

## MTA Doktori Értekezés

# A LÉGÚTI ÉS A SZÖVETI MECHANIKA SZEPARÁLÁSÁNAK JELENTŐSÉGE A LÉGZŐRENDSZERI ELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATÁBAN

Dr. Peták Ferenc



Szegedi Tudományegyetem ÁOK Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet

2013

## TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	6
2. BEVEZETÉS ÉS HÁTTÉR	7
2.1 LÉGZÉSMECHANIKAI VIZSGÁLATOK JELENTŐSÉGE	7
2.1.1 Történeti háttér	7
2.1.2 A légúti és a tüdőszöveti mechanika szeparált vizsgálatának jelentősége	7
2.1.3 A légutak és a szövetek érintettsége a tüdő konstriktor válaszaiban	8
2.1.4 Alacsonyfrekvenciás kényszerített oszcilláció	9
2.2 ÁLTALÁNOS ANESZTÉZIA LÉGZŐRENDSZERI MELLÉKHATÁSAI	9
2.2.1 Inhalációs anesztetikumok pulmonális mechanikai hatásai	10
2.2.2 Izomrelaxánsok légzésmechanikai hatásai	11
2.3 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOK	11
2.3.1 Ventillációs és perfúziós rendszerek kapcsolata: élettani háttér	11
2.3.2 Kardiopulmonális kölcsönhatások szerepe a tüdőmechanika változásában	12
2.4 Légúti hiperreaktivitás	13
2.4.1 A légúti tónus szabályozása: fiziológiás háttér	13
2.4.2 A légúti túlérzékenység állatkísérletes modelljei	13
2.5 A KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOK ÉS A LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG KAPCSOLAT	A14
3. CELKITUZESEK	16
3.1 ALTALÁNOS ANESZTÉZIA LÉGZÉSMECHANIKAI MELLÉKHATÁSAIT ÉRINTŐ CÉLKITŰZÉSE	к 16
3.2 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSŐNHATÁSOKAT ÉRINTŐ CÉLOK	16
3.3 LEGUTI TULERZEKENYSEG KORFOLYAMATAIRA IRANYULO KUTATASOK	17
4. ANYAGOK ES MODSZEREK	18
4.1 VIZSGALATI ALANYOK	18
4.1.1 Kisérleti állatok	18
4.1.2 Human vízsgálatok alanyai	18
4.2 KISERLETI ALLATOK ELOKESZITESE	19
4.2.1 Kiserleti allatok allergen-szenzitizalasa	19
4.2.2 Kronikus hipoxia es hiperoxia kezelesek	19
4.2.3 Keringesi eredetu AH letrenozasa	19
4.2.4 Kiserieti allatok altatasa, izomrelaxacioja, ielegeztetese es sebeszi preparacioja	19
4.2.J IZOIAII IUAOK EIOKESZIIESE	21
4.3 LEGZESMECHANIKAI VIZSGALAIUK.	21
4.3.1 Mechanikai impedancia mérése nyulakban valamini allaloli gyermekekben	22
4.3.2 Mechanikai impedancia mérése spontan legző gyermekekben	22
4.5.5 Mechanikai impedancia merese kisaliaiokoan	23
4.5.4 Legui es szöven parameterek szervalasztasa modenniesztesser	25
4 4 1 Telies test nletizmográfia	2-
4 4 ? Gázkimosási technika	2+ 24
4.5 FGYÉB VIZSGÁLATOK	27
4.5.1 Szövettan	25
4 5 ? Pulmonális hemodinamikai naraméterek meghatározása	25
4.5.3 Plazma mediátor szintek mérése	
4.5.4 Bronchoalveoláris mosófolvadék elemzése	
4.6 KÍSÉRLETI PROTOKOLLCSOPORTOK	
4.6.1 Módszertani tanulmányok, validálási protokollok	
4.6.1.1 A tüdő és a mellkasfal hozzájárulása a teljes légzőrendszeri mechanikához	26

4.6.1.2	Légúti	hiperreaktivitás	önkontrollos	vizsgálata	ovalbum	in-szenzitizált
patkányo	okban				•••••	26
4.6.1.3 A	Altatógázo	k fizikai tulajdonsá	igainak meghatá	irozására	•••••	27
4.6.2 Intro	apulmoná	lis gázok légzésmed	chanikai követke	ezményei	•••••	27
4.6.2.1 E	Broncholíz	is tanulmányozása	farmakológiai k	kezelésekkel .	•••••	27
4.6.2.2.1	Bronchok	onstrikció megelőz	ése inhalációs a	nesztetikumo	kkal	
4.6.2.3 E	Bronchoko	nstrikció visszafor	dítása inhalációs	s anesztetikur	nokkal	
4.6.2.4 I	nhalációs	anesztetikumok lég	zőrendszeri hat	ása gyermeke	kben	
4.6.2.5 H	Iiperoxia	légzőrendszeri köv	etkezményei			29
4.6.3 Izon	nrelaxánso	ok tanulmányozása	: endogén konst	riktor-agonis	ta felszaba	dulás
légzőrend	lszeri köve	tkezményei	••••••			
4.6.3.1 L	.égzésmec	hanikai paramétere	ek és a tüdőtérfo	gat kapcsolat	ának vizsg	álata29
4.6.3.2 E	Endogén h	isztamin felszabadı	ulás légzőrendsz	zeri hatásai		29
4.6.3.3 H	Hisztamin	és muszkarin recep	torok szerepe			
4.6.4 A pı	ılmonális	hemodinamika és d	ı légzésmechani	ka változásai	nak viszony	va 30
4.6.4.1	Kisvérkö	ri nyomás és vé	ráramlás válto	zásai: tüdőn	nechanika	alapértékeira
gyakorol	lt hatások					
4.6.4.2 P	ozitív és i	negatív nyomással	végzett felfújási	-újranyitási n	nanőverek	hatásai31
4.6.4.3	A pulmor	nális hemodinamik	ai és a légzés	mechanikai y	változások	összefüggése
veleszüle	etett szívfe	ejlődési rendellenes	sséggel rendelke	ező gyermeke	kben	
4.6.5 Pulr	nonális ke	eringés stabilizáló l	hatásának vizsgo	álata a tüdő p	erifériájár	<i>a32</i>
4.6.5.1 F	Fiziológiai	alapjelenség leírás	a			
4.6.5.2 A	Az alapjele	enség jelentősége a	lélegeztetés sor	án		
4.6.5.3 0	CPB alatti	légzésmechanikai	változások gyeri	mekekben		
4.6.6 Légi	úti túlérzé	kenység vizsgálata				
4.6.6.1 A	Allergén ez	xpozíció által kivál	tott tüdőkonstril	kció vizsgálat	a	
4.6.6.2	Akut kisv	vérköri nyomás és	s véráramlás v	áltozások ha	tása a tüc	lő konstriktor
válaszké	pességére					
4.6.6.3	Krónikus	pulmonális hemo	odinamikai vált	tozások és a	a légúti t	úlérzékenység
kapcsola	ıta				•••••	
4.6.6.4 K	Krónikus h	ipoxia és az AH ka	apcsolata		•••••	35
4.6.6.5 E	Belélegzett	t vörösiszap por lég	zőrendszeri hat	ásainak vizsg	álata	35
4.6.6.6 L	.égúti túlé	rzékenység vizsgál	ata asztmás gye	rmekekben	•••••	
4.7 Statis	ZTIKAI ELI	EMZÉS			•••••	
5. EREDMÉ	ENYEK				•••••	
5.1 Módsz	ERTANI FE	LJLESZTÉSEK, VALIE	DÁLÁS		•••••	
5.1.1 Önk	controllos	oszcillációs vizsgá	latok, tüdő-mell	kasfali hozzáj	árulás	
5.1.2 Osza	cillációs n	10dellparaméterek	validálása: össz	zevetés funkci	onális képe	alkotó
módszerre	el		••••••			
5.1.3 Szer	nzitizálási	protokollok validá	lása			
5.1.4 Inha	alácós ane	sztetikumok fizikai	tulajdonságai:	impedanciam	érés érvén	vessége40
5.2 VÁLTO	ZÁSOK A L	ÉGÚTI ÉS SZÖVETI N	MECHANIKA ALA	PÉRTÉKEIBEN	ſ <b></b>	41
5.2.1 Exog	gén konstr	riktor agonista és a	llergén hatások			41
5.2.2 Broi	ncholitiku	mok hatásai				
5.2.3 Ane.	sztetikumo	ok hatásai a légúti (	és szöveti mecha	inikára		
5.2.3.1 I	nhalációs	anesztetikumok				44
5.2.3.2 L	.égzésmec	hanikai változások	izomrelaxánsol	k hatására		46
5.2.4 Hipe	eroxia hat	ása a légzésmecha	nikai paraméter	ek alapértéke	eire	
5.2.5 Hipe	oxia hatás	a a légzésmechani	kai paraméterek	t kontroll érté	keire	49
5.2.6 Vöre	ösiszap po	or hatása az alapér	tékekre			

5.3 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOK: LÉGZÉSMECHANIKAI KÖVETKEZMÉNYEK	50
5.3.1 Akut változások a pulmonális kapilláris vérnyomásban és véráramlásban	50
5.3.2 Kapillárisok teltségének hatása	52
5.3.3 Tüdőinfláció pozitív intrapulmonális és negatív extrapleurális nyomással	55
5.4 LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG: DETEKTÁLÁS ÉS MODELLEK	56
5.4.1 Allergén expozíciót követő AH	56
5.4.2 Akut keringési változások szerepe AH-ban	57
5.4.3 Krónikus keringési változások szerepe AH-ban: posztkapilláris PHT	58
5.4.4 AH prevenciója posztkapilláris PHT-ben	60
5.4.5 Krónikus keringési változások szerepe AH-ban: prekapilláris PHT	62
5.4.6 AH prevenciója prekapilláris PHT-ben	62
5.4.7 Krónikus hipoxia szerepe AH kialakulásában	64
5.4.8 AH kialakulása szálló vörösiszap por belégzésére	65
5.4.9 AH detektálása gyermekekben	66
6. MEGBESZELES	68
6.1 MÓDSZERTANI FEJLESZTÉSEK, LÉGZÉSMECHANIKAI ALAPEREDMÉNYEK	68
6.1.1 Önkontrollos légzésmechanikai vizsgálati módszer fejlesztése és validálása	
állatkísérletekben	68
6.1.2 Légzőrendszeri mechanika tüdő és mellkasfali komponensei	69
6.1.3 Oszcillációs és funkcionális képalkotással nyert paraméterek összefüggései	69
6.1.4 Légút szenzitizálási protokoll: akut vs. krónikus allergén expozíció	70
6.1.5 Inhalációs anesztetikumok fizikai tulajdonságainak befolyása	70
6.2 LÉGÚTI ÉS SZÖVETI MECHANIKA ALAPÉRTÉKEINEK VÁLTOZÁSAI	71
6.2.1 Nem specifikus exogén konstriktor szerek	71
6.2.2 Nem-specifikus konstriktor hatások visszafordítása: szalbutamol és Ro-20-1724	73
6.2.3 Allergén expozíció: légúti és szöveti válaszok	73
6.2.4 Inhalációs anesztetikumok	74
6.2.5 Izomrelaxánsok	76
6.2.6 Oxigén koncentráció krónikus változásának légúti és szöveti mechanikai	-
következményei	78
6.2.6.1 Krónikus hiperoxia	78
6.2.6.2 Krónikus hipoxia	79
6.2.7 Vörösiszap por	80
6.3 KARDIOPULMONALIS INTERAKCIÓK LÉGZÉSMECHANIKAI JELENTŐSÉGE	80
6.3.1 A pulmonális kapilláris vérnyomás és véráramlás szerepe a tüdőmechanika	
megváltozásában	80
6.3.2 Verrel megtelt tüdökapillarisok mechanikai stabilizalo hatasa	81
6.3.3 Kardiopulmonalis kölcsönhatasok jelentösége klinikai környezetben	83
6.3.4 Pozitiv és negativ nyomású tüdőfelfújás jelentősége	84
6.4 LEGUTI HIPERREAKTIVITAS: ALLERGIAS EREDETU ALLATKISERLETES MODELLEK	85
6.5 KERINGESI EREDETU AH ALLATKISERLETES MODELLJEI	86
6.5.1 Akut pulmonalis hemodinamikai valtozasok es AH kapcsolata	80
6.5.2 Kronikus pulmonalis hemodinamikai valtozasok es AH kapcsolata	8/
6.5.2.1 Posztkapillaris PHT szerepe AH kialakulásában	87
6.5.2.2 Az AH prevencioja posztkapillaris PH I-ben	88
6.5.2.3 Prekapiliaris PHI szerepe AH kialakulasaban	89
0.5.2.4 AZ AH prevencioja prekapillaris PH I-ben	89
0.3.5 AFI KIAIAKUIASA KYONIKUS NIPOXIA NATASAYA	91
0.3.4 AFI KIAIAKUIASA VOROSISZAP POR DELEGZES NATASARA	92
0.3.3 AH KORAI KIMUTATASA ASZIMAS GYERMEKEKDEN	92

7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, KÖVETKEZTETÉSEK	94
8. KUTATÁSAINK JELENTŐSÉGE, TÁVLATAI	96
9. IRODALOMJEGYZÉK	98
10. KÖZLEMÉNYJEGYZÉK	117
10.1 Az értekezés alapját képző közlemények	117
10.2 A Ph.D. fokozat megszerzését követő egyéb közlemények	
10.3 A Ph.D. értekezésben szereplő közlemények	
11. SCIENTOMETRIAI PARAMÉTEREK	
12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	129

# 1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACh	acetilkolin	NO	nitrogén monoxid
ACS	aortocavalis sönt	OVA	ovalbumin
AH	airway hyperreactivity (légúti túlérzékenység)	<b>P</b> <sub>1</sub>	hangszóró oldali nyomás a hullámcsőben
AX	impedancia képzetes része és a	$P_2$	disztális nyomás a hullámcsőben
	frekvenciatengely közti terület	Pc	pulmonális kapilláris vérnyomás
BALF	bronchoalveoláris mosófolyadék	PDE4(5)	foszfodiészteráz-4(5) enzim
CAaw	légúti keresztmetszet		inhibitor
cAMP	ciklikus adenozin monofoszfát	PEEP	pozitív végkilégzési nyomás
Caw	légúti konduktansz	PHT	pulmonális hipertenzió
cGMP	ciklikus guanozin monofoszfát	Рра	pulmonális artériás nyomás
EDRaw	ekvivalens dózis légúti ellenállás	Ptr	trachea nyomás
22 Kaw	emelkedésére	Qp	pulmonális véráramlás
CPB	kardiopulmonális bypass	R <sub>4-24</sub>	rezisztencia 4-24 Hz közti átlaga
EDLVP	bal kamrai végdiasztolés nyomás	Raw	légúti ellenállás
EELV	kilégzésvégi tüdőtérfogat	RL	teljes tüdőellenállás
ET-1	endothelin-1	Rrs	teljes légzőrendszeri ellenállás
f	frekvencia	Rti	szöveti ellenállás
FEF25-75	maximális közép-kilégzési áramlás	Rv	pulmonális érellenállás
FEV <sub>1</sub>	az első másodpercben távozó	SRaw	specifikus légúti ellenállás
1	levegő térfogata erőltetett kilégzési	Т	hőmérséklet
	manőver során	V'	centrális légáramlás
Fr	rezonancia frekvencia	VIP	vasoactive intestinal peptide
FVC	erőltetett vitálkapacitás	VA	jól ventilált területek aránya
G	szöveti csillapítás tényezője	Vo	légúti ellenállás változási
Н	szöveti rugalmasság tényezője		sebessége
Iaw	légúti inertansz	WG	tömeg gyarapodás
IgE	immunoglobulin-E	$X_6$	impedancia képzetes része
ip	intraperitoneális		6 Hz-en
iv	intravénás	Zo	hullámcső karakterisztikus
j	képzetes egység ( $\sqrt{-1}$ )	71	Impedanciaja
L	hullámcső hossza	ZL	
LCI	tüdő kimosódási index	Zrs	legzorendszer bemeno
MAC	minimális alveoláris koncentráció	a	konstans fázisú kitevő
MCh	metakolin	α-SMΔ	a-simaizom aktin
NANC	nem-adrenerg, nem-kolinerg		komplex hullámteriedési szám
	idegrendszer	۲ س	körfrekvencia (2#f)
NSAID	nem-szteroid gyulladáscsökkentő	ω	

## 2. BEVEZETÉS ÉS HÁTTÉR

#### 2.1 LÉGZÉSMECHANIKAI VIZSGÁLATOK JELENTŐSÉGE

#### 2.1.1 Történeti háttér

Leonardo da Vinci a XV. században a tüdő mechanikai struktúráját rugalmasan, bár kissé késleltetve visszanyerő szivacsos taplógombához hasonlította [1]. Ez a megfigyelés a tüdőszövet két kulcsfontosságú mechanikai tulajdonságára, a rugalmasságra és a csillapításra hívja fel a figyelmet. Bár ez a korai felfogás ma is lényegében helytálló a tüdőparenchyma makroszkopikus mechanikai viselkedésének leírására, a mechanikai megfigyelések és elgondolások letisztulását a tüdő funkciójával és a légzőrendszer működésével kapcsolatos, későbbi, hosszú ideig jelen levő tévhitek sokáig hátráltatták. A mellkasban uralkodó nyomásés áramlásviszonyok tisztázását követően a légzésmechanikai vizsgálatok csupán a múlt század elején kaptak máig tartó lendületet [2]. Erre az időszakra datálódik a légutak rezisztív és a tüdőszövet elasztikus tulajdonságainak első modell alapú leírása is [3]. A légzőrendszeri szövetek megváltozott reológiai tulajdonságainak érintettsége a különböző tüdőbetegségekben életre hívta e korai munka kiterjesztését a tüdőszöveti mechanika pontosabb jellemzésére. Alapvető fontosságú volt az a felismerés, hogy a tüdőparenchyma nem írható le egy ideálisan rugalmas rendszerként, hanem egy jelentős, belső energiaveszteséggel összefüggő rezisztív (vagy csillapítási) komponenst is magába foglal [4]. Ennek az összetett mechanikai viselkedésnek alapján a tüdő teljes viszkózus ellenállása (RL) két egymástól anatómiailag és funkcionálisan alapvetően elkülönülő komponensből tevődik össze: a légutak geometriáját tükröző áramlási ellenállásból (Raw) és a tüdőparenchyma belső energia-disszipációját reprezentáló szöveti ellenállásból (Rti). Korai eredmények a két komponens megoszlására nagyfokú variabilitást mutattak, Rti hozzájárulását RL-hez 0 és 75% közé becsülve [5-8]. Az eltérések magyarázatául annak felismerése szolgált, hogy az Rti hozzájárulása RL-hez nagymértékben függ a légzés frekvenciájától és mélységétől [7, 8]; e fontos megfigyelés szolgált később alapul Raw és Rti modell alapú szétválasztásához.

#### 2.1.2 A légúti és a tüdőszöveti mechanika szeparált vizsgálatának jelentősége

A légzőrendszer és komponensei fizikai tulajdonságának megbízható és specifikus leírását a vizsgálati módszerek evolúciója tette lehetővé. A módszerek fejlődése ugyancsak hozzájárult a légzőrendszerben uralkodó nyomás-, és áramlásviszonyok alaposabb megértéséhez és megismeréséhez. A nyomásviszonyok által meghatározott fizikai folyamatok

biztosítják azt, hogy a belélegzett levegő a felső légutakon és a dichotomiás módon elágazódó bronchus fahálózaton áthaladva eljusson a gázcserét biztosító alveolusokig. Mivel a különböző sebességgel áramló gázrétegek érintkezési felületein belső súrlódás jelentkezik, a légutakban eközben áramlási ellenállás lép fel. A gázcserét biztosító alveoláris tereket körülvevő tüdőszövet ugyanakkor rugalmas alakváltozást szenved, mely a tüdőszöveti mátrixrostok közötti kölcsönhatásból adódó belső súrlódás következtében energia disszipációval is együtt jár. Egészséges tüdőben a légzőizmok elégséges hajtónyomást biztosítanak a légutakban és a légzőrendszeri szövetekben fellépő rezisztív és elasztikus nyomásveszteségek legyőzéséhez, ami passzív kilégzés során az alveoláris gáz fiziológiás ürülésével együtt biztosítja az adekvát gázcserét. A légzőrendszer különböző állapotai ugyanakkor a légutak vagy tüdőszövetek mechanikai tulajdonságainak olyan mértékű romlásához vezethetnek, mely az akut vagy krónikus tünetek súlyosságától függően az enyhe légzési diszkomforttól a potenciálisan életveszélyes állapotig is terjedhet. Ezért az egyes tüdőkompartmentek passzív mechanikai tulajdonságainak specifikus paraméterekkel történő pontos leírása kritikus jelentőségű az egészséges légzőrendszer működésének alaposabb megértéséhez, és a kóros állapotok patomechanizmusainak feltárásához. A légúti és tüdőszöveti változások egzakt mérése a klinikai gyakorlatban előforduló konstrikciós állapotok alaposabb megértését is elősegíti. A háttérmechanizmusok feltárása a kóros folyamatok célzott kezeléséhez, és az elváltozásért elsősorban felelős kompartmentre irányuló terápia vezetéséhez nyújthat elengedhetetlen segítséget.

#### 2.1.3 A légutak és a szövetek érintettsége a tüdő konstriktor válaszaiban

A tüdőszövet viszkoelasztikus alaptulajdonságainak tisztázását követően a korábban csupán bronchokonstriktor agonistának hitt szerek tüdőszöveti mechanikát is érintő hatását mutatták ki [7-9]. Ez a megfigyelés fontos előfutárként szolgált a későbbi, a tüdőparenchymát is érintő kórképek tanulmányozásához. A légúti és tüdőszöveti mechanikát érintő kutatások az alveoláris kapszula technika [10] a múlt század kilencvenes éveiben történő tökéletesítését követően gyorsultak fel [11]. A metodika az Raw és az Rti szeparált technikailag könnyen kivitelezhető mérését nyújtotta. E módszer izolált tüdőkön, illetve nyitott mellkasú állatmodellekben való alkalmazásával olyan alapvető fontosságú eredmények születtek, melyek az Raw és Rti alaphelyzetben mért megoszlására megbízható adatokat szolgáltattak. Ezen túl különböző intravénás (*iv*) vagy inhalációs úton bejuttatott konstriktor szerek tüdőszöveti mechanikát is érintő hatásai is tisztázásra kerültek [12-26]. Az alveoláris kapszulák alkalmazásának korlátját jelenti ugyanakkor a szabad tüdőfelszín elérésének

szükségessége, ami miatt a módszer nyitott mellkasra vagy izolált tüdőkre korlátozódik. Emiatt a technika kivitelezhetetlen klinikai környezetben végzett vizsgálatokban. További hátrány, hogy az alveoláris nyomás heterogenitása – mely fokozottan jelentkezik kóros állapotokban – a légúti és szöveti ellenállások szeparálását esetlegessé teheti.

#### 2.1.4 Alacsonyfrekvenciás kényszerített oszcilláció

A tüdő (ZL) és a légzőrendszer (Zrs) bemenő impedanciája a spontán légzés tartományában karakterisztikus frekvenciafüggést mutat. A frekvenciafüggéshez a légúti és a légzőrendszeri szövetek különböző módon járulnak hozzá. Ezt kihasználva a szöveti és légúti mechanikai tulajdonságok partícionálására újabb lehetőséget kínál ZL és Zrs frekvenciatartománybeli modellezése, melyet Hantos Z. és munkacsoportja alapozott meg [27, 28].

A mérés nem kíván invazív beavatkozást, és átfogó képet nyújt a légúti és a légzőrendszeri szöveti mechanikáról. A módszer munkacsoportunk általi, idegen gázokkal történt validálását követően [23, 25] a légúti és légzőrendszeri szöveti mechanika vizsgálatok világszerte máig tartó, újabb lendületet kaptak mind állatkísérletes modellekben, mind klinikai környezetben. A módszer sajátossága, hogy az impedancia megbízható felvételéhez rövid légzésszünet szükséges. E feltétel könnyen biztosítható lélegeztetés és izomrelaxáció körülményei között állatkísérletekben [21, 23-25, 27, 28] vagy klinikai környezetben felnőttekben [29, 30] és gyermekekben [31-35] egyaránt. Arcmaszkon keresztül biztosított mély belégzéseket követő spontán apnoe is ideális feltételeket biztosít az impedancia méréséhez, olyannyira hogy a módszer csecsemők nem-invazív légzésmechanikai diagnosztikájára is alkalmasnak bizonyult [36, 37]. A mérési módszer széles alkalmazási köre lehetővé tette, hogy vizsgálatainkat folyamatosan és párhuzamosan végezzük állatkísérletes modelleken és humán beteg anyagon.

### 2.2 ÁLTALÁNOS ANESZTÉZIA LÉGZŐRENDSZERI MELLÉKHATÁSAI

Az allergiás eredetű tüdőbetegségek gyakorisága az utóbbi időben erőteljes emelkedést mutat [38], ami rutin anesztézia során a légzőszervi szövődmények kockázatának növekedését is okozza. Ezért kiemelt jelentőségűvé vált a pulmonális mechanika változásának mérése és követése altatott betegekben. Az aneszteziológiai és intenzív terápiás gyakorlatban számos beavatkozás vonhatja maga után a tüdő mechanikai állapotának megváltozását. A leggyakrabban előforduló szövődmények - mint az akut bronhospazmus, laringospazmus - a tüdő mechanikai állapotának romlásán keresztül akár súlyos hipoxiás állapothoz és a gázcsere

romlásához vezethetnek [39, 40]. E tünetegyüttes kialakulásában számos tényező játszhat szerepet. A leggyakoribb légzési problémát okozó a tüdő egészét érintő, vagy regionális bronchspazmus létrejöhet a felső légutak manipulálása során a *n.vagus* stimulálásával (pl. intubáció, bronchoszkópia, laringoszkópia) [39, 40]. Korábbi eredmények rámutattak továbbá, hogy a tüdő konstriktor válasza kialakulhat endogén hisztamint felszabadító szerek beadása után (pl. izomrelaxánsok, antibiotikumok, NSAID szerek) [41, 42], vagy IgE-mediált immunreakció eredményeképp (pl. latex- vagy gyógyszerallergia) [43]. A létrejött légzésmechanikai változások mélyreható, légút- és szövet-specifikus leírására eredmények az irodalomban nem érhetők el, valamint ezek patogenezisének feltárása sem teljes. Ebben lényeges előrelépést jelentett az adekvát állatkísérletes modellek kidolgozása és adaptálása [44], melyekben a kapott eredmények validálása klinikai környezetben vált lehetségessé.

Aneszteziológiai beavatkozások gyakran magas oxigén koncentrációjú gázkeverék lélegeztetését kívánják meg az adekvát oxigenizáció fenntartására. A tüdőszövet károsodása huzamosabb időn keresztül belégzett magas oxigén koncentráció mellett ismert [45, 46]. Az így kialakult oxigén-toxicitás légúti és szöveti mechanikát befolyásoló hatása, és annak mechanizmusának tisztázása ugyanakkor munkacsoportunk kutatásai előtt még váratott magára.

A kisvérköri keringésben bekövetkező kóros hemodinamikai elváltozások is káros hatással lehetnek a légzőrendszer mechanikai tulajdonságaira. Ezért a kardiopulmonális kölcsönhatások légzőrendszeri mechanikát befolyásoló hatásai az aneszteziológiai gyakorlatban is fontosak; e vonatkozásokat a disszertáció alábbi fejezeti részletesen taglalják.

#### 2.2.1 Inhalációs anesztetikumok pulmonális mechanikai hatásai

Az intravénás altatószerek elterjedésének ellenére az inhalációs anesztetikumok az aneszteziológiai ellátás fontos részét képezik. A légzőrendszeri hatásukat illetően, az inhalációs anesztetikumok gyors és hatékony alternatívát jelentenek az aneszteziológiai beavatkozások során jelentkező bronchokonstrikció megelőzésére és oldására [47-55]. Egyes korábbi vizsgálatok homlokterében a halotán [47-52, 55], izoflurán [48, 51, 55], szevoflurán [49, 51] vagy deszflurán [53, 54] bronchokonstrikciót megelőző hatásának elemzése állt, míg mások ezen inhalációs anesztetikumoknak a már kialakult légúti szűkületet oldó tulajdonságait helyezték vizsgálataik középpontjába [22, 47, 48, 51]. Ezen korábbi tanulmányok nagy része a tüdő mechanikai állapotát globális, azaz a légutak és a parenchyma tulajdonságait ötvöző paraméterek változásain keresztül követték, így a légutak és szövetek reakciója összemosódott. Munkacsoportunk kutatásait megelőzően csupán néhány olyan

tanulmányt közöltek, ahol a légutak és szövetek válaszreakcióit különválasztották, és RL-t és a légutak átmérőjét nem egymás szinonimájaként használták [22, 52, 56]. Bár e munkák egységesek voltak annak megítélésében, hogy az inhalációs anesztetikumok csökkentik a tüdő globális ellenállását, a légúti és szöveti válaszok arányaiban jelentős ellentmondások mutatkoztak. A vizsgálatok egy része halotán alkalmazása mellett kizárólag Raw csökkenést [52], mások halotán Raw és Rti egyidejű esésére utaltak [22, 56]. Kutatásainkat megelőzően ugyancsak tisztázatlanok voltak az újabban bevezetett deszflurán légzőrendszeri következményei, mivel ennek a volatilis ágensnek mind bronchodilatációs [54], mind légúti konstrikciót kiváltó irritatív tulajdonságára [53] is történtek utalások. Összességében a korábbi tanulmányok eredményei nem tették lehetővé az egységes kép kialakítását az inhalációs anesztetikumok pulmonális hatásairól; ezért szükségesek voltak célzott és átfogó vizsgálatok e szerek légzésmechanikai következményeiről.

#### 2.2.2 Izomrelaxánsok légzésmechanikai hatásai

Az aneszteziológiai gyakorlatban használt izomrelaxánsok jól ismert hisztamin felszabadító mellékhatással rendelkeznek [41, 42]. Az exogén hisztamin légutakra és tüdőparenchymára gyakorolt konstriktív hatásait saját [16, 24] és más kutatócsoportok [55] korábbi tanulmányai behatóan vizsgálták. Endogén hisztamin felszabadulását követően létrejött légzőrendszeri mechanikai változások jellemzésére ugyanakkor nem álltak adatok rendelkezésre. Egyes izomrelaxánsok hisztamint felszabadító mellékhatása eltérő mértékű lehet [41], és a muszkarin kolinerg receptorok altípusaira is különbözően hathatnak [57]. Ez alapján feltételeztük, hogy a klinikai gyakorlatban használt izomrelaxánsok különböző mértékű légúti és szöveti válaszokat idézhetnek elő. A szerek légzésmechanikai következményeinek összevetése adekvát állatkísérletes modellekben fontos szerepet játszhat az optimális izomrelaxáns kiválasztásában érzékeny légutakkal rendelkező betegek aneszteziológiai és intenzív terápiás ellátásában. Ugyanakkor erre vonatkozó szisztematikus, átfogó, receptor és szer-specifikus állatkísérletes vizsgálatokat kutatásainkat megelőzően nem végeztek.

#### 2.3 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOK

#### 2.3.1 Ventillációs és perfúziós rendszerek kapcsolata: élettani háttér

A gázcsere hatékonyságát az alveolusokban végződő légutak és a pulmonális érrendszer szabályozott együttműködése határozza meg. Bár e két, anatómiailag elkülönülő

egység összehangolt működése a szervezetben javarészt egymástól függetlenül szabályozott, a keringési- és a légzőrendszer komplex kölcsönhatását már a múlt század elején dokumentálták [58-60]. A pulmonális érrendszer és a légutak szoros együttműködésének minél pontosan feltárása fontos szerepet játszhat az alapvető életjelenségek megértésében és a kardiopulmonális betegségek patofiziológiás hátterének tisztázásában. A vonatkozó szakirodalom ugyanakkor számos ellentmondásos eredményt és tisztázatlan mechanizmust tartalmaz.

#### 2.3.2 Kardiopulmonális kölcsönhatások szerepe a tüdőmechanika változásában

Bár a korábbi tanulmányok megegyeztek abban, hogy a normálistól eltérő kisvérköri keringési paraméterek a légzésfunkció romlásához vezetnek, a jelenség magyarázatára szolgáló mechanizmusok erőteljesen megoszlottak. A vizsgálatok egy része a mechanika romlásáért a megemelkedett pulmonális véráramlást (Qp) tette felelőssé [61, 62], mások a megnőtt kisvérköri artériás nyomás (Ppa) elsődleges szerepét hangsúlyozták [63-65]. Ezeken kívül olyan eredményeket is közöltek, melyek szerint csupán a Qp és Ppa együttes növekedése vezet a légzésmechanika kóros elváltozásához [66, 67]. Az ellentmondások okaként a vizsgált kórképek nagyfokú klinikai variabilitása, az eltérő vizsgálati életkor, és a módszertani különbségek valószínűsíthetőek. A kardiopulmonális jelenségek hátterének tisztázását nehezíti továbbá, hogy a korábbi, nagyrészt klinikai mérésekre alapuló eredmények során a Qp és Ppa hatásainak egymástól független meghatározása nem történt meg.

Bár már korai megfigyelések jelezték, hogy a tüdőmechanikát nemcsak kisvérköri vértolulás ronthatja, hanem a hipoperfúzióval együttjáró kórképek is [68], e jelenségre a szakirodalomban csupán szórványos közlések utaltak [69-71]. Munkacsoportunk korábban kimutatta az alacsony perfúziós nyomások légzésmechanikát rontó hatásait [64]. Ezentúl arra is rámutatott hogy a kisvérköri perfúzió hiánya kardiopulmonális bypass (CPB) alatt lévő betegekben a tüdő mechanikai ellenállásának növekedését eredményezi [30]. Bár ezen eredmények a tüdőkapillárisok teltségének alveoláris geometriát stabilizáló szerepére utalnak, kutatásaink előtt szisztematikus vizsgálatok nem történtek ennek az élettanilag és kórélettanilag is fontos jelenség leírására.

A pulmonális hemodinamika és légzésmechanika összefüggéseinek korábban alkalmazott módszertanával kapcsolatban fontos rámutatni arra, hogy a vizsgálatába bevont módszerek nagyrészt a légzőrendszer globális mechanikai tulajdonságainak mérésére hagyatkoztak [61-63, 66, 67, 69, 70]. Korábbi munkáinkban kimutattuk, hogy az Raw és Rti változásai nagymértékben disszociálhatnak [23-25]. Ezért a korábbi mérésekben a légúti és

12

tüdőszöveti komponenseket is magába foglaló paraméterek meghatározásával a tüdő egyes kompartmentjeiben bekövetkező változások rejtve maradhattak.

#### 2.4 LÉGÚTI HIPERREAKTIVITÁS

#### 2.4.1 A légúti tónus szabályozása: fiziológiás háttér

A légzés folyamata az optimális gázcserét a környezeti és fiziológiás tényezőkhöz való folytonos adaptációval biztosítja [72]. Ennek a folyamatnak az egyik legfontosabb eleme a légúti átmérő regulációja a vegetatív idegrendszer által (kolinerg, adrenerg, és nem-adrenerg, nem-kolinerg - NANC), valamint bronchoaktív mediátorok (hisztamin, acetilkolin (ACh), nitrogén monoxid (NO), endotelin, stb.) endogén felszabadulása révén. E mechanizmusok együttesen biztosítják a légutak azon fiziológiás képességét, hogy külső ingerekre reagáljanak. Ez az adaptációs képesség alapvető élettani fontosságú a megváltozott környezethez való alkalmazkodásban akár a légutak természetes összehúzódásával (pl. hideg levegő), akár azok tágulatával (pl. stressz adaptáció).

A légutak és légzőrendszeri szövetek passzív mechanikai tulajdonságának egzakt leírásán túl kritikus fontosságú a légúti tónust szabályozó mechanizmusok ismerete olyan, egyre gyakoribb légzőrendszeri betegségek hátterének megértésében, mint az asztma vagy emfizéma, melyekben a légutak a külső környezeti ingerekre fokozott összehúzódással válaszolnak [73, 74]. A kialakult légúti túlérzékenység (airway hyperreactivity: AH) ezen gyakori betegségek velejárója, amit klinikai gyakorlatban provokációs tesztekkel igazolnak. Bár az AH kialakulásért felelős genetikai és környezeti tényezők nem teljesen tisztázottak, az utóbbi idők állatkísérletes eredményei nagyban hozzájárultak patogenezisének alaposabb megértéséhez és a vele együtt járó tünetek hatékony enyhítéséhez.

#### 2.4.2 A légúti túlérzékenység állatkísérletes modelljei

A légúti szuszceptibilás állatkísérletes modelljeiben az allergén expozíció a leggyakrabban alkalmazott módszer az AH kiváltásához. Allergénként legelterjedtebben csirketojásból előállított komplex fehérje extraktum, az ovalbumin (OVA) [75-89], vagy sertés orsóféregből *(ascaris suum)* származó antigén szolgálhat [50, 90-94]. Esetenként az allergiás szenzitizáció humán expozíció szempontjából relevánsabb, komplex környezeti tényezőknek való kitettséggel érhető el. Ilyen például a poratka [95], pollen [96] vagy dízel kipufogógázból származó nanopartikulumok [97], illetve passzív vagy aktív dohányfüst expozíció [98]. A szenzitizálás az indukáló ingertől függetlenül T-sejt-mediált immunválaszt

generál, mely krónikus légúti gyulladásos folyamatot indít el. A következményesen felszabaduló proinflammatorikus mediátorok, adhéziós molekulák, növekedési faktorok és citokinek felelősek a légúti remodellingért és a neutrofil valamint eozinofil aktivációért és migrációjáért [99]. Ezek együttesen járulnak hozzá a légúti gyulladás fennmaradásához és a vazodilatációt követő epitélium vérbőségéért is felelőssé tehetők, ami plazma beszűrődést, mukóza hyperszekréciót és a szenzoros és a kolinerg idegrendszer aktivációját okozza [100-102]. Szenzitizálást követően az allergénnel szembeni ismételt kitettség immunoglobulin-Emediált (IgE) allergiás választ eredményez, ami kiváltja a i) hízósejtek degranulációjával bronchoaktív mediátorok (hisztamin, szerotonin, triptáz, stb.) endogén felszabadulását, ii) ACh fokozott szekrécióját a kolinerg idegrendszer stimulálásával, valamint iii) szenzoros neuropeptidek (substance P, neurokininek, stb) fokozott felszabadulását. Ezek a mechanizmusok együttesen tehetők felelőssé a légúti tónus fokozódásáért és a légutak külső ingerekre adott megnövekedett válaszreakciójáért [100, 101]. A háttérmechanizmusok feltárásával a korábbi állatkísérletes modellek alapvetően járultak hozzá az asztmában kulcsfontosságú AH patofiziológiás hátterének megértéséhez [76, 78-89, 103]. Kutatásaink előtt azonban adatokat nem közöltek az allergiás eredetű AH és az ehhez kapcsolódó anafilaxiás tüdőválaszok légúti és szöveti mechanikai vonatkozásaira, és ezek hatékony kivédésére.

