb;92(1):121-3. doi: 10.1016/j.rvsc.2010.10.027. Epub 2010 Dec 13. PMID: 21147490.

221. Robinson TR, Hussey SB, Hill AE, Heckendorf CC, Stricklin JB, Traub-Dargatz JL. Comparison of temperature readings from a percutaneous thermal sensing microchip with temperature readings from a digital rectal thermometer in equids. *J Am Vet Med Assoc.* 2008 Aug 15;233(4):613-7. doi: 10.2460/javma.233.4.613. PMID: 18710319.

222. Nicolis IN, Beale CN, Bidot WA, Esmail M, Perkins SE. Performance and Consistency of Circulating Warm Water Blankets for Rodents. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2022 Jan 1;61(1):96-100. doi: 10.30802/AALAS-JAALAS-21-000073. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34980293; PMCID: PMC8786375.

223. McCarthy D, Matz B, Wright J, Moore L. Investigation of the HotDog patient warming system: detection of thermal gradients. *J Small Anim Pract.* 2018 May;59(5):298-304. doi: 10.1111/jsap.12816. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29363138.

224. Kehlet H: Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997, 78(5):606-617

225. Delaney CP, Fazio VW, Senagore AJ, Robinson B, Halverson AL, Remzi FH. 'Fast track' postoperative management protocol for patients with high co-morbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery. *Br J Surg.* 2001 Nov;88(11):1533-8. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01905.x. PMID: 11683754.

226. Nimmagadda U, Salem MR, Crystal GJ. Preoxygenation: Physiologic Basis, Benefits, and Potential Risks. *Anesth Analg.* 2017 Feb;124(2):507-517. doi: 10.1213/ANE.0000000000001589. PMID: 28099321.