

SZAKMAI ZÁRÓJELENTÉS**Tartalom**

Az elvégzett kutatómunka összegzése	1
A kutatási program módosulása és a módosulás indoklása	1
Kutatásokban résztvevők szerepe	2
Résztvevő kutatóhelyek	2
Elvégzett kutatómunka részletezése	2
I. 2006 évben végzett kutatások	2
I/1. Krónikusan emelkedett pulmonális vérnyomás hatása a légúti reaktivitásra	3
I/2. Pulmonális kapilláris nyomás hatásának vizsgálata a tüdőperiféria nyitottságának fenntartásában	3
I/3. Hisztamin és muszkarinos receptorok szerepe izomrelaxánsok által kiváltott bronchokonstriktióban	3
II. 2007 évben végzett kutatások:	4
II/1. Pulmonális hemodinamika és légzésmechanika változásainak viszonya pozitív és negatív nyomással végzett felfújási-újrainyítási manőverek alatt	4
II/2. Az endothelin receptorok szerepe a légúti és a pulmonális vaszkuláris tónus szabályozásában	5
II/3. Oszcillációs mechanika mérése szívűtött betegeken	5
III. 2008 évben végzett kutatások:	5
III/1. Kisvérkőri iszkémia-reperfúzió légzésfunkcióra gyakorolt hatásának követése szívűtött betegeken	5
III/2. Prekapilláris pulmonális hipertenzió hatása a tüdő mechanikai állapotára és konstriktor válaszaira	6
III/3. Légúti hiperreaktivitás önkontrollos vizsgálata ovalbumin-szenzitizált patkányokban	6
IV. 2009. évben végzett kutatások	7
IV/1. Szöveti elváltozások akut tüdőkárosodás állatkísérletes modelljében	7
IV/2. Krónikus hipoxia-okozta pulmonális hemodinamikai változások hatásai a légúti és szöveti mechanikára	7
IV/3. Kisvérkőri nyomás és véráramlás változásainak hatása a tüdő válaszképességére	8

AZ ELVÉGZETT KUTATÓMUNKA ÖSSZEGRZÉSE

A pályázat által támogatott 4 éves kutatómunka sikerét jól tükrözi a 11 megjelent vagy közlésre elfogadott angol nyelvű teljes terjedelmű közlemény, melyek a szakma legrangosabb folyóirataiban kerültek közlésre. A cikkek összesített impakt faktora 28,935. A pályázat keretében megjelent továbbá 10 nemzetközi kongresszusi absztrakt, melyeket a témavezető poszter prezentáció vagy előadás formában mutatott be a szakmai közönségnek.

A légutakban és a tüdőszövetben bekövetkező változások szeparált becslésével a pályázat kutatási eredményei hozzájárultak a kardiopulmonális rendszer komplex működésének alaposabb megértéséhez, és a klinikai gyakorlatban gyakorta előforduló keringési eredetű tüdőkonstriktió és légúti hiperreaktivitás okainak feltárásához.

A KUTATÁSI PROGRAM MÓDOSULÁSA ÉS A MÓDOSULÁS INDOKLÁSA

A 2006-ban megkezdett 4 éves időszakban a kutatási tervben vázolt protokollok kivétel nélkül megvalósultak, a mérési anyagokat összefoglaló cikkeinket a tudományág legrangosabb angol nyelvű folyóiratai közölték, vagy közlésre elfogadták. Változást csupán a terv túlteljesítése jelent, mivel a kutatások végrehajtása során felmerülő, és az eredeti tervhez tematikailag szorosan kapcsolódó, de a pályázatban nem tervezett kutatásokat is végeztünk. E mérések elvégzését részben az OTKA pályázat támogatásával kiépített infrastrukturális háttér tette lehetővé, és ezen mérések módszertanukban és eredményeikben is szorosan kapcsolódnak a pályázatba foglalt állatkísérletes modellekhez. Ezért az OTKA támogatás elismerését szükségesnek tartottam feltüntetni a kapcsolódó közleményekben. A kutatási terv megvalósulásának részletei:

- A kutatási terv 3.d.i.-3.d.v. protokollok kisebb, a mérések módszertanát tökéletesítő változásokkal megvalósultak; a mérési anyagokat angol nyelvű folyóiratokban közöltük.
- A benyújtott kísérleti tervben vázolt 3.d.v. protokollban eredetileg tervezetten túl a légzésfunkciós méréseket a betegeken a szívűtöttet követő 6 npra kiterjesztettük. Ez hosszabb követést tett

lehetővé, és erősítette annak a megfigyelésnek az igazolását, hogy az extrakorporális keringés jelenléte hosszabb távú tüdőszöveti károsodással járhat (*részletezve II/3. és III/1. pontokban*).