### 2.5 A KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOK ÉS A LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG KAPCSOLATA

A pulmonális hemodinamika patológiás állapota nemcsak a légúti és tüdőszöveti mechanika alapértékeit befolyásolja, hanem a légutak fokozott válaszreakciójához is vezethet [104-109]. A keringési eredetű, ún. *asztma kardiále* patogenezisében korábbi vizsgálatok a tüdőkapilláris és broncho-alveoláris hálózat mechanikai csatolásának jelentőségére mutattak rá. Ebben a folyamatban szerepe lehet a pulmonális kapillárisok térnyerésének az alveoláris tér rovására [110, 111], a légúti átmérő csökkenésének [112-114], a kapillárisváz telítődésével az alveolusfal merevedésének [111], valamint szövetközi ödéma kialakulásának, mely a terminális légutak és az őket beágyazó szövetek mechanikai kapcsolatát bonthatja meg [115]. E közvetlen mechanizmusokon kívül a megnövekedett pulmonális nyomás és/vagy véráramlás a vegetatív idegrendszer NANC és/vagy kolinerg részeit is modulálhatja, ami tovább fokozhatja a légúti simaizom tónust és a tüdőszöveti mechanikát is károsíthatja, ezzel is tovább fokozva a tüdő környezeti ingerekre adott válaszait [116, 117].

A komplex kardiopulmonális rendszer együttműködésének egyensúlyát a kisvérköri érrendszer szabályozásában résztvevő endogén mediátorok fokozott szekréciója is ronthatja [118], ami szintén hozzájárulhat a légzésmechanika romlásához és a tüdő fokozott provokálhatóságához [119-121]. A potenciálisan érintett mechanizmusok egyenkénti szerepének tisztázását kutatásainkat megelőzően ugyanakkor nehezítette az *asztma kardiále* konzisztens állatkísérletes modelljeinek hiánya. Ebből fakadóan olyan fontos kérdések maradtak megválaszolatlanok, hogy vajon az emelkedett pulmonális véráramlás és/vagy a vérnyomás felelősek a keringési eredetű AH kialakulásáért. Ezen kívül nem kerültek tisztázásra a pulmonális érrendszeri és légúti remodelling következtében kialakult pulmonális hipertenzió (PHT) légzésmechanikai vonatkozásai pre- és posztkapilláris PHT vagy krónikus hipoxia hatására.

## 3. CÉLKITŰZÉSEK

A több mint másfél évtizedet átölelő munkánk során kutatásainkat három nagyobb, tematikusan és módszertanilag is szorosan összefonódó témakör köré csoportosítva végeztük. E keretben kerestünk választ olyan, a légzőrendszeri mechanikát befolyásoló élettani és kórélettani kérdésekre, melyek feltárása az aneszteziológiai beavatkozások, a kardiopulmonális kölcsönhatások és a légúti túlérzékenység alaposabb megértéséhez járultak hozzá, és ezáltal teremthetnek új lehetőséget a káros hatások befolyásolására.

## 3.1 Általános anesztézia légzésmechanikai mellékhatásait érintő célkitűzések

A tüdőben zajló mechanikai változások pontos ismerete kulcsfontosságú az aneszteziológiai és intenzív terápiás gyakorlatban, különösen légzőszervi bántalmakban szenvedő betegek ellátása során. A légúti és tüdőszöveti változások egzakt mérésével ezért tisztázni kívántuk az aneszteziológiai gyakorlatban előforduló konstrikciós/relaxációs állapotok légzésmechanikai következményeit, amivel e kórképek alaposabb megértéséhez is hozzájárultunk. E területen specifikus célkitűzései között hangsúlyosan szerepelt a

- rutinszerűen alkalmazott inhalációs anesztetikumok alkalmasságának összevetése indukált légúti és szöveti konstriktor-válaszok visszafordítására egészséges tüdőkben, valamint AH jelenlétében állatkísérletes modellben és klinikai körülmények közt;
- különböző izomrelaxánsok hatására felszabaduló endogén mediátorok által kiváltott légúti és szöveti válaszreakciók összehasonlítása annak tisztázására, hogy
  - mely ágens használata a legalkalmasabb az AH kórképében, valamint hogy
  - mely receptor típusok járulnak hozzá a tüdő válaszreakciójához;
- iii. az aneszteziológiai beavatkozások során gyakran megkívánt magas oxigén koncentráció légúti és tüdőszöveti károsodást kiváltó hatásának vizsgálata, különös tekintettel az endothelin-1 (ET-1) szerepének tisztázására ebben a folyamatban.

#### 3.2 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOKAT ÉRINTŐ CÉLOK

Irodalmi előzmények rámutattak a kisvérköri keringés tüdő mechanikát befolyásoló szerepére. Itt is fontos hangsúlyoznunk, hogy az Raw és Rti eltérő mértékű és előjelű változást mutathat keringési rendellenességekben [64, 111], így korábbi mérésekben a légúti és szöveti komponenseket is magába foglaló paraméterek mérésével a tüdő egyes kompartmentjeiben bekövetkező változások rejtve maradhattak. Ez alapján célul tűztük ki a

- iv. kisvérköri vérnyomás és véráramlás szerepének tisztázását a tüdő mechanikai állapotának megváltozásában és a külső ingerekre adott válaszaiban;
- v. fiziológiás pulmonális kapilláris nyomás jótékony, ún. "kipányvázó" szerepének igazolását a tüdőperiféria optimális architektúrájának fenntartásában és a perifériás elzáródások megakadályozásában;
- vi. *asztma kardiále* kialakulásáért felelős mechanizmusok részletes vizsgálatát, mely során tisztáztuk a pre- és posztkapilláris PHT hatását a légúti és tüdőszöveti mechanikára és a tüdő konstriktor ingerekre adott válaszreakciójára;
- vii. PHT kezelésére sikerrel alkalmazott új stratégiák hatékonyságának összehasonlítását a pulmonáris keringési eredetű AH tünetének enyhítésére,
- viii. kóros pulmonáris vérnyomás/véráramlás légzésmechanikai következményeinek vizsgálatát szívfejlődési rendellenességgel született gyermekekben.

#### 3.3 LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG KÓRFOLYAMATAIRA IRÁNYULÓ KUTATÁSOK

A légúti irritációt is kiváltó allergén környezeti ártalmak világméretű növekedése következtében az AH-val együtt járó tüdőbetegségek egyre fokozódó kihívást jelentenek az egészségügyi ellátórendszerek számára. Az értekezés ezért olyan gyakorlati jelentőségű alapkutatási területeket érint, mely az AH alaposabb megértésével és befolyásolásának tanulmányozásával célul tűzi ki

- ix. egy olyan állatkísérletes modell kifejlesztését, mely az allergiás eredetű AH szisztematikus kiértékelését önkontrollos elrendezésben teszi lehetővé az immunrendszerben jelentkező nagyfokú interindividuális variabilitás miatt;
- allergén expozíciót követő légúti és tüdőszöveti konstriktív válaszok leírását, és azok hatékony kivédésének tanulmányozását;
- xi. a keringési eredetű AH alaposabb megértését, valamint a pulmonális hipertenzió kezelésére sikerrel alkalmazott új stratégiák hatékonyságának összehasonlítását a kardiális asztmával együtt járó AH enyhítésére;
- xii. a 2010-es kolontári vörösiszap katasztrófát követő potenciális egészségkárosító hatások vonatkozásában e környezeti katasztrófa légzőrendszeri hatásainak tisztázását állatkísérletes modellben;
- xiii. klinikai környezetben annak meghatározását, hogy mely légzésfunkciós mérési módszer (spirometria, kényszerített oszcilláció) és paraméter a legalkalmasabb AH detektálására az asztma diagnózisában gyermekekben.

## 4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

#### 4.1 VIZSGÁLATI ALANYOK

#### 4.1.1 Kísérleti állatok

Kísérleti modelljeinkbe bevont állatainkat és mérési elrendezéseinket minden esetben az adott tudományos kérdés legadekvátabb megválaszolásának érdekében választottuk meg. Mivel a patkány ideális a kolinerg stimulus útján létrejövő pulmonális konstriktor/relaxáns válaszok leírására és ez a legelterjedtebb állatfaj a légutak kísérletes szenzitizáláshoz, ilyen irányú tanulmányainkban ezt az állatmodellt választottuk [122-132]. Mivel azonban a patkányok hisztamin rezisztenciára hajlamosak [133, 134], a hisztamin-mediált légúti és tüdőszöveti válaszok tanulmányozásába tengerimalacokat [135, 136] és nyulakat [75, 77, 137-140] vontunk be. A kisvérköri véráramlás és nyomás könnyű manipulálhatósága miatt a kardiopulmonális kölcsönhatások tanulmányozásához ugyanakkor az izolált, perfundált patkánytüdő nyújtott ideális mérési körülményeket [64, 111, 141-144]. A hiperoxia és ET-1 szerepére irányuló kísérleteinket egereken végeztünk [121, 145], mivel e témakörök irodalma ebben a modellben a legkiterjedtebb.

Kísérleti állatainkat az állatvédelmi- és etikai szabályoknak megfelelően minden esetben standard körülmények között tartottuk. Az állatoknak vízhez és laboratóriumi táphoz szabad hozzáférésük volt. Minden állatkísérletünket az illetékes Munkahelyi és Állami Állatkísérleti Etikai Bizottság jóváhagyásával végeztük.

#### 4.1.2 Humán vizsgálatok alanyai

Klinikai vizsgálataink alanyai elektív szívműtétre kerülő [31, 33-35], vagy a Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának Pulmonológiai szakrendelésén vizsgált gyermekek [146] voltak. A méréseinket minden esetben az illetékes Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottság engedélyével végeztük. A kutatásokba bevont gyermekek szülei vagy törvényes képviselői a mérésekről részletes tájékoztatást kaptak, majd írásbeli beleegyező nyilatkozat aláírását követően kezdtük meg az adatgyűjtést.

#### 4.2 Kísérleti állatok előkészítése

#### 4.2.1 Kísérleti állatok allergén-szenzitizálása

Az allergiás eredetű AH állatkísérletes modelljeként a kutatási célkitűzésnek megfelelően patkányokat [128, 131, 132], tengerimalacokat [135, 136] vagy nyulakat [75, 77, 137, 140] használtunk. A kísérleti állatok szenzitizálását OVA és alumínium hidroxid keverékének intraperitoneális (*ip*) beadásával kezdtük, amit naponkénti OVA inhalációja követett. Kísérleteinket az utolsó OVA aeroszolt követő napon végeztük.

#### 4.2.2 Krónikus hipoxia és hiperoxia kezelések

A pulmonális haemodinamikában krónikusan kialakult kóros állapotok légzésmechanikai következményeinek tanulmányozására krónikus hipoxiának (11% O<sub>2</sub> 3 héten át) kitett patkányokat vizsgáltunk [127]. Az oxigén toxicitás légzőrendszeri mechanikai következményeit különböző időtartamú (24-60 óra) 100% oxigénnek kitett egerekben tanulmányoztuk [121, 145].

#### 4.2.3 Keringési eredetű AH létrehozása

A pulmonális keringési abnormalitásokat különböző állatkísérletes modellekben hoztuk létre, melyek egy része az AH vizsgálatára irányult. Rossz bal kamra funkció, és a következményes krónikus posztkapilláris PHT állatkísérletes modelljében szívizom iszkémiát hoztunk létre a bal kamrai elülső leszálló artéria elzárásával patkányokban [122, 124]. Egy másik állatmodellben, mely elsősorban prekapilláris PHT kialakulását okozza, a kisvérköri hemodinamikát a hasüregben sebészileg létrehozott aortocavalis sönttel (ACS) manipuláltuk [124, 125]. Sebészi beavatkozásokat minden esetben megfelelő mélyaltatásban, megfelelő fájdalomcsillapítás mellett végeztük.

#### 4.2.4 Kísérleti állatok altatása, izomrelaxációja, lélegeztetése és sebészi preparációja

Kísérleteinket minden esetben megfelelően altatott állatokon végeztük, az anesztézia indukciójával és fenntartásával az adott specieszhez és a kísérlet hosszához igazodva (*1. táblázat*). Az eutanáziával végződő kísérleti állatokban az altatást teljes intravénás anesztetikum és fájdalomcsillapítás kombinációjával biztosítottuk. Önkontrollos vizsgálatoknál olyan anesztetikumot alkalmaztunk, mellyel az állatok anesztéziából való visszatérése optimálisnak bizonyult [129, 132].

Az alacsonyfrekvenciás kényszerített oszcillációs mérésekhez szükséges izomrelaxiót nem hisztamin felszabadító neuromuszkuláris blokkolóval értük el. Endogén hisztamin szekréciót eredményező izomrelaxánsokat csak olyan esetben alkalmaztunk, ahol ez része volt a vizsgálat céljának [75, 138, 140].

Az állatokat fűthető műtőasztalon, hanyatt fekve helyeztük el. Eutanáziával végződő állatkísérleteinkben a femoralis artériát és vénát kanüláltuk vérnyomásmérés és gyógyszerelés (altató, izomrelaxáns, krisztalloid oldat, provokációs agonista) céljából. Ezeknél az állatoknál tracheostomiát követően szorosan illeszkedő kanült vezetünk a tracheába. Önkontrollos, túlélő állatok gyógyszerelése farokvénán át történt; ezekben az esetekben a légútbiztosítást intubációval végeztük [129, 132]. Ezt követően az állatokat Harvard típusú kisállat-lélegeztetővel lélegeztettük. A légzési térfogatot 7-9 ml/kg értékre állítottuk, a lélegeztetési frekvenciát az állat méretének megfelelően úgy szabályoztuk, hogy a végkilégzési CO<sub>2</sub> koncentráció és a vérgáz értékek a normál tartományban legyenek.

Közlemény # (10.1 alapián)	Anesztézia indukció	Anesztézia fenntartás	Izom relaxáns	egyéb
1	<i>ip</i> ketamine (90 mg/kg) rompun (5 mg/kg)	40 percenként <i>iv</i> ketamine, rompun	<i>iv</i> pancuronium (0,4 mg/kg)	<i>iv</i> atropine (50 µg/kg) neostigmine (100 µg/kg)
2, 3	<i>im</i> xylazine (12 mg/kg) ketamine (40 mg/kg)	40 percenként <i>iv</i> xylazine, ketamine	<i>iv</i> pancuronium (0,4 mg/kg)	
4, 6, 13, 14, 19, 25, 27, 29, 31	<i>ip</i> pentobarbital (40 mg/kg )	pentobarbital (5-10 mg/kg) 40 percenként vagy protkollcsoporttól függően párolgó anesztetikum 1 és 2 MAC dózisban	<i>iv</i> pancuronium (0,2- 0,4 mg/kg)	<i>ia</i> fentanyl (15 µg/kg) lidocaine (2 mg/kg) SC upivacaïne (0,25%, 0,8- 1,2 ml) buprenorphine (0,5 mg/kg)
8, 10, 17, 23, 24	izoflurán (3%)	izoflurán (1.4%)		
7, 12	<i>im</i> xylazine (5 mg/kg) IVmidazolam (1 mg/kg) xylazine (4 mg/kg)	<i>iv</i> midazolam (1 mg/kg/h), fentanyl (40 μg/kg/h)	<i>iv</i> pancuronium (0,2 mg/kg)	<i>iv</i> fentanyl (25 μg/kg sternotómia előtt)
11	urethane (2 g/kg)	protokollcsoporttól függően párolgó anesztetikumok 1 MAC		<i>iv</i> fentanyl (2 μg/kg/óra)
16, 20	<i>im</i> xylazine (5 mg/kg) pentobarbital sodium (30 mg/kg)	<i>iv</i> pentobarbital sodium (5 mg/kg, 30–40 percenként)	mérési protokollnak megfelelően	<i>iv</i> fentanyl (3 μg/kg, 20-30 percenként).
15, 26, 30	<i>ip</i> cholarhydrate (5%, 400 mg/kg).		<i>iv</i> pancuronium (0,2 mg/kg)	
22	<i>iv</i> thiopental sodium (25 mg/kg)	<i>iv</i> midazolam (0,2 mg/kg/óra)	<i>iv</i> atracurium (1 mg/kg/óra)	<i>iv</i> fentanyl (2 μg/kg/óra)

1. táblázat. Az állatkísérletes protokollcsoportokban alkalmazott altató, fájdalomcsillapító és izomrelaxáns szerek

#### 4.2.5 Izolált tüdők előkészítése

Izolált. perfundált tüdőkön végzett vizsgálatainkban [64, 111, 141-144] a fenti aneszteziológiai és sebészi preparáció után a nyitott mellkasú patkányokat kivéreztettük, majd a megkanüláltuk. pulmonális artériát Kanült ültettünk a bal pitvarba is. A tüdőt szívvel együtt a ezután kimetszettük, és azt a trachea tubusnál hőmérséklető állandó fogva egy (37±1° C) és páratartalmú (95%) kamrában lévő állványra helyeztük, és



**1. ábra.** Mérési elrendezés perfundált patkánytüdők oszcillációs mechanikájának mérésére. Ppa: pulmonális artériás nyomás, Pla: bal pitvari nyomás, Qp: pulmonáris véráramlás, T: hőmérséklet, WG: tömeggyarapodás, P<sub>1</sub> és P<sub>2</sub>: hullámcső laterális nyomások.

lélegeztettük (1. ábra). A pulmonális artéria kanüljét ezután egy, a tüdőhöz képest változtatható magasságú reservoirhoz csatlakoztattuk. A bal pitvari kanült egy átmeneti gyűjtőtartályba vezettük, melynek magassága szintén állítható volt. A két reservoir közötti magasság-különbséget egy perisztaltikus pumpával hidaltuk át. Perfuzátumként az állat heparinizált, a mosófolyadéktól centrifugálással elválasztott vérét, vagy a tüdőtranszplantáció során használt perfundáló-oldatot (Low Potassium Dextrane, LPD) használjuk, amit a kísérlet során  $37\pm0,5^{\circ}$  C állandó hőmérsékleten tartottunk. Folyamatosan monitorizáltuk a perfuzátum áramlási sebességét (Qp), a pulmonális artériás (Ppa) és vénás vérnyomást (Pla), a perfuzátum hőmérsékletét és pH-ját, a preparátum súlyát, valamint a preparátumot körülvevő környezet hőmérsékletét és páratartalmát. A pulmonális kapilláris nyomást (Pc) a Gaar egyenlettel becsültük (Pc=Pla + 0.44 × (Ppa – Pla)) [147].

#### 4.3 LÉGZÉSMECHANIKAI VIZSGÁLATOK

A tüdő mechanikai tulajdonságainak jellemzésére az értekezésbe foglalt tanulmányok zömében az alacsonyfrekvenciás sávban meghatározott mechanikai impedanciát, illetve annak egy olyan modellel történő kiértékelését alkalmaztuk, amelyben a légúti és a tüdőszöveti kompartmenteket külön paraméterek képviselik [28]. Az alacsony (a spontán légzésszámot is tartalmazó) frekvenciasáv azért szükséges, mert abban élesen elkülönül a légúti és a szöveti impedancia frekvenciafüggése; alkalmazása viszont túlventilláltatással ill. paralízissel létrehozott, néhány másodperces apnoés intervallumokat igényel. E mérési és értékelési

eljárások alkalmazásában munkacsoportunk mélyreható tapasztalatokkal rendelkezik, körültekintő validálásuk és alkalmazásuk azonban már együttműködő és független kutatókollektívákhoz is egyaránt kötődik [23, 25, 137, 148-150].

#### 4.3.1 Mechanikai impedancia mérése nyulakban valamint altatott gyermekekben

Humán mérések és nagyobb kísérleti állatok (nyúl) esetén a centrális légáramlás (V')mérése megbízhatóan pneumotachográffal kivitelezhető. Ilven esetekben a alacsonyfrekvenciás kisamplitúdójú, kényszerrezgéseket számítógépvezérelt 2. ábra. Mérési összeállítás bemenő mechanikai impedancia hangszórós nyomásgenerátorral egy pneumotachográfon átvezetve hoztuk létre a tracheában (2. ábra). Az



mérésére lélegeztetett nyulakon és gyermekekben. Ptr: V': centrális légáramlás, trachea nyomás, PTG pneumotachográf. A és B jelű kollapszibilis csőszegmesek zárása és nyitása teszi lehetővé a lélegeztetőgép és az oszcillátor közti váltást.

alkalmazott álvéletlen jelet az optimális jel/zaj viszony érdekében az alacsony frekvenciájú komponensek erősítésével, a nemlineáris harmonikus torzítás csökkentése céljából pedig a noninteger-multiple komponens-összetétellel és amplitúdó-minimalizálással állítjuk elő. A Zrs vagy ZL spektrumokat a V' és a légutak bemenetén mért nyomás (Ptr) hányadosaként számítottuk (Z[rs,L] = Ptr/V').

Az impedancia tranziens változásának esetén, amit vizsgálatainkban az izomrelaxánsok beadását követően tapasztaltunk vagy izolált tüdők lassú felfújása és leeresztése során, az impedancia mérését hosszabb (90-160 s) felvételeken végeztük [151]. Ebben az esetben az impedancia értékeit 2-s hosszúságú átlapolódó ablakokból határoztuk meg, ami lehetővé tette az impedancia paraméterek időbeni változásának követését és a csúcshatások pontos meghatározását.

#### 4.3.2 Mechanikai impedancia mérése spontán légző gyermekekben

Zrs spektrumát spontán légző gyermekekben a közepes frekvenciatartományban (4-48 Hz) kereskedelmi forgalomban elérhető mérőberendezés (i2m, Chess Medica, Oostakker, Belgium) alkalmazásával határoztuk meg (3. ábra) [146]. A mérés során a gyermekek spontán légzésére szuperponált kisamplitudós, álvéletlen, optimalizált gerjesztőjelet egy nyitott rendszerű hangszóró juttatta a szájrészbe. A felső légúti sönthatás elkerülésére az arcpofákat tenyérrel rögzítettük a 8 másodperces mérések alatt. A kompozit nyomás és áramlásjelekből



**3. ábra.** Spontán légző gyermekek impedancia mérésének elrendezése. Pao: légutak bemenetén mért nyomás, V': centrális légáramlás.

Zrs az előbb ismertetett módon került meghatározásra. Ezekben a mérésekben a Zrs valós részéből annak 6 Hz-es értékét ( $R_6$ ), és a 4-24 Hz közé eső átlagát ( $R_{4-24}$ ) értékeltük. Zrs képzetes részéből a reaktancia negatív értékei és a frekvenciatengely által határolt területet (AX) és a rezonanciafrekvencia (Fr) értékeit határoztuk meg az adatelemzés során.

#### 4.3.3 Mechanikai impedancia mérése kisállatokban

A kísérleti protokolljainkba bevont egerek, patkányok, izolált patkánytüdők és tengerimalacok esetén is a fent leírtakhoz hasonló hangszóró által generált kisamplitúdójú, álvéletlen, optimalizált, alacsonyfrekvenciás gerjesztőjelet alkalmaztuk. Minthogy a kis kísérleti állatokra (tengerimalac, patkány és egér) jellemző 500-10000 H<sub>2</sub>Ocm.s/l nagyságrendű ZL és Zrs abszolút értékek és a kis méretek kizárják az előzőekben ismertetett klasszikus, áramlásmérésen alapuló impedanciamérést, ZL-t és Zrs-t kisállatokban az úgynevezett hullámcsöves módszerrel határozzuk meg (2. ábra). Ezekben az esetekben az impedanciát a nyomásgenerátort és a tracheakanült összekötő hullámcső (polietilén katéter) két végén mért nyomások segítségével, a hullámcső terhelő impedanciájaként [152, 153] számítottuk:

$$Z[rs, L] = \frac{Zo \cdot sh(\gamma L)}{\frac{P_1}{P_2} - ch(\gamma L)}$$

ahol Zo a hullámcső karakterisztikus impedanciája és  $\gamma$  a komplex hullámterjedési szám (ezeket a cső geometriai adatai és anyagállandók határozzák meg); L a cső hossza, P<sub>1</sub> a cső oszcillátor-oldali, P<sub>2</sub> pedig a légzőrendszer-oldali nyomása.

#### 4.3.4 Légúti és szöveti paraméterek szétválasztása modellillesztéssel

A mért impedanciák légúti és szöveti paramétereinek meghatározására egy olyan modell számítógépes identifikálását alkalmaztuk, mely a légzőrendszeri (Zrs) és a pulmonális mechanika (ZL) alacsony frekvenciatartománybeli modellezésére is alkalmasnak bizonyult állatkíséletes modellekben [23, 25], valamint felnőtteken [30, 154] és gyermekeken [32, 36,

37] végzett humán klinikai vizsgálatokban is. A modellt frekvenciafüggetlen légúti paraméterek és a szövetek ún. konstans-fázisú leírása jellemzi [28]:

$$Z[rs, L] = Raw + j \cdot \omega \cdot Iaw + \frac{G - jH}{\omega^{\alpha}}$$

ahol Raw és Iaw a légúti resistance és inertance,  $j=\sqrt{-1}$  az imaginárius egység,  $\omega$  a körfrekvencia, G a szöveti csillapítás (rezisztencia) és H a szöveti elastance együtthatója. Az  $\alpha$  a szöveti impedancia valós és képzetes részének közös frekvenciafüggését meghatározó kitevő, nem független paraméter [ $\alpha = (2/\pi) \cdot \operatorname{arctg}(H/G)$ ].

A modellt Zrs-re alkalmazva a G és H paraméterek a teljes légzőrendszer (tüdő és mellkasfal) csillapítását és rugalmasságát tükrözik, míg a modellt ZL-re illesztve ezek a paraméterek a tüdő rezisztív és elasztikus tulajdonságairól nyújtanak információt. Raw és Iaw mindkét esetben légúti paraméternek tekinthető, bár módszertani tanulmányunk rámutatott arra, hogy patkányok Raw értékeiben a mellkasfal newtoni (azaz P-V' arányos) rezisztenciája is egy kisebb mértékű (~10%) részt képvisel [129].

#### 4.4 KILÉGZÉSVÉGI TÜDŐTÉRFOGAT MÉRÉSE

A tüdőtérfogat változásai fontos adalékkal szolgálhatnak az oszcillációs mechanikai paraméterekben bekövetkező változások értelmezésében és a légzőrendszer kórfolyamatainak megértésében. Ezért a kilégzésvégi tüdőtérfogatot (EELV) számos tanulmányunkban meghatároztuk. Az ehhez szükséges módszer kiválasztásánál a mérési elrendezés jellegéhez igazodtunk.

#### 4.4.1 Teljes test pletizmográfia

Azokban a mérési összeállításokban, ahol spontán légzési erőfeszítések jelen lehettek, az EELV értékét pletizmográfiás módszerrel határoztuk meg [124, 127]. A patkányokat zárt plexi kabinba helyeztük, melynek előlapján a trachea kanült átvezettük. A trachea kanült ezután kilégzés végén elzártuk, míg az állat 3-4 spontán belégzési erőfeszítést végzett. EELV értékét a trachea- és doboznyomás regisztrátumok arányából számítottuk a Boyle-Mariotte-törvény felhasználásával [155].

#### 4.4.2 Gázkimosási technika

Az EELV meghatározására spontán légzés hiányában gáz kimosás módszerét alkalmaztuk kén-hexafluoridot használva indikátorgázként [33, 34, 139]. A korábban közölt

módszernek megfelelően [156-158], az indikátorgázt a lélegeztetőgépen keresztül a tüdőbe jutattuk, míg annak koncentrációja 4-5%-nál állandósult. A kilégzett gáz koncentrációját az egyes kilégzési ciklusokban ultrahangos áramlásmérővel (Spiroson Scientific; ECO Medics AG, Dürnten, Svájc) regisztráltuk. EELV értékét a kilégzett indikátorgáz koncentrációjának változásából Spiroware programmal (V1.4.3) határoztuk meg. A módszerrel a tüdő kimosódási indexe (lung clearence index: LCI) is meghatározható. A mért EELV értéketet a csőrendszer holtterével korrigáltuk.

#### 4.5 Egyéb vizsgálatok

#### 4.5.1 Szövettan

Szövettani vizsgálatokat végeztünk annak vizualizálására, hogy a különböző beavatkozások és kezelések milyen jellegű és mértékű strukturális átrendeződéseket okoztak a tüdőszöveti képletekben. A tüdő-szív preparátumokat 4% formaldehid oldatban fixáltuk 12 órán át, paraffinba ágyaztuk, majd 5  $\mu$ m-es metszeteket készítünk. A metszetek egy részét hematoxilin-eozin festéssel jelöltük [126, 145], más részüknél Miller elastic van Gieson festést alkalmaztunk az elveolusfali elasztin megfestésére [111, 125], valamint további szövettani vizsgálataink a monoklonális alfa simaizom aktin ( $\alpha$  smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) expressziójának meghatározására irányultak [122, 125, 127].

#### 4.5.2 Pulmonális hemodinamikai paraméterek meghatározása

Izolált, perfundált patkánytüdőkben a pulmonális artériás nyomást (Ppa) közvetlenül mértük, a pulmonális vénás nyomást a bal pitvari nyomás (Pla) méréséből származtattuk. Az érrendszer állapotára izolált tüdőkben a pulmonális érellenállás (Rv) méréséből következtetünk, melyet a kisvérköri érrendszeren eső nyomás és a véráramlás hányadosából számítunk [64, 111, 127, 141-143]. *In vivo* kísérleteinkben katétert vezettünk a bal pitvarba és Pla értékét a végdiasztolés bal pitvari nyomásból (EDLVP) becsültük [122], míg Ppa értékét a juguláris vénán keresztül a pulmonális artériába vezetett katéteren keresztül mértük [123, 124]. Az ödéma kialakulást a tömeg növekedési indexszel és/vagy a nedves súly/ száraz súly aránnyal (W/D arány) jellemezzük [64, 111, 141-143].

#### 4.5.3 Plazma mediátor szintek mérése

Az állatokból artériás és vénás vérmintát vettünk az egyes beavatkozásokat követően, melyeket lecentrifugáltunk (900 g, 10 perc). A plazma hisztamin szint mértékének

meghatározására enzimatikus immunoassay vizsgálatot végeztünk [138], míg az ET-1 szintet ELISA technikával mértük [121].

#### 4.5.4 Bronchoalveoláris mosófolyadék elemzése

A bronchoalveoláris mosófolyadék (BALF) nyerését és elemzését a patkányok lélegeztetésének felfüggesztésével, majd azok tracheájába 0,8 ml előmelegített (37 °C) fiziológiás sóoldat bejuttatásával kezdtük [128, 132]. Az állatokat 2 percig lélegeztettük, majd a respirátorról újra leválasztottuk és az állatot fejjel lefelé kissé jobbra fordítva a spontán felgyülemlett mosófolyadékot a trachea kanülből kinyertük. A bejuttatott mosófolyadéknak átlagosan 50 - 60%-át kaptuk így vissza.

A BALF-ot ezután centrifugáltuk (8000 rpm, Eppendorf Biofuge Bico), a felülúszót eltávolítottuk és a maradék sejteket 50 µl fiziológiás sóoldatban reszuszpendáltuk. A teljes sejtszámot Bürker kamrában hemocytometerrel határoztuk meg (ABX Micros 60). A sejttípusok azonosítására May-Grünwald-Giemsa festést alkalmaztunk.

#### 4.6 Kísérleti protokollcsoportok

#### 4.6.1 Módszertani tanulmányok, validálási protokollok

#### 4.6.1.1 A tüdő és a mellkasfal hozzájárulása a teljes légzőrendszeri mechanikához

Altatott, mesterségesen lélegeztetett patkányokban a pulmonális (ZL) és a mellkasfali (Zw) bemenő impedanciát a nyelőcső alsó harmadába levezetett nyomásmérő szondával mért Ptp nyomásjelek mérésével szeparáltuk. Mivel ez a módszer, intubálással és minimálisan invazív érbiztosítással kombinálva, lehetővé teszi túlélő patkányok mérését, a ZL és Zw értékeit önkontrollos elrendezésben három egymást követő héten meghatároztuk. Az intakt mellkasban kapott ZL alapú légúti és szöveti jellemzőket a kísérletek végén összevetettük nyitott mellkasban közvetlenül mért ZL spertrumokból nyert modell paraméterekkel.

#### 4.6.1.2 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 az önkontrollos kísérletes módszer kidolgozását és közlését követően [128] állatkísérleteink az AH és a BALF sejttartamának ismételt vizsgálatára irányultak különböző módszerekkel szenzitizált patkányokban [132]. Méréseinket 3 különböző szenzitizálási módszerrel kezelt patkányokon végeztük: a) OVA *ip* (1 mg) injekciója egyedül, b) OVA *ip* injekcióját követő egyszeri OVA aeroszol (25 mg/ml,

20 perc), valamint c) *ip* OVA-t követő krónikus, 1 hétig tartó rendszeres OVA aeroszol (25 mg/ml, 20 perc). A kezelések hatását azok előtt és után történt *iv* MCh provokációkkal és a BALF ismételt elemzésével határoztuk meg önkontrollos vizsgálati elrendezéssel.

#### 4.6.1.3 Altatógázok fizikai tulajdonságainak meghatározására

Az inhalációs anesztetikumok tanulmányozását azok fizikai tulajdonságainak tanulmányozásával kezdtük [159], mivel ezek kiemelt fontosságúak a légzési hatások felmérésében, de ilyen jellegű irodalmi adatokat ezt megelőzően nem közöltek. Saját tervezésű mérési összeállítással határoztuk meg a különböző koncentrációjú halotán, izoflurán, szevoflurán és deszflurán sűrűségét és viszkozitását 1 és 2 minimális alveoláris koncentráció (MAC) mellett. Ehhez egy ismert geometriájú merev cső bemenő impedancia spektrumát határoztuk meg, melynek valós részéből a viszkozitás, a képzetes részéből pedig a csőben lévő gázkeverék sűrűsége számítható.

#### 4.6.2 Intrapulmonális gázok légzésmechanikai következményei

A légzőrendszerben jelen levő gázok és egyéb, inhalációs úton bejuttatott szerek légzésmechanikai hatásai nem teljesen tisztázottak. Ebből a szempontból az inhalált bronchodilatátor szerek, az inhalációs anesztetikumok, és a magas belégzett oxigén koncentráció alkalmazása okozhatják a jelentősebb változásokat, így protokolljaink is e területekre koncentráltak. A párolgó anesztetikumok kedvező légzőrendszeri tulajdonságai az aneszteziológiai kutatások középpontjában állnak, ezért több egymásra épülő protokollt terveztünk a légúti és szöveti hatásuk tisztázására [35, 135, 144, 159, 160]. Inhalációs úton bejuttatott bronchodilatátor agonisták a bronchospazmus gyors és hatékony oldását okozzák, szöveti konstrikciót befolyásoló tulajdonságaik ugyanakkor tanulmányaink végrehajtásáig nem voltak ismertek [130]. Tanulmányoztuk továbbá a hosszan tartó magas oxigén koncentrációjú gáz inhalációjának légzésmechanikai következményeit [145] és az így kialakult oxigén toxicitás háttérmechanizmusát [121].

#### 4.6.2.1 Broncholízis tanulmányozása farmakológiai kezelésekkel

Mivel a bronchokonstrikció minél hatékonyabb oldása kritikus jelentőségű, következő tanulmányunkban szalbutamol broncholitikus hatását vetettük össze egy foszfodiészteráz-4 (PDE4) enzim inhibitor hatáson alapuló újabb szerrel (Ro-20-1724) patkányokban [130]. A tüdő konstrikcióját *iv* (2 µg/kg/min) vagy aeroszolozott MCh-al (1 mg/ml, 8-12 percig) hoztuk létre. Ezt követően az állatok szalbutamolt (0,2 µg/kg *iv* vagy 1 mg/ml aeroszol 90

mp-ig) vagy Ro-20-1724 (200 µg/kg *iv*) szert kaptak. ZL mérését a konstrikció alatt, majd annak oldását követően is megismételtük.

#### 4.6.2.2. Bronchokonstrikció megelőzése inhalációs anesztetikumokkal

A fizikai tulajdonságot mérését követően az altatógázok indukált bronchokonstrikciót megelőző képességeit vetettük össze *in vivo* [160] és *in vitro* [144] patkánymodellekben. Mindkét protokollban kontroll ZL méréseket követően a tüdő kolinerg stimulusra adott konstriktor válaszait viszonyítottuk *iv* anesztetikum és különböző altatógázok profilaktikus alkalmazása esetén.

#### 4.6.2.3 Bronchokonstrikció visszafordítása inhalációs anesztetikumokkal

Miután számos vizsgálat eredményével összhangban bebizonyítottuk, hogy az altatógázok megelőző alkalmazása csökkenti a konstriktor szerek hatására kialakult légúti szűkületet, a már kialakult konstriktor-reakciók visszafordításában játszott szerepüket is vizsgáltuk OVA-szenzitizált tengeri malacokban [135]. A kísérleti állatok szenzitizálását a 4.2.1 pontban taglaltnak megfelelően végeztük. Az állatok előkészítése után kontroll ZL adatot gyűjtöttünk a tüdőmechanika alapértékeinek megállapítására, majd az állandó mértékű pulmonális konstrikciót MCh 32 µg/kg/min dózisú infúziójával idéztük elő. MCh infúzió alatti méréseket követően kezdtük az inhalációs anesztetikumok adását, ami alapján a tengerimalacokat véletlenszerűen öt csoportba osztottuk. Az anesztéziát *iv* szerekkel tartottuk fenn a protokoll teljes időtartama alatt a kontroll állatokban, míg a többi protokollcsoportban 1 MAC halotán, izoflurán, szevoflurán vagy deszflurán került alkalmazásra. 4-6 állandósult állapotot mutató impedanciamérést követően az inhalációs anesztetikumok adását megállítottuk a MCh-hatás változatlanságának megerősítésére.

#### 4.6.2.4 Inhalációs anesztetikumok légzőrendszeri hatása gyermekekben

Az előbb ismertetett állatkísérletes mérések eredményei és korábbi irodalmi előzmények [53] is felvetették a deszflurán esetleges irritatív légúti tulajdonságát szuszceptibilis légutakban. E fontos megfigyelés megerősítését klinikai környezetben, altatott, lélegeztetett gyermekekben is elvégeztük. 1 MAC koncentrációjú szevoflurán és deszflurán légúti és szöveti hatásait vetettük össze egészséges légzőrendszerű és szuszceptibilis légutakkal rendelkező gyermekekben [35]. Ehhez a Zrs-ből származtatott légúti és szöveti mechanikai paramétereket határoztuk meg propofol anesztézia alatt, valamint a kétféle altatógáz véletlen sorrendű adását követően.

#### 4.6.2.5 Hiperoxia légzőrendszeri következményei

Altatott, lélegeztetett egerek négy csoportjában határoztuk meg Zrs értékeit [145]. A méréseket megelőzően a kontroll csoport egereit szobalevegőn tartottuk, míg a másik három csoport állatait 24, 48 vagy 60 óra hiperoxia expozíciónak vetettük alá (*ld. 4.2.2.*). A mechanikai méréseket követően az állatokon szövettani vizsgálatokat végeztünk a tüdőkárosodás hisztopatológiai következményeinek felmérésére. Egy erre épülő későbbi tanulmányunkban az ET-1 szerepét vizsgáltuk a hiperoxia-okozta tüdőkárosodásban [121]. Kezeletlen egerek két csoportját szobalevegőn vagy hiperoxiás környezetben tartottuk. A másik két csoport kontroll, illetve 60 óra hiperoxiának kitett egereit duális ET-1 receptor antagonistával kezeltünk (ETA/ETB blokkoló, tezosentan, 10 mg/ml, 1 μl/óra dózissal *ip* pumpával).

## 4.6.3 Izomrelaxánsok tanulmányozása: endogén konstriktor-agonista felszabadulás légzőrendszeri következményei

Az aneszteziológiai és intenzív terápiás gyakorlatban a légzőrendszer súlyos konstriktor válaszaiban az izomrelaxánsok hatására felszabaduló endogén bronchoaktív agonisták kiemelkedő fontosságú szerepet játszanak [41]. Ezért kísérletsorozatunkban tisztázni kívántuk e szerek légzésmechanikai hatásait normál és szenzitizált légutakban [75, 138-140].

#### 4.6.3.1 Légzésmechanikai paraméterek és a tüdőtérfogat kapcsolatának vizsgálata

Az endogén hisztamin légzésmechanikai következményeinek tanulmányozásában a nyúl modell bizonyult leginkább relevánsnak. Ehhez kapcsolódó módszertani kísérleteink a pulmonális mechanika és a tüdőtérfogat összefüggéseinek feltárását tűzte ki célul ebben a specieszben alapállapotban, hörgőszűkület alatt, és akut tüdőkárosodás kísérletes modelljében [139]. EELV és ZL értékeit kontroll állapotban, MCh 8 μg/kg/min *iv* infúziója során, és az intra-alveoláris felületaktív anyag (surfactant) kimosását követően mértük meg. A felületaktív anyagot 15 ml/kg fiziológiás sóoldat 3-szori intratracheális beadásával majd lassú visszanyerésével távolítottuk el. EELV és ZL méréseket végeztünk 1, 3, és 7 H<sub>2</sub>Ocm PEEP szinten kontroll állapotban, MCh infúziója alatt és a surfactant kimosását követően is.

#### 4.6.3.2 Endogén hisztamin felszabadulás légzőrendszeri hatásai

A módszertani kérdések tisztázása mellett egy a klinikai gyakorlatban használt markáns hisztamint felszabadító izomrelaxáns (mivacurium) légzésmechanikai következményeit határoztuk meg egészséges nyulakon [138]. Ezt követően klinikai

gyakorlatban használt hisztamin felszabadító izomrelaxánsok (mivacurium, succinylkolin) légúti hatásait hasonlítottuk össze egy ilyen szempontból semlegesnek említett szerrel (pipecuronium) OVA-szenzitizált nyulakban [140]. Az első tanulmányunkban ZL mérését a mivacurium beadását előzően és azt követően is elvégeztük, és a két állapot összehasonlításából következtettünk a tüdő mechanikai válaszaira [138]. Később a módszerünket azzal finomítottuk, hogy a tranziens konstriktor válaszok pontosabb feltérképezésére Zrs értékeit 2 mp-es időablakkal 90 másodpercig folyamatosan monitoroztuk az izomrelaxánsok beadását követően [140].

#### 4.6.3.3 Hisztamin és muszkarin receptorok szerepe

Az izomrelaxánsok a bronchospasmust kiváltó mellékhatásukat hisztamin felszabadítás útján (H1 és H2 receptorok) és/vagy muszkarin receptorok (M1-M3) közvetlen stimulálásával okozhatják. Következő tanulmányunk célja ezen hatásmechanizmusok szerepeinek tisztázása volt AH jelenlétében [75]. Az OVA-szenzitizált nyulakat véletlenszerűen soroltuk a 4 csoport egyikébe: a C csoport kezeletlen állatokat tartalmazott; az M3 csoport állataiban csak az M3 receptorok funkcionáltak, az M12 csoport nyulaiban csak az M1 és M2 receptorok maradtak funkcionálisak, míg az M123 csoportban az M1-M2-M3 receptorok maradtak intaktak a hisztaminos út kiiktatása mellett. A H1-H2 receptorokat suprastine (2 mg/kg) és ranitidine (5 mg/kg) alkalmazásával blokkoltuk, az M3 receptorokhoz szelektív receptor antagonistát alkalmaztunk (4-DAMP, 30  $\mu$ g/kg), míg a preszinaptikus M1-M2 receptorok kiiktatása vagotómiával történt. Zrs-t az előzőhöz hasonlóan itt is 90 másodpercig mértük, mely alatt succynilkolin, mivacurium vagy atracurium *iv*. beadása történt 15 másodperccel a Zrs mérés kezdete után.

#### 4.6.4 A pulmonális hemodinamika és a légzésmechanika változásainak viszonya

A kisvérköri véráramlás és nyomásviszonyok tüdőmechanikára gyakorolt hatásának tisztázása három egymásra épülő állatkísérlet sorozatot végeztünk [64, 142, 143], melyek klinikai körülmények közt kapott eredmények magyarázatát is nagyban elősegítették [31].

# 4.6.4.1 Kisvérköri nyomás és véráramlás változásai: tüdőmechanika alapértékeira gyakorolt hatások

Az első kísérleteink során olyan mérési összeállítást (*ld. 4.2.5*) és mérési protokollt terveztünk, mely lehetővé teszi Qp és pulmonális nyomásparaméterek egymástól független beállítását [64]. A tüdő perfúziója során ezt a Ppa és a Pla nyomások egyenkénti, független manipulálásával valósítottuk meg, miközben az artériás és vénás grádiens hatására kialakult Qp értékeket monitoroztuk. Vizsgálataink során egyrészt a Pc változásának szerepét

tanulmányoztuk (5-25 Hgmm tartományban), miközben Qp-t a perfúzió kezdetével megegyező, állandó szinten tartottuk. Ezt a Ppa és Pla egymással arányos, de ellentétes változtatásával értük el. További méréseinkben Pc állandó értékén Qp-t változtattuk (2,5-15 ml/perc között) a Ppa és Pla értékeinek arányos, egyirányú változtatásával. Minden egyes pulmonális hemodinamikai állapot állandósulását követően ZL méréseket végeztünk, amiket a fentebb részletezett modell alapján értékeltünk ki.

#### 4.6.4.2 Pozitív és negatív nyomással végzett felfújási-újranyitási manőverek hatásai

A patkányokból kimetszett szív-tüdő preparátumokat ezekben a kísérletekben hermetikusan zárható plexi kamrába helyeztük [142]. A kísérleteket pozitív nyomású lélegeztetéssel kezdtük a nyitott dobozban. A tüdő perfúzióját fiziológiás Ppa és Pla fenntartása mellett a tracheális nyomást 2 H<sub>2</sub>Ocm PEEP szintről 25 H<sub>2</sub>Ocm-ig emeltük, majd fokozatosan csökkentettük a kezdeti szintre 180 másodperces pozitív nyomásos felfújásileengedési manőverek során. 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 folyamatosan követhetőek voltak a manőverek alatt. A pulmonális keringés paramétereit is folyamatosan regisztráltuk. A pozitív nyomású manővert követően a tüdőpreparátumot tartalmazó kamrát szivárgásmentesen bezártuk, a tüdőt a dobozban létrehozott alternáló negatív nyomással lélegeztettük, miközben a tracheát atmoszférára nyitottuk. Az előbbi lassú felfújás-leeresztés manővert a doboznyomás fokozatos csökkentésével megismételtük. A mechanikai és pulmonális hemodinamikai változásokat a negatív nyomásos manőverek alatt is kiértékeltük.

# 4.6.4.3 A pulmonális hemodinamikai és a légzésmechanikai változások összefüggése veleszületett szívfejlődési rendellenességgel rendelkező gyermekekben

Zrs értékeit veleszületett szívfejlődési rendellenességgel rendelkező gyermekek két csoportján határoztuk meg [31]. Kórosan magas Ppa és Qp értékekkel rendelkező, elárasztott tüdejű gyermekek kerültek a HP (high pressure) csoportba, míg az alacsony pulmonális perfúzióval együtt járó kórképekkel született gyermekeket az LP (low pressure) csoportba soroltuk. Zrs értékeit a korrekciós szívműtéthez szükséges anesztézia és mechanikai lélegeztetés állapotában mértük meg a gyermekekben mellkasnyitást megelőzően, illetve a mellkas zárását követően.

#### 4.6.5 Pulmonális keringés stabilizáló hatásának vizsgálata a tüdő perifériájára

Korábbi megfigyeléseink arra utaltak, hogy a tüdő reperfúziójakor jelentkező mechanikai javulás a feltöltött pulmonális érrendszer kifeszítő hatásának tulajdonítható. Ezen hipotézis igazolására két kísérletsorozatot végeztünk állatkísérletes modellben [111, 141]. Az itt született eredmények klinikai körülmények közt, altatott, lélegeztetett gyermekben észlelt perioperatív légzésfunkció változások magyarázatául is szolgáltak [33, 34].

#### 4.6.5.1 Fiziológiai alapjelenség leírása

Elsőként izolált tüdők 3 csoportján határoztuk meg a légúti és a szöveti mechanikai paramétereket 0, 2, 4, 6 és 8 H<sub>2</sub>Ocm légúti középnyomás fenntartása mellett. Kísérleteinket a) nem perfundált, b) az állat saját vérével perfundált, és c) egy a vérrel azonos ozmotikus és onkotikus nyomású oldattal (8% albumin) perfundált tüdőkön végeztük [111]. A protokollcsoportok kialakítása mögött az a meggondolás húzódott, hogy ha a tüdő reperfúziójával jelentkező mechanikai javulás a feltöltött pulmonális érrendszer kifeszítő hatásának tulajdonítható, akkor hasonló eredményeket kapunk a b) és c) csoportban. Egyéb, biológiai folyamatok dominanciája esetén a mechanika javulását kizárólag a b) csoportban vártuk. A tüdők perfúziója fiziológiás pulmonális artériás és vénás nyomásértékkel történt. A mechanikai paraméterekben észlelt változások hátterének feltárására szövettani vizsgálatokat végeztünk perfundálatlan és vérrel perfundált tüdőkben.

#### 4.6.5.2 Az alapjelenség jelentősége a lélegeztetés során

További kísérleteinkben normál patkányokból nyert szív-tüdő preparátumokon a Qp-t konstans szinten tartottuk a teljes mérési protokoll alatt [141]. A protokoll kezdetén a lélegeztetés normál ventillációs paraméterek beállításával történt 2,5 H<sub>2</sub>Ocm PEEP fenntartásával. ZL értékeit rögzítettük, 10 percig tartó mesterséges lélegeztetés előtt, majd azt követően, miközben a Pc-t 0, 5 és 15 Hgmm értéken tartottuk. A PEEP értékét ezután 0,5 H<sub>2</sub>Ocm-ra csökkentettük, és a ZL méréseket újabb 10 percnyi lélegeztetés elején és végén megismételtük.

#### 4.6.5.3 CPB alatti légzésmechanikai változások gyermekekben

A pulmonális keringés tüdőperifériát stabilizáló hatása nyitott szívműtétre kerülő gyermekek perioperatív légzésmechanikai változásainak értelmezésében nyert klinikai jelentőséget [33, 34]. Altatott, lélegeztetett, szívfejlődési rendellenességgel született gyermekekben határoztuk meg a Zrs, EELV és LCI értékeit a szívműtét különböző fázisaiban (anesztézia indukció után, mellkas nyitást követően, CPB alatt, valamint CPB-t követően). A kapott eredményeket állatkísérletes modelljeinkben azonosított jelenségekkel vetettük össze.

#### 4.6.6 Légúti túlérzékenység vizsgálata

A légúti túlérzékenység vizsgálatára olyan állatkísérletes protokollokat hajtottunk végre, melyek lehetővé tették az allergiás eredetű AH modelljének tanulmányozását. Sikeres állatkísérletinket követően a mérési módszerünket klinikai környezetre adaptálva az AH minél korábbi detektálásának lehetőségét is megvizsgáltuk asztmás gyermekekben.

#### 4.6.6.1 Allergén expozíció által kiváltott tüdőkonstrikció vizsgálata

Szenzitizált légutakba inhalált vagy a pulmonális/bronchiális keringésen át eljuttatott allergén kiváltotta konstrikciót tanulmányoztuk patkányokban [131]. Az OVA-szenzitizált (*ld. 4.2.1*) patkányokat *iv* (0,1 ml 1% OVA) vagy inhalált (5% OVA) allergénnek tettük ki, ami alatt ZL értékeit percenként mértük. Egy későbbi tanulmányunkban az így létrejött allergiás eredetű konstrikciót funkcionális képalkotó vizsgálatokkal is feltérképeztük OVA-szenzitizált nyulakban az allergén *iv* (2 mg) beadását követően [137]. Ez utóbbi protokoll módszertani szempontból szolgáltatott fontos adatokat az oszcillometriás mérésekkel és a funkcionális képalkotással kapott eredmények viszonyáról.

# 4.6.6.2 Akut kisvérköri nyomás és véráramlás változások hatása a tüdő konstriktor válaszképességére

AH kialakulhat a kisvérköri keringésben bekövetkező kóros elváltozások következtében is, de ebben a folyamatban a Pc és Qp szerepe nem volt tisztázott. Ezért kísérleteinkben Pc és Qp értékeit egymástól függetlenül változtattuk izolált perfundált patkánytüdők 7 csoportján: Qp-t változtattuk 5 és 10 ml/perc értékek közt konstans 5, 10 vagy 15 Hgmm Pc mellett az 1-3 csoportokban, míg Pc értékeit emeltük vagy csökkentettük (5-15 Hgmm tartományban) alacsony (5 ml/perc, 4-5 csoport) vagy magas Qp (10 ml/perc, 6-7 csoport) fenntartása mellett [143]. ZL értékeiből modellillesztéssel származtatott Raw, G és H értékeit kontroll állapotban, majd MCh emelkedő dózisú (2-18 µg/kg/min) provokációja alatt határoztuk meg a tüdőkben minden kísérletes állapotban.

#### 4.6.6.3 Krónikus pulmonális hemodinamikai változások és a légúti túlérzékenység kapcsolata

A fentebb részletezett akut pulmonális hemodinamikai változásokon túl kutatásaink a krónikusan megváltozott kisvérköri áramlási- és nyomásviszonyok légzőrendszeri következményeire is irányultak. Ehhez post- [122, 124] vagy prekapilláris PHT [123, 125], illetve krónikus hipoxia expozíció [127] állatkísérletes modelljeit alkalmaztuk vagy fejlesztettük ki.

*i) Posztkapilláris PHT szerepe az AH-ban:* patkányok altatását és előkészítését követően Zrs spektrumát meghatároztuk kontroll állapotban, valamint 20 és 30 µg/kg dózisú *iv* 

szerotonin provokációt követően [122]. Iszkémiát hoztunk létre a bal kamrai elülső leszálló artéria elzárásával az állatok egyik csoportján; ezeket áloperált kontroll patkányokkal vetettük össze. Négy héttel később mindkét csoport állatait újra elaltattuk, Zrs alapértékeit és azonos dózisú szerotoninra adott válaszait ismét felmértük. Az állatok pulmonális hemodinamikai státuszát is rögzítettük. A kísérlet végén a tüdőt kimetszettük, és szövettani vizsgálatokat végeztünk.

*ii)* Posztkapilláris PHT légzőrendszeri következményeinek kezelése: Az előzőekben ismertetettnek megfelelően következő protokollunkban is bal szívfél elégtelenséget követő poszkapilláris PHT-t hoztunk létre, de ezekben a kutatásokban már a következményes AH megelőző kezelésére koncentráltunk [124]. Zrs és EELV alapértékeinek és a tüdő konstriktor válaszainak rögzítése után a bal kamra elülső leszálló artériájában iszkémiát hoztunk létre. Ezt követően 3 csoport állatait véletlenszerűen vetettük alá különböző kezeléseknek: az iszkémiás patkányok egy csoportját nem kezeltük (I csoport), míg a másik két iszkémiás csoport állatai angiotensin enzim konverter (ACE) inhibitort és vízhajtót kaptak (enalapril 10 mg/kg/nap és furosemide 2 mg/kg/nap, IE csoport), vagy kálciumcsatorna-blokkoló kezelésben részesültek (diltiazem 10 mg/kg/nap, ID csoport) (4. ábra). Áloperált, kezeletlen patkányok szolgáltak kontroll csoportként. A 8 hetes követéses kísérlet második felében a légzőrendszeri változásokat minden csoport állatában újra megvizsgáltuk.



4. ábra. Protokollcsoportok bal szív fél elégtelenség pulmonális következményeinek kivédésére.

*iii) Prekapilláris PHT szerepe az AH-ban:* Állatkísérleteink a prekapilláris PHT állatkísérletes modelljének pulmonális hatásainak vizsgálatát célozták, mely során ACS-t hoztunk létre az S csoport állataiban, míg a C csoport álműtött patkányokat tartalmazott [125]. Az állatokat műtét előtt, 4 héttel a műtét után, valamint 4 héttel az ACS zárását követően vizsgáltuk. Zrs-t minden alkalommal kontroll állapotban és *iv* MCh provokációt követően határoztuk meg. A tüdő morfológiai elváltozásait hisztológiai vizsgálatokkal mértük fel.

*iv) Prekapilláris PHT légzőrendszeri következményeinek kezelése:* Patkányokon végzett kísérleteink kezdetén kontrollméréseket végeztünk, felmértük az AH jelenlétét, majd ACS sebészi létrehozását követően 5 csoport állatait véletlenszerűen vetettük alá különböző kezeléseknek: kontroll csoportot nem kezeltük, míg a többi csoport állatai vasoactive intestinal peptidet (VIP; *ip* 150 µg/kg/nap), iloprostot (*ip* 80 µg/kg), duális ET-1 receptor antagonistát (tezosentan; 10 mg/kg/nap, *ip*) vagy foszfodiészteráz-5 gátló (PDE5) szert (szildenafil; 25 mg/nap, per os) kaptak [124] (5. ábra). A 4 hetes követéses kísérlet második felében a légzőrendszeri változásokat minden csoport állatában újra megvizsgáltuk.



5. ábra. Protokollcsoportok ACS pulmonális következményeinek kivédésére.

#### 4.6.6.4 Krónikus hipoxia és az AH kapcsolata

Átfogó vizsgálatot végeztünk krónikus hipoxia légzőrendszeri hatásainak vizsgálatára, mely légzésmechanikai méréseket, tüdőtérfogat becsléseit, provokációs teszteket, és szövettani vizsgálatokat foglalt magába [127]. Ezen kísérleteinkben a patkányok egyik csoportját 21 napos hipoxiának (*ld. 4.2.2*), másik csoportját hasonló körülmények között szobalevegőnek tettük ki. Az állatokat ezután elaltattuk, Zrs-t valamint EELV-t meghatároztuk kontroll állapotban és emelkedő dózisú MCh (2-6-18 µg/kg/min) *iv* infúziója alatt. A kísérletet követően a tüdőpreparátumot fixáltuk és szövettani vizsgálatoknak vetettük alá.

#### 4.6.6.5 Belélegzett vörösiszap por légzőrendszeri hatásainak vizsgálata

Az alumíniumgyártás melléktermékeként nagy mennyiségben keletkező vörösiszap kiszáradását követően a levegőbe kerülő szálló por belélegeztetésére állatkísérletes modellt alkalmaztunk. Ebben a légúti irritációt és az alveoláris-kapilláris membrán élettanilag kulcsfontosságú funkcióját vizsgáltuk [126]. Kísérletinkbe patkányok két csoportját vontuk be: az egyik csoportot magas koncentrációjú vörösiszap por belélegeztetésének tettük ki egy zárt expozíciós kamrában 2 héten át napi 8 órában, míg a másik csoport állatait szobalevegőn tartottuk. Az expozíció után mindkét csoportban a légutak és a légzőrendszeri szövetek mechanikai paramétereit mértük meg alaphelyzetben, majd *iv* MCh provokáció után, amivel

az AH kialakulásának jeleit kerestük. Az állatok tüdejében lévő morfológiai elváltozásokat szövettani vizsgálatokkal igazoltuk. A vörösiszap szálló porának kémiai összetételét és fizikai paramétereit is meghatároztuk.

#### 4.6.6.6 Légúti túlérzékenység vizsgálata asztmás gyermekekben

A kényszerített oszcilláció ideálisnak bizonyult az AH kimutatására állatkísérletes modellekben. Mivel a mérési módszer elérhető humán alkalmazásokban is, összevetettük ezzel az új technikával meghatározott légzésfunkciós paraméterek érzékenységét az AH detektálására asztmás gyermekekben a standard spirometriával kapottakkal [146]. Az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika pulmonológiáján gondozott 5-18 éves asztmás gyermekeken Zrs közepes frekvenciás értékeit határoztuk meg spontán légzés alatt (*ld. 4.3.2*), amit standard spirometriás mérések követtek. Az Raw-t Zrs adatok valós részéből nyertük. Légúti terhelést emelkedő dózisú hisztamin (0,5-16 mg/ml 2 percig), illetve egy hónap elteltével ACh inhalációjával (0,5-8 mg/ml 2 percig) végeztük. Alaphelyzetben, illetve minden dózis után a légzésfunkciót kényszerített oszcillációval, majd spirometriával kontrolláltuk.

#### 4.7 Statisztikai elemzés

Eredményeinket átlag±SE formában ábrázoljuk. Adatainkat a struktúrájuknak és az eloszlásuk jellegének megfelelően választott statisztikai tesztekkel elemeztük SigmaStat, SigmaPlot és SPSS programcsomagok alkalmazásával. A statisztikai hipotézisek ellenőrzésére független önkontrollos. nemparaméteres vagy paraméteres vagy szignifikanciateszteket és/vagy varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk. Paraméterek közti összefüggés vizsgálatára regresszióés korrelációanalízis eszközeit használtuk.
## 5. EREDMÉNYEK

## 5.1 Módszertani fejlesztések, validálás

#### 5.1.1 Önkontrollos oszcillációs vizsgálatok, tüdő-mellkasfali hozzájárulás



6. ábra. Teljes légzőrendszeri (Zrs), tüdő (ZL) és mellkasfali (Zw) mechanikai paraméterek három egymást követő önkontrollos mérés során intakt mellkasban. Nyitott mellkasban kapott ZL paraméterek értékei vízszintes vonallal jelezve. \*: p<0.05 nyitott és zárt mellkasú ZL paraméterekben.

Patkányokon végzett intakt mellkas melletti önkontrollos követéses mérések eredményeit foglalja össze a 6. ábra. A teljes légzőrendszeri, pulmonális és mellkasfali mechanikai paraméterek is hetenként reprodukálhatók voltak, időpontonként nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség. А három mérés átlagából meghatároztuk az egyes kompartmentek hozzájárulását a teljes légzőrendszeri paraméterekhez. А

frekvenciafüggetlen rezisztív és inertív paraméterekhez a tüdő hozzájárulása volt a meghatározó (90±0,8 és 100±1,6% R-re és I-

re). A tüdő járult hozzá jobban a teljes légzőrendszer rugalmasságához (58±1,5% H-ban), míg kisebb mértékben a szöveti rezisztív tulajdonságokhoz (33±1,0%). Ezek az eredmények fontos adalékként szolgáltak későbbi mérések értelmezéséhez rámutatva arra, hogy a zárt mellkas mellett meghatározott Raw és Iaw igen jó közelítéssel tekinthető légúti paraméternek, míg a teljes légzőrendszeri H-ban és különösen G-ben a mellkasfal hozzájárulása számottevő.

# 5.1.2 Oszcillációs modellparaméterek validálása: összevetés funkcionális képalkotó módszerrel

Az oszcillációval kapott mechanikai paramétereket összevetettük funkcionális képalkotással kapott légúti és ventillációs indexekkel MCh és OVA provokációkat követően

(7. ábra) és surfactant kimosás után (8. ábra) nyulakban. könnyebb А összevethetőség kedvéért a szinkrotron CT felvételeken kapott légúti átmérőt keresztmetszeti (CAaw) az oszcillációs Raw reciprokjával konduktancia) (Caw=1/Raw, légúti vetettük össze. Szoros, és statisztikailag szignifikáns összefüggést találtunk a MCh-indukált oszcillációs Caw paraméter és a képalkotással kapott CAaw paraméterek változása között



7. ábra. Oszcillációval meghatározott légúti konduktancia (Caw) és képalkotással nyert légúti keresztmetszet (CAaw) változása közti korreláció MCh és OVA provokációt követően.

(R=0,71, p<0,0001). A szöveti rugalmasságot kifejező oszcillációs H és képalkotó eljárással meghatározott ventillált terület (VA) méretének változásában is hasonlóan szoros és szignifikáns korrelációt találtunk (R=0,72, p<0,001).

Újabb kísérleteinkben elsősorban a szöveti mechanikai paramétereket befolyásoltuk surfactant kimosással létrehozott akut tüdőkárosodás állatkísérletes modelljében [161]. Szoros korreláció mutatkozott az oszcillációs mérésekkel meghatározott szöveti paraméterek és képalkotási eljárás alapján definiált ventillációs paraméterek közt (8. ábra), ami újabb



8. ábra. Oszcillációs szöveti paraméterek (G, H) és funkcionális képalkotással meghatározott ventillációs paraméterek (vízszintes tengely) közötti összefüggés kontroll állapotban (Ctrl) és surfactant kimosást követően (Lavage) térfogat vezérelt (VC) és nyomás szabályozott térfogat vezérelt (PRVC) lélegeztetési módban nyulakban.

bizonyítékát nyújtotta az impedancia modellezésén alapuló légzésmechanikai paraméterek megbízhatóságának.

#### 5.1.3 Szenzitizálási protokollok validálása

Allergénnek kitettség következtében kialakult AH konzisztens állatkísérletes modelljének kialakítása kritikus fontosságú volt a további protokollok sikeres végrehajtásában. Ezért módszertani tanulmányunkban különböző OVA-szenzitizálási protokollok hatását vizsgáltuk AH kialakulásában patkányokon.



**9. ábra.** Mechanikai paraméterek változása MCh dózis (M2–M16) függvényében patkányok 4 csoportján alaphelyzetben (0. nap) és szenzitizálás után (20. nap). 1. csoport: *ip* OVA 0. és 7. napon, 2. csoport: *ip* OVA 0. ás 7. napon és OVA aeroszol a 14. napon a 14. napon mérve, 3. csoport: *ip* OVA 0. és 7. napon és OVA aeroszol a 14. napon a 20. napon mérve, 4. csoport: *ip* OVA a 0. napon, OVA aeroszol a 14.-20. napokon. \*: p<0,05 vs. ctrl; #: p<0,05 naiv és kezelt állapotok közt.

Az alkalmazott négyféle szenzitizációs protokollba bevont önkontrollos patkányok paramétereinek kezdeti értékei egymástól nem különböztek (9. ábra). Az OVA szenzitizálás továbbá egyik csoportban sem befolyásolta szignifikánsan a légzésmechanikai paraméterek alapértékeit (C). Az *iv* MCh-val végzett provokációs tesztek minden csoportban dózisfüggő

emelkedést okozott Raw-ben és G-ben, míg H értékei nem változtak. Az első 3 OVA szenzitizálási módszer – ahol vagy nem szerepelt inhalációs OVA kitettség, vagy egyszeres

OVA inhaláció történt – nem okozott változást a tüdő válaszképességében. A negyedik csoportban alkalmazott krónikus OVA aeroszolnak kitettség ugyanakkor szignifikáns növekedést váltott ki az MCh-függő Raw válaszokban (p<0,05).

BALF-ból meghatározott А telies sejtszám, eozinofil szám és neutrofil szám is összhangban volt ezekkel a mechanikai eredményekkel: mindhárom gyulladásos sejtszám értéke csak a negyedik csoport krónikus OVA inhalációjának kitett állataiban szignifikáns okozott (p < 0.05)emelkedést (10. ábra).

tüdő megváltozott А mechanikai válaszai (ED<sub>200</sub>: 200%-os Raw emelkedést okozó dózis) és az eozinofil sejtszám változásai közti összefüggést ábrázolja a 11. ábra azokra a patkányokra, ahol AH kialakult (4. csoport). Bár az állatok nagyfokú egyedenkénti változékonyságot mutattak, az OVA szenzitizálást követő ED<sub>200</sub> csökkenés (ami az AH jelenlétét jelzi) minden esetben együtt járt az eozinofil sejtszám emelkedésével.



**10. ábra.** BALF sejtszámok a protokoll csoportok állataiban a 0. napon (ctrl) és szenzitizálást követően (OVA). \*: p<0.05 naiv vs. szenzitizált állapotok.



**11. ábra.** Mechanikai válaszok és BALF sejtszám közti összefüggés OVA-szenzitizált patkányokban.

## 5.1.4 Inhalácós anesztetikumok fizikai tulajdonságai: impedanciamérés érvényessége

Az oszcillometriás mérések eredményeit – akár azok klasszikus mérési berendezéssel (*ld. 4.3.1 és 4.3.2*) akár hullámcsöves (*ld. 4.3.3*) módszerrel történnek – a légzőrendszerben

levő rezidens gáz fizikai tulajdonságai befolyásolják. Ezért az eredmények validálása érdekében módszertani tanulmányt végeztünk az aneszteziológiai gyakorlatban alkalmazott altatógázok sűrűségének és viszkozitásának meghatározására. Eredményeink rámutattak, hogy az altatógázok klinikai gyakorlatban alkalmazott koncentrációja (1-2 MAC) csupán kismértékben befolyásolja a gázkeverék viszkozitását (<5%, 2. táblázat). Ezen eredmények rámutatnak, hogy az áramlásmérés korrekció hiányában is elfogadható pontosságú ilyen gázok alkalmazása esetén. Ugyanakkor az inhalációs anesztetikumok hatására kialakult légúti válaszoknál ezzel a tényezővel is érdemes számolni.

	Halotán		Izoflurán		Szevoflurán		Deszflurán	
	1 MAC	2 MAC	1 MAC	2 MAC	1 MAC	2 MAC	1 MAC	2 MAC
100% O <sub>2</sub>	1,9934	1,9878	1,9862	1,9735	1,9809	1,9629	1,9662	1,9334
	(99,7)	(99,4)	(99,3)	(98,7)	(99,0)	(98,1)	(98,3)	(96,7)
Air	1,8457	1,8401	1,8385	1,8258	1,8332	1,8152	1,8185	1,7857
	(99,7)	(99,4)	(99,3)	(98,6)	(99,0)	(98,1)	(98,2)	(96,5)
50% O <sub>2</sub>	1,8999	1,8943	1,8927	1,8800	1,8874	1,8694	1,8727	1,8399
	(99,7)	(99,4)	(99,3)	(98,7)	(99,1)	(98,1)	(98,3)	(96,6)

**2. táblázat.** Anesztézia során használt gázkeverékek viszkozitása (Pa.s x 10<sup>-5</sup>). Zárójeles értékek: a volatilis gáz hatására létrejött relatív változás. A MAC értékek halotán, izoflurán, szevoflurán és deszflurán gázokra 0,75%, 1,15%, 2% és 7,25%.

## 5.2 VÁLTOZÁSOK A LÉGÚTI ÉS SZÖVETI MECHANIKA ALAPÉRTÉKEIBEN

## 5.2.1 Exogén konstriktor agonista és allergén hatások

Az allergén expozíció hatására létrejött válasz jellege az OVA-szenzitizált patkányokban nagyban függött annak tüdőbe juttatásától (3. táblázat). OVA *iv* injekciója az Raw markáns emelkedését okozta (a kezdeti érték 418±57%-a, p<0,001), ami a szöveti paraméterek kisebb mértékű növekedésével járt együtt (G: 278±30%, H: 130±4%, p<0,05). Iaw csökkent az *iv* OVA beadását követően (54±13%, p<0,05). Az antigén inhalációja hasonló mértékű emelkedést váltott ki Raw-ban (192±32%) és G-ben (223±21%), míg H ebben az esetben is kisebb emelkedést mutatott (141±5%). Iaw inhalált OVA-t követően is csökkent (80±14%).

	(	OVA inhalác	ió	iv <b>OVA</b>			
	Alap	Max	Δ	Alap	Max	Δ	
Raw (H <sub>2</sub> Ocm.s.kg/L)	11,3±2,1	24,1±7,9	12,9±5,9	13,9±3,1	55,2±8,9	41,2±6,7 <sup>#</sup>	
law (H <sub>2</sub> Ocm.s <sup>2</sup> .kg/L)	0,06±0,01	0,04±0,01	-0,01±0,01	0,09±0,02	0,05±0,02	-0,04±0,01	
G (H <sub>2</sub> Ocm.kg/L)	147±17	313±24	166±21	117±32	298±68	181±45	
H (H <sub>2</sub> Ocm.kg/L)	609±34	855±46	246±24 <sup>*</sup>	4727±104	614±141	142±39	

**3. táblázat.** Normalizált légzésmechanikai paraméterek alapértékei, inhalált vagy intravénás OVA beadását követő maximális emelkedései, és a növekedés mértéke (Δ) allergén provokációt követően. #p<0,02 \*p<0,04.



**12. ábra.** Légúti és szöveti mechanikai válaszok naív (tele szimbólumok) és OVA-szenzitizált nyulakban (üres szimbólumok) alaphelyzetben (BI-1), MCh emelkedő dózisú infúziója során (MCh-IV), konstrikció utáni alaphelyzetben (Rec), OVA injekcióját követően (Ova), újabb alaphelyzetben (BI-2), valamint MCh aeroszol inhalációját követően (MCh-AE). \*: p<0,05 vs. előző alapvonal, #: p<0,05 kontroll vs. szenzitizált.

Az MCh által kiváltott légúti és szöveti mechanikai változásokat összevetettük az allergén által kiváltott hatásokkal normál és OVA-szenzitizált nyulakban (12. ábra). MCh iv infúziója dózisfüggő emelkedését okozta Raw (p<0,001), míg a változások Iaw-ben és a mechanikai szöveti paraméterekben kisebb mértékűek voltak. Az allergén iv injekciója ugyanakkor Raw, G és H jelentős emelkedését okozta (p<0,001 mindhárom paraméterre) a szenzitizált állatokban, míg a natív állatok OVA hatására egyik légzésmechanikai paraméterben sem mutattak szignifikáns változást. Inhalációs úton a tüdőbe juttatott MCh az iv OVA hatáshoz hasonló mechanikai választ váltott ki a légzőrendszerben, a légúti és szöveti paraméterek egyöntetű növekedésével

#### 5.2.2 Broncholitikumok hatásai

Az előbbiek alapján bizonyosságot nyert, hogy a légúti és szöveti konstrikció mértéke és jellege nagyban függ a konstriktor agonista beviteli módjától (*ld. 5.2.1*). Ezért a bronchodilatációs hatásokat mindkét módon kiváltott légzésfunkció romlás mellett vizsgáltuk.

(p<0,001).

dc\_766\_13



**13. ábra.** Légúti és szöveti mechanikai paraméterek változása iv (fent) és aeroszolozott MCh (lent) adását követően, valamint a kialakult konstrikció oldására alkalmazott szalbutamol vagy Ro-20-1724 után. \*: p<0,05 vs. paraméter érték kontroll (C) állapotban, #: p<0,05 iv (MCh (iv)) vagy aeroszol MCh-indukált (MCh (ae)) konstriktív állapothoz képest.

A 13. ábra a légúti spazmus oldására széles körben alkalmazott  $\beta_2$  agonista (szalbutamol), és egy PDE4 inhibíción alapuló új broncholitikus szer (Ro-20-1724) hatékonyságát vizsgáló protokollunk eredményeit foglalja össze *iv* és aeroszolozott MCh provokációk során. A korábban ismertetett eredményekkel összhangban (*ld. 5.1.3 és 5.2.1*), *iv* MCh szignifikáns emelkedést okozott Raw és G paraméterekben, míg H szignifikánsan nem változott. Raw és G ezen emelkedett szintjeit szalbutamol *iv* vagy inhalált adása csökkentette (-50±1,6 és -21±2,2% a MCh plató válaszhoz képest Raw-ben; valamint -42±3,6 és -24±3,9% G-ben, p<0,001), míg H értékeit nem befolyásolta (0,8±1,1 és 8,8±2,1%). Szalbutamolhoz hasonlóan az Ro-20-1724 is szignifikánsan csökkentette az Raw (-54±8,3%, p<0,001) és G (-42±3%, p<0,001) emelkedett szintjeit H-ra történő jelentős hatás nélkül (7,9±1,9%). Ro-20-1724 aeroszol úton történő adása nem volt lehetséges, mivel annak oldószere (95% ethanol) a légúti nyálkahártya irreverzibilis károsodását okozhatta volna.

A fenti eredményekkel egyezően, MCh inhalációja a szöveti mechanikai paraméterek markánsabb emelkedését váltotta ki (*ld. 5.2.1*), amit *iv* szalbutamol szignifikánsan nem csökkentett (-1,6±0,8, és -3,0±1,8%). A szalbutamol hatásokkal ellentétben, az Ro-20-1724

inhalált MCh-t követően is szignifikáns csökkenést okozott G-ben (-25±9%, p<0,01), ami H kisebb mértékű szignifikáns javulásával is együtt járt (-16±7%, p<0,05).

#### 5.2.3 Anesztetikumok hatásai a légúti és szöveti mechanikára

#### 5.2.3.1 Inhalációs anesztetikumok

A 14. ábra MCh *iv* infúziójának hatására létrejött légúti és szöveti mechanikai válaszokat ábrázolja kezeletlen natív patkányok öt csoportján, ahol az altatás *iv* úton vagy különböző inhalációs anesztetikumokkal történt. Az előzőekben ismertetett korábbi eredményeinknek megfelelően, az *iv* úton bejuttatott MCh provokáció Raw és G emelkedését okozta, míg Iaw és H értékeit jelentősen nem befolyásolta. Az *iv* altatás alatti, a kísérletek kezdetén MCh által kiváltott tüdőmechanikai válaszok egymástól nem különböztek (0 MAC). Pentobarbitallal fenntartott anesztézia mellett mindhárom, egymást követő ismételt MCh provokáció hasonló mértékű konstrikciót okozott a tüdőben (CTRL csoport). A másik négy csoportban azonban, ahol az *iv* anesztéziát inhalációs anesztetikumok követték, MCh szignifikánsan alacsonyabb változást okozott Raw-ben és G-ben (p<0,005). A volatilis ágensek koncentrációjának növelése 2 MAC értékre szignifikánsan nem erősítette tovább a már 1 MAC értéknél jelentkező bronchoprotektív hatásokat. A vizsgált inhalációs anesztetikumok bronchoprotektív hatásai között szignifikáns különbség nem jelentkezett.



**14. ábra.** Légúti és szöveti mechanikai paraméterek változásának mértéke három egymást követő MCh provokációt követően pentobarbital anesztézia alatt (CTRL), valamint patkányokban ahol a kezdeti pentobarbital altatást (0 MAC) volatilis ágens követte 1 és 2 MAC koncentrációban. \*: p<0,05 vs. 0 MAC; #: p<0,05 vs. CTRL csoport.



**15. ábra.** Légúti és szöveti paraméterek változása MChindukált bronchokonstrikció alatt inhalációs anesztetikumok hatására \*: p<0,05 vs. Raw kezdeti értéke; #: p<0,05 vs. kontroll csoport egy adott időpontban.



**16. ábra.** Légúti és szöveti paraméterek változása az iv propofol anesztéziával fenntartott altatáshoz képest egészséges légzőrendszerű (üres oszlopok) és szuszceptibilis légutakkal rendelkező gyermekek (teli oszlopok) esetén. \*: p<0,05 normál vs. AS; # p<0,05, szevoflurán vs. deszflurán; §: p<0,05 vs. 0 szint.

inhalációs Α 15. ábrán az anesztetikumok fennálló а már légúti konstrikció visszafordító hatását illusztrálják OVA-szenzitizált tengerimalacokban. Kísérleteinkben а kezdetben MCh iv infúziójával létrehozott konstrikciót alapul véve fejeztük ki a mechanikai válaszokat. Mind a négy vizsgált altatógáz csökkentette az Raw-t az adagolásukat követő első percben; ebben az izoflurán volt a legmarkánsabb. Ugyancsak az izoflurán volt a leghatásosabb a később is fennálló MChvisszafordításában indukált konstrikció (-28,9±5,5% 2 percnél, p<0,05); ez a hatás 7 percig tartott. Szevoflurán is hatékonyan csökkentette Raw-t (21,1±3,9% 1 percnél, p<0,05); ez a hatás viszont mindössze 2 percig állt fenn. Az emelkedett Raw csökkentésére a halotán  $(6,1\pm1,7\%, p<0.05)$ és a deszflurán (12,2±9,7%, p<0,05) csupán 1. percben volt képes. E kezdeti az relaxációs hatások után minden vizsgált altatógáz esetén Raw lassú emelkedését észleltük. Ez deszfluránnál ielentkezett leghamarabb és a későbbiekben is ennél a gáznál is volt a legmarkánsabb.

A fenti két állatkísérletes eredmény visszaigazolását nyújtották a klinikai körülmények közt kapott eredményeink, ahol légzőszervi szempontból egészséges és érzékeny légutakkal rendelkező gyermekek adatait vetettük össze altatógázok adását

követően (16. ábra). A szevoflurán kismértékű, de statisztikailag szignifikáns csökkenést okozott a mechanikai paraméterekben. Ezzel ellentétben a deszflurán már az egészséges gyermekekben is emelkedést okozott Raw (18,2 $\pm$ 2,8%), Iaw (15,1 $\pm$ 2,1%), G (24,1 $\pm$ 3,5%) és H (7,8 $\pm$ 1,7%) értékeiben. Érzékeny légutakkal rendelkező gyermekekben az emelkedések markánsabbak voltak Raw-ban (53,9 $\pm$ 5%) és Iaw-ben (30,8 $\pm$ 3,9%), míg G-ben (21,9 $\pm$ 3,3%) és H-ban (9,8 $\pm$ 2,8%) a változások az egészségesekhez hasonlónak bizonyultak.

5.2.3.2 Légzésmechanikai változások izomrelaxánsok hatására



**17. ábra.** Plazma hisztamin szint logaritmusa mivacurium beadása előtt (CTRL), valamint 1, 3, és 6 perccel a beadás után nyulakban. \*:p<0,05 vs. CTRL, #: p<0,05 vs. artéria és véna.

A v. jugularisban és az a.carotisban mért plazma hisztamin szinteket ábrázolja a 17. ábra mivacurium beadását megelőzően, és azt követően nyulakban. Mivacurium intravénás injekciója szignifikáns emelkedést okozott a vénás hisztamin szintben mindhárom vizsgált időpontban. A vénás vér hisztamin szintje végig magasabb volt, mint az artériás vérben kapott értékek.

A 18. ábra a különböző izomrelaxánsok *iv* beadását követően kialakult bronchokonstrikció

időbeni progresszióját illusztrálja egy reprezentatív OVA-szenzitizált nyúlban. Az oldószer beadása (fiziológiás só) nem okozott szignifikáns változást az Raw értékeiben. A pipecuronium Raw kisebb mértékű emelkedését váltotta ki, míg a mivacurium kifejezettebb



**18. ábra.** Légúti ellenállás időbeni változása izomrelaxánsok beadását követően egy reprezentatív OVA-szenzitizált nyúlban. ctrl: oldószer (fiziológiás só) beadása.

légúti választ indukált. А legmarkánsabb légúti konstriktív válasz succinylcholine beadását követően jött létre. А konstriktor válaszok csúcsa 40-70 mp közé esett; ezt követően Raw fokozatos visszatérését tapasztaltuk mindhárom vizsgált izomrelaxáns esetén.

A 19. ábra a maximális légúti válasz mértékét és idejét foglalja össze izomrelaxánsok *iv* beadását követően normál és allergén-szenzitizált nyulakban. A szenzitizálástól függetlenül



19. ábra. Maximális Raw emelkedés mértéke is ideje mivacurium (MIV), succinylcholine (SUC) és (PIP) normál pipecuronium (üres oszlopok) és OVA-szenzitizált (teli oszlopok) nyulakban. \*: p<0.05 normál vs. szenzitizált, #: p<0,05, p<0,001, ###: p<0,005 vs. ##: succinvlcholine.

a legnagyobb mértékű bronchokonstrikciót a succinylcholine okozta. Ez kisebb mértékű volt mivacuriumra, míg pipecuronium okozta a legalacsonyabb Raw emelkedést. Mindhárom vizsgált izomrelaxáns szignifikánsan nagyobb fokú konstriktor választ váltott ki az allergénszenzitizált légutakban (p<0,05). A maximális mértékű konstrikció kialakulásának ideje nem függött az izomrelaxánstól vagy a szenzitizálástól.

A 20. ábra a légúti válaszokat összegzi ACh, hisztamin és izomrelaxánsok adását követően OVA-szenzitizált nyulak azon csoportjaiban, ahol a muszkarin és/vagy a hisztamin receptor antagonistákat alkalmaztuk. A muszkarin receptorok blokkolása szignifikáns hatást gyakorolt az ACh válaszokra (p<0,001): M3 csoportban magasabb (p<0,02), míg M12 csoportban alacsonyabb (p<0,05) válaszok alakultak ki. A H1 és H2 hisztamin receptorok antagonizmusa az M12, M3 és M123 csoportokban a vártnak megfelelően akadályozta meg a hisztamin-indukált válaszok kialakulását. Az M12, M3 és M123 csoportokban is kisebb mértékű Raw válaszokat okozott a succinylcholine (p<0,01) és a mivacurium (p<0,002). A kezdetben is kisebb mértékű atracurium hatásokat ellenben a receptor antagonisták szignifikánsan nem befolyásolták (p=0,34).



**20. ábra.** Maximális Raw válaszok (dRaw) ACh (1–8 μg/kg) és hisztamin (H; 2.5–20 μg/kg) emelkedő dózisú dózisát követően, valamint succinylcholine (Suc), atracurium (Atr) vagy mivacurium (Miv) adása után. C: szenzitizált kezeletlen nyulak; M123: hisztamin antagonista (H1 és H2) kezelés, M12: antihisztamin és szelektív M3 receptor blokk, M3: antihisztamin és vagotómia. \*: p<0,01 vs. C csoport; §: p<0,05 vs. C csoport, #: p<0,05 vs. Suc; \$: p<0,05 vs. Miv, +: szignifikáns emelkedés izomrelaxáns hatására.

#### 5.2.4 Hiperoxia hatása a légzésmechanikai paraméterek alapértékeire

A hiperoxia expozícó ellentétes hatással volt a légúti és szöveti paraméterekre egerekben (21. ábra). Raw szignifikáns csökkenése már 24 óránál jelentkezett (-39%, p<0,001) és később tovább fokozódott. A G, H, Rti és Rrs paraméterek ugyanakkor nem mutattak változást a hiperoxia expozíció első 48 órájában, míg 60 óra kitettség hatására szignifikánsan nőttek (64, 63, 168 és 95% G, H, Rti és Rrs értékekre; p<0,0001 mind). Mivel impedancia méréseink a rezonancia frekvencia alatti spektrum-tartományra korlátozódtak, Iaw hozzájárulása Zrs-hez elhanyagolható volt. Ez magyarázhatja Iaw nem konzisztens változásait hiperoxia hatására. Itt fontos megjegyezni, hogy Rti és Rrs meghatározását a Zrs spektrumokból a spontán légzés frekvenciáján végeztük. Mivel Raw hiperoxia hatására csökkent, Rti változásai meghaladták a G és H modellparaméterekben észlelt változások mértékét.





## 5.2.5 Hipoxia hatása a légzésmechanikai paraméterek kontroll értékeire



**22. ábra.** Kilégzésvégi tüdőtérfogat, valamint a légúti és szöveti mechanikai paraméterek szobalevegőnek (C) és krónikus hipoxiának ( $11\%O_2$  3 héten át) kitett patkányokban. \*: p<0,05 vs. C.

krónikus hipoxiának А kitett patkányokban kapott légúti és a szöveti mechanikai paraméterek alapértékeiben és a tüdőtérfogatban bekövetkező változásokat mutatja a 22. ábra. Krónikus hipoxia EELV szignifikáns emelkedését okozta (p<0,001), ami Raw csökkenésével járt együtt (p<0,01). A végkilégzési térfogatra normált specifikus légúti ellenállás (SRaw=Raw·EELV) ugyanakkor nem változott hipoxia hatására A szöveti G és a H szintén (p=0,31).változatlan maradt oxigénnek csökkent krónikus kitettséget követően (p=0,15 és p=0,46).

#### 5.2.6 Vörösiszap por hatása az alapértékekre

A 23. ábra a vörösiszap por belégzésének hatását ábrázolja a légzésmechanikai paraméterek alapértékeire patkány modellben. Az expozíció a szálló porral szemben az Raw értékeit szignifikánsan nem befolyásolta (p=0,65). Tendencia mutatkozott ugyanakkor magasabb G és H értékekre a vörösiszap port inhalált állatokban, de ez a különbség nem érte el a statisztikailag kimutatható mértéket (p=0,071 és p=0,10).



23. ábra. Légúti és mechanikai szöveti paraméterek alapértékei állatokban (BL) egyedi (körök) és csoportátlagonként (vízszintes vonalak) szobalevegőn tartott patkányokban (Kontroll) és 14 napi vörösiszap por expozíciónak kitett patkányokban.

# 5.3 Kardiopulmonális kölcsönhatások: légzésmechanikai következmények

### 5.3.1 Akut változások a pulmonális kapilláris vérnyomásban és véráramlásban

Izolált patkánytüdőkön végzett kísérleteink során összeállítás а mérési megtervezésénél arra törekedtünk, hogy a Qp és a Pc egymástól függetlenül változtathatók legyenek. A tüdő perfúziója során ezt a Ppa és Pla nyomások egyenkénti, független beállításával valósítottuk meg, miközben az artériás és vénás grádiens hatására kialakult Qp értékeket monitoroztuk. Először Pc szerepét tanulmányoztuk, miközben Qp-t a perfúzió kezdetével megegyező, állandó szinten tartottuk, majd Qp-t változtattuk Pc állandósága mellett (24. ábra). A tüdő súlyának állandósága Pc=20 Hgmm nyomásig az ödéma kialakulását kizárta; a súlygyarapodás rohamos megjelenése Pc=25 Hgmm elérése után jelentkezett. Pc emelkedése az Raw enyhe mértékű, monoton növekedéséhez vezetett már ödéma kialakulás előtt is. A szöveti rezisztenciát és rugalmasságot jellemző G és H kisebb emelkedését tapasztaltuk a fiziológiásnál mind alacsonyabb, mind magasabb Pc szinteken. Qp változtatása Pc (10 Hgmm) állandósága mellett Raw értékeit nem befolyásolta, míg G és H kisebb mértékű emelkedését okozta magasabb Qp szinteken.



**24. ábra.** Légúti és szöveti mechanikai paraméterek változása a pulmonális kapilláris (Pc) nyomás változtatása során állandó Qp mellett (fenn), és Qp változása során állandó Pc mellett (lenn). \*: p<0,05 vs. Pc=10 Hgmm vagy vs. 5 ml/min.

A Pla és az izolált tüdő súlygyarapodása, valamint annak mechanikai tulajdonságai közti kapcsolatot írja le a 25. ábra különböző pulmonális hemodinamika státusz beállítását követően izolált patkánytüdőben. A súlygyarapodás zéró érték körül maradt Pla 10 Hgmm szintje alatt, míg az index növekedése ödéma kialakulását jelezte Pla 20 Hgmm szintje felett. Alacsony Pla szinten nem mutatkozott egyértelmű Raw függés, míg magasabb Pla szintek az Raw emelkedését okozták. G és H értékei minimális érték körül tartózkodtak Pla 7–10 Hgmm szintje mellett, míg mind alacsonyabb, mind magasabb Pla szinteken a szöveti mechanikai paraméterek határozott emelkedést mutattak.



**25. ábra.** Pla viszonya a WG, valamint légúti és szöveti mechanikai paraméterekhez izolált perfundált patkánytüdőkben. O: változó Pc állandó Qp, ∆: változó Q állandó Pc (10 Hgmm), □: változó Q állandó Pc (20 Hgmm). Folytonos vonalak: másodfokú polinomok.



**26. ábra**. A légúti és szöveti mechanikai paraméterek elárasztott (HP) és hipoperfundált tüdővel (LP) együtt járó szívbetegséggel született gyermekekben a műtéti korrekció előtt és után. \*p<0,05 előtt vs. után, #: p<0,05 csoportok közt.

pulmonális Az akut hemodinamikai változások légzésmechanikai következményeit klinikai körülmények közt is szívfejlődési vizsgáltuk rendellenességgel született gyermekekben. A gyermekek két csoportján kapott eredményeinket demonstrálja a 26. ábra а szívbetegség műtéti korrekciója közvetlen utána. előtt és А kezdetben magas légúti mechanikai jellemző (Raw) szignifikáns posztoperatív javulását tapasztaltuk elárasztott tüdejű gyermekekben (p<0,05), míg az alulperfundált

tüdőkben szignifikáns változás Raw-ban nem történt. Iaw hasonló volt a két csoport gyermekeiben, és nem mutatott szignifikáns posztoperatív változást. G és H szignifikánsan magasabb volt elárasztott tüdejű gyermekekben (p<0,05). H mindkét csoportban emelkedett a műtéti korrekciót követően (p<0,05).

#### 5.3.2 Kapillárisok teltségének hatása

A pulmonális kapilláris nyomás változásának légzésmechanikai következményeit további izolált, perfundált patkánytüdőkön vizsgáltuk. Ezekben különböző Pc fenntartása mellett határoztuk meg a légúti és szöveti mechanikai paramétereket Ptp változtatása mellett (27. ábra). Perfundálatlan tüdőkben (Pc=0) a Ptp emelése 1-8 H<sub>2</sub>Ocm tartományban fokozatos Raw csökkenéshez vezetett, míg a Ptp csökkentése hasonló Raw emelkedést okozott. Az Raw függése a Ptp-ből ehhez hasonló volt a vérrel és albuminnal perfundált tüdőkben. Az Iaw értékeit nem befolyásolta szignifikánsan sem a Ptp, sem a perfuzátum típusa. A tüdő szöveti paramétereiben ellenben a Ptp emelése nagymértékben függött a kapillárisok állapotától. Pulmonális kapilláris perfúzió hiányában a G és H ~ 4 H<sub>2</sub>Ocm nyomásig kezdeti csökkenést mutatott, ami felett G és H növekedett. Későbbiekben Ptp visszacsökkenése 8-ról 4 H<sub>2</sub>Ocm nyomásra G és H meredek esését okozta. A Ptp további csökkenése 2 majd 0 H<sub>2</sub>Ocm szintjéig

dc\_766\_13



**27. ábra.** Légúti és szöveti mechanikai paraméterek változása Ptp függvényében perfundálatlan tüdőkben, valamint vérrel vagy albuminnal perfundált preparátumban. \*: p<0,05 vs. Ptp=2 H<sub>2</sub>Ocm. #: vs. vér perfúzió.

G és H szignifikáns emelkedéséhez vezetett Pc=0 mellett. A vérrel vagy albuminnal perfundált tüdőkben a G és H Ptp függése azonban kisebb volt a Ptp 1-4 H<sub>2</sub>Ocm tartományban, majd magasabb nyomásokon az emelkedés hasonló volt a perfundálatlan tüdőkhöz. A perfundálatlan és perfundált tüdők közti különbségek G és H paraméterekben szignifikánsak voltak 1, 2 és 4 cmH<sub>2</sub>O Ptp szinteken. A perfuzátum típusa nem befolyásolta a mechanikai paraméterek értékeit vagy azok Ptp-függő változásait.



A 28. ábra szövettani eredményeket ábrázol perfundálatlan és vérrel perfundált reprezentatív patkánytüdőkben. A perfundálatlan tüdőben az alveolusfal torzult és szabálytalan, míg a perfundált tüdőkben szabályos alveoláris szeptum formációt találtunk. Az elasztin szálak az alveolus falban közel radiális irányultságúak a perfundálatlan tüdőben; ezzel szemben a perfundált alveolus körül ezek érintőleges eloszlását tapasztaltuk.

**28. ábra.** Elasztin filamentumok (nyilakkal jelezve) orientációja reprezentatív perfundálatlan (A) és vérrel perfundált tüdőkben (B). Nagyítás: x400.

dc\_766\_13



előzőekben Az ismertetett eredmények birtokában megvizsgáltuk, hogy a fiziológiás kapilláris telítődés, annak hiánya hogyan vagy befolyásolja az alveolusok nyitódását-záródását mesterséges lélegeztetés során. A 29. ábra ezeket az eredményeinket összegzi. Az ábra légúti és szöveti paraméterek változását foglalja össze normál és alacsony PEEP mellett történő 10 perces mesterséges előtt lélegeztetés és után. valamint egy alveolus-toborzó manővert követően (lassú

infláció 30 H<sub>2</sub>Ocm nyomásig). Normál, 2,5 H<sub>2</sub>Ocm-es PEEP szinten nem tapasztaltunk szignifikáns változást Raw-ben, míg alacsony PEEP szinten enyhe, de statisztikailag szignifikáns emelkedést találtunk Pc 10 és 15 Hgmm fenntartása mellett. A perfúzió hiányában vagy alacsony perfúziós nyomásokon a szöveti mechanikai paraméterek szignifikáns emelkedést mutattak a lélegeztetést követően; ezek fokozottan jelentkeztek alacsony PEEP fenntartása mellett.

A pulmonális kapilláris nyomás jelentőségét a tüdőmechanika változásában klinikai környezetben végzett méréseink is tükrözték. A 30. ábra összegzi szívfejlődési rendellenességgel született gyermekekben kapott eredményeinket a szívműtét különböző fázisaiban végzett mérések során. Raw emelkedést CPB alatt csak az alulperfundált tüdejű gyermekekben találtunk (p<0,01); Raw az elárasztott tüdejű gyermekekben a műtét során csak a CPB végén változott (p<0,05). Mindkét csoport gyermekeiben szignifikáns emelkedést találtunk a CPB alatti különböző fázisokban a G és H paraméterekben (p<0,01). A pulmonális keringés teljes helyreállítása CPB-t követően a tüdőszöveti mechanikai paraméterek szignifikáns javulását okozták (p<0,05), ami legmarkánsabban G-ben jelentkezett (p<0,01).



**30. ábra.** Légúti ellenállás és szöveti mechanikai paraméterek változása hipoperfundált (tetralogy of Fallot [TOF]) és elárasztott tüdejű (ventricular septal defect [VSD]) gyermekekben. Méréseinket mellkas nyitás után (MNy), a CPB megindulását követően (CPB kezd), aorta lefogás után (Lefog), aorta felengedés után (Feleng) és CPB-ről visszatérést követően (CPB vég) végeztük. \*: p<0,05 vs. MNy, #: p<0,05 csoportok közt.





**31. ábra.** Légúti és szöveti paraméterek változása pozitív és negatív nyomással végzett felfújás során.

izolált perfundált patkánytüdők mechanikai változásait pozitív és negatív nyomású felfújása közben A tanulmányoztuk. légúti és tüdőszöveti mechanika változásait ezen protokollunkban a 31. ábra ábrázolja. A pozitív intratracheális és a negatív extrapleurális nyomással végzett felfújás és leeresztés az Raw, G és H változását hasonlóképpen befolyásolta. Mindkét módú felfújás az Raw fokozatos csökkenését okozta, míg a szöveti mechanikai paraméterek belégzés során fokozatosan а növekedtek. Kilégzés és belégzési fázisok nem befolyásolták Raw

Következő kísérletünkben az

értékeit, míg a szöveti mechanika paraméterei alacsonyabbak voltak a leeresztés fázisában, mint ugyanakkora Ptp szinteken a felfújáskor (p= 0,008 G-re és p=0,001 H-ra Ptp 10 H<sub>2</sub>Ocm szinten).



**32. ábra.** Rv változásai a Ptp (bal sík) és a tüdőtérfogat változásának (hátsó sík) függvényében amikor a tüdő pozitív intratracheális nyomással (négyzetek) vagy negatív pleura körüli nyomással (háromszögek) volt felfújva/leeresztve. Tele szimbólumok: felfújás, üres szimbólumok: leeresztés. Folytonos vonalak: pozitív nyomású vetületek, pontvonalak: negatív nyomású vetületek.

А mechanikai paraméterekkel ellentétben a pulmonális érrendszerre Rv jellemző ellentétesen változott a pozitív és a negatív nyomású felfújási manőverek (32. ábra). Pozitív során nyomású felfújásnál az Rv-Ptp görbe a szöveti mechanikai paraméterekkel ellentétes hiszterézist mutatott; azaz Rv szignifikánsan magasabb volt leeresztés során (p=0,001 Ptp 10 H<sub>2</sub>Ocm-nél). Ilyen hiszterézis negatív

"tüdőkörüli" nyomással végrehajtott inflációnál

ugyanakkor nem volt tapasztalható (p=0,16 Ptp 10 H<sub>2</sub>Ocm-nél). Különbségek Rv-ben felfújás és leeresztés során nem voltak nyilvánvalóak akkor, ha Rv változásait a tüdőtérfogat változásának függvényében vizsgáltuk.

## 5.4 LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG: DETEKTÁLÁS ÉS MODELLEK

A légúti túlérzékenység kialakulásáért felelős mechanizmusok alaposabb megértése központi jelentőséggel bírt kutatásainkban. A tüdő fokozott konstriktor válasza külső környezeti tényezők megváltozására alapvetően három okra vezethető vissza: i) allergénnek kitettség következtében kialakuló krónikus légúti gyulladás következtében, és ii) pulmonális keringésben bekövetkező akut vagy krónikus változások eredményeképp, vagy/és iii) szilárd partikulumok vagy gáznemű légszennyező anyagok krónikus belégzése miatt. Állatkísérletes modellekben végzett kutatásaink mindhárom tényező vizsgálatára irányultak.

## 5.4.1 Allergén expozíciót követő AH

Több olyan állatkísérletes protokoll szerepelt munkáinkban, amelyekben AH létrehozását az OVA, mint allergén fehérje szövetközi térbe juttatásával, majd ismételt inhalációjával valósítottuk meg. Akár mechanizmusok feltárása, akár kezelések hatékonysága



**33. ábra.** A légúti ellenállás (Raw<sub>max</sub>), annak változási sebességének (Vo<sub>max</sub>) és relatív megváltozásának (dCRaw<sub>max</sub>) maximuma emelkedő dózisú hisztamin provokációját (H2.5-H20) követően normál (teli szimbólumok) és OVA-szenzitizált (üres szimbólumok) nyulakban. \*: p<0,05 normál vs. szenzitizált

volt ezen kutatások célja, az eredmények közös vonása a konstriktor agonistával (MCh, ACh vagy hisztamin) végzett provokációs tesztekre adott légúti mechanikai válaszok szignifikáns növekedése, azaz a dózis-hatás görbe balra tolódása. Ennek illusztrálására ad példát a 33. ábra OVA-szenzitizált nyulakban, ahol az AH jelensége exogén hisztamin emelkedő dózisára jól megfigyelhető. Az ábrán a fokozott Raw válaszokon túl a légúti simaizom kontrakció sebességének (Vo) szignifikáns emelkedése és a relatív változásainak fokozódása is nyilvánvaló. Ez a jelenség fejeződött ki a többi allergénnel szenzitizált állatkísérletes protokollban is; ezen eredmények abban az esetben kerülnek részletezésre, ha az itt ismertetett reprezentatív képhez képest fontos új információt hordoztak, vagy kezelések hatását szemléltetik.

## 5.4.2 Akut keringési változások szerepe AH-ban

A keringési eredetű AH akut vagy krónikus pulmonális hemodinamikai változásának eredményeképp jöhet létre. Az alábbi fejezetekben e két mechanizmus tisztására irányuló kutatásaink eredményei kerülnek ismertetésre.

A pulmonális hemodinamika kontrollált változtatására az izolált, perfundált patkánytüdő nyújtott ideális lehetőséget. A tüdőválaszokat vizsgáló kísérleteinkben – a fent ismertetett eredményeinkkel összhangban (*ld. 5.3.1*) – a Qp változása önmagában nem befolyásolta az Raw (p=0,18), vagy a G (274±11 és 278±16 H<sub>2</sub>Ocm/l Qp 5 és 10 ml/perc értékeknél, p=0,11) és H (2032±79 és 1975±99 H<sub>2</sub>Ocm/l Qp 5 és 10 ml/perc értékeknél, p=0,12) alapértékeit (34. ábra). Ellenben a Qp változtatása szignifikáns hatást gyakorolt a tüdő MCh-indukált válaszaira (34. ábra). Qp duplázódása szignifikáns mértékben fokozta a MCh által kiváltott Raw válaszokat normál Pc fenntartása mellett (p=0,004 Pc=10 Hgmm mellett), ami magas Pc mellett tovább fokozódott (p=0,001 Pc=15 Hgmm mellett). Ez a



válasz-fokozódás nem volt nyilvánvaló alacsony Pc (5 fenntartásakor Hgmm, p=0,92). Qp változása А hasonlóképp befolyásolta а MCh kiváltott által G válaszokat az agonista magasabb dózisánál (1098±47 1351±73 H<sub>2</sub>Ocm/l, és p=0,001), míg H-ban nem tapasztaltunk változást Qp különböző értékei mellett.

Ugyanebben a protokollban vizsgáltuk továbbá a változó Pc hatását a MCh válaszokra állandó Qp

fenntartása mellett. Ezekben a kísérletekben Raw értékeire nem volt hatással a Pc változtatása (p=0,23), míg kismértékben, de szignifikánsan befolyásolta a G ( $309\pm17$  és  $390\pm28$  H<sub>2</sub>Ocm/l, p<0,001) és a H alapértékeit ( $2530\pm122$  és  $2869\pm218$  H<sub>2</sub>Ocm/l, p<0,001), a fent ismertetett kísérleteink eredményeivel összhangban (*ld. 5.3.1*). A Qp változtatásával ellentétben, a Pc különböző szintjei nem befolyásolták szignifikánsan a MCh által kiváltott mechanikai válaszokat ( $1315\pm78$  vs.  $1304\pm95$  H<sub>2</sub>Ocm/l G-re és  $4251\pm182$  vs.  $4390\pm258$  H<sub>2</sub>Ocm/l H-ra Pc 5 és 10 Hgmm szinteken MCh 18 µg/kg/perc mellett, p=0,8).

#### 5.4.3 Krónikus keringési változások szerepe AH-ban: posztkapilláris PHT

A pulmonális keringés krónikus megváltozásának befolyását a tüdő válaszképességére olyan önkontrollos patkányokban vizsgáltuk, ahol posztkapilláris PHT-t sebészi úton megvalósított szívizom iszkémiával hoztuk létre. A csökkent bal kamra funkció krónikus (4



**35. ábra.** Légúti és szöveti paraméterek alapértékei (C) és 20 és 30 μg/kg szerotonint követő csúcsválaszai koronária iszkémiát megelőzően (teli szimbólumok) és 4 héttel utána (üres szimbólumok). \*: p<0,05 előtt vs. után.

hét) jelenléte nem gyakorolt szignifikáns hatást az Raw (48,9±4,0 vs. 46,6±2,1 H<sub>2</sub>Ocm.s/l; p=0,6), a G (878±48 vs. 852±36 H<sub>2</sub>Ocm/l; p=0,6) és a H (2694±113 vs. 2703±98 H<sub>2</sub>Ocm/l; p=0,9) alapértékeire. A 35. ábra a légúti és szöveti paraméterek válaszait ábrázolja emelkedő dózisú szerotoninra az iszkémia sebészi létrehozása előtt és után. Szerotonin Raw fokozatos emelkedését okozta, míg a szöveti paraméterekben szignifikáns változást nem okozott. A szerotoninra kapott fokozott Raw válaszok AH kialakulását mutatták iszkémiát követő krónikus rossz bal kamra funkció mellett (p=0,026).



A 36. ábra az előbbi légzésmechanikai eredmények szövettani hátterét szemlélteti. Krónikus rossz bal kamra funkció a pulmonális artériák szignifikáns megvastagodását okozta, és perivaszkuláris ödéma kialakulásához vezetett. A krónikusan jelenlevő poszkapilláris PHT ezentúl az  $\alpha$ -SMA pozitív simaizom sejtek proliferációját is kiváltotta a tüdőben, ami az alveolus falban a jelölt sejtek (pericyte-ok) számának növekedését okozta.

A pulmonális hemodinamikai és a szerotonin-indukált légúti válaszok közötti összefüggést ábrázolja a 37. ábra 4 héttel a krónikus posztkapilláris PHT létrehozását követően patkányokban. Az EDLVP emelkedése nem mutatott szignifikáns korrelációt az Raw emelkedésével, azaz a tüdő konstriktor válaszképességével ( $R^2 = 0,087$ , p = 0,38 a teljes adathalmazra,  $R^2 = 0,81$ , p=0,08 szerotonin 20 µg/kg dózisára,  $R^2 = 0,09$ , p=0,68 szerotonin 30 µg/kg dózisára).



37. ábra. A bal kamrai végdiasztolés nyomás összefüggése a légúti ellenállás szerotoninra kapott változásával krónikus bal kamra elégtelenséggel rendelkező patkányokban. Körök: szerotonin 20 µg/kg dózia, négyzetek: szerotonin 30 µg/kg dózisa. Folytonos vonal: regressziós teljes egyenes а adathalmazra. szaggatott vonal: regressziós egyenes а 20 µg/kg dózisra, szerotonin pontvonal: regressziós egyenes 30 µg/kg а szerotonin dózisra.

#### 5.4.4 AH prevenciója posztkapilláris PHT-ben

Posztkapilláris PHT légzőrendszeri szövődményeinek kedvező befolyásolására, azaz a Ppa csökkentésére, alkalmazott kezelések hatékonyságát vetettük össze az előbbiekben ismertetett patkánymodellben (*ld. 4.6.6.3*). Krónikusan csökkent bal kamra funkció szívizom iszkémia sebészi létrehozását követően szignifikáns emelkedést okozott a diasztolés pulmonális vérnyomásban a kezeletlen iszkémiás (I. csoport, p=0,004) patkányokban, ami fennmaradt mind a kálciumcsatorna-blokkoló (ID csoport, p=0,013), mind az ACE inhibitor/vízhajtó kezeléseket (IE csoport, p=0,006) követően (38. ábra).



**38. ábra.** Pulmonális diasztolés artériás nyomás kontroll csoport patkányaiban (C csop), valamint koronária iszkémiát követően kezeletlen állatokban (I csop), és kálcium csatorna-blokkolóval (ID csop.) vagy ACE inhibitor/vízhajtó kombinációjával kezelt (IE csop.) patkányokban. \*: p<0,05 vs. C csop.



**39. ábra.** A légúti válaszok változása MCh emelkedő dózisú provokációjára (MCh 2, 6 and 18 μg/kg/min). A méréseket bal szívfél elégtelenséget megelőzően (W0) és 8 héttel azt követően végeztük (W8) áloperált kontroll patkányokban (C csoport), koronária iszkémia sebészi kialakítását követően kezeletlen állatokban (I csoport), valamint kálcium csatorna (Group ID) vagy ACE blokkolókkal kezelt patkányokban (Group IE). Vékony vonalak kis szimbólumokkal: állatok egyedenkénti eredményei, vastag vonalak nagy szimbólumokkal: csoport átlagok. \*:p<0,05 W0 vs. W8; #:p<0,05 vs. C csoport.

A posztkapilláris PHT és annak kezeléseinek hatását ábrázolja a 39. ábra az MCh provokációkra kapott Raw válaszokra. Az önkontrollos kísérleti eredményeink reprodukálható mértékű bronchokonstrikció kialakulását mutatták a kontroll csoport állataiban (C csoport), valamint a fenti eredményeknek megfelelően (*ld. 5.4.3*) igazolták AH kialakulását rossz bal kamrai funkcióban (I csoport, p=0,02). Az így kialakult AH-t a kálcium csatorna-blokkoló és az ACE inhibitor/vízhajtó kezelések is hatékonyan megelőzték, ami a C csoporttól szignifikánsan nem különböző válaszokban nyilvánult meg (p=0,3 és p=0,65). A változatlan dózis hatás-görbéket tükrözték az állandó ED<sub>50</sub> értékek is a C (9,2±1,9 vs. 10,2±4,4  $\mu$ g/kg/min, p=0,65), az ID (9,5±3,6 vs. 10,7±4,7  $\mu$ g/kg/min, p=0,33) és az IE csoportokban (10,6±2,1 vs. 9,8±3,5  $\mu$ g/kg/min, p=0,56), míg az I csoport állataiban a szignifikáns



**40. ábra.** Dózis hatás görbék emelkedő koncentrációjú (2-12 μg/kg/min) iv MCh infúziójára kontroll állapotban (teli körök), 4 héttel ACS sebészi létrehozását követően (üres körök), és 4 héttel annak sebészi zárása után (üres négyzetek). BL: alapállapot. #: p<0,05 vs. BL; \*: p<0,05 vs. kontroll állapotú megfelelő érték

#### 5.4.5 Krónikus keringési változások szerepe AH-ban: prekapilláris PHT

Az előbb ismertetett eredményeinkhez hasonlóan prekapilláris PHT krónikus jelenléte, amit ACS sebészi kialakításával hoztunk létre, jelentősen befolyásolta a tüdő konstriktor ingerekre adott válaszait. A 40. ábra a légúti és szöveti paraméterek MCh hatására kialakult változásait mutatja az ACS sebészi létrehozását megelőzően, 4 héttel utána, majd annak sebészi zárását követően. A prekapilláris PHT jelenléte szignifikáns hatást gyakorolt a mechanikai paraméterekre (p<0,001 Raw és G, p<0,03 H esetén). ACS jelenléte vagy zárása a légzésmechanikai paraméterek alapértékeit nem befolyásolta. Ellenben ACS 4 hetes jelenléte szignifikáns emelkedést okozott az ACh-indukált Raw és G válaszokban (p<0,05). A tüdő fokozott válaszképessége teljes mértékben alapszintre tért vissza 4 héttel az ACS sebészi zárását követően. A fentebb ismertetettekkel összhangban (*ld. 5.2.1*) az *iv* MCh hatása H-re jóval kisebb mértékű volt, és ezt az ACS jelenléte szignifikánsan nem befolyásolta.

#### 5.4.6 AH prevenciója prekapilláris PHT-ben



**41. ábra.** Szisztolés (oszlopok teteje) és diasztolés (oszlopok alja) pulmonális vérnyomás patkányokban. Csoportazonosítók: ld. 6. ábra. \*: p<0.05 vs CS.



**42. ábra.** MCh provokáció harása az Raw-ra krónikus prekapilláris PHT jelenlétében és annak kezelése során. Csoportazonosítók: Id. 6. ábra. \*: p<0,05 vs. alapvonali érték (BL), #: p<0.05 vs. CS.

megemelkedett pulmonális А vérnyomás kezelésére alternatív módszerek kerültek kidolgozásra; ezek hatását vizsgáltuk meg a pulmonális keringési eredetű AH kialakulására. A 41. ábra Ppa szisztolés és diasztolés értékeit ábrázolja kontroll patkányokban, ACS-sel létrehozott prekapilláris PHT-ben, és annak kezelése során (ld. 4.6.6.3). ACS sebészi kialakítása szignifikánsan emelte a szisztolés Ppa értékét (p=0,036), amit csak az iloprost kezelés tudott mérsékelni (p=0,035).

A 42. ábra az emelkedő dózisú *iv* MCh által kiváltott légúti válaszokat ábrázolja ACS jelenlétében kezeletlen állatokban, és a prekapilláris PHT kezelésébe bevont patkányokban. A 40. ábra eredményeivel összhangban, ACS AH kialakulásához vezetett MCh



**43. ábra.** Raw 50%-os emelkedéséhez szükséges ekvivalens dózis ( $ED_{50Raw}$ ) a kontroll csoport állataiban (CC), kezeletlen ACS jelenlétében (CS), valamint VIP, iloprost (ILO), szildenafil (SIL), és ET-1 receptor antagonista (TEZ) szerekkel kezelt patkányokban. \*: p < 0.05 vs. CS.

provokációjára, aminek kialakulását az alkalmazott kezelések mindegyike hatékonyan megelőzte (p<0,05). Ezt a dózis hatás-görbe jobbra tolódása igazolta VIP-val, iloprost, ET-1 receptor anatagonistával és a prosztaciklin mechanizmust befolyásoló szerrel kezelt patkányokban. A kezelések hatására csökkent légúti válaszok MCh provokációra az Raw 50%-os emelkedéséhez szükséges ekvivalens dózisok (ED<sub>50Raw</sub>) szignifikáns növekedéseiben is tükröződtek (43. ábra).

A keringési abnormalitás mértéke az AH súlyossága közötti összefüggés meghatározására a szisztolés Ppa és az  $ED_{50Raw}$  korrelációját is vizsgáltuk (44. ábra). A pulmonális hemodinamikát és a tüdő túlérzékenységét jellemző paraméterek szignifikáns korrelációt mutattak a teljes populációra vonatkozóan (R=-0,59, p=0,016). Protokollcsoportonként vizsgálva a legszorosabb korrelációt e jellemzők közt a kezeletlen ACS állatokban (CS, R=-0,6), míg a leggyengébb összefüggést a vártnak megfelelően a kontroll csoport állataiban találtuk (C, R=0,1).



44. ábra. A szisztolés Ppa és légúti túlérzékenységet jellemző (ED<sub>50Raw</sub>) kapcsolata a kontroll csoport állataiban (CC), kezeletlen ACS jelenlétében (CS), valamint VIP, iloprost (ILO), szildenafil (SIL), és ET-1 receptor antagonista (TEZ) szerekkel kezelt patkányokban. Szimbólumok: patkányok egyedi vastag értékei. vonal: regressziós egyenes összevont adatokra, vékony vonalak: regressziós egyenesek protokollcsoportonként.

## 5.4.7 Krónikus hipoxia szerepe AH kialakulásában

A 45. ábra a krónikus hipoxia (11% O<sub>2</sub>, 3 hétig) befolyását ábrázolja a MCh által kiváltott légúti és szöveti mechanikai válaszokra patkányokban. Krónikus hipoxia nem befolyásolta a légúti vagy szöveti mechanikai paraméterek alapértékeit. A provokációk során, az előzőekben ismertetett eredményeknek megfelelően, *iv* MCh az Raw és a G emelkedését okozta, míg a válaszok H-ban alacsonyabbak voltak. Krónikus hipoxia szignifikáns befolyást gyakorolt az Raw változások abszolút értékeire (p=0,017), ami az AH kialakulását bizonyítja. G és H értékeire ellenben a krónikus hipoxia nem volt hatással (p=0,064, p=0,23). Ami a MCh okozta alapvonalhoz képesti relatív változásokat illeti, a H csoport állatai erőteljesebb Raw emelkedéseket mutattak (p=0,016), ugyanakkor a szöveti paraméterek a két csoportban hasonlóak voltak. Szoros, és statisztikailag szignifikáns korrelációt találtunk továbbá az EELV változásai és az MCh-indukált Raw emelkedések közt (R=0,66, p= 0,01), ami a megváltozott tüdőtérfogat meghatározó befolyására utal a válaszképességre.



45. ábra. MCh által kiváltott légúti és szöveti válaszok abszolút értéke (bal panelek) és relatív változása (jobb panelek) szobalevegőn (C csoport, üres szimbólumok) és hipoxiás környezetben tartott patkányokban (H teli csoport, szimbólumok). BL: alapvonal; M2, M6, M18: 2, 6 és 18 µg/kg/perc MCh dózisok. \*p<0,05 vs. BL, #: p<0,05 csoportok közt.



5.4.8 AH kialakulása szálló vörösiszap por belégzésére

**46. ábra.** Légúti és szöveti mechanikai paraméterek változása az alapvonali értékhez viszonyítva emelkedő dózisú *iv* MCh hatására szobalevegőnek kitett patkányokban (teli szimbólumok, Kontroll), és vörösiszap szálló porának 2 hetes expozícióját követően (üres szimbólumok). Szimbólumok: egyedenkénti értékek, vízszintes jelzések: csoportátlagok. \*: p<0,05 vs. alapvonal; #: p<0,05 csoportok közt.

Lebegő szilárd részecskék légzőrendszeri hatásait a vörösiszap katasztrófa egészségügyi következményeinek tisztázásának céljából vizsgáltuk. А laboratóriumunkban kiszárított és porított vörösiszap fizikai és kémiai tulajdonságai jól egyeztek a helyszínen mért mintákon kapott eredményekkel. A laboratóriumi körülmények közt expozíciós modell létrehozott а szállópor koncentrációnál helyszíni lényegesebb magasabb értéket hozott létre (átlagosan  $3,3 \text{ mg/m}^3$ ). Ilven expozíció mellett a vörösiszap szálló porának belélegeztetése nem volt hatással a mechanikai paraméterek alaphelyzeti értékeire (ld. 5.2.6). MChprovokáció hatására ellenben a kitett szignifikánsan csoportban nagyobb válaszokat kaptunk Raw-ban és H-ban, ami mérsékelt AH kialakulását igazolja (46. ábra).

Szövettani eredményeket ábrázol a 47. ábra reprezentatív szobalevegőn tartott, és vörösiszap inhalációjának kitett patkányok tüdejében. Eredményeink igazolják a lebegő vörösiszap por részecskék lejutását az alveolusokba, ahol a 2 hetes expozíciót követően gyulladásos sejtek perivaszkuláris és perialveoláris infiltrációját váltotta ki. Azokban az alveoláris régiókban, ahol a vörösiszap részecskék gyulladásos választ indukáltak, a finom granuláris partikulumok makrofágok által bekebelezve mutatkoztak.



#### 5.4.9 AH detektálása gyermekekben

A kényszerített oszcilláció a fenti állatkísérletes protokollokban megbízható, könnyen kivitelezhető, kooperációt nem igénylő módszernek bizonyult az AH detektálására. Ezen előnyös tulajdonságait kihasználva vizsgáltuk a módszer alkalmasságát AH kimutatására asztmás gyermekekben. A 48. ábra spirometriával és oszcillációval kapott eredményeinket összegzi alapállapotban, bronchoprovokációs teszt alatt, és broncholízist követően. A vártnak megfelelően hisztamin emelkedő dózisú inhalációja statisztikailag szignifikáns csökkenést okozott a spirometriával meghatározott tüdőtérfogat/áramlás paraméterekben (p<0,001 FEV1 és FEF<sub>25-75</sub>; p<0,011 FVC esetén). Legérzékenyebb spirometriás paraméternek az FEF<sub>25-75</sub> bizonyult hisztamin által kiváltott bronchokonstrikció kimutatására, ezt érzékenységben a FEV1 majd az FVC követte. Dózisfüggő emelkedést kaptunk a Zrs spektrumokból meghatározott oszcillációs paraméterekben a hisztamin provokációkat követően (p<0,001 R4-24, R6 és Fr, p=0,005 X6 és AX) esetén. Az oszcillációs paraméterek közül legérzékenyebbnek a rezisztív paraméterek bizonyultak hisztamin által kiváltott bronchokonstrikció kimutatására (R<sub>4-24</sub> és R<sub>6</sub>), de a képzetes részből nyert paraméterek (AX és Fr) is elérték a spirometriával detektált változások érzékenységét. A szalbutamol inhalációt követően mért spirometriás paraméterek nem különböztek szignifikánsan a protokoll kezdetén kapottaktól, az oszcillációval meghatározott indexek ugyanakkor szignifikánsan csökkentek (R<sub>6</sub>, p<0,005; X<sub>6</sub> p<0,005; AX p<0,05), ami az oszcillációval mért légúti tónus csökkenésére utal a  $\beta_2$  agonista hatására.



67

## 6. MEGBESZÉLÉS

A légzésmechanika területén folyó alap-, és alkalmazott kutatást is magába foglaló munkáinkat, valamint a kísérleti fejlesztéseinket tematikusan és módszertanilag is egymással szorosan összefonódó területeken végeztük. A módszertani fejlesztéseinket, és azok validált eredményeit használtuk fel állatkísérletes és klinikai környezetben végzett kutatásainkban a légúti és tüdőszöveti mechanikát befolyásoló fiziológiás jelenségek és kórfolyamatok hátterének mélyebb feltárásához, illetve azok befolyásolásához.

## 6.1 Módszertani fejlesztések, légzésmechanikai alaperedmények

## 6.1.1 Önkontrollos légzésmechanikai vizsgálati módszer fejlesztése és validálása állatkísérletekben

Annak ellenére, hogy a tüdőszöveti mechanikában bekövetkező változások különböző beavatkozások során már a múlt század második felében felismerésre kerültek [7-9], a korábban alkalmazott mérési módszerek invazív jellege az Raw és Rti szeparált, ismételt, önkontrollos becslését nem tette lehetővé egy állaton belül. A kísérleti állatok konstriktor agonistákra adott légúti és szöveti válaszai, és a szenzitizálást követő immunválaszok is nagyfokú interindividuális variabilitást mutattak [23, 128, 131, 162], ami nagyban megnehezítette a kóros állapotok tüdőre kifejtett hatásának detektálását. Ez tette szükségessé olyan mérési eljárás kidolgozását, mely lehetővé teszi a légúti és szöveti mechanika változásának követését túlélő állatokban. Az alacsonyfrekvenciás oszcillációs mechanikai modell alapú értékelését adaptáltuk a légúti és szöveti mechanikai változások önkontrollos követésére túlélő patkányokon [128, 129, 132, 162]. Módszerünkkel a vizsgálatba bevont állatok saját kontrolljaikként szerepelhetnek; eredményeink ezért igazolták, hogy a légzésmechanikai változások [128, 129, 132] és a gyulladásos folyamatok is [128, 132] egy állaton belül akár heteken keresztül követhetők (6, 9-11. ábra). Az általunk fejlesztett objektívebb, minimálisan invazív, kis szórással ismételhető mérési eljárás különböző tüdőbetegségek – mint az asztma, emfizéma, akut tüdőkárosodás, vagy keringési eredetű légzési elégtelenség – állatkísérletes modelljeiben lezajló kórfolyamatok pontosabb követéséhez járult hozzá. Eredményeink ezen túl azt is igazolták, hogy kismértékű, de szisztematikusan jelentkező, klinikailag fontos légzőrendszeri elváltozások detektálásához jóval kisebb esetszám (akár 5-10-szer kevesebb) is elégséges [129].

A tüdő külső ingerekre adott konstriktor válaszai és gyulladásos folyamatai legteljesebben patkány modellben dokumentáltak, ez a speciesz a legelterjedtebb az allergiás és keringési eredetű tüdőbetegségek tanulmányozására. Ezért módszertani fejlesztéseink is elsősorban patkányokon történtek, bár a taglalt előnyök más specieszre is általánosíthatók.

#### 6.1.2 Légzőrendszeri mechanika tüdő és mellkasfali komponensei

Saját, és más kutatócsoportok légzésmechanikai eredményeinek döntő többsége zárt mellkas mellett a teljes légzőrendszeri impedancia mérésén alapul. A légzőrendszer ugyanakkor két nagy kompartmentet foglal magába; a tüdőt és a mellkasfalat, így a pulmonális változások a Zrs mérésén alapuló mérésekben csökkentve jelenhetnek meg, vagy akár rejtve is maradhatnak. Fontos volt ezért annak tisztázása, hogy a tüdő és mellkasfal milyen mértékben járul hozzá a teljes légzőrendszeri mechanikai paraméterekhez. Patkányokban kapott eredményeink a mellkasfal jelentős hozzájárulására mutattak rá a légzőrendszer szöveti csillapítását (~2/3) és rugalmasságát (~40%) jellemző mechanikai paraméterekhez. A légúti paraméterek ellenben a teljes légzőrendszeri mechanikát tükröző mérésekből is viszonylag pontosan (<10% felülbecslés Raw-ra) megbecsülhetők (6. ábra). Ez az eredmény azt mutatja, hogy a tüdő szöveti mechanikájában bekövetkező változásokat a Zrs méréséből származtatott modellparaméterek alulbecsülik, főleg G-ben. Későbbi eredményeink értelmezése szempontjából ugyanakkor kiemelkedő fontosságú az a tanulság, hogy a légúti mechanikai változások megbízhatóan követhetők zárt mellkasban nyert impedancia mérésekből.

#### 6.1.3 Oszcillációs és funkcionális képalkotással nyert paraméterek összefüggései

A légzőrendszer légúti és szöveti mechanikai paramétereinek modell-alapú becslésének megbízhatóságát különböző viszkozitású és sűrűségű idegen gázok alkalmazásával korábban igazoltuk [23, 25]. Mivel ez a modell-alapú szétválasztás a jelen értekezésbe foglalt tanulmányok fontos módszertani alapját is képezi, lényegesnek tartottuk a kényszerrezgéssel nyert Raw összevetését a funkcionális képalkotással nyert légúti keresztmetszet közvetlen mérésével, valamint az oszcillációs szöveti viszkoelasztikus paraméterek viszonyának vizsgálatát a tüdő-ventilláció képalkotással meghatározott jellemzőihez. Az MCh *iv* vagy aeroszolozott adásával létrehozott bronchokonstrikció hasonló mértékben tükröződött a két módszerrel meghatározott légúti paraméterben, köztük szoros korreláció jelenléte mellett (7. ábra) [137]. Hasonlóképp, az intraalveoláris felületaktív anyag kimosását követő kóros szöveti változások párhuzamosan jelentkeztek a funkcionális és

69

ventillációs paraméterekben, szoros összefüggést mutatva (8. ábra) [161]. Mindkét vizsgálat eredménye megerősíti a légutak bemenetén mért impedancia adatok modell alapú értelmezésének pontosságát, és a konstriktív és/vagy restriktív állapotok felmérésének megbízhatóságát.

#### 6.1.4 Légút szenzitizálási protokoll: akut vs. krónikus allergén expozíció

A légutak allergiás szenzitizálására kidolgozott, a szakirodalomban fellelhető módszerek nem egységesek. Mivel kutatásaink egyik lényeges területe a légúti túlérzékenység, fontos volt egy olyan állatkísérletes modell létrehozása, mely megbízhatóan reprodukálja az eozinofil granulociták által közvetített légúti gyulladás és ezzel összefüggő légúti túlérzékenység tüneteit. Korábbi irodalmi adatokkal összhangban [163-165], az allergén ip adása önmagában saját tanulmányunkban sem vezetett AH kialakulásához, és a BALF-ban sem okozott kóros elváltozást (8-10. ábrák). Ip injekciót követő egyszeri OVA inhaláció légzőrendszeri következményeit vizsgáló korábbi tanulmányok eredményei ellentmondásosak: egyrészt a saját adatainkkal összhangban a tüdő válaszkészségének és gyulladásos válaszának hiányát mutatták [166, 167], másrészt AH kialakulására utaló eredményeket is közöltek [164, 168, 169]. Önkontrollos, nagy érzékenységű tanulmányunk eredményei rámutattak, hogy az asztmára jellemező eozinofil granulocita infiltráció és AH megbízhatóan csak az allergén többszöri ismételt inhalációjával érthető el állatkísérletes modellben (9-11. ábrák). Ez megerősíti azoknak a korábbi közleményeknek az eredményeit, ahol ismételt allergén inhalációját követően mutatták ki a gyulladást és a fokozott légúti érzékenységet [164, 167, 169-171]. Eredményünk fontos módszertani adalékként szolgált azokhoz a vizsgálatainkhoz, ahol AH állatkísérletes modelljét allergén ismételt inhalációjával hoztuk létre [75, 77, 135-137, 140, 172].

## 6.1.5 Inhalációs anesztetikumok fizikai tulajdonságainak befolyása

A légutakban levő rezidens gáz fizikai tulajdonságainak pontos ismerete két szempontból is elengedhetetlen a légzésmechanikai vizsgálatokban. Egyrészt a légúti rezisztív tulajdonságok a bronchusokban áramló gáz viszkozitásával, az inertív jellemzők pedig azok sűrűségével állnak egyenes arányban [23, 25]. Így az intrapulmonális gáz koncentrációjának és/vagy jellegének változása által okozott Raw és Iaw növekedés vagy csökkenés tévesen sugallhatja a légúti geometria változását. A gázok megváltozott fizikai tulajdonságai másrészt a pneumotachográffal mért légáramlást vagy a hullámcsővel meghatározott terhelő

impedancia meghatározását is befolyásolják, ami a légzésmechanikai jellemzők pontos mérésében játszik szerepet.

Eredményeink a vártnak megfelelően az anesztéziában alkalmazott vivőgáz oxigén koncentrációjának fontosságát mutatták ki a gázkeverék fizikai tulajdonságaiban (2. táblázat). Elsőként hívtuk fel a figyelmet arra, hogy a klinikai koncentrációban alkalmazott altatógázok is befolyást gyakorolnak a gázkeverék viszkozitására és sűrűségére [159]. Fontos kiemelni ugyanakkor azt a tényt, hogy a maximálisan ~4%-os hatások élettani szempontból leginkább önkontrollos vizsgálatokban nyerhetnek jelentőséget, ahol az egyes inhalációs anesztetikumok légzőrendszeri hatásai egy egyeden belül kerülnek összehasonlításra. A fizikai tulajdonságokból adódó szisztematikus eltérések ebben az esetben torzíthatják a statisztikai elemzést. Későbbi tanulmányaink e fontos eredmény figyelembevételével történtek, amikor az altatógázok [35, 77, 135, 160] vagy különböző oxigén koncentrációnak kitettség [121, 127, 145] légúti és szöveti hatásait határoztuk meg. Tekintve hogy a tiszta volatilis inhalációs ágensek viszkozitását és sűrűségét is meghatároztuk, eredményeinket más kutatócsoportok későbbi tanulmányai is felhasználták méréseik érvényességének bizonyítására és/vagy korrekciós faktorok alkalmazására.

## 6.2 LÉGÚTI ÉS SZÖVETI MECHANIKA ALAPÉRTÉKEINEK VÁLTOZÁSAI

Provokációs tesztekben rutinszerűen alkalmazott konstriktor agonistákról, és más, a légzőrendszert érintő beavatkozásokról is igazolódott, hogy a légúti és szöveti mechanikát is befolyásolják. Ezért kutatásaink egyik fókuszpontja a klinikai gyakorlatban alkalmazott, korábban csupán "bronchoaktívnak" gondolt hatások leírásának kiterjesztése a légúti és a tüdőszöveti mechanikára. Ez a komplex, légút és szövet specifikus értékelés több ponton átértékelte a szerek és beavatkozások hatás- és patomechanizmusait, és alapot szolgáltatott a káros hatások hatékonyabb megelőzésére és kezelésére.

#### 6.2.1 Nem specifikus exogén konstriktor szerek

A tüdő konstriktor válaszait kiváltó szerek tanulmányozása központi szerepet játszott kutatásainkban. MCh, hisztamin és szerotonin légúti és szöveti hatásának szeparált leírása e provokációs tesztekben gyakran alkalmazott nem-specifikus konstriktorok légzőrendszeri hatásainak pontosabb feltárásában játszottak szerepet. Ezen túl eredményeink olyan kóros állapotok alaposabb megértéséhez is hozzájárultak, ahol ezen szerek endogén felszabadulása dominál, mint pl. kolinerg muszkarin receptorok stimulálása légútbiztosítás alatti mechanikus irritáció során, vagy allergén expozícióját követő hisztamin és szerotonin szekréció.

Eredményeink megerősítették azt a korábbi megfigyelésünket [23], hogy nemcsak a konstriktor szer típusa, hanem annak beviteli módja is nagyban befolyásolja a légúti és szöveti válaszok jellegét. Intravénás úton bevitt MCh (10, 13, 14, 17, 35, 40, 41, 43, 46 és 47. ábrák [121, 124-127, 130, 132, 143, 160]), hisztamin (33. ábra [138]) és szerotonin (35. ábra [122]) elsősorban Raw emelkedését okozta. Mivel a centrális légutak geometriája dominál ebben a mechanikai paraméterben, eredményeink az iv úton bevitt konstriktor szerek konduktív légutakat szűkítő hatására szolgáltattak bizonyítékot. A szöveti paraméterekben bekövetkező változások értelmezése kevésbé kézenfekvő. Korábbi eredményeink rámutattak, hogy G emelkedése a légzőrendszeri szövetek belső súrlódásának növekedését tükrözi, amihez ugyanakkor a tüdőperiférián megnövekedett ventillációs heterogenitás nem szöveti eredetű hatása is hozzáadódhat [23, 25]. Bár e két különálló jelenség a légutak bemenetén mért G és H változásokból nehezen különíthető el, a változásuk jellegéből azok okaira következtethetünk. A tüdőszöveti ellenállás és rugalmasság elemi szinten csatolódnak [173], ezért valódi szöveti kontraktilis válaszok esetén az egyik emelkedése szükségszerűen maga után vonná a másik növekedését. Ezért G markáns emelkedése H változás hiányában döntő többségben a perifériás ventillációs heterogenitások növekedésével magyarázható.

A MCh a légúti simaizom kontrakcióját a muszkarin kolinerg receptorok stimulálásával váltja ki, szerotonin az 5-hydroxytryptamine receptorokra hat, míg a hisztamin légúti hatása elsősorban a H1 és kisebb mértékben a H2 receptorok aktiválásával jön létre [174]. Ezért a válasz soros megoszlása a légút-fa hierarchikus generációin ezen receptorok speciesz-függő eloszlásától függ [174, 175]. Bár a receptorok eloszlása a vizsgálatainkba bevont fajokban nem teljesen tisztázott, a korábbi közlemények eredményei a muszkarin kolinerg receptorok (különösen az M3) nagyobb sűrűségére utalnak a centrális légutakban és a tracheában [176]. Hasonló eloszlás valószínűsíthető a H1 receptorokra is [174, 177]. Ez plauzibilis magyarázatul szolgál az *iv* MCh és hisztamin elsősorban centrális légutakat érintő hatására; korábbi receptor-megoszlás adatok hiányában a szerotonin hatások centrális lokalizációja mögött is ez állhat.

Aeroszolozott konstriktor agonista inhalációja hasonló mértékű Raw emelkedést okozott (12. ábra) [23, 129, 130, 137], ami a centrális konduktív légutak szűkületét tükrözi, a fenti megfontolások alapján. Továbbá G és H is konzisztens emelkedést mutattak; bár G emelkedései mindig meghaladták H-ét. Ez vagy a tüdőszövetben bekövetkező valódi kontraktilis válasznak, vagy a jelentős ventillációs heterogenitással együtt járó működő tüdőtérfogat csökkenésnek tulajdonítható. Az utóbbi dominanciáját valószínűsíti a

72
funkcionális képalkotással nyert eredmények, ahol a MCh aeroszol egyenetlen depozíciója nagyobb, összefüggő tüdőrégiók ventillációból való teljes kizárásához vezetett [137].

#### 6.2.2 Nem-specifikus konstriktor hatások visszafordítása: szalbutamol és Ro-20-1724

A fokozott légúti simaizom tónus és a tüdőszövet kontraktilis állapotának hatékony oldása kiemelkedő fontosságú a konstrikcióval együtt járó kóros állapotok kezelésében [130]. A szalbutamol - az egyik leggyakrabban alkalmazott broncholitikum - a légúti simaizmokra kifejtett tónuscsökkentő hatását a  $\beta_2$ -adrenerg receptorok stimulációjával okozza. Az Ro-20-1724 egy, a kutatásaink idején újnak számító PDE4 inhibitor, ami a sejten belüli ciklikus adenozin és guanozin monofoszfát (cAMP és cGMP) szintjét emeli, és ezáltal relaxálja a légúti simaizmokat. Ezen alapvetően különböző hatásmechanizmusok a mechanikai válaszok légúti és szöveti komponenseiben talált lényeges eltérésekben is megmutatkoztak (13. ábra).

Intravénás MCh infúzióval létrehozott konstrikcióban, ahol a centrális légúti tónusfokozódással együtt járó perifériás ventillációs heterogenitások fokozódása dominál, a szalbutamol és az Ro-20-1724 is hatékonyan csökkentette az emelkedett Raw és G értékeket. Ez az eredmény arra utal, hogy mindkét broncholitikum hasonló mértékben képes a konduktív légutakban jelentkező hörgőgörcs oldására, és a tüdőperiférián jelentkező inhomogenitások mérséklésére.

Aeroszolozott MCh inhalációjával létrehozott konstrikcióban a két bronchodilatátor szer hatása alapvető különbséget mutatott. Az ilyen körülmények közt MCh által létrehozott valódi tüdőszöveti kontraktilis válasszal együtt járó működő tüdőtérfogat csökkenést a szalbutamol nem mérsékelte, míg az Ro-20-1724 a G és H emelkedéseket is szignifikánsan csökkentette (13. ábra). Ez az eredmény arra utal, hogy szalbutamol a tüdőperifériát elsődlegesen érintő légzésmechanika romlást csupán korlátozottan képes ellensúlyozni. Ezzel szemben a PDE4 inhibitor a tüdőperiférián is képes kedvező hatás kifejtésére. Ez létrejöhet a szöveti kontrakció mérséklésével, a ventillációs heterogenitások csökkentésével, és/vagy az elzáródott disztális tüdőrégiók újranyitásának elősegítésével.

#### 6.2.3 Allergén expozíció: légúti és szöveti válaszok

A légúti és a szöveti mechanikai paraméterek válaszai allergén expozícióra markánsan különböztek az exogén konstriktor agonistákra kapottaktól (12. ábra és 3. táblázat) [131, 137]. Bár az Raw növekedése a MCh legmagasabb dózisánál és az allergén (OVA) provokációt követően hasonló mértékű volt (12. ábra), az utóbbi jóval kisebb mértékű változást okozott a képalkotással vizualizált centrális légúti keresztmetszetben (7. ábra). Ez az eredmény és a

gyenge korreláció a funkcionális Raw és a légúti geometria változásai közt arra utal, hogy az OVA elsősorban a perifériás kislégutak heterogén konstrikcióját okozza. A markáns G és kisebb mértékű H emelkedések is ezt a következtetést támasztják alá, azzal a további információval kiegészítve az eredményeinket, hogy H emelkedései mögött a ventilált tüdőtérfogat perifériás elzáródások általi csökkenése állhat, az esetleges valódi szöveti konstriktor válaszok mellett. Ez a tüdőperiférián jelentkező mechanizmus még erőteljesebben jelenik meg az allergén aeroszolozott bevitele esetében, ahol az OVA depozíciójának egyenetlen eloszlása a ventillációs defektusokat tovább súlyosbíthatja (3. táblázat) [131].

Az exogén konstriktor agonisták és az allergének okozta légúti és szöveti válaszok különbözősége mögött számos, részben tisztázatlan mechanizmus állhat. Antigén-indukált anfilaxia a hízósejtek és bazofil leukociták degranulációját követően számos mediátor anyag felszabadulását váltja ki [178]. Ezek közül a tüdőben a hisztamin, proteázok, triptázok, különböző típusú citokinek, prostaglandinok, leukotriének és trombocita aktiváló faktorok bírhatnak különös jelentőséggel. A mediátorok nagyfokú diverzitása és az általuk aktivált receptorok perifériásabb légúti és intra-acinális lokalizációja szolgáltathat magyarázatul az allergén hatás perifériásabb jellegére. Ehhez még az allergén expozíciót követő fokozott mucus szekréció, peribronchiális ödéma, és surfactant diszfunkció is hozzáadódhat, ami szintén erőteljesebb hatást gyakorolhat a perifériás légutakra, akár azok heterogén záródását is kiváltva.

#### 6.2.4 Inhalációs anesztetikumok

A teljes intravénás anesztézia mellett az inhalációs anesztetikumok máig a legelterjedtebb altatószerek közé tartoznak. A múlt század második felében legnépszerűbb altatógáz, a halotán, jótékony légzőrendszeri hatásait már korai állatkísérletes tanulmányok bizonyították, amikor a gáz légúti tónust [56] és AH-t csökkentő hatását közölték [50]. Azóta saját kutatócsoportunk [35, 77, 135, 144, 160, 179] és más tudományos műhelyek [22, 47-49, 51-53, 55] eredményeiből is bizonyosságot nyert, hogy az újabb altatógázokkal kiegészült inhalációs anesztetikumok pulmonális mechanikai hatásai függést mutatnak a i) a gáz fajtájától, ii) az adagolásuk módjától (megelőző vagy utólagos adás), és iii) a fokozott légúti simaizomtónust létrehozó mechanizmus jellegétől.



**49. ábra.** Inhalációs anesztetikumok hatása a légúti simaizom tónusra. A kontrakciót kiváltó mechanizmusok pirossal, a relaxációt okozó utak kék színekkel jelezve. Ábra a [44] összefoglaló tanulmányunk alapján.

Az MCh *iv* infúziójával létrehozott, főleg a centrális légúti szűkületét kiváltó hatást a klinikai gyakorlatban rutinszerűen alkalmazott altatógázok mindegyike hatékonyan visszafordította (14. ábra) [160]. A szignifikáns csökkenések Raw-ben a globális légúti átmérő növekedésére utal, míg a G emelkedések mérséklése mögött az altatógázok ventillációs heterogenitást csökkentő hatása állhat. Ez az eredmény a volatilis ágensek azon képességét mutatja, hogy a kolinerg muszkarin receptorok stimulációjával létrejött bronchokonstrikciót jelentős mértékben visszafordítják. Egészséges állatokban kapott eredményünket később megerősítettük szenzitizált állatmodellben is [77], tehát az altatógázok

Ahogy a párolgó anesztetikumok légúti simaizmokra kifejtett hatásait a 49. ábra összefoglalja, ezek a légúti simaizom tónus csökkenését a vagális aktivitás inhibícióján kívül [180, 181] a feszültségfüggő kálcium csatornák és a kálcium-aktivált ATP-függő ioncsatornák gátlásával fejtik ki [182, 183]. Ezek a mechanizmusok uniform módon jelen vannak a különböző inhalációs anesztetikumok hatásaiban (halotán, izoflurán, szevoflurán és deszflurán). Saját, állatkísérletes körülmények közt (15. ábra) és klinikai környezetben kapott

eredményeink (16. ábra) azonban a deszflurán a szenzitizált légutak irritációját kiváltó tulajdonságaira is rávilágítottak. A deszflurán ezen kivételes tulajdonsága az NANC idegrendszert serkentő képességével lehet összefüggésben, mely fokozott aktiválása a légúti tónus fokozódásához és bronchospazmus kialakulásához is vezethet [184, 185]. A légúti irritáció és következményes légúti szűkület kissé megnövekedett incidenciája deszflurán alkalmazásakor túlérzékeny légutakkal rendelkező gyermekekben [35] és felnőttekben [186] is dokumentálásra került. Ennek okaként is ez a mechanizmus valószínűsíthető.

#### 6.2.5 Izomrelaxánsok

A légzőrendszerhez köthető, bronchospazmussal együtt járó perioperatív morbiditás leggyakoribb okaként a neuromuszkuláris blokkoló szerek adását követő anafilaxiás reakció jelentkezik [41, 42, 187-193]. A légzőrendszeri tünetek súlyossága, esetenként életveszélyes jellege miatt vizsgáltuk az izomrelaxánsok légzésmechanikára gyakorolt káros következményeit, és azonosítottuk azokat a hatásmechanizmusokat, amelyeken keresztül a légzésmechanikai válaszokat kiváltják [75, 138, 140].

Az izomrelaxánsok a hisztamin endogén felszabadulását egyrészt IgE-mediált anafilaktikus, másrészt közvetlenül a hízósejtek és bazofilek degranulációjával kiváltott anafilaktoid reakcióval okozhatják [189, 194]. Mivel ezek lokalizációjára csupán szórványos megfigyelések léteztek [189], kezdeti kísérleteinkben fontosnak tartottuk az endogén felszabadulás helyének tisztázását [138]. Plazma hisztamin szintemelkedést csupán a vénás vérben tapasztaltunk, míg az artériás vér hisztamin szintje az alapértéktől percekkel a mivacurium beadását követően sem mutatott eltérést (17. ábra). Ez az eredmény az endogén hisztamin szisztémás eredetére utal, ami vénás vérrel a tüdőbe érkezve receptorokhoz kötődve váltja ki a légúti simaizom kontrakcióját, majd gyakorlatilag az artériás vérből kiürül.

Az izomrelaxánsok beadását követő tranziens légúti és szöveti mechanikai válaszok megfelelő időbeni felbontással történő követése [151] lehetővé tette a csúcsválaszok pontos meghatározását és a változási sebességek mérését (18. ábra). Vizsgálataink rámutattak a bronchokonstrikció mértékében jelentkező jelentős különbségekre az izomrelaxánsok között (19. ábra) [140]. A succinylcholine hozta létre a legerőteljesebb és leghosszabban fennálló bronchospazmust, a mivacurium mérsékeltebb hatást mutatott, míg a pipecuronium és atracurium csupán kis mértékben emelte Raw-t. Fontos, klinikai vonatkozásokkal rendelkező eredményünk az is, hogy allergénnel szenzitizált állatokban a tanulmányozott szerek erőteljesebb légúti válaszokat okoztak. A konstrikció kialakulásának dinamikája ugyanakkor változatlan maradt. Ez arra utal, hogy a fokozott érzékenység mögött nem IgE-mediált

allergiás válasz állhat, hiszen ennek a mechanizmusnak az aktiválása késéssel jelentkezne a közvetlen hisztamin kilökődés azonnali hatásához képest. Ez alapján a jelenség hátterében



**50. ábra.** Neuromuszkuláris blokkoló szerek (NMBA) hatása a légúti simaizom tónusra. A kontrakciót kiváltó mechanizmusok pirossal, a relaxációt okozó utak kék színekkel jelezve. Succinylcholine, mivacurium és atracurium hisztamin receptorok aktiválásával fejti ki a legerőteljesebb légúti simaizom kontrakciót, ami szenzitizált légutakban erőteljesebben jeletkezik. Emellett mivacurium az M3, atracurium az M1 és M2, succinycholine pedig az M1, M2 és M3 receptorokat is aktiválva fokozza a légúti simaizom tónust. Ábra a [44] összefoglaló tanulmányunk alapján.

inkább a fokozott endogén konstriktor mediátor felszabadulás és/vagy a megnövekedett receptor affinitás valószínűsíthető.

Az izomrelaxánsok eltérő mértékű bronchospazmust létrehozó tulajdonságainak hátterében azok hisztamin felszabadító és közvetlen kolinerg muszkarin receptorokat stimuláló potenciáljukban fennálló különbözőségek állhatnak (50. ábra). Eredményeink arra utalnak, hogy a mivacurium hatásokat túlnyomó részben a hisztamin felszabadulás okozhatja, mivel az antihisztamin előkezelés hatékonyan kivédte az Raw növekedését (20. ábra) [75, 138] és szoros korrelációt találtunk a mivacurium és exogén hisztamin által kiváltott légúti válaszok között (R=0,84, p=0,0003) [140]. Későbbi kísérleteink ezt az eredményünket azzal egészítették ki, hogy a mivacurium érzékelhető affinitását mutatták ki a légúti simaizom M3

muszkarin receptoraira, ami kisebb mértékben szintén hozzájárulhatott a konstriktor válaszok kialakulásához (20. ábra)[75]. Ezzel ellentétben a succinylcholine az ACh-val mutatott strukturális analógia okán is annak muszkarin receptor stimuláló potenciáljára utalhat, amit kísérleti eredményeink is igazoltak (20. ábra). A szelektív M1, M2 és M3 muszkarin receptor blokkolókkal kapott adataink hasonlósága arra is bizonyítékot szolgáltatott, hogy ebben a válaszban mindhárom receptor altípus részt vesz [75]. Korábbi közlemények a kisebb mértékű hisztamin felszabadításon kívül az atracurium szelektív M2 muszkarin receptor stimuláló hatását mutatták ki [192, 195]. Szenzitizált állatmodellben kapott eredményeink emellett az M1 receptorok aktivációját is kimutatták atracurium beadását követően (20. ábra) [75].

# 6.2.6 Oxigén koncentráció krónikus változásának légúti és szöveti mechanikai következményei

#### 6.2.6.1 Krónikus hiperoxia

Magas oxigén koncentrációjú gázkeverék krónikus belégzése disszociált dinamikájú és ellentétes hatású változásokat okozott a légúti és szöveti mechanikai paraméterekben (21. ábra). Raw már 24 órával a 100% oxigén expozíció kezdete után szignifikáns csökkenést mutatott, ami később tovább fokozódott. Tanulmányunkat megelőzően csupán egy olyan dolgozatról volt tudomásunk, ahol az oxigén toxicitás légúti mechanikára gyakorolt hatását vizsgálták önkéntes emberekben [196]. Az ebben alkalmazott 6-11 óra hiperoxia nem okozott detektálható változást a testpletizmogáffal meghatározott Raw értékében, de a speciesz különbség és az expozíció rövidsége miatt az összevetés saját eredményeinkkel nem egyértelmű. Több tényező is hozzájárulhat a szisztematikus Raw csökkenését mutató éredményünkhöz. Hiperoxia az EELV növekedéséhez vezet [196], amit egy, még közlés előtt álló vizsgálatunkban mi is igazoltunk. A statikus tüdőtérfogatok emelkedése a légúti átmérő növekedését vonhatja maga után, ami Raw csökkenésben jelenik meg. Ezzel együtt a hiperoxia a keringő katekolaminok szintjét is emelheti az expozíció alatt kialakult diszkomfort hatására [196], ami relaxáló hatást fejthetett ki a légúti simaizmokra [197].

A hiperoxia a szöveti paraméterekre 48 óráig nem gyakorolt jelentős hatást, míg 60 órányi expozíciót követően a szöveti viszkoelasztikus paraméterek meredek emelkedését tapasztaltuk (21. ábra)[145]. Ez az eredményünk összhangban van korábbi közlemények adataival, ahol csökkent légzőrendszeri compliance-t találtak oxigén toxicitást követően [198-200]. Mivel G és H emelkedései proporcionálisak voltak, a ventillációs heterogenitás fokozódása nem valószínűsíthető [25]. Ehelyett a megnövekedett EELV a légzőrendszeri szövetek túlfeszülését okozhatja [196], ami részben magyarázhatja eredményeinket. Ezzel

együtt hiperoxia hatására kialakuló ödéma is hozzájárulhatott a szöveti mechanika rohamos romlásához. Végül a krónikus hiperventilláció következményeképp hipertrofizálódott bordaközi izmok merevségének növekedése is megjelenhetett a G és H emelkedésében, mivel méréseink a teljes légzőrendszeri mechanikát tükrözték.

Ezeket a változásokat kiváltó okok azonosítása is kutatásaink részét képezték [121]. Korábbi tanulmányok a különböző mediátorok endogén felszabadulásának szerepére mutattak rá a hiperoxia által kiváltott tüdőkárosodásban. Ezek upregulációja alveoláris sejtek apoptózisához és az alveoláris-kapilláris hálózat permeabilitásának növekedéséhez vezetnek [201]. Ezen mediátorok közül az ET-1, mely kulcsszerepet játszik a vaszkuláris tónus és légúti simaizom tónus szabályozásában is, emelkedett szintjét közölték hiperoxiának kitett endoteliális sejtekben [202]. Ezért duális ET-1 A és B receptor antagonistával (tezosentan) kezeltük állatainkat, ami hatékonyan kivédte a szöveti mechanikai paraméterekben megjelenő tüdőkárosodást hiperoxia expozíciót követően [121]. Ez az ET-1-mediált mechanizmusok meghatározó szerepére utal oxigén toxicitás káros légzőrendszeri következményeiben, és így alapul szolgálhat protektív stratégiák hatékonyságának növelésében.

#### 6.2.6.2 Krónikus hipoxia

Krónikus hipoxia légzőrendszeri hatásainak tisztázására munkacsoportunk végezte az első átfogó vizsgálatot, mely a működő tüdőtérfogat meghatározását kombinálta a légúti és szöveti mechanikai változásának mérésével [127]. EELV emelkedését krónikusan fennálló alacsony belégzett oxigén koncentráció is kiváltotta (22. ábra). Ez a korábbi közlemények eredményeivel egyező hatás valószínűleg reflex mechanizmusoknak tulajdonítható, amivel a kísérleti állatok a hipoxiát a mellkasfali izmok aktivitásának növelésével kompenzálhatták [203-205]. Korábbi irodalmi adatok hiányában elsőként mutattuk ki az Raw csökkenését krónikus hipoxiát követően. Eredményeink szerint, mely az EELV-specifikus SRaw állandóságát mutatja, ez a csökkenés nem a légúti simaizom tónus csökkenéséből ered, hanem elsősorban az EELV növekedésének tulajdonítható.

Krónikus hipoxia hatására a szöveti paraméterek alapértékeiben szignifikáns változást nem találtunk. Ez arra utal, hogy szövettani metszetekben mutatkozó pulmonális vaszkuláris remodelling nem gyakorolt elég markáns hatást a légzőrendszeri globális rezisztív és elasztikus paraméterekre. Ez az eredmény megegyezik korábbi közlésekkel, ahol a krónikus hipoxia a tüdő compliance-t [203, 204, 206], vagy a nyomás-térfogat görbe meredekségét nem befolyásolta [203, 204].

#### 6.2.7 Vörösiszap por

Az előbbi beavatkozásokkal ellentétben, amelyek a légúti és/vagy szöveti mechanika markáns specifikus változását vonták maguk után, a vörösiszap porának két hetes belégzése nem okozott szignifikáns változást a légzőrendszeri mechanika alapértékeiben (23. ábra) [126]. Ezt az eredményt annak ellenére kaptuk, hogy szövettani vizsgálataink szerint a lebegő vörösiszap por részecskéi lejutottak és beágyazódtak az alveolusok falába (47. ábra). A szöveti mechanikai paraméterek enyhe emelkedő tendenciája kismértékű légúti gyulladás kialakulásával magyarázható. Ez az enyhe fokú légúti gyulladás egybevág a korábban közölt eredményekkel, ahol a kísérleteket korom [207, 208], ultrafinom TiO<sub>2</sub> [209], városi utcai szálló por [210, 211], vagy a Word Trade Center [212] leomlásából keletkező lebegő por részecskéinek kitett állatokon végezték. Mivel az enyhe mértékű légúti gyulladás önmagában nem változtatja meg a légzésfunkciós paraméterek alapértékeit, eredményeink korábbi saját [128, 132] és más munkacsoportok [211, 213] ilyen jellegű adataival is konzisztensek.

#### 6.3 KARDIOPULMONÁLIS INTERAKCIÓK LÉGZÉSMECHANIKAI JELENTŐSÉGE

# 6.3.1 A pulmonális kapilláris vérnyomás és véráramlás szerepe a tüdőmechanika megváltozásában

Korábbi tanulmányok egyetértettek abban, hogy a pulmonális hemodinamika akut vagy krónikus változása a légzésmechanikára jelentős hatást gyakorol [61-67]. A kisvérköri vérnyomás és véráramlás egyenkénti szerepének tisztázása ezekben a folyamatokban nem volt lehetséges a módszertani nehézségek és a kevert klinikai kórképek jelenléte miatt. A pulmonális keringésben levő nyomásés áramlásváltozások légzésmechanikai következményeinek feltárásának а szívfejlődési rendellenességek légzőrendszeri vonatkozásainak megértésében van jelentősége, melyek jellegüktől függően vagy a pulmonális vérnyomást és/vagy a véráramlást befolyásolják [31, 33]. Ezen kívül vizsgálataink fontossága a kisvérköri vérnyomás és áramlás viszonyokra elsősorban ható szelektív terápia lehetőségében is tükröződhet.

Kutatócsoportunk elsőként alkalmazott olyan *ex-vivo* kísérletes modellt, mely a kisvérköri nyomás és áramlásviszonyokat egymástól függetlenül manipulálva tisztázta a korábbi eredmények hátterében meghúzódó ellentmondást [64, 143]. A Pc és Qp akut, szelektív változtatásával kapott eredményeink (24. ábra) rámutattak, hogy a Qp széles tartományban történő változása állandó Pc mellett a légúti és a szöveti mechanika alapértékeit csupán kismértékben befolyásolja [64]. Ezzel ellentétben Pc befolyása a tüdő mechanikai paramétereire jóval erőteljesebb. A fiziológiás ~10 Hgmm Pc értéket akár már kismértékben

is meghaladó nyomás a légúti és szöveti mechanikát szisztematikusan rontja. Fontos hangsúlyozni, hogy ezen hatások ödéma kialakulása nélkül jelentkeztek, tehát kizárólag a tüdőparenchymába ágyazott pulmonális érrendszer és a légúti, illetve tüdőszöveti struktúrák mechanikai csatolásának tulajdoníthatók. A változások hátterében az állhat, hogy a pulmonális kapillárisok megfeszülése a megemelkedett belső nyomásuk által a perifériás légutakat komprimálva azok szűkületét váltja ki. Ezen kívül ez a jelenség a tüdőszövetet is merevítve annak globális viszkoelasztikus paramétereit is rontja.

Tanulmányunkban azt is megvizsgáltuk, hogy vajon a pulmonális artériás érrendszer (Ppa) vagy vénás oldali nyomása (Pla) játszik meghatározó szerepet a mechanikai paraméterekben tapasztalt Pc függésben. Korrelációs analízisünk azt mutatta, hogy nincs koherens összefüggés Ppa és a mechanikai paraméterek közt; a légúti és szöveti mechanikai paraméterek még Ppa magas szintje mellett (40-45 Hgmm) is normálisnak mutatkoztak [64]. A Pla-val való összefüggés ellenben konzisztens kapcsolatot jelzett (25. ábra). Pla fiziológiásnál magasabb szintje Raw növekedését váltotta ki, míg a szöveti mechanikai paraméterek emelkedése Pla fiziológiásnál alacsonyabb (<5 Hgmm) és magasabb szintjén (>15 Hgmm) is szisztematikusan jelentkezett. Ez az eredmény azt hangsúlyozza, hogy a mechanikai paraméterek fiziológiás optimuma a Pla élettanilag normális tartományába esik. Ettől akár felfelé, akár lefelé való eltérés a tüdőszöveti mechanika romlását okozza.

A pulmonális hemodinamika akut változásainak jelentőségét a légúti és szöveti mechanika és az EELV alapértékeire klinikai környezetben végzett méréseink is igazolták [31, 33, 34]. Ezzel magyarázható az, hogy magas Ppa-val együtt járó kongenitális viciumok sebészi korrekcióját követő Ppa normalizálódás azonnali Raw csökkenéshez vezetett gyermekekben (26. ábra). Ez a hatás hiányzott olyan szívfejlődési rendellenességek sebészeti korrekcióját követően, amik a tüdő hipoperfúziójával járnak együtt.

#### 6.3.2 Vérrel megtelt tüdőkapillárisok mechanikai stabilizáló hatása

Az előbbi tanulmányok állandó tüdőtérfogaton és konstans Ptp mellett történtek. A légzés dinamikus jellege miatt lényeges kérdésként merült fel az, hogy a pulmonális érrendszer perfúziója hogyan befolyásolja légúti és tüdőszöveti mechanikai paraméterek változását a Ptp függvényében [111]. Izolált perfundált patkánytüdőkön kapott eredményeink azt mutatták, hogy míg a légúti paraméterek Ptp függése nem volt számottevő, addig a szöveti mechanikai paraméterek Ptp függését a kapillárisok teltsége jelentősen befolyásolta (27. ábra). Alacsony Ptp mellett a G és a H is markánsan alacsonyabb értékeit mértük perfundált állapotban, mint perfundálatlan tüdőkben.

A szöveti viszkoelasztikus tulajdonságok ilyen javulása a perfúzió jelenlétében két okra vezethető vissza: G és H csökkenhet a tüdőparenchyma intrinsic (belső struktúrát érintő) átrendeződése következtében, és/vagy a működő tüdőtérfogat növekedése által. Szövettani vizsgálatink azt tárták fel, hogy a perfúzió jelenléte nemcsak az alveoláris geometriát normalizálta, hanem a szövetek belső struktúráját alkotó elasztin szálak rendeződésére is hatással volt (28. ábra). Mivel ezeknek az elasztin filamentumoknak az elrendeződése játszik meghatározó szerepet a tüdő viszkoelasztikus tulajdonságaiban, eredményeink arra utalnak, hogy a kapillárisok fiziológiás vérrel teltsége a tüdőszövetek elasztin filametumainak érintő irányú, optimális elrendeződésével javítja a szöveti mechanikát, ami az alveolusok optimális geometriai alakjának fenntartásához is hozzájárul. Mivel ez a hatás nem függött a perfuzátum metabolikus képességeitől (vér vs. albumin), ez a mechanizmus elsősorban a pulmonális vaszkulatúra és a tüdőszöveti mechanikai interdependenciájával magyarázható. Azaz az alveolus falba ágyazott kapilláris vázban fenntartott nyomás az ún. kipányvázó effektusával hozzájárul a léghólyagok mechanikai stabilitásához.

A kardiopulmonális kölcsönhatások ezen új vonatkozásának egy eddig feltáratlan, ventillációs/perfúziós egyenetlenséget csökkentő mechanizmusban lehet jelentősége.



51. ábra. Ventillációs/perfúziós egyenetlenség csökkenését kiváltó mechanizmusok a tüdőben.

Valószínűsítve, hogy a fentebb leírt, teljes tüdőre vonatkozó eredményeink relevánsak a lokális tüdőmechanikára, eredményeink azt mutatják, hogy a gyengén, vagy nem perfundálódó tüdőterületek impedanciája regionálisan megnő. Ez a magasabb lokális impedancia nehezíti a nem perfundált régiók ventillációját, ami által a légáramlás a jól perfundált tüdőrégiók felé terelődik. Ez az adaptációs mechanizmus olyan helyzetekben kaphat szerepet, ahol a pulmonális perfúzió regionális romlása történhet (pl. hipovolémia, pulmonális embólia vagy CPB). Így a leírt jelenség a hipokapnia-indukált bronchokonstrikció és a hipoxia-indukált vazokonstrikciót kiegészítve a ventiláció/perfúzió eloszlását optimalizálja (51. ábra).

Az előbbi eredmények arra utalnak, hogy a tüdőkapillárisok teltsége nemcsak az optimális alveoláris geometria kialakításában játszik fontos szerepet, hanem ezáltal az alveolusok nyitva tartásában is. Ez a mechanizmus mesterséges lélegeztetés közben is fontos szerepet játszhat, ahol a tüdő nyitva tartásához hozzájáruló folyamatok tisztázása kulcsfontosságú. Ennek igazolására lélegeztetett, perfundált patkánytüdőket vizsgáltunk különböző Pc fenntartása mellett [141]. Adataink megerősítették a fenti eredmények alapján kialakított azon hipotézisünket, hogy a lélegeztetés során létrejött szöveti mechanika romlása fordított arányban áll a tüdőkapillárisokban fenntartott perfúziós nyomás értékével (29. ábra). Azaz a legmarkánsabb emelkedések G-ben és H-ban Pc=0 Hgmm szinten alakultak ki, míg fiziológiás Pc fenntartása mesterséges lélegeztetés során ezeket a káros hatásokat jelentősen mérsékelte. Az alveolus toborzó manőverek hatékonysága is nagyfokú Pc függést mutatott: fiziológiás pulmonális kapilláris nyomás mellett teljes újranyitás volt elérhető, míg alulperfundált tüdőkben a szöveti paraméterek emelkedettek maradtak, ami makacs atelektázia jelenlétét jelezte. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a feltöltött és fiziológiás nyomás alatt levő tüdőkapillárisok a pányvázó hatáson keresztül nemcsak az alveolárisok stabilitásához járulnak hozzá [111], hanem a kollapszustól is megóvják őket mesterséges lélegeztetés során. Ebből adódóan az optimális tüdőkonfiguráció fenntartásához a lélegeztetési mintázaton túl törekedni kell az fiziológiás pulmonális hemodinamika fenntartására is.

#### 6.3.3 Kardiopulmonális kölcsönhatások jelentősége klinikai környezetben

Az ebben a fejezetben korábban részletezett, állatkísérletes körülmények közt feltárt mechanizmusok fontos szerepet játszottak a klinikai környezetben kapott méréseink értelmezésében [31, 33, 34]. Szívfejlődési rendellenesség műtéti korrekciója a pulmonális hemodinamika akut változását vonja maga után. Ez a hatás műtét alatt is jelentkezik a CPB

alatt, amikor pulmonális keringés szünetel. Ezen túl a söntkeringés sebészi megszüntetését pulmonális hemodinamikában és a követően akut posztoperatív változások а légzésmechanikai paraméterekben is jelentkeznek. Altatott, lélegeztetett gyermekekben a mechanikai paraméterek szignifikáns romlását figyeltük meg CPB alatt az aortalefogás idején, amikor a kisvérkör perfúziója szünetel (30. ábra). Ezek a változások teljes mértékben megegyeznek az előbb ismertetett állatkísérletes körülmények közt Pc=0 nyomással kapott eredményeinkkel, és ennek megfelelően a kisvérkör pányvázó hatásának megszűnésével magyarázhatóak. A CPB végén történő azonnali javulás a légúti és szöveti mechanikai paraméterekben ennek a mechanikai kifeszítő hatásnak az újbóli megjelenésével hozható összefüggésbe. Azaz az ex vivo állatkísérletes eredményeink extrapolációja erre a klinikai helyzetre azt mutatja, hogy pulmonális kapillárisok CPB utáni újbóli telítődése pányvázó hatást gyakorol az alveoláris architektúrára, ami normalizálja a légúti és szöveti mechanika értékeit [33].

#### 6.3.4 Pozitív és negatív nyomású tüdőfelfújás jelentősége

A pulmonális vaszkuláris nyomás- és áramlásviszonyok légzésmechanikai vonatkozásainak tisztázásán túl fontosnak tartottuk a pozitív intratracheális nyomással és negatív extrapleurális nyomással végrehajtott tüdőfelfújás közti különbségek feltárását [142]. Kísérleteink jelentősége abban rejlik, hogy az előbbi fordul elő pozitív nyomású intermittáló lélegeztetésnél, míg fiziológiásan a mellkasban az utóbbi történik.

A légúti és tüdőszöveti mechanikai paraméterek változása nem függött a felfújás módjától (31. ábra). Ezzel elsőként mutattuk ki, hogy a légúti átmérő, és a tüdőszövetek csillapítását és rugalmasságát jellemző mechanikai tulajdonságok a légzés közben bejárt térfogat tartományában csak a Ptp abszolút értékétől függ, annak előjelétől (pozitív alveoláris vagy negatív extrapleurális) pedig független.

A mechanikai változásokkal ellentétben a pulmonális érrendszerben bekövetkező változások pozitív vagy negatív nyomással végzett tüdőfelfújások során alapvető különbséget mutattak (32. ábra). Korábbi eredményekkel összhangban Rv monoton emelkedését találtuk pozitív nyomású felfújási manőverek alatt [214-219], ami az intra-alveoláris kapillárisok kompressziójának tulajdonítható [214, 216, 217]. Ez a kompresszió pulmonális kapillárisok elzáródását is okozhatja, ami a tüdő leeresztésekor jelentkező magasabb Rv értékeket is magyarázhatja. A negatív "tüdő-körüli" nyomással történő felfújási manőver ezzel szemben Rv enyhe, de szisztematikus csökkenését okozta. Bár ez egybecseng korai állatkísérletek eredményeivel [215], későbbi adatok kutyatüdők körüli vákuumban létrehozott felfújásánál

Rv csökkenését mutatták alacsony Ptp mellett, ami emelkedésbe váltott magasabb Ptp nyomásokon [216, 220]. Az ellentmondás magyarázatául a perfúziós nyomások definiálásában meglévő különbségek szolgálnak. Saját adatainkkal egyező eredmények ugyanis akkor születtek, amikor a perfúziós konténer az inflációt létrehozó kamrán kívül helyezkedett el, azaz amikor a perfúziós nyomásokat az atmoszférás nyomáshoz viszonyították [142, 215]. Az Rv csökkenések hátterében álló mechanizmusként az feltételezhető, hogy a negatív extra-alveoláris nyomás az alveolusfalat behálózó kapillárisokra radiális irányú erővel hat, ami azok keresztmetszetét növeli. E mechanizmus jelenléte összhangban van azzal az eredményünkkel is, hogy negatív nyomású tüdőfelfújás során nem keletkeztek pulmonális kapilláris elzáródások, azaz a Ptp-Rv görbe nem mutatott hiszterézist a felfújás és a leeresztés során (32. ábra).

A pulmonális mechanika és az érrendszer szimultán változására kapott eredményeink a kardiopulmonális kölcsönhatások vonatkozásában is jelentőséggel bírnak. Adataink alapján ugyanis valószínűsíthető a tüdőkapillárisok nagyobb teltsége negatív nyomással végrehajtott manőverek mellett. Ilyen körülmények közt a tüdő mechanikai paraméterei nem különböztek a pozitív nyomású felfújás során kapott eredményektől. Ez arra utal, hogy bár a tüdőkapillárisok teltsége hatással van a légúti és szöveti mechanika alapértékeire (24. és 25. ábrák), azok légzés közbeni relatív változásait jelentősen nem befolyásolja.

#### 6.4 Légúti hiperreaktivitás: Allergiás eredetű állatkísérletes modellek

Allergén expozíciót követően a légutak aspecifikus túlérzékenységének állatkísérletes modelljei kutatásaink során fontos adatokat szolgáltattak olyan tüdőbetegségek (pl. asztma) és kórképek (pl. anafílaxiás válaszok) háttérmechanizmusainak tisztására, melyekben ez a tünet kulcsszerepet játszik [136, 172]. Ezen túl eredményeink az AH jelenlétében fokozódó regionális ventillációs egyenetlenségek feltérképezéséhez is hozzájárultak konstriktor agonista vagy allergén expozíciót követően [137]. A krónikus OVA inhalációval létrehozott AH modellek közös jellegzetessége, hogy az alapvonali légúti és szöveti mechanikai paramétereket nem befolyásolták, csupán azok külső ingerekre történő válaszait emelték. Ez olyan enyhe-közepes asztma klinikai kórképének felel meg, ahol a krónikus légúti gyulladás a légzésfunkciós paraméterek alapértékeit még nem érinti, a légutak csupán a kontraktilis agonistákkal végzett provokációra reagálnak nagyobb mértékű összehúzódással és záródással. Ez a jelenség az Raw dózishatás görbéjének felfelé tolódását eredményezi és a légúti simaizom kontrakciójának sebességét is jelentősen megnöveli (33. ábra). A légutak fokozott

kontrakciója a tüdőperiféria ventillációs heterogenitását is növeli, ami G megnövekedett válaszait magyarázza (9. ábra) [132].

#### 6.5 KERINGÉSI EREDETŰ AH ÁLLATKÍSÉRLETES MODELLJEI

Kutatócsoportunk több olyan állatkísérletes modellt fejlesztett ki, melyek alkalmasnak bizonyultak a keringési eredetű AH mechanizmusának alaposabb leírásához. Az akut pulmonális hemodinamikai változások vizsgálatára izolált, perfundált patkánytüdők modelljét dolgoztuk ki [64, 111, 143]. A krónikus pulmonális hemodinamikai változások AH-t kiváltó mechanizmusainak tanulmányozására *in vivo* modelleket adaptáltunk [121-125, 127].

#### 6.5.1 Akut pulmonális hemodinamikai változások és AH kapcsolata

Az akut pulmonális hemodinamikai változások légzésmechanikát befolyásoló hatását bizonyítottuk [64, 111, 141, 142]. Későbbi kutatásaink a keringési eredetű AH vizsgálatára irányultak, mivel a kisvérköri nyomásban és áramlásban bekövetkező változások hatását a tüdő megváltozott válaszkészségére korábban nem vizsgálták. A korábbi eredményeinkkel összhangban (*ld. 6.3.1*), Qp változása konstans Pc mellett a tüdőmechanika alapértékeit nem befolyásolta. Ezzel ellentétben a Qp emelése AH kialakulásához vezetett az izolált perfundált patkánytüdőkben [143]. A megnövekedett Qp hatására létrejött AH mértéke egyenes arányban volt a kapilláris töltőnyomással: csupán enyhe AH mutatkozott Pc alacsony (5 Hgmm) és fiziológiás (10 Hgmm) mértékénél, míg magas Pc esetén markáns AH jelenléte mutatkozott (34. ábra). Megjegyzésre érdemes az a tény, hogy az esetleges ödéma formáció kizárható ebből az eredményből a WG zéró értéke, valamint a tüdőválaszok reverzibilitása miatt.

A Qp akut emelkedését követő AH kialakulásáért felelős háttérmechanizmusok nem teljesen tisztázottak. Eredményeink arra utalnak, hogy a Qp akut hatása a tüdő válaszképességére a pulmonális érrendszeri és alveoláris nyomásviszonyok megváltozásának tulajdonítható. Figyelemre méltó, hogy azokban a csoportokban amelyekben AH jelentkezett (2. és 3. csoport), a tüdő nagyobb része 3. West zónába [221] volt sorolható (Ppa>Pla>Palv). Ez az állapot kedvez a perfuzátum eléréséhez a kapilláris hálózatba. Qp emelése ebben a helyzetben újabb tüdőrégiókat von be 3. West zóna állapotába az apex irányába. Ez a frissen bevont régiók kapilláris hálózatának toborzását (recruitment) okozhatja, amit a csökkent Rv is igazol. Az újonnan bevont receptorok MCh általi elérése fokozhatja a válasz mértékét, ezzel kiváltva az AH jelenségét. E mechanizmus jelenlétét valószínűsíti az a megfigyelés is, hogy amikor a tüdő teljes egészét 2. West zóna [221] jellemezte a teljes protokoll alatt, az AH nem alakult ki alacsony Pc mellett.

#### 6.5.2 Krónikus pulmonális hemodinamikai változások és AH kapcsolata

A pulmonális hemodinamika akut változásai és az AH kapcsolata a kisvérköri érrendszer és a broncho-alveoláris struktúra mechanikai kapcsolatával magyarázható. Krónikus pulmonális hemodinamikai változások ugyanakkor elegendő időt adnak a kisvérköri érrendszer átstrukturálódásához (remodelling), ami az akut változásokkal ellentétben az alapállapoti légúti és szöveti mechanikát is jelentősen befolyásolhatja.

#### 6.5.2.1 Posztkapilláris PHT szerepe AH kialakulásában

A tüdőben bekövetkező pangást ezen modellünkben sebészi úton hoztuk létre úgy, hogy a bal kamrát érintő miokardiális iszkémiát okoztunk patkányokban [122]. Bár erről a kísérleti modellről a posztkapilláris PHT és pulmonális pangás kialakulását korábban közölték [222, 223], a légzőrendszeri következmények tisztázatlanok maradtak. Bizonyítást nyert, hogy az iszkémiát követő miokardium nekrózis mértéke elegendő volt ahhoz, hogy megemelje az EDLVP-t (több mint kétszeresére) ami egyrészt a bal kamra compliance-ének csökkenését igazolja, másrészt a pulmonális vénás nyomás emelkedését vonja maga után.

Rossz bal kamrai funkció szignifikáns emelkedést okozott a nem specifikus konstriktor szer adását követő légúti válaszokban (35. ábra). Bal szívfél elégtelenségben szenvedő betegek korábbi vizsgálatakor ellentmondó eredményeket közöltek AH jelenlétére vagy hiányára vonatkozóan. Míg a szerzők többsége leírt ugyan konstriktor stimulust követő emelkedett légúti válaszkészséget [112, 114, 224, 225], mások azonban élettanilag normális légúti válaszokat tapasztaltak [104, 226]. Ezen ellentmondások hátterében az állhat, hogy a különböző klinikai vizsgálatokat betegek széles körén végezték, így eltérőek lehettek a légzési és keringési betegségek kiváltó okai, fajtái és azok súlyossága is. Kísérleteink, melyeket első ízben, szigorúan ellenőrzött körülmények között végeztünk, nemcsak megerősítik AH jelenlétét bal szívfél elégtelenségben [112, 114, 224, 225], hanem arra is rávilágítanak, hogy a légutak valamely konstriktor szer (szerotonin) hatására adott fokozott válaszkészsége a kolinerg mechanizmusoktól függetlenül is kialakul.

Az így jelen lévő AH patomechanizmusának tisztázására végzett szövettani vizsgálataink arra utalnak, hogy a légutak fala megvastagodott, amihez az  $\alpha$ –SMA-t expresszáló sejtek proliferációja társult (36. ábra). Ez pedig a pericyták számának növekedését mutatja. Ezek a szövettani elváltozások korábbi eredményekkel egybehangzóan a tüdő strukturális átalakulását mutatják, mely során a tüdőben megtalálható fibroblastok kontraktilis myofibroblastokká alakulnak át [222, 227, 228]. Az így a tüdőben képződő myofibroblastok nemcsak a parenchyma átstrukturálódásában játszanak fontos szerepet,

hanem a légutak konstrikciójának fokozódásában is, mégpedig kontraktilis fehérjék termelése útján [227]. Következésképpen megállapíthatjuk, hogy rossz bal kamrai funkció tartós jelenlétében kialakult tüdőpangás során AH kialakulásában az  $\alpha$ -SMA-t termelő sejtek fokozott expressziója bír meghatározó jelentőséggel. Az EDLVP és az Raw válaszok fokozódása kötött fennálló laza kapcsolat (37. ábra) is a szöveti átrendeződés dominanciájára utal a cardiopulmonális kölcsönhatások közvetlen mechanikai interdependenciájának másodlagos szerepével szemben.

#### 6.5.2.2 Az AH prevenciója posztkapilláris PHT-ben

Különböző kezelési stratégiák léteznek a rossz bal kamrai funkció javítására, amik a perctérfogat növelésével és a szisztémás érellenállás csökkentésével fejtik ki hatásukat. A kezelések hatása ugyanakkor nem volt ismert a bal szívfél elégtelenség légzőrendszeri káros következményeire. Vizsgálatainkban mind a vízhajtóval kiegészített renin-angiotenzin gátlás, mind a kalcium csatorna blokkolók alkalmazása a Ppa enyhe csökkentésén túl (38. ábra) meggátolta az AH kialakulását (39. ábra) [124].

A két kezelési stratégia hasonló, kedvező légzőrendszeri hatásai közt eltérő mechanizmusok húzódhatnak meg. A diltiazem, mint kálcium csatorna blokkoló, kedvező légzőrendszeri hatásának hátterében a Ca<sup>2+</sup> ion simaizomsejtbe való beáramlásának csökkenése állhat. Mivel az extracelluláris Ca<sup>2+</sup> beáramlása nélkülözhetetlen a légúti simaizom sejt kontraktilis aktivitásában, az AH prevenciójának hátterében is ez a Ca<sup>2+</sup> beáramlást gátló mechanizmus valószínűsíthető [229]. Az enalapril ezzel szemben a rossz bal kamrai funkció következtében stimulálódott renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlásával érte el az AH csökkentő hatását. A rossz bal kamrai funkció a csökkent perctérfogat által okoz folyadékretenciót, ezzel növelve a bal kamra előterhelését [230, 231]. Enalapril és vízhajtó kombinált alkalmazása ezt a mechanizmust gátolja, ami által optimalizálja a bal kamra előterhelését és következésképp csökkenti a pulmonális vénás nyomást. Ennek a gátló mechanizmusnak a jelenlétét a diasztolés Ppa értékekben észlelt csökkenő tendencia is alátámasztja (38. ábra).

Az angiotenzin-konvertáló enzim gátlásának AH-t befolyásoló hatásában a korábbi közlések eredményei megoszlanak. Néhány közlemény az AH csökkenéséről számolt be [232, 233], vagy annak változását nem észlelte [234], míg AH rosszabbodására utaló adatok is megjelentek [235, 236]. Saját adataink azt támasztják alá, hogy az angiotenzin-konvertáló enzim gátlása enalaprillal képes ellensúlyozni az angiotenzin légúti simaizmon kifejtett konstriktor aktivitását és ezáltal mérsékelheti az MCh-val kiváltott kolinerg stimuláció során

kialakult légúti válaszokat is [232]. Ezeket a kedvező légzőrendszeri hatásokat a vízhajtó (furoszemid) is fokozhatta, mivel ennek a diuretikumnak a légúti válaszokat csökkentő hatására állatkísérletes [237] és humán [238] adatok is utalnak. Ez a hatás a pulmonális kapillárisok mechanikai terhelésének csökkentésével és/vagy a neurotranszmitterek modulálásával valósulhatott meg [238].

#### 6.5.2.3 Prekapilláris PHT szerepe AH kialakulásában

A prekapilláris PHT következményeképp kialakult krónikus pangást ACS sebészi kialakításával valósítottuk meg az állatkísérleteinkben [125]. Erről a kísérleti modellről korábban bizonyítást nyert, hogy Qp és Ppa értékeit szisztematikusan emeli, aminek krónikus jelenléte (4-8 hét) jobb kamrai hipertrófiát és a pulmonális artériák falának hipertrófiáját okozza [239-241]. A megnövekedett Ppa jelenlétét mi is igazoltuk (~60%), ami a modell validitását bizonyítja. A modell továbbfejlesztéseként a sönt zárásával a bal-jobb sönttel együtt járó szívbetegségek sebészi korrekcióját modelleztük.

Az előbbiekhez hasonlóan krónikus prekapilláris PHT is AH kialakulását eredményezte (40. ábra). Egy olyan korábbi tanulmányról van tudomásunk, ahol hasonló jellegű tüdőpangás hatását vizsgálták a nemspecifikus konstriktor válaszaira [242]. Az AH jelenlétét bizonyító eredményünk összhangban van ezzel a korábbi közléssel, ahol inhalált hisztaminnal kimutatott AH-t igazolták bal-jobb sönttel rendelkező szívfejlődési rendellenességgel született gyermekekben.

Az AH kialakulásáért felelős mechanizmusok azonosítására a funkcionális vizsgálatokon túl szövettani elemzéseket ezekben a kísérletekben is végeztünk. Az előbbi, posztkapilláris PHT jelenlétében kapott eredményekkel ellentétében [122], a prekapilláris PHT nem vezetett az  $\alpha$ –SMA-t expresszáló sejtek proliferációjához és a pericyták számának növekedéséhez. Ez a fundamentális különbség a pre- és posztkapilláris PHT légzőrendszeri hatásai között azzal magyarázható, hogy az előbbinél a megnövekedett véráramlás önmagában képes az AH kialakulására, amit a korábban taglalt izolált tüdőn végzett kísérleteink eredményei is igazolnak (*ld. 6.5.1*). Az ott tárgyalt mechanizmusok jelenléte ezen *in vivo* kísérletekben is valószínűsíthető; így jelen esetben is a pulmonális érrendszer és bronchoalveoláris hálózat közvetlen mechanikai kölcsönhatása és az emelkedett Qp következményeképp fellépő kapilláris toborzás állhatnak az AH hátterében.

#### 6.5.2.4 Az AH prevenciója prekapilláris PHT-ben

Mivel a PHT mögött relaxációs-kontrakciós faktorok egyensúlyának zavara áll, ennek kezelésére a vazokonstriktív proliferatív és vazorelaxációs antiproliferatív mediátorok

egyensúlyának visszaállítása kínál lehetőséget. A pulmonális érrendszer tónusát szabályozó folyamatok a légúti simaizom tónus regulációjában is részt vesznek, amit saját kutatásaink [121, 243] és más munkacsoportok [244, 245] eredményei is igazoltak. Ezeknek a kezeléseknek a hatékonysága a prekapilláris PHT légzőrendszert károsan befolyásoló folyamatokra, így az indukált AH-ra azonban nem volt tisztázott. Ezért vizsgáltuk ACS jelenlétében kialakult prekapilláris PHT légzőrendszerre gyakorolt káros hatásainak kivédését relaxációs-kontrakciós faktorok egyensúlyának helyreállításával. a А specifikus mechanizmusok azonosítására VIP, prosztaciklin, NO és ET-1 mediátorok hatását moduláltuk az előbb részletezett ACS állatkísérletes modelljében [123]. Eredményeink a Ppa-ra gyakorolt mérsékelt hatások jelenléte ellenére (41. ábra) mind a négy tanulmányozott mechanizmus hatékonyságára utalnak az AH kivédésére (42. és 43. ábrák).

Az általunk alkalmazott iloprost egy prosztaciklin analóg, mely a cAMP aktivációjával fejti ki pulmonális vazodilatációs hatását [246, 247]. Ez a mechanizmus valószínűsíthető a légutak tónusára kifejtett relaxációs potenciálja mögött is, mely teljes mértékben egybecseng saját korábbi tanulmányunk eredményeivel (ld. 6.2.2) és korábbi közlésekkel [248, 249]. A bizonyított kedvező érrendszeri hatás mellett tanulmányunk volt az első, mely ennek a farmakoterápiás módszernek az AH-t jelentősem mérséklő hatását kimutatta.

Az NO–ET-1 relaxációs-konstriktor mediátorok megbomlott egyensúlya is szerepet játszhat a PHT patomechanizmusában [247]. Ezért a PDE5 gátlók alkalmazásával kiváltott NO upreguláció hatékony kezelésnek bizonyult PHT kezelésében [250, 251]. Mivel az NO erőteljes bronchodilatációs [252] és bronchokonstriktor válaszokat csökkentő tulajdonságát is közölték [253], a szildenafil AH-t gátló hatása prekapilláris PHT-ben is ennek a mechanizmusnak tulajdonítható. A komplementer konstriktor rendszer gátlása duális ET-1 receptor blokkoló (tezosentan) alkalmazásával a Ppa szintje nem csökkent. Ez az eredmény az ET<sub>A</sub> és ET<sub>B</sub> receptor altípusok pulmonális érrendszerre ható ellentétes hatásával magyarázható [243, 254, 255]. Munkacsoportunk eredményei ugyanakkor kimutatták, hogy az ET-1 receptor altípusok gátlása egységesen járulnak hozzá a légúti simaizom tónus csökkentéséhez [121]. A tezosentan AH kialakulását kiküszöbölő hatása is ezzel a mechanizmussal magyarázható.

A VIP az ér és a légúti simaizom tónus szabályozásában az NANC idegrendszeren keresztül játszik kulcsszerepet [256-258] az NO felszabadulás fokozásán keresztül [256, 259]. Ennek a mechanizmusnak a jelenléte, és az előbb részletezett NO relaxációs potenciálja állhat annak a hátterében, hogy a VIP inhalációja hatékony PHT kezelésnek bizonyult [260, 261]. Bár a peptid pulmonális vazodilatációs tulajdonságát kimutatták humán PHT jelenlétében

[261], a prekapilláris eredetű tüdőpangás következményeként emelkedett Ppa emelkedését szignifikánsan nem gátolta. A VIP az AH kialakulását ellenben teljes mértékben kivédte, aminek hátterében a peptid saját [243] és más kutatócsoportok [262] által kimutatott bronchodilatációt kiváltó képessége valószínűsíthető.

A részletezett mechanizmusok mindegyike kivédte a prekapilláris PHT következtében fellépő AH-t. Ez utalhat arra, hogy a Ppa és Qp csökkentése önmagában elvezethet a konstriktor válaszok mérsékléséhez, ami egybecseng az izolált tüdőn kapott eredményeinkkel, ahol a pulmonális hemodinamika változtatása befolyást gyakorolt AH-ra (*ld. 6.5.1*). A szisztolés Ppa és ED<sub>50</sub> szoros kapcsolata is ennek a mechanizmusnak a jelenlétét erősíti (44. ábra).

#### 6.5.3 AH kialakulása krónikus hipoxia hatására

A korábban alkalmazott, hasonló időtartamú és alacsony koncentrációjú oxigénnek kitettség a saját tanulmányunkban is szisztematikus Ppa emelkedést okozott [127], ami pulmonális érrendszeri és bronchiális remodellinghez vezetett [263, 264]. A légzésmechanikai és tüdőtérfogat alapállapoti értékeiben bekövetkező változásokon túl (*ld. 6.2.6.2*) a pulmonális érrendszeri abnormalitás AH kialakulásához is vezetett (45. ábra).

A krónikus hipoxia következményeképp kialakult AH hátterének tisztázására megjegyzésre érdemes az az eredmény, hogy a nem specifikus agonistára kapott légúti válaszokat Raw relatív (alapvonalhoz képesti) változásaival kifejezve az fokozott reakciót lényegesen szembetűnőbbek (45. ábra, bal panelek). Ez az alapállapotban mért Raw csökkenésének tulajdonítható, ami az EELV aktív emelkedésével van összefüggésben (*ld. 6.2.6.2*). Az AH jelentkezett annak ellenére is, hogy az emelkedő EELV önmagában a légúti válaszok csökkenéséhez vezet kezeletlen tüdőben [265]. Ez arra utal, hogy az emelkedett EELV (23. ábra) ellensúlyozza a fokozott légúti simaizom tónust MCh alacsony dózisainál (<6 µg/kg/min), míg a markáns konstriktor stimulus MCh magas dózisánál az ellentétes EELV hatást legyőzi. A légzésmechanikai és tüdőmechanikai paraméterek szimultán mérése ez alapján a két ellentétes hatásnak különböző mértékű manifesztációját jelzi különböző jellegű és mértékű provokációs hatásoknál. Így az AH hiánya korábbi közleményekben a légúti simaizmokra kifejtett kismértékű kontraktilis inger jelenlétére vezethető vissza, amit az emelkedett EELV képes volt ellensúlyozni [206, 266]. Eredményeink következésképp az irodalmi adatokban fellelhető ellentmondás egy lehetséges magyarázatára is rávilágíthatnak.

#### 6.5.4 AH kialakulása vörösiszap por belégzés hatására

Azokkal a korábbi közleményekkel egyezően, ahol asztma-szerű tünetek kifejlődését igazolták szilárd mikro- és nanopartikulumok belégzését követően [208, 211, 213, 267-270], a vörösiszap belégzett pora is légúti gyulladást okozott amely AH kialakulásával is együtt járt (46. ábra) [126]. Az AH-ért felelős mechanizmusokat illetően a szövettani eredményeink az alveolus falban beágyazódott mikroszemcsék makrofágok általi bekebelezését mutatják (47. ábra). Mivel a makrofágok szerepe a kislégúti gyulladásban korábbi tanulmányokban bizonyítást nyert [270, 271], ezek részvétele a gyulladásos válasszal együtt járó AH-ban a mi tanulmányunkban is valószínűsíthető. Azaz a légúti epitéliumon megtapadt szilárd belégzett partikulumok makrofágok általi fagocitózisa gyulladásos mediátorok felszabadulásával járhatott együtt. Az így kialakult, már pár órával az inhalációt követően megjelenő tüdőkárosodás mértéke nagyban függ a részecskemérettől. Az ultrafinom nanorészecskék (<50 nm) a legártalmasabbak ilyen szempontból [272]. Mivel a részecske méret eloszlásra vonatkozó méréseink szerint a vörösiszap por részecskéinek jelentős része ebbe a tartományba esik [126], ennek a mechanizmusnak a fennállása valószínűsíthető. Korábbi eredmények azt jelzik, hogy ilyen jellegű por hosszabb távú expozícióját követően ez a folyamat olyan krónikus tüdőbetegségek progressziójához is hozzájárulhat, mint az asztma [211, 273], emfizéma, bronchiolitis [274] vagy fibrózis [271]. Fontos ugyanakkor hangsúlyozni, hogy ezek a potenciális tüdőkárosító hatások hasonló mértékben jelen vannak utcai porban is. Eredményeink tehát arra utalnak, hogy a vörösiszap por hasonló koncentrációban való belégzése ehhez képest legfeljebb mérsékelt egészségügyi kockázatot jelent egészséges légzőrendszerű egyedekben.

#### 6.5.5 AH korai kimutatása asztmás gyermekekben

A kényszerített oszcilláció módszerét korábban sikerrel alkalmazták gyermekekben bronchodilatátor hatások kimutatására [275-277] vagy bronchokonstriktor agonisták légúti következményeinek felmérésére [278-281]. A klasszikus spirometriás és az újabb kényszerített oszcillációval nyert légzésmechanikai paraméterek érzékenységének kimutatására az AH detektálására ugyanakkor csupán néhány korábbi eredményt közöltek [282-284]. A két módszer érzékenységére vonatkozó átfogó összehasonlítást AH detektálására asztmás gyermekekben munkánk előtt nem közöltek.

Eredményeink rámutattak az oszcillometriás paraméterek spirometriás adatokkal legalább egyező érzékenységére légúti szűkület kimutatására MCh és hisztamin (48. ábra) növekvő dózisú inhalációját követően asztmás gyermekekben [146]. A spirometriás mérések a

rutin légzésfunkciós laboratóriumok standard módszere a gyermekkori AH kimutatására bronchoprovokációs teszteket követően. Mivel a spirometriával ellentétében az oszcillációs technika nem igényel speciális légzési manővereket, így a légzésfunkciós mérés már fiatalabb korban is elvégezhető (akár 2-3 éves kortól [279, 285]). Az oszcillometriás mérések hasonló érzékenysége tehát lehetőséget kínálhat az asztma minél fiatalabb korban történő diagnózisára. Ennek a világméretű krónikus betegség korai diagnózisában, és ebből fakadóan a hatékony terápia minél fiatalabb életkorban történő megkezdésében lehet jelentősége.

## 7. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, KÖVETKEZTETÉSEK

- i. Igazoltuk a légúti és a szöveti mechanikai válaszok különbözőségét légúti túlérzékenység állatkísérletes modelljeiben nem-specifikus exogén konstriktor agonisták és allergének adását követően. Allergén intravénás adása elsősorban a perifériás kislégutak heterogén konstrikcióját okozza a metakolin, hisztamin vagy szerotonin centrálisabb hatásaival szemben. A szerek aeroszolos bevitele - a kiváltó mechanizmus jellegétől függetlenül - tovább fokozza a tüdőperiféria érintettségét.
- ii. Megállapítottuk, hogy az izomrelaxánsok eltérő mértékű bronchokonstrikciót okozó mellékhatásának hátterében azok hisztamint felszabadító és közvetlen kolinerg muszkarin receptorokat stimuláló potenciáljukban fennálló különbözőségek állnak. Eredményeink a mivacurium endogén hisztamin felszabadításának, míg a succynilcholine erőteljes muszkarin receptor stimuláló potenciáljának dominanciáját jelzik. Az atracurium és a pipecuronium csupán kismértékű bronchospasztikus mellékhatása ezen szerek preferenciáját jelzi hörgőgörcs megnövekedett kockázatában.
- iii. Eredményeinkből bizonyosságot nyertek az inhalációs anesztetikumok légúti simaizom tónust csökkentő tulajdonságai, amelyek bronchodilatációban és perifériás ventillációs heterogenitás mérséklésében manifesztálódnak. Egészséges tüdőben a halotán, izoflurán, szevoflurán és deszflurán hasonló mértékű képességei a konstrikciós állapot megelőzésében hatékonyabbak, mint azok visszafordításában. Igazoltuk ugyanakkor, hogy szenzitizált légutakban a deszflurán a bronchiális tónus fokozódását is kiválthatja, ami hozzájárult e szer elkerülésének ajánlásához asztmás betegekben.
- iv. Bizonyítottuk, hogy a tüdőben krónikusan jelen levő oxigén többlet (hiperoxia) vagy hiány (hipoxia) a légúti ellenállás hasonló mértékű csökkenését okozza, ami a működő tüdőtérfogat emelkedésének tulajdonítható, és légúti túlérzékenység kialakulásához is vezet. A két kórkép különbözik abban, hogy az ET-1-mediált tüdőszöveti mechanika romlása hiperoxiát követően erőteljesebb.
- v. Elsőként igazoltuk, hogy kardiopulmonális kölcsönhatásokban a légzésmechanikai paramétereket a kisvérköri kapilláris nyomást meghatározó pulmonális vénás teltség, a bal kamrai preload befolyásolja. A légutak fokozott válaszreakciójáért ugyanakkor a megnövekedett véráramlás felelős.

- vi. A tüdőkapillárisok teltségének alveoláris architektúrát fenntartó, az alveolusokat kipányvázó szerepét is elsőként közöltük. Ez a mechanizmus a ventillációs-perfúziós egyenetlenség minimalizálásában is fontos szerepet játszhat a regionális ventilláció jól perfundált területek felé történő redirekciójával.
- vii. Új eredményeink a pre- és posztkapilláris pulmonális hipertenzió közös vonásaként azok légúti túlérzékenységet okozó hatását igazolták. Előbbi a szövettani elváltozások hiányában a tüdő keringési és ventillációs rendszereinek szoros kölcsönhatásában beálló zavarnak tulajdonítható. Utóbbiért a pulmonális érrendszer átrendeződése (remodelling) a felelős. Eredményeink ugyancsak rámutattak, hogy a pulmonális érrendszer ellentétes hatású mediátorainak farmakológiai kiegyensúlyozása a keringési eredetű légúti hiperreaktivitás csökkenését okozza.
- viii. Elsőként mutattuk ki, hogy a vörösiszap por inhalációja légúti túlérzékenység kialakulásához vezethet, ami hosszabb távon krónikus légúti tünetek kialakulásához járulhat hozzá. Mivel ezt rövid idő alatt, a helyszínen mért szálló por koncentráció többszörösével értük el, így az állatkísérletes modellben kapott adataink azt jelzik, hogy a vörösiszap por belélegzése rövidtávon nem jelent nagyobb kockázatot a hasonló koncentrációjú városi pornál.
- ix. Új eredményként kimutattuk, hogy a kényszerített oszcilláció alkalmas a légúti hiperreaktivitás igazolására asztmás gyermekekben. Az FOT érzékenyebb mérési módszernek bizonyult a spirometriánál a légúti obstrukció kimutatására, ami a technika klinikai diagnosztikában alkalmazhatóságát vetíti elő. Alacsony kooperáció igénye miatt elérhetővé válhat vele a spirometriával eddig nehezen vizsgálható, iskoláskor előtti korosztály.

### 8. KUTATÁSAINK JELENTŐSÉGE, TÁVLATAI

Kutatásaimat a mérnöki, az informatikai, és az orvosi szakterületet közösen érintő interdiszciplináris kutatócsoport tagjaként végeztem. A nemzetközi beágyazottságú munkacsoport tevékenysége az alapkutatások és a klinikai kutatások harmonikus egységében hozta létre a disszertációba foglalt eredményeket. Szerepem a kutatócsoport munkájában az orvosi gyakorlatban felmerülő tisztázatlan területek állatkísérletes modelljeinek fejlesztésére és légzésmechanikai vonatkozásainak tanulmányozására terjedt ki. Ezek kulcsszerepet játszottak olyan légzőrendszeri mechanikát befolyásoló élettani és kórélettani folyamatok feltárásában, melyek az aneszteziológiai beavatkozások, a légúti túlérzékenység és a kardiopulmonális kölcsönhatások légzőrendszeri következményeinek alaposabb megértéséhez járultak hozzá. Állatkísérletes eredményeink jelentős része klinikai környezetben tapasztalt jelenségekkel egybecsengve, azok magyarázatául szolgáltattak tudományos alapot. A légúti és szöveti mechanika alapértékeinek meghatározása kiegészítve ezek provokációs tesztekre adott válaszaival, pulmonális hemodinamikai eredményekkel, valamint a tüdő morfometriai elváltozásival új alap életjelenségekbe való mélyebb betekintést tettek lehetővé, és ezáltal új mechanizmusok leírásának alapját szolgálják. Ezek tisztázása a kóros folyamatok hatékonyabb megelőzéséhez és/vagy kezeléséhez járulhat hozzá.

Kutatásaink kiterjesztéseként jövőbeni terveink közt szerepel a légúti túlérzékenység állatkísérletes modelljeinek továbbfejlesztése. A természetes állati eredetű fehérje mint allergén alkalmazása lehetőséget kínál a légúti túlérzékenység és anafilaxiás reakciók patomechanizmusainak tanulmányozására, de nem alkalmas az IgE-mediált tüdőválaszok és egyéb ballaszt proteinek szerepének szeparált becslésére. Ezért terveinkben szerepel rekombináns tisztított fehérjék allergénként történő bevitelével végrehajtott szenzitizáció kifejlesztése. Ez alapul szolgálhat pollen vagy poratka környezeti kitettséget követő allergiás eredetű pulmonális kórképek jobb modellezéséhez és hátterének mélyebb megértéséhez.

További terveink közt szerepel az "ideg-immun" interakciók szerepének tisztázása a légzésfunkció romlásában allergén expozíciót követően. Fontos megvilágítani a váguszmediált paraszimpatikus és az NANC idegrendszerhez köthető mechanizmusok szerepét a légúti túlérzékenység kialakulásában. Ennek jelentősége annak az új szemléletnek az elmélyítésében és légút-szövet specifikus kiterjesztésében van, hogy az allergiás eredetű légzésfunkció romlás hátterében neurogén gyulladás játszhat kulcsszerepet.

A kardiopulmonális kölcsönhatásokra irányuló kutatásaink kiterjesztéseként az *in vivo* embólia modellek vizsgálatát tervezzük. Sikeres adaptálásukkal közvetlen bizonyítékkal

szolgálhatunk a tüdő kapilláris perfúziójának hiányában létrejövő lokális ventillációs és keringési redisztribúció jelentőségéről, ami fontos szerepet játszhat a ventillációs-perfúziós egyenetlenségek csökkentésében.

#### 9. IRODALOMJEGYZÉK

- 1. Vinci Ld: Leonardo da Vinci on the human body: the anatomical, physiological, and embryological drawings of Leonardo da Vinci.: Charles Donald O'Malley, John Bertrand de Cusance Morant Saunders. H. Schuman, New York; 1952.
- 2. Macklem PT: A century of the mechanics of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170(1):10-15.
- 3. Dixon WE: Contributions to the physiology of the lungs: Part I. The bronchial muscles, their innervation, and the action of drugs upon them. *J Physiol* 1903, 29(2):97-173.
- 4. Bayliss LE, Robertson GW: The visco-elastic properties of the lungs. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1939, 29:27-47.
- 5. Dean Robert B: The kinetics of lung ventilation: An Evaluation of the Viscous and Elastic Resistance to Lung Ventilation with Particular Reference to the Effects of Turbulence and the Therapeutic Use of Helium. *Am J Physiol* 1941, 134(3):656-663.
- 6. Marshall R, Dubois AB: The measurement of the viscous resistance of the lung tissues in normal man. *Clin Sci (Lond)* 1956, 15(1):161-170.
- 7. Bachofen H: Lung tissue resistance and pulmonary hysteresis. *J Appl Physiol* 1968, 24(3):296-301.
- 8. Bachofen H, Duc G: Lung tissue resistance in healthy children. *Pediatr Res* 1968, 2(2):119-124.
- 9. Loring SH, Drazen JM, Smith JC, Hoppin FG, Jr.: Vagal stimulation and aerosol histamine increase hysteresis of lung recoil. *J Appl Physiol* 1981, 51(2):477-484.
- 10. Sasaki H, Takishima T, Nakamura M: Collateral resistance at alveolar level in excised dog lungs. *J Appl Physiol* 1980, 48(6):982-990.
- 11. Fredberg JJ, Keefe DH, Glass GM, Castile RG, Frantz ID, 3rd: Alveolar pressure nonhomogeneity during small-amplitude high-frequency oscillation. *J Appl Physiol* 1984, 57(3):788-800.
- 12. Bates JH, Abe T, Romero PV, Sato J: Measurement of alveolar pressure in closedchest dogs during flow interruption. *J Appl Physiol* 1989, 67(1):488-492.
- 13. Bates JH, Lauzon AM, Dechman GS, Maksym GN, Schuessler TF: Temporal dynamics of pulmonary response to intravenous histamine in dogs: effects of dose and lung volume. *J Appl Physiol* 1994, 76(2):616-626.
- 14. Mishima M, Balassy Z, Bates JH: Acute pulmonary response to intravenous histamine using forced oscillations through alveolar capsules in dogs. *J Appl Physiol* 1994, 77(5):2140-2148.
- 15. Fredberg JJ, Ingram RH, Jr., Castile RG, Glass GM, Drazen JM: Nonhomogeneity of lung response to inhaled histamine assessed with alveolar capsules. *J Appl Physiol* 1985, 58(6):1914-1922.

- 16. Hantos Z, Petak F, Adamicza A, Daroczy B, Fredberg JJ: Differential responses of global airway, terminal airway, and tissue impedances to histamine. *J Appl Physiol* 1995, 79(5):1440-1448.
- 17. Ingenito EP, Davison B, Fredberg JJ: Tissue resistance in the guinea pig at baseline and during methacholine constriction. *J Appl Physiol* 1993, 75(6):2541-2548.
- 18. Ludwig MS, Dreshaj I, Solway J, Munoz A, Ingram RH, Jr.: Partitioning of pulmonary resistance during constriction in the dog: effects of volume history. *J Appl Physiol* 1987, 62(2):807-815.
- 19. Ludwig MS, Robatto FM, Sly PD, Browman M, Bates JH, Romero PV: Histamineinduced constriction of canine peripheral lung: an airway or tissue response? *J Appl Physiol* 1991, 71(1):287-293.
- 20. Nagase T, Moretto A, Ludwig MS: Airway and tissue behavior during induced constriction in rats: intravenous vs. aerosol administration. *J Appl Physiol* 1994, 76(2):830-838.
- 21. Petak F, Hantos Z, Adamicza A, Daroczy B: Partitioning of pulmonary impedance: modeling vs. alveolar capsule approach. *J Appl Physiol* 1993, 75(2):513-521.
- 22. Vettermann J, Warner DO, Brichant JF, Rehder K: Halothane decreases both tissue and airway resistances in excised canine lungs. *J Appl Physiol* 1989, 66(6):2698-2703.
- 23. Petak F, Hantos Z, Adamicza A, Asztalos T, Sly PD: Methacholine-induced bronchoconstriction in rats: effects of intravenous vs. aerosol delivery. *J Appl Physiol* 1997, 82(5):1479-1487.
- 24. Lutchen KR, Suki B, Zhang Q, Petak F, Daroczy B, Hantos Z: Airway and tissue mechanics during physiological breathing and bronchoconstriction in dogs. *J Appl Physiol* 1994, 77(1):373-385.
- 25. Lutchen KR, Hantos Z, Petak F, Adamicza A, Suki B: Airway inhomogeneities contribute to apparent lung tissue mechanics during constriction. *J Appl Physiol* 1996, 80(5):1841-1849.
- 26. Otis DR, Jr., Petak F, Hantos Z, Fredberg JJ, Kamm RD: Airway closure and reopening assessed by the alveolar capsule oscillation technique. *J Appl Physiol* 1996, 80(6):2077-2084.
- 27. Hantos Z, Daroczy B, Csendes T, Suki B, Nagy S: Modeling of low-frequency pulmonary impedance in dogs. *J Appl Physiol* 1990, 68(3):849-860.
- 28. Hantos Z, Daroczy B, Suki B, Nagy S, Fredberg JJ: Input impedance and peripheral inhomogeneity of dog lungs. *J Appl Physiol* 1992, 72(1):168-178.
- 29. Babik B, Csorba Z, Czovek D, Mayr PN, Bogats G, Petak F: Effects of respiratory mechanics on the capnogram phases: importance of dynamic compliance of the respiratory system. *Crit Care* 2012, 16(5):R177.
- 30. Babik B, Asztalos T, Petak F, Deak ZI, Hantos Z: Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003, 96(5):1280-1287, table of contents.
- 31. Habre W, Schutz N, Pellegrini M, Beghetti M, Sly PD, Hantos Z, Petak F: Preoperative pulmonary hemodynamics determines changes in airway and tissue

mechanics following surgical repair of congenital heart diseases. *Pediatr Pulmonol* 2004, 38(6):470-476.

- 32. Petak F, Babik B, Asztalos T, Hall GL, Deak ZI, Sly PD, Hantos Z: Airway and tissue mechanics in anesthetized paralyzed children. *Pediatr Pulmonol* 2003, 35(3):169-176.
- 33. von Ungern-Sternberg BS, Petak F, Hantos Z, Habre W: Changes in functional residual capacity and lung mechanics during surgical repair of congenital heart diseases: effects of preoperative pulmonary hemodynamics. *Anesthesiology* 2009, 110(6):1348-1355.
- 34. von Ungern-Sternberg BS, Petak F, Saudan S, Pellegrini M, Erb TO, Habre W: Effect of cardiopulmonary bypass and aortic clamping on functional residual capacity and ventilation distribution in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, 134(5):1193-1198.
- 35. von Ungern-Sternberg BS, Saudan S, Petak F, Hantos Z, Habre W: Desflurane but not sevoflurane impairs airway and respiratory tissue mechanics in children with susceptible airways. *Anesthesiology* 2008, 108(2):216-224.
- 36. Petak F, Hayden MJ, Hantos Z, Sly PD: Volume dependence of respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156(4 Pt 1):1172-1177.
- 37. Sly PD, Hayden MJ, Petak F, Hantos Z: Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154(1):161-166.
- 38. <u>www.who.int/gard/publications/chronic\_respiratory\_diseases.pdf</u>
- 39. Gal TJ: Pulmonary mechanics in normal subjects following endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1980, 52(1):27-35.
- 40. Hatton KW, McLarney JT, Pittman T, Fahy BG: Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2006, 103(5):1241-1249.
- 41. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, el-Bakry AK: Histaminerelease haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1995, 75(5):588-592.
- 42. North FC, Kettelkamp N, Hirshman CA: Comparison of cutaneous and in vitro histamine release by muscle relaxants. *Anesthesiology* 1987, 66(4):543-546.
- 43. Nagase T, Moretto A, Dallaire MJ, Eidelman DH, Martin JG, Ludwig MS: Airway and tissue responses to antigen challenge in sensitized brown Norway rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150(1):218-226.
- 44. Habre W, Petak F: Anaesthesia management of patients with airway susceptibilities: what have we learnt from animal models? *Eur J Anaesth* 2013, 30(9):519-528.
- 45. Albu G, Wallin M, Hallback M, Emtell P, Wolf A, Lonnqvist PA, Gothberg S, Petak F, Habre W: Comparison of static end-expiratory and effective lung volumes for gas exchange in healthy and surfactant-depleted lungs. *Anesthesiology* 2013, 119(1):101-110.
- 46. Lele E, Petak F, Carnesecchi S, Virag K, Argiroffo CB, Habre W: The protective effects of volatile anesthestics against the bronchoconstriction induced by an allergic reaction in sensitized rabbit pups. *Anesth Analg* 2013, 116(6):1257-1264.

- 47. Behrakis PK, Higgs BD, Baydur A, Zin WA, Milic-Emili J: Respiratory mechanics during halothane anesthesia and anesthesia-paralysis in humans. *J Appl Physiol* 1983, 55(4):1085-1092.
- 48. Brown RH, Zerhouni EA, Hirshman CA: Comparison of low concentrations of halothane and isoflurane as bronchodilators. *Anesthesiology* 1993, 78(6):1097-1101.
- 49. Habre W, Wildhaber JH, Sly PD: Prevention of methacholine-induced changes in respiratory mechanics in piglets: a comparison of sevoflurane and halothane. *Anesthesiology* 1997, 87(3):585-590.
- 50. Hirshman CA, Bergman NA: Halothane and enflurane protect against bronchospasm in an asthma dog model. *Anesth Analg* 1978, 57(6):629-633.
- 51. Rooke GA, Choi JH, Bishop MJ: The effect of isoflurane, halothane, sevoflurane, and thiopental/nitrous oxide on respiratory system resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1997, 86(6):1294-1299.
- 52. Sato J, Shinozuka N, Kochi A, Uchida H, Mizuguchi T: Low-dose halothane produces airway dilatation but does not alter parenchymal mechanics in the normal canine lung. *Can J Anaesth* 1995, 42(5 Pt 1):438-445.
- 53. Goff MJ, Arain SR, Ficke DJ, Uhrich TD, Ebert TJ: Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental. *Anesthesiology* 2000, 93(2):404-408.
- 54. Park KW, Dai HB, Lowenstein E, Sellke FW: Epithelial dependence of the bronchodilatory effect of sevoflurane and desflurane in rat distal bronchi. *Anesth Analg* 1998, 86(3):646-651.
- 55. Katoh T, Ikeda K: A comparison of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane on bronchoconstriction caused by histamine. *Can J Anaesth* 1994, 41(12):1214-1219.
- 56. Warner DO, Vettermann J, Brusasco V, Rehder K: Pulmonary resistance during halothane anesthesia is not determined only by airway caliber. *Anesthesiology* 1989, 70(3):453-460.
- 57. Jooste E, Zhang Y, Emala CW: Neuromuscular blocking agents' differential bronchoconstrictive potential in Guinea pig airways. *Anesthesiology* 2007, 106(4):763-772.
- 58. Peters JP, Barr DP: Studies on the respiratory mechanism in cardic dyspnea II. A note on the effective lung volume in cardiac dyspnea. *Am J physiol* 1920:335-344.
- 59. Peabody FW, Wentworth JA: Clinical studies of the respiration IV. The vital capacity of the lung and its relation to dyspnea. *Arch Intern Med* 1917, 20:483-498.
- 60. von Basch E: Ueber cardiale dyspnoe. *Verhandl Congr Inn Med* 1889, 8:384-395.
- 61. Frank NR, Lyons HA, Siebens AA, Nealon TF: Pulmonary compliance in patients with cardiac disease. *Am J Med* 1957, 22(4):516-523.
- 62. Lanteri CJ, Kano S, Duncan AW, Sly PD: Changes in respiratory mechanics in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152(6 Pt 1):1893-1900.

- 63. Bancalari E, Jesse MJ, Gelband H, Garcia O: Lung mechanics in congenital heart disease with increased and decreased pulmonary blood flow. *J Pediatr* 1977, 90(2):192-195.
- 64. Petak F, Habre W, Hantos Z, Sly PD, Morel DR: Effects of pulmonary vascular pressures and flow on airway and parenchymal mechanics in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 2002, 92(1):169-178.
- 65. Uhlig T, Wildhaber JH, Carroll N, Turner DJ, Gray PR, Dore N, James AL, Sly PD: Pulmonary vascular congestion selectively potentiates airway responsiveness in piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161(4 Pt 1):1306-1313.
- 66. Baraldi E, Filippone M, Milanesi O, Magagnin G, Vencato F, Barbieri P, Pellegrino PA, Zacchello F: Respiratory mechanics in infants and young children before and after repair of left-to-right shunts. *Pediatr Res* 1993, 34(3):329-333.
- 67. Howlett G: Lung mechanics in normal infants and infants with congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1972, 47(255):707-715.
- 68. von Basch S: Ueber cardiale dyspnoe. Verhandl Congr Inn Med 1889, 8:384-395.
- 69. Mitzner W, Lee W, Georgakopoulos D, Wagner E: Angiogenesis in the mouse lung. *Am J Pathol* 2000, 157(1):93-101.
- 70. Tremblay LN, Yamashiro T, DeCampos KN, Mestrinho BV, Slutsky AS, Todd TR, Keshavjee SH: Effect of hypotension preceding death on the function of lungs from donors with nonbeating hearts. *J Heart Lung Transplant* 1996, 15(3):260-268.
- 71. Lubica H: Pathologic lung function in children and adolescents with congenital heart defects. *Pediatr Cardiol* 1996, 17(5):314-315.
- 72. Sheller JR: Regulation of the airway caliber. In: *Pulmonary biology in health and disease*. Edited by Bittar EE: Springer; 2002: 64-74.
- 73. Qian SY, Mitzner W: In vivo and in vitro lung reactivity in elastase-induced emphysema in hamsters. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140(6):1549-1555.
- 74. Sterk PJ: The place of airway hyperresponsiveness in the asthma phenotype. *Clin Exp Allergy* 1995, 25 Suppl 2:8-11; discussion 17-18.
- 75. Habre W, Adamicza A, Lele E, Novak T, Sly PD, Petak F: The involvement of histaminic and muscarinic receptors in the bronchoconstriction induced by myorelaxant administration in sensitized rabbits. *Anesth Analg* 2008, 107(6):1899-1906.
- 76. Olsen PC, Ferreira TP, Serra MF, Farias-Filho FA, Fonseca BP, Viola JP, Cordeiro RS, Silva PM, Costa JC, Martins MA: Lidocaine-derivative JMF2-1 prevents ovalbumin-induced airway inflammation by regulating the function and survival of T cells. *Clin Exp Allergy* 2011, 41(2):250-259.
- 77. Myers CF, Fontao F, Janosi TZ, Boda K, Petak F, Habre W: Sevoflurane and desflurane protect cholinergic-induced bronchoconstriction of hyperreactive airways in rabbits. *Can J Anaesth* 2011, 58(11):1007-1015.
- 78. Zhou J, Iwasaki S, Watanabe A, Yamakage M: Synergic bronchodilator effects of a phosphodiesterase 3 inhibitor olprinone with a volatile anaesthetic sevoflurane in ovalbumin-sensitised guinea pigs. *Eur J Anaesthesiol* 2011, 28(7):519-524.

- 79. Yamakage M, Iwasaki S, Satoh JI, Namiki A: Inhibitory effects of the alpha-2 adrenergic agonists clonidine and dexmedetomidine on enhanced airway tone in ovalbumin-sensitized guinea pigs. *Eur J Anaesthesiol* 2008, 25(1):67-71.
- 80. Iwasaki S, Yamakage M, Satoh J, Namiki A: Different inhibitory effects of sevoflurane on hyperreactive airway smooth muscle contractility in ovalbumin-sensitized and chronic cigarette-smoking guinea pig models. *Anesthesiology* 2006, 105(4):753-763.
- 81. Burburan SM, Xisto DG, Ferreira HC, Riva Ddos R, Carvalho GM, Zin WA, Rocco PR: Lung mechanics and histology during sevoflurane anesthesia in a model of chronic allergic asthma. *Anesth Analg* 2007, 104(3):631-637.
- 82. Dewachter P, Jouan-Hureaux V, Lartaud I, Bello G, de Talance N, Longrois D, Mertes PM: Comparison of arginine vasopressin, terlipressin, or epinephrine to correct hypotension in a model of anaphylactic shock in anesthetized brown Norway rats. *Anesthesiology* 2006, 104(4):734-741.
- 83. Zhang W, Shibamoto T, Kuda Y, Ohmukai C, Kurata Y: Pulmonary vasoconstrictive and bronchoconstrictive responses to anaphylaxis are weakened via beta2-adrenoceptor activation by endogenous epinephrine in anesthetized rats. *Anesthesiology* 2011, 114(3):614-623.
- 84. Burka JF, Saad MH: Bronchodilator-mediated relaxation of normal and ovalbuminsensitized guinea-pig airways: lack of correlation with lung adenylate cyclase activation. *Br J Pharmacol* 1984, 83(3):645-655.
- 85. Nishioka K, Shibata O, Yamaguchi M, Makita T, Sumikawa K: The effects of fentanyl on the contractile response of ovalbumin-sensitized rat trachea. *Anesth Analg* 2007, 104(5):1103-1108, tables of contents.
- 86. Bagcivan I, Cevit O, Yildirim MK, Gursoy S, Yildirim S, Kaya T, Mimaroglu C: Investigation of the relaxant effects of propofol on ovalbumin-induced asthma in guinea pigs. *Eur J Anaesthesiol* 2007, 24(9):796-802.
- 87. Yamaguchi M, Shibata O, Nishioka K, Makita T, Sumikawa K: Propofol attenuates ovalbumin-induced smooth muscle contraction of the sensitized rat trachea: inhibition of serotonergic and cholinergic signaling. *Anesth Analg* 2006, 103(3):594-600.
- 88. Muraki M, Iwanaga T, Haraguchi R, Kubo H, Tohda Y: Continued inhalation of lidocaine suppresses antigen-induced airway hyperreactivity and airway inflammation in ovalbumin-sensitized guinea pigs. *Int Immunopharmacol* 2008, 8(5):725-731.
- 89. Serra MF, Anjos-Valotta EA, Olsen PC, Couto GC, Jurgilas PB, Cotias AC, Pao CR, Ferreira TP, Arantes AC, Pires AL *et al*: Nebulized Lidocaine Prevents Airway Inflammation, Peribronchial Fibrosis, and Mucus Production in a Murine Model of Asthma. *Anesthesiology* 2012.
- 90. Hirshman CA, Downes H, Farbood A, Bergman NA: Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. *Br J Anaesth* 1979, 51(8):713-718.
- 91. Mitsuhata H, Saitoh J, Shimizu R, Takeuchi H, Hasome N, Horiguchi Y: Sevoflurane and isoflurane protect against bronchospasm in dogs. *Anesthesiology* 1994, 81(5):1230-1234.

- 92. Misawa M, Sato J, Furukawa Y, Chiba Y, Hosokawa T: Abnormal modulation of cholinergic neurotransmission by opioid in hyperresponsive bronchus of rats. *Gen Pharmacol* 1996, 27(3):441-444.
- 93. Downes H, Hirshman CA: Lidocaine aerosols do not prevent allergic bronchoconstriction. *Anesth Analg* 1981, 60(1):28-32.
- 94. Downes H, Gerber N, Hirshman CA: I.V. lignocaine in reflex and allergic bronchoconstriction. *Br J Anaesth* 1980, 52(9):873-878.
- 95. Lambert AL, Winsett DW, Costa DL, Selgrade MK, Gilmour MI: Transfer of allergic airway responses with serum and lymphocytes from rats sensitized to dust mite. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157(6 Pt 1):1991-1999.
- 96. Malherbe DC, Erpenbeck VJ, Abraham SN, Crouch EC, Hohlfeld JM, Wright JR: Surfactant protein D decreases pollen-induced IgE-dependent mast cell degranulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005, 289(5):L856-866.
- 97. Layachi S, Rogerieux F, Robidel F, Lacroix G, Bayat S: Effect of combined nitrogen dioxide and carbon nanoparticle exposure on lung function during ovalbumin sensitization in Brown Norway rat. *PLoS One* 2012, 7(9):e45687.
- 98. Pappas RS: Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke: inflammation and sensitization. *Metallomics*, 3(11):1181-1198.
- 99. Raeburn D, Webber SE: Proinflammatory potential of the airway epithelium in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1994, 7(12):2226-2233.
- 100. Fireman P: Understanding asthma pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* 2003, 24(2):79-83.
- 101. Hamid Q, Tulic MK, Liu MC, Moqbel R: Inflammatory cells in asthma: mechanisms and implications for therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111(1 Suppl):S5-S12; discussion S12-17.
- 102. Barnes NC, Piper PJ, Costello JF: Comparative actions of inhaled leukotriene C<sub>4</sub>, leukotriene D<sub>4</sub> and histamine in normal human subjects. *Thorax* 1984, 39:500-504.
- 103. Bates JH, Rincon M, Irvin CG: Animal models of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009, 297(3):L401-410.
- 104. Seibert AF, Allison RC, Bryars CH, Kirkpatrick MB: Normal airway responsiveness to methacholine in cardiac asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140(6):1805-1806.
- 105. Cosby RS, Stowell EC, Jr., Hartwig WR, Mayo M: Pulmonary function in left ventricular failure, including cardiac asthma. *Circulation* 1957, 15(4):492-501.
- 106. Kannel WB, Hubert H, Lew EA: Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham study. *Am Heart J* 1983, 105(2):311-315.
- 107. Weiss ST: Pulmonary function as a phenotype physiologic marker of cardiovascular morbidity and mortality. *Chest* 1991, 99(2):265-266.
- 108. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB: Lung function and outcome of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1976, 295(23):1323.
- 109. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB: Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1976, 294(20):1071-1075.

- 110. Ishii M, Matsumoto N, Fuyuki T, Hida W, Ichinose M, Inoue H, Takishima T: Effects of hemodynamic edema formation on peripheral vs. central airway mechanics. *J Appl Physiol* 1985, 59(5):1578-1584.
- 111. Petak F, Babik B, Hantos Z, Morel DR, Pache JC, Biton C, Suki B, Habre W: Impact of microvascular circulation on peripheral lung stability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004, 287(4):L879-889.
- 112. Cabanes LR, Weber SN, Matran R, Regnard J, Richard MO, Degeorges ME, Lockhart A: Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med* 1989, 320(20):1317-1322.
- 113. Lockhart A, Dinh-Xuan AT, Regnard J, Cabanes L, Matran R: Effect of airway blood flow on airflow. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146(5 Pt 2):S19-23.
- 114. Rolla G, Bucca C, Caria E, Scappaticci E, Baldi S: Bronchial responsiveness in patients with mitral valve disease. *Eur Respir J* 1990, 3(2):127-131.
- 115. Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC: A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145(6):1251-1258.
- 116. Russell JA, Lai-Fook SJ: Reflex bronchoconstriction induced by capsaicin in the dog. *J Appl Physiol* 1979, 47(5):961-967.
- 117. Roberts AM, Bhattacharya J, Schultz HD, Coleridge HM, Coleridge JC: Stimulation of pulmonary vagal afferent C-fibers by lung edema in dogs. *Circ Res* 1986, 58(4):512-522.
- 118. Keith IM: The role of endogenous lung neuropeptides in regulation of the pulmonary circulation. *Physiol Res* 2000, 49(5):519-537.
- 119. Adamicza A, Petak F, Asztalos T, Hantos Z: Effects of endothelin-1 on airway and parenchymal mechanics in guinea-pigs. *Eur Respir J* 1999, 13(4):767-774.
- 120. Adamicza A, Petak F, Asztalos T, Tiszlavicz L, Boros M, Hantos Z: Endothelin-1induced airway and parenchymal mechanical responses in guinea-pigs: the roles of ETA and ETB receptors. *Eur Respir J* 2001, 17(5):975-981.
- 121. Habre W, Petak F, Ruchonnet-Metrailler I, Donati Y, Tolsa JF, Lele E, Albu G, Beghetti M, Barazzone-Argiroffo C: The role of endothelin-1 in hyperoxia-induced lung injury in mice. *Respir Res* 2006, 7:45.
- 122. Albu G, Petak F, Fontao F, Biton C, Pache JC, Habre W: Mechanisms of airway hyper-responsiveness after coronary ischemia. *Respir Physiol Neurobiol* 2008, 162(3):176-183.
- 123. Habre W, Albu G, Janosi TZ, Fontao F, von Ungern-Sternberg BS, Beghetti M, Petak F: Prevention of bronchial hyperreactivity in a rat model of precapillary pulmonary hypertension. *Respir Res* 2011, 12:58.
- 124. Petak F, Albu G, Lele E, Beghetti M, Habre W: Prevention of airway hyperresponsiveness induced by left ventricular dysfunction in rats. *Respir Res* 2012, 13:114.

- 125. von Ungern-Sternberg BS, Habre W, Regli A, Pache JC, Fontao F, Janosi TZ, Beghetti M, Petak F: Precapillary pulmonary hypertension leads to reversible bronchial hyperreactivity in rats. *Exp Lung Res* 2010, 36(3):129-139.
- 126. Czovek D, Novak Z, Somlai C, Asztalos T, Tiszlavicz L, Bozoki Z, Ajtai T, Utry N, Filep A, Bari F *et al*: Respiratory consequences of red sludge dust inhalation in rats. *Toxicol Lett* 2012, 209(2):113-120.
- 127. Habre W, Janosi TZ, Fontao F, Meyers C, Albu G, Pache JC, Petak F: Mechanisms for lung function impairment and airway hyperresponsiveness following chronic hypoxia in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010, 298(4):L607-614.
- 128. Novak Z, Petak F, Banfi A, Toth-Szuki V, Barati L, Kosa L, Bari F, Szekely E: An improved technique for repeated bronchoalveolar lavage and lung mechanics measurements in individual rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2006, 154(3):467-477.
- 129. Petak F, Hall GL, Sly PD: Repeated measurements of airway and parenchymal mechanics in rats by using low-frequency oscillations. *J Appl Physiol* 1998, 84(5):1680-1686.
- 130. Petak F, Wale JL, Sly PD: Effects of salbutamol and Ro-20-1724 on airway and parenchymal mechanics in rats. *J Appl Physiol* 1999, 87(4):1373-1380.
- 131. Hall GL, Petak F, McMenamin C, Sly PD: The route of antigen delivery determines the airway and lung tissue mechanical responses in allergic rats. *Clin Exp Allergy* 1999, 29(4):562-568.
- 132. Petak F, Banfi A, Toth-Szuki V, Barati L, Bari F, Szekely E, Novak Z: Airway responsiveness and bronchoalveolar lavage fluid profiling in individual rats: effects of different ovalbumin exposures. *Respir Physiol Neurobiol* 2010, 170(1):76-82.
- 133. Angelakos ET, Loew ER: Histamine toxicity in mice and rats following treatment with histaminase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1957, 119(3):444-451.
- 134. Lulich KM, Paterson JW: An in vitro study of various drugs on central and peripheral airways of the rat: a comparison with human airways. *Br J Pharmacol* 1980, 68(4):633-636.
- 135. Schutz N, Petak F, Barazzone-Argiroffo C, Fontao F, Habre W: Effects of volatile anaesthetic agents on enhanced airway tone in sensitized guinea pigs. *Br J Anaesth* 2004, 92(2):254-260.
- 136. Schutz N, Petak F, Barazzone-Argiroffo C, Sly PD, Habre W: Prevention of bronchoconstriction in sensitized guinea pigs: efficacy of common prophylactic drugs. *Respir Physiol Neurobiol* 2004, 141(2):167-178.
- 137. Bayat S, Strengell S, Porra L, Janosi TZ, Petak F, Suhonen H, Suortti P, Hantos Z, Sovijarvi AR, Habre W: Methacholine and ovalbumin challenges assessed by forced oscillations and synchrotron lung imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180(4):296-303.
- 138. Habre W, Babik B, Chalier M, Petak F: Role of endogenous histamine in altered lung mechanics in rabbits. *Anesthesiology* 2002, 96(2):409-415.
- 139. Habre W, Scalfaro P, Schutz N, Stucki P, Petak F: Measuring end-expiratory lung volume and pulmonary mechanics to detect early lung function impairment in rabbits. *Respir Physiol Neurobiol* 2006, 152(1):72-82.

- 140. Petak F, Hantos Z, Adamicza A, Gality H, Habre W: Development of bronchoconstriction after administration of muscle relaxants in rabbits with normal or hyperreactive airways. *Anesth Analg* 2006, 103(1):103-109, table of contents.
- 141. Albu G, Habre W, Fontao F, Morel DR, Petak F: The contribution of the pulmonary microvascular pressure in the maintenance of an open lung during mechanical ventilation. *Respir Physiol Neurobiol* 2007, 157(2-3):262-269.
- 142. Petak F, Albu G, Lele E, Hantos Z, Morel DR, Fontao F, Habre W: Lung mechanical and vascular changes during positive- and negative-pressure lung inflations: importance of reference pressures in the pulmonary vasculature. *J Appl Physiol* 2009, 106(3):935-942.
- 143. Petak F, Janosi TZ, Myers C, Fontao F, Habre W: Impact of elevated pulmonary blood flow and capillary pressure on lung responsiveness. *J Appl Physiol* 2009, 107(3):780-786.
- 144. Lele E, Petak F, Fontao F, Morel DR, Habre W: Protective effects of volatile agents against acetylcholine-induced bronchoconstriction in isolated perfused rat lungs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006, 50(9):1145-1151.
- 145. Petak F, Habre W, Donati YR, Hantos Z, Barazzone-Argiroffo C: Hyperoxia-induced changes in mouse lung mechanics: forced oscillations vs. barometric plethysmography. *J Appl Physiol* 2001, 90(6):2221-2230.
- 146. Petak F, Czovek D, Novak Z: Spirometry and forced oscillations in the detection of airway hyperreactivity in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2012, 47(10):956-965.
- 147. Gaar KA, Jr., Taylor AE, Owens LJ, Guyton AC: Pulmonary capillary pressure and filtration coefficient in the isolated perfused lung. *Am J Physiol* 1967, 213(4):910-914.
- 148. Bates JH, Daroczy B, Hantos Z: A comparison of interrupter and forced oscillation measurements of respiratory resistance in the dog. *J Appl Physiol* 1992, 72(1):46-52.
- 149. Kaczka DW, Smallwood JL: Constant-phase descriptions of canine lung, chest wall, and total respiratory system viscoelasticity: effects of distending pressure. *Respir Physiol Neurobiol* 2012, 183(2):75-84.
- 150. Kaczka DW, Brown RH, Mitzner W: Assessment of heterogeneous airway constriction in dogs: a structure-function analysis. *J Appl Physiol* 2009, 106(2):520-530.
- 151. Hantos Z, Collins RA, Turner DJ, Janosi TZ, Sly PD: Tracking of airway and tissue mechanics during TLC maneuvers in mice. *J Appl Physiol* 2003, 95(4):1695-1705.
- 152. Franken H, Clement J, Cauberghs M, Van de Woestijne KP: Oscillating flow of a viscous compressible fluid through a rigid tube: a theoretical model. *IEEE Trans Biomed Eng* 1981, 28(5):416-420.
- 153. Van de Woestijne KP, Franken H, Cauberghs M, Landser FJ, Clement J: A modification of the forced oscillation technique. In: *Advances in Physiological Sciences Respiration, Proceedings of the 28th International Congress of physiological Sciences.* Edited by Hutás I, Debreczeni LA. Oxford, UK: Pergamon; 1981: 655-660.
- 154. Babik B, Petak F, Asztalos T, Deak ZI, Bogats G, Hantos Z: Components of respiratory resistance monitored in mechanically ventilated patients. *Eur Respir J* 2002, 20:1538-1544.

- 155. Janosi TZ, Adamicza A, Zosky GR, Asztalos T, Sly PD, Hantos Z: Plethysmographic estimation of thoracic gas volume in apneic mice. *J Appl Physiol* 2006, 101(2):454-459.
- 156. Schibler A, Henning R: Measurement of functional residual capacity in rabbits and children using an ultrasonic flow meter. *Pediatr Res* 2001, 49(4):581-588.
- 157. Pillow JJ, Ljungberg H, Hulskamp G, Stocks J: Functional residual capacity measurements in healthy infants: ultrasonic flow meter versus a mass spectrometer. *Eur Respir J* 2004, 23(5):763-768.
- 158. Scalfaro P, Cotting J, Sly PD: In vitro assessment of an ultrasonic flowmeter for use in ventilated infants. *Eur Respir J* 2000, 15(3):566-569.
- 159. Habre W, Asztalos T, Sly PD, Petak F: Viscosity and density of common anaesthetic gases: implications for flow measurements. *Br J Anaesth* 2001, 87(4):602-607.
- 160. Habre W, Petak F, Sly PD, Hantos Z, Morel DR: Protective effects of volatile agents against methacholine-induced bronchoconstriction in rats. *Anesthesiology* 2001, 94(2):348-353.
- 161. Bayat S, Porra L, Albu G, Suhonen H, Strengell S, Suortti P, Sovijarvi A, Petak F, Habre W: Effect of positive end-expiratory pressure on regional ventilation distribution during mechanical ventilation after surfactant depletion. *Anesthesiology* 2013, 119(1):89-100.
- 162. Bánfi A, Tiszlavicz L, Székely E, Peták F, Tóth-Szüki V, Baráti L, Bari F, Novák Z: Development of bronchus-associated lymphoid tissue hyperplasia following lipopolisaccharide-induced lung inflammation in rats. *Exp Lung Res* 2009, 35:186-197.
- 163. Popa V, Douglas JS, Bouhuys A: Airway responses to histamine, acetylcholine, and propranolol in anaphylactic hypersensitivity in guinea pigs. *J Allergy Clin Immunol* 1973, 51(6):344-356.
- 164. Elwood W, Lotvall JO, Barnes PJ, Chung KF: Characterization of allergen-induced bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in actively sensitized brown-Norway rats. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88(6):951-960.
- 165. Church MK: Response of rat lung to humoral mediators of anaphylaxis and its modification by drugs and sensitization. *Br J Pharmacol* 1975, 55(3):423-430.
- 166. Eidelman DH, Bellofiore S, Martin JG: Late airway responses to antigen challenge in sensitized inbred rats. *Am Rev Respir Dis* 1988, 137(5):1033-1037.
- 167. Gundel RH, Gerritsen ME, Gleich GJ, Wegner CD: Repeated antigen inhalation results in a prolonged airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness in primates. *J Appl Physiol* 1990, 68(2):779-786.
- 168. Chung KF, Becker AB, Lazarus SC, Frick OL, Nadel JA, Gold WM: Antigen-induced airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in allergic dogs. *J Appl Physiol* 1985, 58(4):1347-1353.
- 169. Kamachi A, Nasuhara Y, Nishimura M, Takahashi T, Homma Y, Ohtsuka Y, Munakata M: Dissociation between airway responsiveness to methacholine and responsiveness to antigen. *Eur Respir J* 2002, 19(1):76-83.
- 170. Bellofiore S, Martin JG: Antigen challenge of sensitized rats increases airway responsiveness to methacholine. *J Appl Physiol* 1988, 65(4):1642-1646.
- 171. Lin CC, Liaw SF, Wu KM, Lin CH: Effect of erythromycin on bronchial hyperreactivity and inflammation in ovalbumin-sensitized brown Norway rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2008, 161(3):267-272.
- 172. Porra L, Peták F, Strengell S, Neitola K, Janosi TZ, Suhonen H, Suortti P, Sovijarvi AR, Habre W, Bayat S: Acute cigarette smoke inhalation blunts lung responsiveness to methacholine and allergen in rabbit: differentiation of central and peripheral effects. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010, 299(2):L242-L251.
- 173. Fredberg JJ, Stamenovic D: On the imperfect elasticity of lung tissue. *J Appl Physiol* 1989, 67(6):2408-2419.
- 174. White JP, Mills J, Eiser NM: Comparison of the effects of histamine H1- and H2receptor agonists on large and small airways in normal and asthmatic subjects. *Br J Dis Chest* 1987, 81(2):155-169.
- 175. Barnes PJ: Muscarinic receptors in airways: recent developments. J Appl Physiol 1990, 68(5):1777-1785.
- 176. Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA: Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle. Marked differences between large and small airways. *Am Rev Respir Dis* 1983, 127(6):758-762.
- 177. Bradley SL, Russell JA: Distribution of histamine receptors in isolated canine airways. *J Appl Physiol* 1983, 54(3):693-700.
- 178. Kemp SF, Lockey RF: Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110(3):341-348.
- 179. Lele EE, Hantos Z, Bitay M, Szivos B, Bogats G, Petak F, Babik B: Bronchoconstriction during alveolar hypocapnia and systemic hypercapnia in dogs with a cardiopulmonary bypass. *Resp Physiol Neurobiol* 2011, 175(1):140-145.
- 180. Shah MV, Hirshman CA: Mode of action of halothane on histamine-induced airway constriction in dogs with reactive airways. *Anesthesiology* 1986, 65(2):170-174.
- 181. Warner DO, Vettermann J, Brichant JF, Rehder K: Direct and neurally mediated effects of halothane on pulmonary resistance in vivo. *Anesthesiology* 1990, 72(6):1057-1063.
- 182. Chen X, Yamakage M, Namiki A: Inhibitory effects of volatile anesthetics on K+ and Cl- channel currents in porcine tracheal and bronchial smooth muscle. *Anesthesiology* 2002, 96(2):458-466.
- 183. Yamakage M, Chen X, Kimura A, Iwasaki S, Namiki A: The repolarizing effects of volatile anesthetics on porcine tracheal and bronchial smooth muscle cells. *Anesth Analg* 2002, 94(1):84-88, table of contents.
- 184. Satoh J, Yamakage M: Desflurane induces airway contraction mainly by activating transient receptor potential A1 of sensory C-fibers. *J Anesth* 2009, 23(4):620-623.
- 185. Satoh JI, Yamakage M, Kobayashi T, Tohse N, Watanabe H, Namiki A: Desflurane but not sevoflurane can increase lung resistance via tachykinin pathways. *Br J Anaesth* 2009, 102(5):704-713.

- 186. McKay RE, Bostrom A, Balea MC, McKay WR: Airway responses during desflurane versus sevoflurane administration via a laryngeal mask airway in smokers. *Anesth Analg* 2006, 103(5):1147-1154.
- 187. Laxenaire MC, Mertes PM: Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001, 87(4):549-558.
- 188. Guldager H, Sondergaard I: Histamine release from basophil leukocytes in asthma patients after in vitro provocation with various neuromuscular blocking drugs and intravenous anaesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987, 31(8):728-729.
- 189. Stellato C, de Paulis A, Cirillo R, Mastronardi P, Mazzarella B, Marone G: Heterogeneity of human mast cells and basophils in response to muscle relaxants. *Anesthesiology* 1991, 74(6):1078-1086.
- 190. Ertama PM: Histamine liberation in surgical patients following administration of neuromuscular blocking drugs. *Ann Clin Res* 1982, 14(1):15-26.
- 191. Smith NL: Histamine release by suxamethonium. Anaesthesia 1957, 12(3):293-298.
- 192. Hou VY, Hirshman CA, Emala CW: Neuromuscular relaxants as antagonists for M2 and M3 muscarinic receptors. *Anesthesiology* 1998, 88(3):744-750.
- 193. Bishop MJ, O'Donnell JT, Salemi JR: Mivacurium and bronchospasm. *Anesth Analg* 2003, 97(2):484-485, table of contents.
- 194. Moss J: Muscle relaxants and histamine release. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1995, 106:7-12.
- 195. Vettermann J, Beck KC, Lindahl SG, Brichant JF, Rehder K: Actions of enflurane, isoflurane, vecuronium, atracurium, and pancuronium on pulmonary resistance in dogs. *Anesthesiology* 1988, 69(5):688-695.
- 196. Fisher AB, Hyde RW, Puy RJ, Clark JM, Lambertsen CJ: Effect of oxygen at 2 atmospheres on the pulmonary mechanics of normal man. *J Appl Physiol* 1968, 24(4):529-536.
- 197. Martins MA, Zin WA, Younes RN, Negri EM, Sakae RS, Lin CA, Hoelz C, Auler Junior JO, Saldiva PH: Respiratory system mechanics in guinea pigs after acute hemorrhage: role of adrenergic stimulation. *Crit Care Med* 1990, 18(5):515-519.
- 198. Arkovitz MS, Garcia VF, Szabo C, McConnell K, Bove K, Wispe JR: Decreased pulmonary compliance is an early indicator of pulmonary oxygen injury. *J Surg Res* 1997, 67(2):193-198.
- 199. Tibboel J, Joza S, Reiss I, Jongste JC, Post M: Amelioration of hyperoxia-induced lung injury using a sphingolipid-based intervention. *Eur Respir J* 2012.
- 200. Takeda K, Okamoto M, de Langhe S, Dill E, Armstrong M, Reisdorf N, Irwin D, Koster M, Wilder J, Stenmark KR *et al*: Peroxisome proliferator-activated receptor-g agonist treatment increases septation and angiogenesis and decreases airway hyperresponsiveness in a model of experimental neonatal chronic lung disease. *Anat Rec (Hoboken)* 2009, 292(7):1045-1061.
- 201. Adamson IY, Young L, Bowden DH: Relationship of alveolar epithelial injury and repair to the induction of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1988, 130(2):377-383.

- 202. Higgins RD, Hendricks-Munoz KD, Caines VV, Gerrets RP, Rifkin DB: Hyperoxia stimulates endothelin-1 secretion from endothelial cells; modulation by captopril and nifedipine. *Curr Eye Res* 1998, 17(5):487-493.
- 203. Barer GR, Herget J, Sloan PJ, Suggett AJ: The effect of acute and chronic hypoxia on thoracic gas volume in anaesthetized rats. *J Physiol* 1978, 277:177-192.
- 204. Sekhon HS, Wright JL, Thurlbeck WM: Pulmonary function alterations after 3 wk of exposure to hypobaria and/or hypoxia in growing rats. *J Appl Physiol* 1995, 78(5):1787-1792.
- 205. Vizek M, Bonora M: Ventilation, EELV and diaphragmatic activity in rats during chronic normobaric hypoxia. *Respir Physiol* 2001, 128(2):147-159.
- 206. Inscore SC, Stenmark KR, Orton C, Irvin CG: Neonatal calves develop airflow limitation due to chronic hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 1991, 70(1):384-390.
- 207. Li XY, Gilmour PS, Donaldson K, MacNee W: Free radical activity and proinflammatory effects of particulate air pollution (PM10) in vivo and in vitro. *Thorax* 1996, 51(12):1216-1222.
- 208. Lambert AL, Mangum JB, DeLorme MP, Everitt JI: Ultrafine carbon black particles enhance respiratory syncytial virus-induced airway reactivity, pulmonary inflammation, and chemokine expression. *Toxicol Sci* 2003, 72(2):339-346.
- 209. Oberdorster G: Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health* 2001, 74(1):1-8.
- 210. Harkema JR, Keeler G, Wagner J, Morishita M, Timm E, Hotchkiss J, Marsik F, Dvonch T, Kaminski N, Barr E: Effects of concentrated ambient particles on normal and hypersecretory airways in rats. *Res Rep Health Eff Inst* 2004(120):1-68; discussion 69-79.
- 211. Dong CC, Yin XJ, Ma JY, Millecchia L, Wu ZX, Barger MW, Roberts JR, Antonini JM, Dey RD, Ma JK: Effect of diesel exhaust particles on allergic reactions and airway responsiveness in ovalbumin-sensitized brown Norway rats. *Toxicol Sci* 2005, 88(1):202-212.
- 212. Gavett SH, Haykal-Coates N, Highfill JW, Ledbetter AD, Chen LC, Cohen MD, Harkema JR, Wagner JG, Costa DL: World Trade Center fine particulate matter causes respiratory tract hyperresponsiveness in mice. *Environ Health Perspect* 2003, 111(7):981-991.
- 213. Stevens T, Cho SH, Linak WP, Gilmour MI: Differential potentiation of allergic lung disease in mice exposed to chemically distinct diesel samples. *Toxicol Sci* 2009, 107(2):522-534.
- 214. Whittenberger JL, Mc GM, Berglund E, Borst HG: Influence of state of inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1960, 15:878-882.
- 215. Burton AC, Patel DJ: Effect on pulmonary vascular resistance of inflation of the rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1958, 12(2):239-246.
- 216. Hakim TS, Michel RP, Chang HK: Effect of lung inflation on pulmonary vascular resistance by arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol* 1982, 53(5):1110-1115.

- 217. Roos A, Thomas LJ, Jr., Nagel EL, Prommas DC: Pulmonary vascular resistance as determined by lung inflation and vascular pressures. *J Appl Physiol* 1961, 16:77-84.
- 218. Creamer KM, McCloud LL, Fisher LE, Ehrhart IC: Ventilation above closing volume reduces pulmonary vascular resistance hysteresis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158(4):1114-1119.
- 219. Dawson CA, Grimm DJ, Linehan JH: Effects of lung inflation on longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1977, 43(6):1089-1092.
- 220. Thomas LJ, Jr., Griffo ZJ, Roos A: Effect of negative-pressure inflation of the lung on pulmonary vascular resistance. *J Appl Physiol* 1961, 16:451-456.
- 221. West JB: Respiratory Physiology. The Essentials.: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- 222. Jasmin JF, Calderone A, Leung TK, Villeneuve L, Dupuis J: Lung structural remodeling and pulmonary hypertension after myocardial infarction: complete reversal with irbesartan. *Cardiovasc Res* 2003, 58(3):621-631.
- 223. Kompa AR, Summers RJ: Lidocaine and surgical modification reduces mortality in a rat model of cardiac failure induced by coronary artery ligation. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000, 43(3):199-203.
- 224. Sasaki F, Ishizaki T, Mifune J, Fujimura M, Nishioka S, Miyabo S: Bronchial hyperresponsiveness in patients with chronic congestive heart failure. *Chest* 1990, 97(3):534-538.
- 225. Pison C, Malo JL, Rouleau JL, Chalaoui J, Ghezzo H, Malo J: Bronchial hyperresponsiveness to inhaled methacholine in subjects with chronic left heart failure at a time of exacerbation and after increasing diuretic therapy. *Chest* 1989, 96(2):230-235.
- 226. Eichacker PQ, Seidelman MJ, Rothstein MS, Lejemtel T: Methacholine bronchial reactivity testing in patients with chronic congestive heart failure. *Chest* 1988, 93(2):336-338.
- 227. Baouz S, Giron-Michel J, Azzarone B, Giuliani M, Cagnoni F, Olsson S, Testi R, Gabbiani G, Canonica GW: Lung myofibroblasts as targets of salmeterol and fluticasone propionate: inhibition of alpha-SMA and NF-kappaB. *Int Immunol* 2005, 17(11):1473-1481.
- 228. Kapanci Y, Burgan S, Pietra GG, Conne B, Gabbiani G: Modulation of actin isoform expression in alveolar myofibroblasts (contractile interstitial cells) during pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1990, 136(4):881-889.
- 229. Triggle DJ: Calcium, the control of smooth muscle function and bronchial hyperreactivity. *Allergy* 1983, 38(1):1-9.
- 230. Dube P, Weber KT: Congestive heart failure: pathophysiologic consequences of neurohormonal activation and the potential for recovery: part I. *Am J Med Sci* 2011, 342(5):348-351.
- 231. Dube P, Weber KT: Congestive heart failure: pathophysiologic consequences of neurohormonal activation and the potential for recovery: part II. *Am J Med Sci* 2011, 342(6):503-506.

- 232. Rubini A, Redaelli M, Parmagnani A: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition by captopril on respiratory mechanics in healthy rats. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2012.
- 233. Watanabe K, Myou S, Fujimura M, Tachibana H, Kita T, Nakao S: Importance of the angiotensin type 1 receptor in angiotensin II-induced bronchoconstriction and bronchial hyperresponsiveness in the guinea pig. *Exp Lung Res* 2004, 30(3):207-221.
- 234. Kaufman J, Schmitt S, Barnard J, Busse W: Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with bronchial responsiveness and asthma. *Chest* 1992, 101(4):922-925.
- 235. Matsubara S, Kikkawa H, Kaminuma O, Ikezawa K: Angiotensin-converting enzyme inhibitors can potentiate ozone-induced airway hyperresponsiveness. *Eur J Pharmacol* 1997, 337(2-3):259-265.
- 236. Bucknall CE, Neilly JB, Carter R, Stevenson RD, Semple PF: Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988, 296(6615):86-88.
- 237. Wang S, Xiang YY, Ellis R, Wattie J, Feng M, Inman MD, Lu WY: Effects of furosemide on allergic asthmatic responses in mice. *Clin Exp Allergy* 2011, 41(10):1456-1467.
- 238. Crimi N, Prosperini G, Ciamarra I, Mastruzzo C, Magri S, Polosa R: Changes in neurokinin A (NKA) airway responsiveness with inhaled frusemide in asthma. *Thorax* 1997, 52(9):775-779.
- 239. Garcia R, Diebold S: Simple, rapid, and effective method of producing aortocaval shunts in the rat. *Cardiovasc Res* 1990, 24(5):430-432.
- 240. Lam CF, Peterson TE, Croatt AJ, Nath KA, Katusic ZS: Functional adaptation and remodeling of pulmonary artery in flow-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005, 289(6):H2334-2341.
- 241. Ocampo C, Ingram P, Ilbawi M, Arcilla R, Gupta M: Revisiting the surgical creation of volume load by aorto-caval shunt in rats. *Mol Cell Biochem* 2003, 251(1-2):139-143.
- 242. Tsubata S, Ichida F, Miyazaki A, Hashimoto I, Hamamichi Y, Takayanagi M, Murakami G, Okada T: Bronchial hyper-responsiveness to inhaled histamine in children with congenital heart disease. *Acta Paediatr Jpn* 1995, 37(3):336-340.
- 243. Janosi T, Petak F, Fontao F, Morel DR, Beghetti M, Habre W: Differential roles of endothelin-1 ETA and ETB receptors and vasoactive intestinal polypeptide in regulation of the airways and the pulmonary vasculature in isolated rat lung. *Exp Physiol* 2008, 93(11):1210-1219.
- 244. Larsen GL, Loader J, Fratelli C, Kang JK, Dakhama A, Colasurdo GN: Modulation of airway responses by prostaglandins in young and fully grown rabbits. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007, 293(1):L239-244.
- 245. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G: Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004, 84(3):731-765.
- 246. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S: Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998, 338(5):273-277.

- 247. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ: Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993, 328(24):1732-1739.
- 248. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xaun AT, Takao M, Cremona G, Akamine S: Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 1998, 79(2):175-179.
- 249. Gomberg-Maitland M, Olschewski H: Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008, 31(4):891-901.
- 250. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F: Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2006, 5(8):689-702.
- 251. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A *et al*: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005, 353(20):2148-2157.
- 252. Brown RH, Zerhouni EA, Hirshman CA: Reversal of bronchoconstriction by inhaled nitric oxide. Histamine versus methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150(1):233-237.
- 253. Hogman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G: Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J* 1993, 6(2):177-180.
- 254. MacLean MR, McCulloch KM, Baird M: Endothelin ETA- and ETB-receptormediated vasoconstriction in rat pulmonary arteries and arterioles. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994, 23(5):838-845.
- 255. Leuchte HH, Meis T, El-Nounou M, Michalek J, Behr J: Inhalation of endothelin receptor blockers in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008, 294(4):L772-777.
- 256. Anaid S, Petkov V, Baykuscheva-Gentscheva T, Hoeger H, Painsipp E, Holzer P, Mosgoeller W: Involvement of endothelial NO in the dilator effect of VIP on rat isolated pulmonary artery. *Regul Pept* 2007, 139(1-3):102-108.
- 257. Iwabuchi S, Ono S, Tanita T, Koike K, Fujimura S: Vasoactive intestinal peptide causes nitric oxide-dependent pulmonary vasodilation in isolated rat lung. *Respiration* 1997, 64(1):54-58.
- 258. Crimi N, Palermo F, Oliveri R, Palermo B, Vancheri C, Polosa R, Mistretta A: Effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) on propranolol-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82(4):617-621.
- 259. Lee TJ: Nitric oxide and the cerebral vascular function. *J Biomed Sci* 2000, 7(1):16-26.
- 260. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K, Funk GC, Hamilton G, Novotny C, Burian B *et al*: Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003, 111(9):1339-1346.

- 261. Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA, Bevec D, Bacher G, Neurohr C, Behr J: Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008, 32(5):1289-1294.
- 262. Barnes PJ, Dixon CM: The effect of inhaled vasoactive intestinal peptide on bronchial reactivity to histamine in humans. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130(2):162-166.
- 263. Aguirre JI, Morrell NW, Long L, Clift P, Upton PD, Polak JM, Wilkins MR: Vascular remodeling and ET-1 expression in rat strains with different responses to chronic hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000, 278(5):L981-987.
- 264. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG: Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006, 99(7):675-691.
- 265. Sly PD, Brown KA, Bates JH, Macklem PT, Milic-Emili J, Martin JG: Effect of lung volume on interrupter resistance in cats challenged with methacholine. *J Appl Physiol* 1988, 64(1):360-366.
- 266. Allegra L, Cogo A, Legnani D, Diano PL, Fasano V, Negretto GG: High altitude exposure reduces bronchial responsiveness to hypo-osmolar aerosol in lowland asthmatics. *Eur Respir J* 1995, 8(11):1842-1846.
- 267. Kilburn KH: Particles causing lung disease. *Environ Health Perspect* 1984, 55:97-109.
- 268. Wang T, Moreno-Vinasco L, Huang Y, Lang GD, Linares JD, Goonewardena SN, Grabavoy A, Samet JM, Geyh AS, Breysse PN *et al*: Murine lung responses to ambient particulate matter: genomic analysis and influence on airway hyperresponsiveness. *Environ Health Perspect* 2008, 116(11):1500-1508.
- 269. Nel AE, Diaz-Sanchez D, Li N: The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Curr Opin Pulm Med* 2001, 7(1):20-26.
- 270. Maatta J, Lehto M, Leino M, Tillander S, Haapakoski R, Majuri ML, Wolff H, Rautio S, Welling I, Husgafvel-Pursiainen K *et al*: Mechanisms of particle-induced pulmonary inflammation in a mouse model: exposure to wood dust. *Toxicol Sci* 2006, 93(1):96-104.
- 271. Oberdorster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm SC, Finkelstein J: Role of the alveolar macrophage in lung injury: studies with ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 1992, 97:193-199.
- 272. Mantecca P, Farina F, Moschini E, Gallinotti D, Gualtieri M, Rohr A, Sancini G, Palestini P, Camatini M: Comparative acute lung inflammation induced by atmospheric PM and size-fractionated tire particles. *Toxicol Lett* 2010, 198(2):244-254.
- 273. Andersen ZJ, Loft S, Ketzel M, Stage M, Scheike T, Hermansen MN, Bisgaard H: Ambient air pollution triggers wheezing symptoms in infants. *Thorax* 2008, 63(8):710-716.
- 274. Girod CE, King TE, Jr.: COPD: a dust-induced disease? *Chest* 2005, 128(4):3055-3064.

- 275. Oostveen E, Dom S, Desager K, Hagendorens M, De Backer W, Weyler J: Lung function and bronchodilator response in 4-year-old children with different wheezing phenotypes. *Eur Respir J* 2010, 35(4):865-872.
- 276. Mazurek HK, Marchal F, Derelle J, Hatahet R, Moneret-Vautrin D, Monin P: Specificity and sensitivity of respiratory impedance in assessing reversibility of airway obstruction in children. *Chest* 1995, 107(4):996-1002.
- 277. Thamrin C, Gangell CL, Udomittipong K, Kusel MM, Patterson H, Fukushima T, Schultz A, Hall GL, Stick SM, Sly PD: Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations. *Thorax* 2007, 62(9):814-819.
- 278. Wilson NM, Bridge P, Silverman M: Bronchial responsiveness and symptoms in 5-6 year old children: a comparison of a direct and indirect challenge. *Thorax* 1995, 50(4):339-345.
- 279. Klug B, Bisgaard H: Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996, 21(5):290-300.
- 280. Hall GL, Gangell C, Fukushima T, Horak F, Jr., Patterson H, Stick SM, Sly PD, Franklin PJ: Application of a shortened inhaled adenosine-5'-monophosphate challenge in young children using the forced oscillation technique. *Chest* 2009, 136(1):184-189.
- 281. Wilson NM, Bridge P, Phagoo SB, Silverman M: The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared. *Eur Respir J* 1995, 8(3):364-370.
- 282. Duiverman EJ, Neijens HJ, Van der Snee-van Smaalen M, Kerrebijn KF: Comparison of forced oscillometry and forced expirations for measuring dose-related responses to inhaled methacholine in asthmatic children. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986, 22(5):433-436.
- 283. Bisgaard H, Klug B: Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir* J 1995, 8(12):2067-2075.
- 284. Lebecque P, Spier S, Lapierre JG, Lamarre A, Zinman R, Coates AL: Histamine challenge test in children using forced oscillation to measure total respiratory resistance. *Chest* 1987, 92(2):313-318.
- 285. Nielsen KG, Bisgaard H: Lung function response to cold air challenge in asthmatic and healthy children of 2-5 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161(6):1805-1809.

# 10. KÖZLEMÉNYJEGYZÉK

Az itt felsorolt közlemények a Magyar Tudományos Művek Tárából (<u>https://www.mtmt.hu/</u>) letöltve, változtatás nélkül jelennek meg.

#### 10.1 Az értekezés alapját képző közlemények

- Petak F, Hall G L, Sly P D. Repeated measurements of airway and parenchymal mechanics in rats by using low-frequency oscillations. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 84: 1680-1686. (1998) *IF: 2.122*
- Hall G L, Petak F, Mcmenamin C, Sly P D. The route of antigen delivery determines the airway and lung tissue mechanical responses in allergic rats. CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY 29: 562-568. (1999) *IF: 2.702*
- Petak F, Wale J L, Sly P D. Effects of salbutamol and Ro-20-1724 on airway and parenchymal mechanics in rats. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 87: 1373-1380. (1999)

IF: 2.081

 Habre W, Petak F, Sly P D, Hantos Z, Morel D R. Protective effects of volatile agents against methacholine-induced bronchoconstriction in rats. ANESTHESIOLOGY 94: 348-353. (2001)

IF: 3.381

 Habre W, Asztalos T, Sly P D, Petak F. Viscosity and density of common anaesthetic gases: implications for flow measurements. BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA 87: 602-607. (2001)

IF: 2.205

- Petak F, Habre W, Donati Y R, Hantos Z, Barazzone Argiroffo C. Hyperoxia-induced changes in mouse lung mechanics: forced oscillations vs. barometric plethysmography. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 90: 2221-2230. (2001) *IF: 2.581*
- Habre W, Babik B, Chalier M, Petak F. Role of endogenous histamine in altered lung mechanics in rabbits. ANESTHESIOLOGY 96: 409-415. (2002) *IF: 3.470*

- Petak F, Habre W, Hantos Z, Sly P D, Morel D R. Effects of pulmonary vascular pressures and flow on airway and parenchymal mechanics in isolated rat lungs. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 92: 169-178. (2002) *IF: 2.720*
- Habre W, Schutz N, Pellegrini M, Beghetti M, Sly P D, Hantos Z, Petak F. Preoperative pulmonary hemodynamics determines changes in airway and tissue mechanics following surgical repair of congenital heart diseases. PEDIATRIC PULMONOLOGY 38: 470-476. (2004)

IF: 1.662

 Petak F, Babik B, Hantos Z, Morel D R, Pache J C, Biton C, Suki B, Habre W. Impact of microvascular circulation on peripheral lung stability. AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LUNG CELLULAR AND MOLECULAR PHYSIOLOGY 287: L879-L889. (2004)

IF: 4.051

- