

SZAKMAI ZÁRÓJELENTÉS**Légúti hiperreaktivitás pathomechanizmusainak vizsgálata****AZ ELVÉGZETT KUTATÓMUNKA ÖSSZEGZÉSE**

Az elvégzett kutatómunka sikerét jól tükrözi a pályázati támogatás feltüntetésével megjelent 18 angol nyelvű teljes terjedelmű közlemény, melyek 57,305 összesített impakt faktorral a szakma legrangosabb folyóirataiban kerültek közlésre. A pályázat időszakában megjelent továbbá 2 magyar nyelvű tudományos közlemény, 1 magyar nyelvű tudomány népszerűsítő cikk, valamint 17 nemzetközi kongresszusi absztrakt.

A légúti túlérzékenység (*airway hyperresponsiveness*: AH) szisztematikus vizsgálatából adódó eredményeink jelentősen hozzájárultak e kiemelkedő fontosságú népegészségügyi kórkép alaposabb megértéséhez, és ezáltal alapul szolgálhatnak a légúti tünetek megelőzésére, vagy hatékonyabb enyhítésére.

A pályázat által támogatott kutatások főbb eredményei a következők:

- A keringési eredetű AH kialakulhat statikus tüdőterefogatok megváltozásával együtt járó pulmonális érrendszeri elváltozások (krónikus hiperoxia), valamint kardiopulmonális kölcsönhatások közvetlen mechanikai következményeképp (prekapilláris pulmonális hipertenzió) (I/2).
- Az intrapulmonális széndioxid fontos szerepet játszik a légúti tónus szabályozásában, mely során a súlyos alveoláris hipokapnia által kiváltott bronchokonstriktió a ventiláció redistribúcióját okozza a jól keringő tüdőrégiók irányába (I/3).
- A kolontári vörös iszap katasztrófa helyszínéről vett minták szárított porának állatkísérletes expozíciója AH enyhe kialakulását jelezte, így annak belélegzése rövidtávon nem jelent nagyobb a kockázatot a hasonló koncentrációjú városi pornál (II/1).
- A pulmonális érrendszer ellentétes hatású mediátorainak farmakológiai kiegyensúlyozása a keringési eredetű AH megszűnését is okozza (II/2).
- Az altatógázok használata nem emeli a kolinerg eredetű légúti szűkület kialakulásának kockázatát még AH-val rendelkező egyéneknél sem (II/3), inhalációjuk ugyanakkor az anafilaxiás eredetű bronchokonstriktió gyorsabb visszafordítását eredményezi (III/2).
- A kényszerített oszcilláció érzékenyebb mérési módszer a spirometriánál az AH kimutatására asztmás gyermekekben (II/4).
- Bal kamrai elégtelenség (III/1) vagy krónikus hiperoxia (III/3) hatására kialakult AH gyógyszeres kezelésekkel hatékonyan kivédhető.
- A kilégzési kapnogram harmadik fázis meredeksége értékes információt nyújt a légúti átmérő változásairól, de csak a légzőrendszeri compliance figyelembevételével (III/4).
- Bronchoaspirációt követő bronchokonstriktióban a közvetlen irritációs hatás mellett az indirekt neurohumorális hatások szerepe elhanyagolható (IV/2).
- A lélegeztetési nyomás emelése akut tüdőkárosodás modelljében a ventiláció redistribúcióját úgy okozza, hogy ez a jól szellőző tüdőkompartmentek túlfeszítésével jár együtt (IV/3).

A KUTATÁSI PROGRAM MÓDOSULÁSA ÉS A MÓDOSULÁS INDOKLÁSA

A kutatási tervben vállalt protokollok a pályázat keretében megvalósultak; eredményeinket a tudományág legrangosabb angol nyelvű folyóiratai közölték. A korosodással fokozottan kialakuló AH kétoldali karotisz lekötéssel létrehozott modellje a légúti túlérzékenység tüneteit nem mutatta. Ezért erre irányuló állatkísérleteink közlésétől eltekintettünk.

Az eredeti kutatási tervhez képest előnyös módosulást a tudományos tevékenység menet közbeni lényeges bővülése okozta. Ezek keretében 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 pályázathoz. Ezért az OTKA támogatás elismerését szükségesnek tartottam feltüntetni a kapcsolódó közleményekben.

A tervezett állatkísérletes protokollokhoz kapcsolódva a pályázati tervben eredetileg nem szereplő kutatásaink a következő témakörökben kerültek túlteljesítésre:

- Tisztáztuk a szén-dioxid szerepe a légúti tónus szabályozásában (I/3).
- Vizsgáltuk a belélegzett vörös iszap por légzőrendszeri hatásait különös tekintettel az AH kialakulására (II/1)
- Meghatároztuk az altatógázok hatását kolinerg bronchokonstrikcióna (II/3) valamint allergén provokációt követi légúti tónus-fokozódásra (III/2) AH jelenlétében
- Tanulmányoztuk a nitrogén-monoxid (NO) szerepét a hiperoxia okozta AH-ban (III/3)
- Leírtuk a légúti ellenállás és a légzőrendszer rugalmasságának hatásait a kapnogram meredekségére (III/4)
- Szétválasztottuk a bronchoaspiráció közvetlen és közvetett légzőrendszeri következményeit (IV/2)
- Feltártuk a globális és regionális légzésmechanikai változások szerepét akut tüdőkárosodás modelljében (IV/3)

KUTATÁSOKBAN RÉSZTVEVŐK SZEREPE

A kutatási tervben vázolt feladatokat a résztvevők maradéktalanul végrehajtották. Bari Ferenc professzor intézetvezetőként elengedhetetlen segítséget nyújtott a kísérletek infrastrukturális háttérének biztosításában, a protokollok tervezésében, valamint az eredmények értelmezésében és közlésében. Babik Barna és Novák Zoltán egyetemi docensek szakértelme a humán mérések klinikai háttérének biztosításában, és az ezekhez kapcsolódó protokollok végrehajtásában volt nélkülözhetetlen. Albu Gergely posztdoktorális kutató hozzájárulása fontos volt mind a klinikai mind az állatkísérletes célkitűzések megvalósításában. A 6 fős hallgatói alkalmazás a kutatásokba bevont fiatal kollégák tehetséggondozását segítette elő, mely országos Tudományos Diákköri Konferencián elért első (Fodor Gergely) és második (Czövek Dorottya) díjakban is megnyilvánult.

A rendelkezésre álló pénzügyi keretek minden évben a tervezettnél megfelelően kerültek felhasználásra. Ez alól csekély kivételt csak az utazási keret kismértékű alultervezése jelentett 2010-ben, mely az *European Respiratory Society* kongresszus regisztrációs költségének váratlan emelkedésének volt tulajdonítható.

RÉSZTVEVŐ KUTATÓHELYEK

A munkatervnek megfelelően, a kísérletes és klinikai protokollok több helyi és nemzetközi kutatóintézet együttműködésével folytak. A témavezető a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézetében az OTKA támogatásnak, és Bari Ferenc professzor intézetvezetőnek köszönhetően önálló kutatólaboratóriumot alakított ki, mely a kis laboratóriumi állatokon végzett kísérletek elvégzéséhez biztosította a feltételeket. A témavezető végezte továbbá a kísérleti összeállítások és protokollok tervezését, a mérési adatok elemzését és értelmezését, illetve irányította a közlemények elkészítését. Speciális igényű állatkísérletek a Szegedi Tudományegyetem Élettani Intézetében és Sebészeti Műtéttani Intézetében, valamint a genfi Kísérletes Aneszteziológiai Kutatóintézet laboratóriumában történtek, minden esetben a témavezető személyes irányításával. A svájci laboratóriumban a keringési-légzés kölcsönhatásokkal kapcsolatos, nagy műszerigényű mérések zajlottak. Klinikai környezetben végzett mérések az SZTE II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ Szívsebészeti Osztályán és az SZTE Gyermekgyógyászati Klinikájának Légzésfunkciós Laboratóriumában valósultak meg.

ELVÉGZETT KUTATÓMUNKA RÉSZLETEZÉSE**I. 2010 évben végzett kutatások**

A kutatási terv első évére tervezett állatkísérletes munkák a vállaltaknak megfelelően elkezdődtek. A tervezett állatkísérletes vizsgálatokon túl (I/1.) lehetőség nyílt további, a jelen pályázat tematikájához szorosan kapcsolódó alapkutatás elindítására is (I/2i, I/2ii, I/3).

I/1. Krónikus allergén provokáció hatásának feltérképezését a légutak válaszképességére

Kutatásaink első évét az ovalbumin (OVA) szenzitizációs protokoll kidolgozásával és a protokollcsoportok következetes feltöltésével kezdtük. Allergén expozíciónak kitett patkányokon kapott eredményeink arra utalnak, hogy az allergén krónikus inhalációja az AH-t enyhíti, míg az allergén megvonása az AH-t nem befolyásolja. Kísérleteink emellett az OVA-szenzitizálás állatkísérletes modelljének korlátaira is rámutattak a humán asztma krónikus tüneteinek vizsgálatában.

I/2. Keringési eredetű AH állatkísérletes modellekben

Az AH nem csak allergiás eredetű lehet, hanem ennek speciális kórképe az ún. „kardiális asztma” a pulmonális keringési abnormalitásból is eredhet. Ennek vizsgálatára két állatkísérletes modellt dolgoztunk ki patkányokban, melyek alapul szolgáltak későbbi protokollok végrehajtásához (II/2 és III/3).

- i) Az egyik modellben krónikus hiperoxiának (72 óra, $O_2 > 95\%$) kitett állatokban vizsgáltuk az AH kialakulásának mechanizmusát.
- ii) A pulmonális hipertenziót a másik modellben a hasüregben sebészileg létrehozott aortocavalis sönttel (ACS) hoztuk létre.

Mindkét kísérletben légzésfunkciós vizsgálatokat végeztünk alapállapotban, majd az AH felmérésére emelkedő dózisu metakolin (MCh) infúziója során. Eredményeink szerint a krónikus hipoxia hatására kialakult AH kórképében jelentős szerepet kap a statikus tüdőterfogatok megváltozása, illetve a pulmonális érrendszer átstrukturálódása. Ezzel ellentétben az ACS következtében létrejött AH-ban szövettani elváltozásokat nem tapasztaltunk, így ebben a kórképben a tüdő keringési és ventilációs rendszereinek szoros kölcsönhatásában beálló zavarok vezethetnek az AH kialakulásához.

I/3. Szén-dioxid szerepe a légúti tónus szabályozásában

A légúti tónus szabályozásában az endogén mediátorok mellett az alveoláris és a szisztémás CO_2 koncentráció is fontos szerepet játszhatnak. E mechanizmusok feltárására kardiopulmonális bypass alatt végeztünk kísérleteket altatott kutyákon, mely lehetővé tette mind az alveoláris mind a szisztémás CO_2 változások szisztematikus vizsgálatát.

Az alveoláris hipocapnia (<1%) bronchoconstríció kialakulása mellett a szöveti paraméterek emelkedését is okozta, míg az alveoláris hiperkapnia nem okozott változást a légzésmechanikai paraméterekben. A szisztémás hiperkapnia ellenben a légúti és szöveti mechanikai paraméterek emelkedését okozta mely atropin adásával visszafordíthatónak bizonyult. Eredményeink a súlyos alveoláris hipocapnia ventilációs-perfúziós egyenetlenségben játszott szerepére utalnak, valamint a szisztémás hiperkapniát követő légúti tónus fokozódásban a *vagus* ideg szerepére is rámutatnak. Eredményeinket a *Respiratory Physiology & Neurobiology* folyóirat (IF 2,242) közölte.

II. 2011 évben végzett kutatások

A kutatásaink második évére tervezett állatkísérletes munkák nagyrészt a vállaltaknak megfelelően folytatódtak. Mivel a 2010-es kolontári vörös iszap katasztrófa légzőrendszeri következményei fontos népegészségügyi problémát jelentettek, a tervezett állatkísérletes vizsgálatokon túl (II/2) fontosnak tartottuk a lebegő vörös iszap por belégzésének soron kívüli vizsgálatát (II/1). Ezeken túl a pályázat tematikájához szorosan kapcsolódó alapkutatások

megvalósítására is módunk nyílt (II/3). A klinikai környezetben végzett kutatásaink a tervezettnek megfelelően folytak (II/4).

II/1. Belélegzett vörös iszap por légzőrendszeri hatásainak vizsgálata

Mivel a pályázat fő témája, a légúti irritációt követő túlérzékenység, kiemelt figyelmet kapott a kolontári vörös iszap katasztrófát követő potenciális egészségkárosító hatások között, a pályázat munkatervébe fontosnak tartottuk soron kívül beilleszteni e környezeti katasztrófa légzőrendszeri hatásainak tisztázását állatkísérletes modellben. A vizsgálatunk jelentőségét az adja, hogy a vörös iszap por (VP) szél általi szállításával a térségben több ezer embert is érintett lehet. Ezért kutatásaink olyan fontos kérdések megválaszolásához járultak hozzá, hogy a VP okoz-e légúti irritációt és/vagy az alveoláris-kapilláris membrán élettanilag kulcsfontosságú funkcióját károsítja-e. Ezek tisztázása kulcsfontosságú az akut és krónikus légzőrendszeri tünetek megelőzésében és a kialakult tüdőt érintő szövödmények kezelésében.

A laboratóriumunkban kiszárított és porított vörös iszap fizikai és kémiai tulajdonságai egyeztek a helyszínen mért mintákon kapott eredményekkel. A VP belélegzése nem volt szignifikáns hatással az alaphelyzeti légúti és szöveti mechanikai paraméterekre, míg MCh-provokáció hatására a kitett csoportban mérsékelt AH kifejlődését figyeltük meg. Szöveti vizsgálat során a kitett csoportban az alveoláris makrofágokban zárványokat találtunk, ami igazolja, hogy a por bejutott az alsó légutakba, ott enyhe gyulladást váltott ki.

Eredményeink AH kialakulására utalnak a vörös iszap porának kitett csoportban, ami hosszabb távon krónikus légúti tünetek kialakulásához járulhat hozzá (1. ábra). Mivel ezt rövid idő alatt, a helyszínen mért szálló por koncentráció többszörösével értük el, így az állatkísérletes modellben kapott adataink azt jelzik, hogy a VP belélegzése rövidtávon nem jelent nagyobb a kockázatot a hasonló koncentrációjú városi pornál. Az eredményeinket összefoglaló közleményt a *Toxicology Letters* folyóiratban (IF 3,145) publikáltuk.

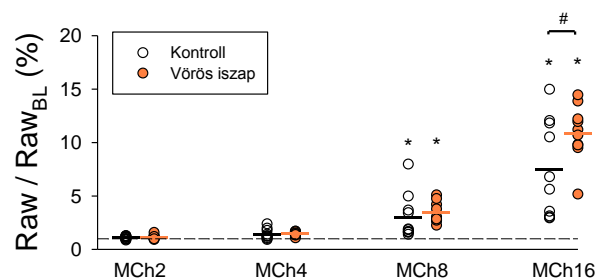
II/2. Keringési eredetű légúti túlérzékenység kezelése

A kísérleti tervhez képest már egy évvel korábban lezártuk a krónikus prekapilláris pulmonális hipertónia légúti és szöveti hatásainak vizsgálatát. Patkányokon végzett kísérleteink kezdetén kontrollméréseket végeztünk, majd aorto-cavalis sönt sebészi létrehozását követően 5 csoport állatait véletlenszerűen vetettük alá különböző kezeléseknél: kontroll csoportot nem kezeltük, míg a többi csoport állatai vasoactive interstitial peptidet, iloprostot, duális endothelin receptor antagonistát (tezosentan) vagy a prosztaciklin mechanizmust befolyásoló szert (sildenafil) kaptak. A 4 hetes követéses kísérlet második felében a légzőrendszeri változásokat újra megvizsgáltuk minden csoport állatában.

Mind a 4 vizsgált kezelési módszer kivédte az AH kialakulását, melyek közül az iloprost bizonyult a leghatékonyabbnak. Szignifikáns korrelációt találtunk a kezelések jótékony kisvérköri és légúti következményei között, ami a keringés-légzés kölcsönhatás kulcsszerepére utal ezekben a kedvező hatásokban. Eredményeink rámutatnak, hogy a pulmonális érrendszer ellentétes hatású mediátorainak farmakológiai kiegyensúlyozása a keringési eredetű AH megszűnését is okozza. Az összefoglaló közleményt a *Respiratory Research* folyóiratban (IF: 3,36) közzeltük.

II/3. Altatógázok hatásának vizsgálata kolinerg bronchokonstriktóra

Mivel a desflurane légúti irritációt kiváltó tulajdonságai vita tárgyát képezik túlérzékeny légutakkal rendelkező betegekben, vizsgálatainkban ezen altatógáz légzőrendszeri tulajdonságait



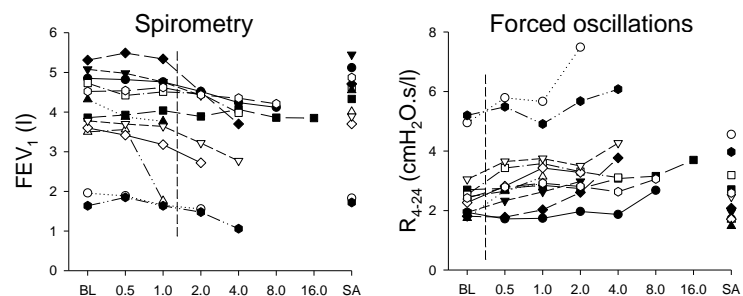
1. ábra. Belélegzetett vörös iszap por hatása a légúti ellenállásra metakolin (MCh) provokáció során.

vetettük össze sevoflurane-nal OVA-szenzitizált nyulakban. A vizsgált altatógázok kolinerg légúti konstriktiót kivédő tulajdonságainak összevetéséből arra következtettünk, hogy a desflurane hasonló légúti ellenállást csökkentő potenciált mutat, mint a sevoflurane, így használata nem emeli a kolinerg eredetű légúti szűkület kialakulásának kockázatát még túlérzékeny légutakkal rendelkező egyénekben sem. Mérési eredményeinket a *Canadian Journal of Anesthesia* folyóiratban (IF 2,346) publikáltuk.

II/4. Kényszerített oszcilláció alkalmazásának kiterjesztése túlérzékenység detektálására asztmás gyermekekben

A kutatási tervnek megfelelően folytattuk méréseinket klinikai környezetben, melyek során azt vizsgáltuk, hogy az alacsony kooperációt igénylő kényszerített oszcillációs technika (Forced Oscillation Technique-FOT) alkalmas-e az AH igazolására gyermekkori asztmában.

Légúti terhelést emelkedő dózissal hisztamin, illetve acetilkolin inhalációjával végeztük. Alaphelyzetben, illetve minden dózis után a légzésfunkciót FOT-tal, majd spirometriával kontrolláltuk. A FOT-tal meghatározott ellenállás már az első dózis után szignifikánsan növekedett, míg a spirometriás paraméterek kevésbé voltak érzékenyek a légúti válasz detektálására (2. ábra).



2. ábra. A spirometriával mért FEV₁ és az FOT-tal meghatározott ellenállás alapértékei (BL) és változása emelkedő dózissal hisztamin (0,5-16 mg/ml) és szalbutamol (SA) hatására. Független szaggatott vonal: szignifikáns változás határa.

Eredményeink alapján az FOT érzékenyebb mérési módszer a spirometriánál a légúti obstrukció kimutatására. Alacsony kooperáció igénye miatt elérhetővé válhat vele a spirometriával eddig nehezen vizsgálható, iskoláskor előtti korosztály. Eredményeinket tartalmazó cikkünket a *Pediatric Pulmonology* folyóirat (IF 2,375) közölte.

III. 2012 évben végzett kutatások

A kutatásaink harmadik évére tervezett állatkísérletes munkáink a terveknek megfelelően folytatódtak. A kutatási tervbe foglalt állatkísérletes vizsgálatokon kívül (III/1) további tanulmányunkban összevetettük a klinikai gyakorlatban használt altatógázok hatását az allergén provokációt követő légúti tónus-fokozódás kivédésében (III/2), valamint megvizsgáltuk a hiperoxia tüdőkárosító szerepét (III/3). Az munkatervben nem szereplő, de a pályázat tematikájához szorosan kapcsolódó klinikai környezetben végzett alapkutatásaink a kilégzési kaprogram alapsablon megértéséhez járultak hozzá (III/4).

III/1. Bal kamra elégtelenség következtében fellépő AH kezelésének vizsgálata

A statikus tüdőterfogat növekedése illetve az AH elleni kezelések hatékonyságát vizsgáltuk bal kamra elégtelenség, és a következményes krónikus posztkapilláris pulmonális hipertónia állatkísérletes modelljében.

Patkányokon végzett kísérleteink során iszkémiát hoztunk létre a bal kamrai elülső leszálló artéria elzárásával, majd ezt követően 3 csoport állatait véletlenszerűen vetettük alá különböző kezeléseknél: az iszkémiás patkányok egy csoportját nem kezeltük, míg a másik két iszkémiás csoport állatait angiotensin enzim konverter (ACE) inhibitor és vízhajtó kaptak (enalapril és furosemide), vagy kalcium csatorna-blokkoló kezelésben részesültek (diltiazem).

A vizsgált kezelési stratégiák kedvező légzőrendszeri hatásai arra utalnak, hogy az ACE inhibitor/vízhajtó és a kalcium csatorna blokkoló kezelések is hatékonyak lehetnek a krónikus bal kamrai elégtelenség során kialakult AH kivédésére. Ezen eredményeinket összefoglaló közleményt a *Respiratory Research* folyóirat (IF 3,642) fogadta el közlésre.

III/2. Altatógázok hatása az allergén provokációt követi légúti tónus-fokozódásra

Az allergén expozícióját követő anafilaxiás eredetű légúti konstriktio súlyos szövödményként jelentkezik a klinikai gyakorlatban; altatógázok légzőrendszeri tulajdonságait vetettük össze e súlyos kóros állapot kivédésében.

Vizsgálatainkat OVA-szenzitizált növendék nyulak 4 csoportján végeztük, ahol az altatást vagy intravénásan (midazolam), vagy különböző altatógázokkal (isoflurane, sevoflurane vagy desflurane) végeztük. A légúti és légzőrendszeri szöveti mechanika alapértékeit meghatároztuk, majd anafilaxiás választ provokáltunk intravénás OVA beadásával. Eredményeink az altatógázok semleges légúti hatására mutatnak rá az allergiás eredetű bronchokonstriktio legsúlyosabb, akut fázisában. Az altatógázok, különösen a sevoflurane, kedvező légzőrendszeri hatásai ugyanakkor egyértelműen megnyilvánulnak az anafilaxiás eredetű bronchokonstriktio gyorsabb visszafordításában. Eredményeinket összefoglaló közleményünket az *Anesthesia Analgesia* folyóirat (IF 3,3) közölte.

III/3. Nitrogén-monoxid (NO) szerepének vizsgálata a hiperoxiás tüdőkárosodásban

Mivel az oxigén terápia által kiváltott tüdőkárosodás nitrogén monoxid általi kivédését vizsgáltuk patkányokban. Kísérleteink során 28 napos növendék patkányokat 72 órára szobalevegőnek vagy hiperoxiának (72 óra, $O_2 > 95\%$) tettük ki. A hiperoxiás patkányokat kezeletlenül tartottuk, vagy vasoactive intestinal peptide-el illetve sildenafillel kezeltük.

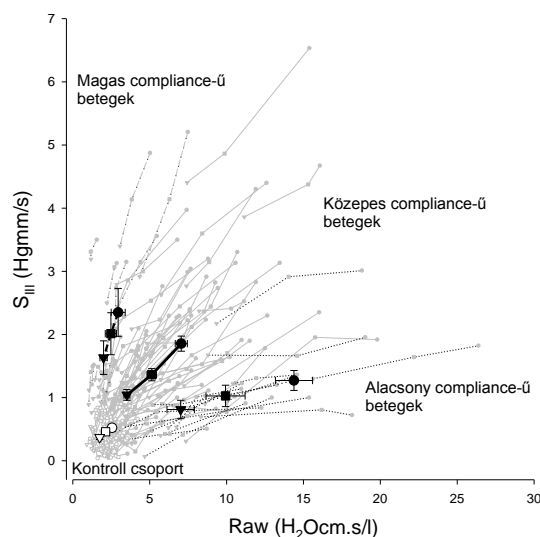
Adataink az NO mechanizmusok gyógyszeres fokozásának hatásosságára mutatnak rá hiperoxiát követő tüdőkárosodás következményeképp kialakult strukturális és funkcionális elváltozások kivédésében. Eredményeink fontos adalékként szolgálhat az oxigén terápiát követő BPD megelőző kezelésében. Kutatásainkat összefoglaló közleményt a *Respiratory Research* folyóirat (3,382) közölte.

III/4. A légzésmechanika hatása a kapnogram meredekségére

A légzőrendszer betegágy melletti monitorozásában a kapnográfia fontos szerepet játszik, ugyanakkor a kapnogram III fázisának meredeksége (S_{III}) mögötti változások háttere nem tisztázott. Vizsgálatainkban a légúti geometria és a légzőrendszeri rugalmasság befolyását határoztuk meg S_{III} -ra.

Oldaláramú kapnográfát végeztünk egészséges tüdejű és légzési zavarokkal rendelkező pácienseken; utóbbiak között alacsony, közepes és magas légzőrendszeri compliance-szel (C_{rs}) rendelkezőket különböztettünk meg. S_{III} értékeit 15 mp-es digitalizált kapnogram görbeszakaszokból nyertük. Raw-t kényszerített oszcillációs módszerrel meghatározott légzőrendszeri impedanciából származtattuk. A mérések intakt mellkas mellett történtek 3, 6 és 9 cmH₂O-es végkilégzési nyomás (PEEP) értékeken.

Eredményeink alapján (3. ábra) S_{III} értékes információt nyújt a légúti átmérő változásairól, de csak egy adott páciensen belül. Bár S_{III} hasznos lehet a légúti paraméterek betegágy melletti monitorozására, szenzitivitása függ C_{rs} -tól, ezért a kapnogram meredtségének értelmezése a C_{rs} figyelembevételével kell, hogy történjen. Eredményeinket a *Critical Care* folyóiratban (IF 4,718) publikáltuk.



3. ábra. A légúti ellenállás (Raw) és a kapnogram harmadik fázis szögének összefüggése különböző compliance-ű lélegeztetett betegekben.

IV. 2013-2014 évben végzett kutatások

Kutatásaink záró évére tervezett kísérletes protokollunkat, mely a krónikus prekapilláris pulmonális hipertenzió vizsgálatát tűzte ki célul a légúti és szöveti mechanikára, a kutatásaink egy korábbi fázisában megvalósítottuk (II/2). Így a projekt keretében olyan vizsgálatok megvalósítására és közlésére nyílt lehetőség, melyek a kutatási terv témájához szorosan kötődő, de eredetileg nem tervezett tudományos tevékenységhez kapcsolódnak.

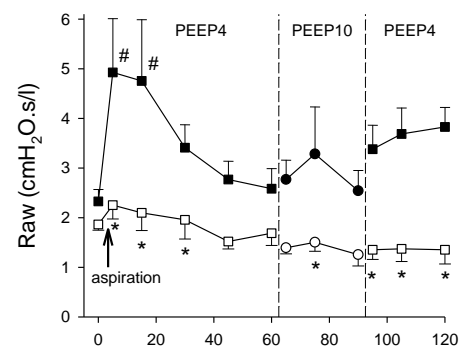
A jelenlegi és korábbi OTKA pályázatok támogatásával megvalósult kutatások eredményeire épülő összefoglaló cikk publikációjára kaptunk felkérést (IV/1). Ezen túl, állatkísérletes modellekre épülő alapkutatásokat végeztünk a bronchoaspiráció (IV/2) és az akut tüdőkárosodás (IV/3) témakörében.

IV/1. Összefoglaló közlemény

Lehetőségünk nyílt egy olyan összefoglaló közlemény megjelentetésére a *European Journal of Anaesthesiology* folyóiratban (IF 3,011), mely a légúti túlérzékenység kialakulásáért felelős mechanizmusok állatkísérletes eredményeit foglalja össze. A cikk különös hangsúlyt fektet az általános anesztézia során alkalmazott szerek légzőrendszeri következményeinek taglalására tüdőbetegségek modelljeiben. Ennek megfelelően fejezetek az inhalációs és intravénás altatószerek, lokális anesztetikumok, az izomrelaxánsok és az analgetikumok légzésfunkciót befolyásoló potenciáljával és az ehhez vezető okokat taglalják.

IV/2. Bronchoaspiráció közvetlen és közvetett légzőrendszeri következményeinek vizsgálata

Gyomortartalom aspirációja, a tüdőt direkt módon, epithelialis bronchoaktív anyagok fokozott szekréciójával, illetve indirekt, neurohumorális úton károsíthatja. Célunk e mechanizmusok szerepének elkülönítése volt. Thoracotomizált, lélegeztetett sertésekben a főhörgőket szelektíven intubáltuk. Az érintetlen tüdőben a változás hiánya arra utal, hogy a neurohumorális hatások szerepe a bronchokonstriktió kialakulásában az akut szak során elhanyagolható, melyben az emelkedett vagális tónus, illetve a felszabaduló endogén, relaxációs tulajdonságokkal bíró mediátorok is szerepet játszhatnak (4. ábra). Eredményeinket összefoglaló kéziratunkat a *Respiration Physiology & Neurobiology* folyóirat (IF 1,967) közölte.



4. ábra. Bronchoaspiráció hatása a légúti ellenállásra az érintett (teli szimbólumok) és az érintetlen tüdőfélben (üres szimbólumok).

IV/3. Globális és regionális légzésmechanikai változások akut tüdőkárosodás modelljében

Az akut tüdőkárosodás (ALI) gyakran előforduló, súlyos szövődményekkel együtt járó szövődmény lélegeztetett betegekben. A kórkép állatkísérletes modelljében vizsgáltuk a globális légzésmechanika és a regionális ventiláció változásait különböző PEEP-pel vezetett pozitív nyomású intermittáló lélegeztetés mellett. A légzésmechanikai paramétereket kényszerített oszcillációs, míg az egyes tüdőkompartmentek regionális viselkedését szinkrotron sugárzással nyert funkcionális képalkotó módszerrel határoztuk meg.

Eredményeink a lokálisan kialakuló rosszul szellőző, dependens tüdőrégiók kulcsszerepére utaltak az ALI alatt létrejött mechanikai stressz kialakulásában. Adataink azt is jelezték, hogy a PEEP emelése a ventiláció redisztribúciójával járt együtt, mely akár a jól szellőző kompartmentek túlfeszítését is okozhatja. Eredményeinket az *Anesthesiology* folyóiratban (IF 6,168) publikáltuk.