A tervezett állatkísérletes protokollokhoz kapcsolódva a pályázati tervben eredetileg nem szereplő kutatásaink a következők voltak:

- Kimutattuk a hisztamin és muszkarinos receptorok szerepét az anafilaxiás légúti reakciókban, mely izomrelaxánsok beadását követően alakul ki légúti hiperreaktivitás jelenlétében (ld. I/3).
- Rámutattunk az endothelin receptorok légúti és pulmonális értónust szabályzó szerepében lévő fontos különbségekre (ld. II/2).
- A tervezett posztkapilláris kisvérköri hipertenzió vizsgálatán túl a prekapilláris eredetű kisvérköri magas vérnyomás légúti és szöveti hatásait is tanulmányoztuk (ld. III/2).
- Olyan állatkísérletes modellt fejlesztettünk ki, mely a légúti hiperreaktivitás önkontrollos felmérésén kívül a hörgőmosófolyadék ismételt analízisével longitudinális vizsgálatokat tesz lehetővé patkányokban (ld. III/3 és IV/1).
- Az idegi és hormonális hatások kiküszöbölésével a keringés-légzés kölcsönhatás légúti hiperreaktivitás kialakulásában játszott szerepét kimutattuk izolált patkánytüdőkön is (ld. IV/3).

KUTATÁSOKBAN RÉSZTVEVŐK SZEREPE

A kutatási tervben vázolt feladatokat a résztvevők maradéktalanul elvégezték. Hantos Zoltán professzor elengedhetetlen szakértő segítséget nyújtott a kísérleti összeállítások, berendezések és eszközök tervezésében, kivitelezésében. Babik Barna egyetemi docens szakértelme pedig nélkülözhetetlen volt a humán mérések klinikai háttérének biztosításában. A kutatási tervben szereplő Adamicza Ágnes egyetemi adjunktus 2007. október 1-vel nyugdíjba vonult, így az ő munkájára ez idő óta nem számíhattunk. Döntése váratlan volt, nyugdíjba vonulását a jogszabályok várhatóan kedvezőtlen alakulásával indokolta. Az állatkísérletek előkészítését és a sebészi háttérének biztosítását Tüth-Szüki Valéria tökéletesen pótolta.

Az „egyéb megbízási díj” címén juttatott díjak a kísérleti állatok gondozásáért és a sebészi asszisztenciáért kerültek kifizetésre. A kiszolgáló személyzet létszáma és munkája időnként jelentősebb volt a társkutatóknál (pl. 2009-ben). Ebben az esetben a „Személyi juttatások” rovatban szereplő keretet átcsoportosítottam, és az „Egyéb megbízások” összegét megnöveltem az „Egyéni kutatói megbízási” rováására.

RÉSZTVEVŐ KUTATÓHELYEK

A pályázati anyagban vázoltaknak megfelelően, a kutatási tervbe foglalt protokollok három kutatóintézet együttműködésével folytak. A témavezető a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Informatikai Intézetében a kísérleti összeállítások és protokollok tervezését, a mérési adatok elemzését és értelmezését, illetve a közlemények elkészítését irányította. Az állatkísérletek egyrészt a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Műtéttani Intézetében, a genfi Kísérletes Aneszteziológiai Kutatóintézet laboratóriumában történtek, minden esetben a témavezető személyes irányításával. A svájci laboratóriumban a keringési-légzésmechanikai kölcsönhatásokkal kapcsolatos, nagy műszerigényű mérések zajlottak.

ELVÉGZETT KUTATÓMUNKA RÉSZLETEZÉSE

I. 2006 évben végzett kutatások

A kutatási terv első évére tervezett állatkísérletes kutatások a vállaltaknak megfelelően elkezdődtek. Míg a klinikai kutatások elkezdése a kutatásaink második évére halasztódott, állatkísérletes protokollok tekintetében egy későbbi időszakra tervezett kutatás már ez évben megvalósult (lásd I/2. pont).

I/1. Krónikusan emelkedett pulmonális vérnyomás hatása a légúti reaktivitásra

A benyújtott munkatervnek megfelelően a kutatásaink első évét annak vizsgálatával kezdtük, hogy a bal kamrai szívelégtelenség hatására a krónikusan emelkedett pulmonális vérnyomás hogyan befolyásolja a légutak és tüdőparenchyma mechanikai kapcsolatát.

A kísérleti eljárás során a patkányokat elaltattuk, és mesterségesen lélegeztettük. A légzőrendszer bemenő impedanciáját (Zrs) meghatároztuk kontroll állapotban, valamint 20 és 30 mg/kg dózisú iv serotonin provokációt követően. Iszkémiát hoztunk létre bal a kamrai elülső leszálló artéria elzárásával állatok MI csoportján, eredményeinket áloperált kontroll patkányokon kapottakkal hasonlítottunk össze. Négy héttel később az állatokat újra elaltatjuk, Zrs alapértékeit és azonos dózisú serotoninra adott válaszait ismét felmértük. A bal pitvari nyomást (Pla) megmértük. A kísérlet végén a tüdőt kimetszettük, és szövettani vizsgálatokat végeztünk különös tekintettel a monoklonális alfa simaizom aktin meghatározására (α smooth muscle actin, α -SMA).

Eredményeink a légúti hiperreaktivitás kialakulását erősítik meg miokardiális iszkémia jelenlétében. Ezért felelős mechanizmusok feltárása rámutatott az allergiás eredetű asztmában is fontos szerepet játszó α -SMA sejtek proliferációjának fontos szerepére posztkapilláris pulmonális hipertenzióban. Következésképp, eredményeink az **allergiás eredetű asztma** és a **keringési eredetű un. „kardiális asztma” közös mechanizmusára utalnak**, melynek előremutató következményei lehetnek az utóbbi kórkép hatékonyabb terápiájának kifejlesztésére.

A mérési anyagot bemutató kéziratot a *Respiratory Physiology & Neurobiology* (IF: 2,200) folyóirat közölte 2007-ben.

I/2. Pulmonális kapilláris nyomás hatásának vizsgálata a tüdőperiféria nyitottságának fenntartásában

A következő kísérletben azt vizsgáltuk, hogy a pulmonális kapilláris keringés-stabilizáló hatása hogyan befolyásolja a mesterséges lélegeztetés hatékonyságát.

Kísérleteinkben normál patkányokból nyert szív-tüdő preparátumokon a véráramlást konstans szinten tartottuk a teljes mérési protokoll alatt. A protokoll kezdetén a lélegeztetés normál ventilációs paraméterek beállításával történt 2,5 H₂Ocm PEEP fenntartásával. A tüdő bemenő impedanciáját (ZL) kényszerített oszcilláció módszerével határoztuk meg. ZL értékeit, valamint a tüdő nyomás-térfogat görbét a transzpulmonális nyomás 2,5-30 H₂Ocm közti lassú emelése majd csökkentése során rögzítettük, 10 percig tartó mesterséges lélegeztetést előtt majd azt követően a pulmonális kapilláris nyomás (Pc) 0, 5 és 15 Hgmm értéke fenntartása mellett. A PEEP értékét ezt követően 0,5 H₂Ocm-ra csökkentjük, és a ZL és P-V görbe méréseket újabb 10 percnyi lélegeztetés elején és végén megismételtük.

Eredményeink a pulmonális hemodinamika fiziológiás tartományban történő fenntartásának fontosságára mutattak rá, **hangsúlyozva a pulmonális kapilláris nyomás fontosságát az optimális légzésfunkció fenntartásában** mesterséges lélegeztetés során. A lélegeztetési stratégia és a pulmonális hemodinamika összehangolása különösen fontos lehet a kisvérkör hipoperfúziójával együttjáró kórképekben (hipovolémia, embólia).

Az eredményeinket összegző cikkünket ugyancsak a *Respiratory Physiology & Neurobiology* (IF: 2,200) folyóirat közölte 2007-ben.

I/3. Hisztamin és muszkarinos receptorok szerepe izomrelaxánsok által kiváltott bronchokonstriktióban

Ezen kísérleteink a tervezett kutatások során felmerülő előre nem látható kérdések és háttérmechanizmusok feltárására irányultak. Korábbi kísérleteink folytatásaként, melyek során a különböző izomrelaxánsok beadása hatására felszabaduló endogén konstriktor mediátorok légúti és

szöveti hatásait térképeztük fel (Peták et al. *Anesth Analg*. 103:103-9, 2006), újabb kutatásokat hajtottunk végre ezen hatások mechanizmusának feltárására.

Az izomrelaxánsok a bronchospasmust kiváltó mellékhatásukat hisztamin felszabadítás útján (H1 és H2 receptorok) és/vagy muszkarinos receptorok (M1-M3) stimulálásával okozhatják. Célunk ezen hatásmechanizmusok tisztázása volt légúti hiperreaktivitás jelenlétében. Ovalbumin-szenzitizált nyulakat véletlenszerűen soroltunk a 3 csoport egyikébe: a C csoport kezeletlen állatokat tartalmazott; az M3 csoport állataiban csak az M3 receptorok funkcionáltak; míg az M12 csoport nyulaiban csak az M1 és M2 receptorok működtek. Zrs-t 90 másodpercig mértük, mely során succinilkolin, mivacurium vagy atracurium iv. beadása történt 15 másodperccel a Zrs mérés kezdete után. Zrs-t 2 másodperces ablakokra átlagoltuk, a légúti ellenállás értékeit (Raw) minden ablakban modellillesztéssel határoztuk meg.

Megállapítottuk, hogy a **mivacurium** és **succinilkolin** mellékhatásaként létrejövő bronchokonstriktiót elsődlegesen **hisztamin felszabadulás** váltja ki, a muszkarinos receptorok stimulálása csupán kisebb szereppel bír. Ezzel szemben az **atracuriumnak** lehet affinitása a **muszkarinos M1 és M2 receptorokhoz** is.

Az eredményeinket összefoglaló kéziratot az *Anesthesia Analgesia* (IF: 2,590) közölte 2008-ban.

II. 2007 évben végzett kutatások:

A kutatási terv második évére tervezett állatkísérletes kutatások nagyrészt a vállaltaknak megfelelően folytatódtak. Lezárult az erre az évre tervezett állatkísérletes protokoll (II/1), a kísérleti munka nagy része végrehajtásra került egy másik protokollnak (II/2), valamint megkezdődtek a mérések klinikai környezetben is szívűtött betegeken (II/3).

II/1. Pulmonális hemodinamika és légzésmechanika változásainak viszonya pozitív és negatív nyomással végzett felfújási-újrányítási manőverek alatt

A 2007 évre tervezett és végrehajtott fő állatkísérletes munka a pulmonális hemodinamika és a tüdőmechanika kapcsolatában meglévő különbségek leírását tűzte ki célul pozitív illetve negatív nyomással végrehajtott tüdőperifériát újrányító alveolus toborzó (recruitment) manőverek során.

Normál patkányokból kimetszett szív-tüdő preparátumokat plexi kamrába helyeztük. A kísérleteket pozitív nyomású lélegeztetéssel kezdtük a nyitott dobozban. A tüdő perfúzióját fiziológiás pulmonális artériás és vénás nyomások fenntartásával végeztük. A perfúzió állandóságának beálltát követően a tracheális nyomást a 2 H₂Ocm PEEP szintről 25 H₂Ocm-ig emeltük majd fokozatosan csökkentettük a kezdeti szintre 180 másodperces pozitív nyomásos felfújási-leengedési manőverek során (positive pressure lung inflation: PPLI). A tüdők felfújása alatt a tracheába folyamatosan kisamplitúdójú kényszerített oszcillációs nyomásjelet vezettünk egy hullámcsövön keresztül. A gerjesztőjel és a felfújási sebesség megválasztásával ZL, és az ebből származtatott légzésmechanikai paraméterek (légúti ellenállás: Raw, szöveti csillapítás: G, szöveti rugalmasság tényezője: H) folyamatosan követhetőek voltak a manőverek alatt. A pulmonális keringés paramétereit is folyamatosan regisztráltuk a manőverek alatt, belőlük elsősorban a pulmonális érellenállásban (Rv) bekövetkező változásokat követtük. A pozitív nyomású manővert követően a tüdőpreparátumot tartalmazó kamrát hermetikusan bezártuk, a tüdőt a dobozban létrehozott alternáló negatív nyomással lélegeztettük, miközben a tracheát atmoszférára kötöttük. A fenti felfújás-leeresztés manővert a doboznyomás fokozatos csökkentésével megismételtük (negative pressure lung inflation: NPLI). A pulmonális mechanikai paraméterekben bekövetkező változásokat összevetettük az Rv változásaival mind PPLI mint NPLI manőverek során.

Eredmények a pozitív nyomású tüdőfelfújás pulmonális hemodinamikára gyakorolt káros következményeinek megerősítésén túl rámutatnak a **negatív nyomással végrehajtott manőverek kedvező hatásaira** is, a mechanikai hatások változatlansága mellett.

A kísérleti anyagot összefoglaló kéziratot a *Journal of Applied Physiology* (IF: 3.658) folyóirat közölte.

II/2. Az endothelin receptorok szerepe a légúti és a pulmonális vaszkuláris tónus szabályozásában

A keringés-légzés kölcsönhatások megértésében fontos szerepet játszanak a mindkét rendszer szabályozásában kulcsszerepet játszó szerek hatásának pontos leírása. Ezért tanulmányoztuk az endothelin és receptorainak szerepét a tüdő légúti és vaszkuláris kompartmentjeinek szabályozásában. ETA, ETB és duális endothelin receptor blokkolókat (VIP) adtunk izolált perfundált patkánytüdőben a perfundátumhoz, majd az így kezelt tüdőt provokáltuk endothelin agonistával. A válaszokat a légúti és szöveti mechanikában valamint a pulmonális érrendszerben mindhárom csoportban megmértük. Eredményeink az ETA antagonistá és VIP vazokonstriktiót kivédő hatását mutatták ki, míg az ETB receptor blokkoló növelte az endothelin vaszkuláris hatásait. A légúti hatásokat viszont mind az ETA és ETB receptor blokkolók erősítették, míg a VIP szignifikánsan csökkentette.

Eredményeink a VIP hatásosságát mutatták ki, kivédve az endothelin légúti és pulmonális vaszkuláris hatásait is, míg a szelektív endothelin receptor blokkolók ellentétes hatásokat mutattak a légutakra és a pulmonális érrendszerre. Ez alapján a **VIP új perspektívát nyithat a pulmonális hipertenzió kezelésében.**

A kísérleti anyagunkat összefoglaló közleményt az *Experimental Physiology* (IF: 2,910) folyóirat közölte 2008-ban.

II/3. Oszcillációs mechanika mérése szívműtött betegeken

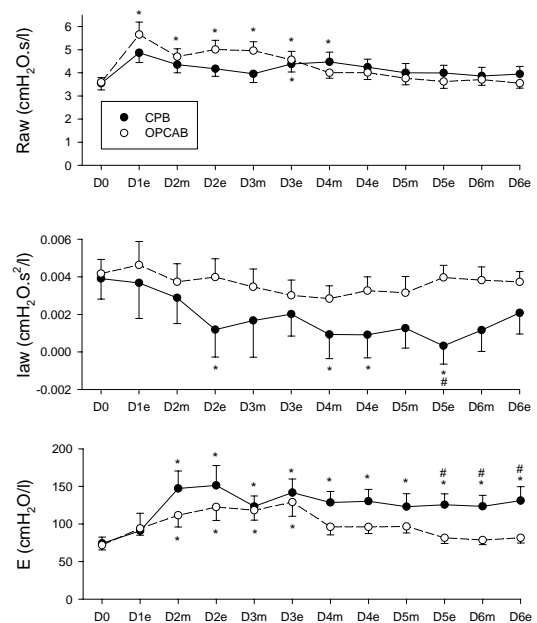
A pályázat munkatervében szereplő humán mérések előkészülete a vártnál tovább tartott. Ennek oka elsősorban a klinikai környezetre is alkalmas mérőberendezés összeállításában fennálló váratlan nehézségek voltak. 2007 őszére megteremtődtek egy önálló kényszerített oszcillációs mérőberendezés üzembe állásának feltételei szívsebészeti környezetben, így **humán méréseink** gyűjtését ez év végén megkezdjük.

III. 2008 évben végzett kutatások:

III/1. Kisvérköri iszkémia-reperfúzió légzésfunkcióra gyakorolt hatásának követése szívműtött betegeken

Támogatott kutatásaink gerincét ebben az évben a klinikai környezetben végzett méréseink alkották. Számos technikai és szervezési probléma megoldását követően 46 szívműtött beteg (28 férfi, 26 nő) egy héti tartó követéses vizsgálatát végeztük el a 2008. január-szeptember időszakban.

A Zrs értékeit nyugodt normál légzés alatt a beteg fél-ülő testhelyzetében határoztuk meg a szívműtét megelőző napon, az extubálást követő 2-4 órában, majd a műtétet követő 6 napon át minden reggel és este. Méréseink rámutattak a légúti ellenállás azonnali emelkedésére, majd lassú fokozatos normalizálódására extubálást követően műtét típusától függetlenül. Ez a jelenség valószínűleg az ET-tubus légutakra kifejtett mechanikai irritációjának tulajdonítható. A légzőrendszer szöveti paramétereiben bekövetkező posztoperatív változások markánsabbak és hosszabban tartóak voltak azokban a betegeken, akikben a szívműtét extrakorporális keringést igényelt mint azokban a betegeken, ahol a műtét nem igényelte a kardiopulmonális bypass használatát (1. ábra). Mivel e változások együtt jártak a



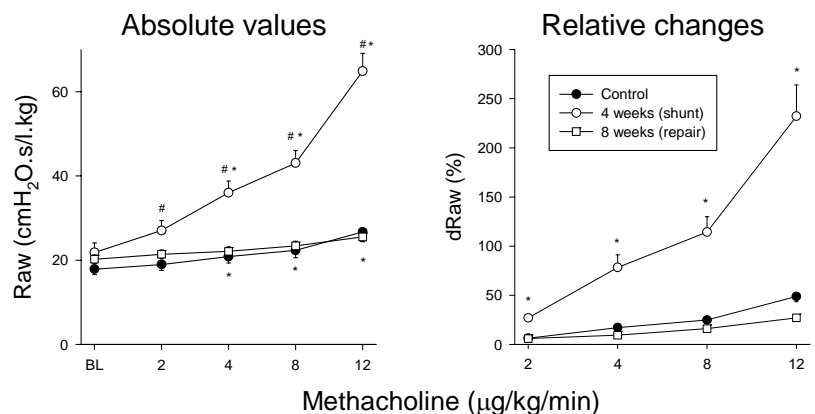
1. ábra. A légúti ellenállás (Raw), inertancia (law) és a légzőrendszer rugalmassági tényezője a szívműtét megelőző napon (D0), valamint az 1-6 napos posztoperatív szakaszban (D1e-D6e).

szaturáció csökkenésével, a jelenség valószínűleg inkább a légzőfelület atelektázia miatti csökkenésének tulajdonítható, mint a légzőrendszer szöveteiben létrejött belső változásnak. Ezen eredmények fontos adalékként szolgálnak a **szívűtött betegek posztoperatív gondozásának javításában**.

Humán méréseinket összegző eredményeinket tartalmazó kéziratot az *Annals of Thoracic Surgery* (IF: 2,689) folyóirat fogadta el közlésre.

III/2. Prekapilláris pulmonális hipertenzió hatása a tüdő mechanikai állapotára és konstriktor válaszaira

Állatkísérleteink a prekapilláris pulmonális hipertenzió (PRE-PHT) állatkísérletes modelljének pulmonális hatásainak vizsgálatát célozták, mely során egy hasi aorto-cavalis (ACS) söntöt sebészileg hoztunk létre majd zártunk patkányokban. ACS-t hoztunk létre az S csoport állataiban, míg a C csoport állműtött patkányokat tartalmazott.



Az állatokat műtét előtt, 4 héttel a műtét után, valamint 4 héttel az ACS zárását követően vizsgáltuk.

2. ábra. Légúti ellenállás változása methacholine provokáció alatt kontrol állapotban (Control), 4 héttel ACS létrehozása után (4 weeks), és az ACS sebészi zárása után (8 weeks).

Zrs-t minden alkalommal kontroll állapotban és iv MCh provokációt követően határoztuk meg. A tüdő morfológiai elváltozásait hisztológia vizsgálatokkal becsültük. ACS hosszú távú jelenléte markáns légúti hiperreaktivitás kialakulásához vezetett mely nem járt együtt a tüdő morfológiai elváltozásával, és teljesen visszafordíthatónak bizonyult az ACS zárásával (2. ábra). E kísérletes modell alkalmas lehet olyan krónikus PRE-PHT kórképek kísérletes modelljének, mely azon **veleszületett szívfejlődési rendellenességgel** rendelkező gyermekekben fordul elő, **mely baj-jobb sönt** jelenlétével jár együtt.

Ezen eredményeinket összefoglaló kézirat jelenleg az *Experimental Lung Research* (IF: 1,618) fogadta el közlésre.

III/3. Légúti hiperreaktivitás önkontrollos vizsgálata ovalbumin-szenzitizált patkányokban

Mivel a külső konstriktor ingerekkel kiváltott légúti hiperreaktivitás az asztma meghatározó velejárója, konzisztens állatkísérletes modell létrehozása kiemelkedő jelentőségű e betegség alaposabb megértésében. Ezért e kiegészítő tanulmányunk a légúti hiperreaktivitás és a bronchoalveoláris mosófolyadék (BALF) sejtartamának ismétléses vizsgálatára irányult különböző módszerekkel szenitizált patkányokban. Méréseinket patkányok 4 csoportján végeztük: ovalbumin (OVA) ip injekciója egyedül (1. csop), OVA ip injekcióját követő egyszeri OVA aeroszol (2. és 3. csop), valamint ip OVA-t követi krónikus, 1 hétig tartó rendszeres OVA aeroszol (4. csop). A kezelések hatását ezek előtt és után történt iv MCh provokációkkal és a BALF ismételt elemzésével határoztuk meg önkontrollos vizsgálati módszerrel. Eredményeink nem utaltak légúti hiperreaktivitás vagy BALF profil változására az 1., 2. és 3. csoport állataiban. A 4. csoport patkányai ugyanakkor gyulladós sejtek felgyülemelését mutatták a BALF-ban mely légúti hiperreaktivással járt együtt. A szenitizálás pulmonális hatásának nagyfokú interindividuais variabilitása megerősítette a **követéses vizsgálatok** szükségességét patkányokban. Ez a módszer rámutatott az **eosinofília és a légúti hiperreaktivitás közt fennálló szoros összefüggésre** allergén krónikus expozícióját követően.

Az eredményeket összefoglaló kéziratot a *Respiratory Physiology & Neurobiology* (IF: 2,035) folyóirat közölte.

IV. 2009. évben végzett kutatások

IV/1. Szöveti elváltozások akut tüdőkárosodás állatkísérletes modelljében

Lipopolysaccharid (LPS) kezelést gyakran alkalmaznak szepszis-eredtű akut tüdőkárosodás (ALI/ARDS) állatkísérletes modelljeként, de a szöveti elváltozások a tüdőben egy ilyen beavatkozást követően nem tisztáztak. Ezért szöveti vizsgálatokat végeztünk LPS-kezelte patkányokon. Az állatok többségében (10 a 13-ból) bronchusokra kiterjedő lymphoid szövet hiperplázia alakult ki, míg az állatok egy részében (5 állat) ez diffúz alveoláris károsodással vagy emfizematikus (8 állat) elváltozásokkal járt együtt.

Eredményeink egyrészt az **LPS-kezelte patkánymodell alkalmasságát** mutatták ki ALI/ARDS szöveti elváltozásának tanulmányozására, másrészt **gyulladásos folyamatok** jelenlétére is utalnak.

A kísérleti eredményeinket az *Experimental Lung Research* (IF: 1,618) folyóirat közölte.

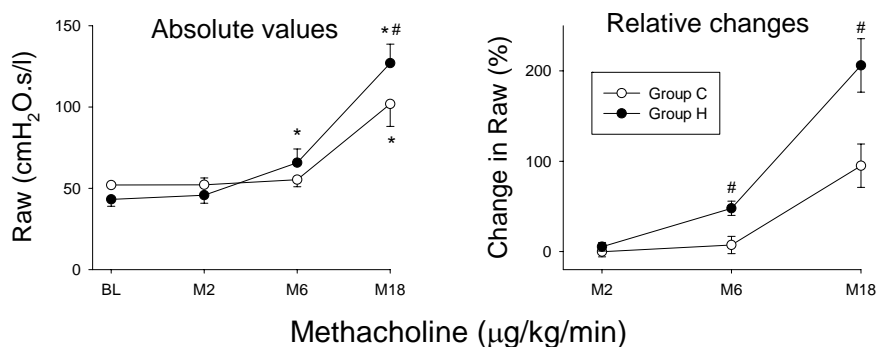
IV/2. Krónikus hipoxia-okozta pulmonális hemodinamikai változások hatásai a légúti és szöveti mechanikára

A krónikus hipoxia légzőrendszeri hatásaira vonatkozóan, különös tekintettel a beavatkozás légúti hiperreaktivitást befolyásoló hatásaira. Ezért átfogó vizsgálatot végeztünk krónikus hipoxia légzőrendszeri hatásainak vizsgálatára, mely légzésmechanikai méréseket, tüdőterefogat becsléseit, provokációs tesztek, és szöveti vizsgálatokat foglalt magába.

Ezen kísérleteinkben a patkányok egyik csoportját 21 napos hipoxiának (10% oxigén normál nyomású plexikamrában), másik csoportját hasonló körülmények közti szobalevegőnek tettük ki. Az állatokat ezután elaltattuk, Zrs-t valamint a kilégzés végi tüdőterefogatot (FRC) meghatároztuk kontroll állapotban és emelkedő dózisú metakolin (MCh; 2-6-18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) iv infúziója alatt. Az *in vivo* kísérleteket követően a tüdőt a szívvel együtt ezután kimetsztük, és a kisvérkört perfundáltuk miközben a pulmonális kapilláris nyomást 5, 10 és 15 Hgmm közt véletlenszerűen változtattuk. A kísérletet követően a tüdőpreparátumot fixáltuk, és szöveti vizsgálatoknak vetettük alá.

Eredményeink igazolták azon hipotézisünket, hogy a krónikus hipoxiát követően a tüdő külső konstriktor ingerekre fokozott reaktivitást mutat. Az *in vivo* állapotban meglévő légúti hiperreaktivitás (3. ábra) nem

volt igazolható a tüdő kimetszését követően megemelt pulmonális vérnyomás mellett, mely a hiperreaktivitás neuro-humorális eredetére utalhat. Szöveti vizsgálatok légutak falának és a kisvérköri artériák megvastagodásának kialakulását igazolták hipoxiát követően.



3. ábra. Légúti hiperreaktivitás megjelenése krónikus hipoxiát követően (Group H).

Eredményeink a **kolinerg kezelés** hatásosságát vetik fel krónikus hipoxiát követő légúti hiperreaktivitás kivédésében, melynek kialakulásra krónikus obstruktív tüdőbetegségben (**COPD**), **alvási apneában vagy nagy magasságban tartózkodás** során valószínűsíthető.

A kísérleteink eredményeit összefoglaló cikkünket az *American Journal of Physiology Lung Cell and Molecular Biology* (IF: 3,924) folyóirat fogadta el közlésre.

IV/3. Kisvérköri nyomás és véráramlás változásainak hatása a tüdő válaszképességére

A légúti hiperreaktivitás kialakulhat a kisvérköri keringésben bekövetkező kóros elváltozások következtében is, de ebben a folyamatban a pulmonális vérnyomás (Pc) és véráramlás (Qp) szerepe nem tisztázott. Ezért kísérleteinkben Pc és Qp értékeit egymástól függetlenül változtattuk izolált perfundált patkánytüdők 7 csoportján: Qp-t változtattuk konstans 5, 10 vagy 15 Hgmm Pc mellett az 1-3 csoportokban, míg Pc értékeit emeltük vagy csökkentettük alacsony (4-5 csoport) vagy magas Qp (6-7 csoport) fenntartása mellett. ZL értékeiből modellillesztéssel származtatott Raw értékeit kontroll állapotban, majd MCh emelkedő dózisú (2-18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) provokációja alatt határoztuk meg a tüdőkben minden kísérletes állapotban. Qp emelkedése konstans Pc mellett nem volt hatással a légzőrendszeri mechanika alapállapotára, míg szignifikánsan növelte a MCh válaszokat. Ezzel ellentétben, Pc emelkedése konstans Qp mellett befolyásolta tüdőmechanika alapállapotára volt hatással, de nem befolyásolta a MC által kiváltott légúti válaszokat.

Eredményeink **légúti hiperreaktivitás** kialakulására mutattak rá Qp változásának hatására, mely fokozottabban jelentkezik magas Pc jelenlétében. E jelenség különös jelentőséggel bírhat olyan kórképekben, mint a **fizikai terhelés kiváltotta asztma vagy veleszületett szívfejlődési rendellenesség**, melyekben az emelkedett kisvérköri véráramlás magas pulmonális vérnyomással jár együtt.

Eredményeinket a *Journal of Applied Physiology* folyóirat (IF: 3,658) 2009 év végén közölte.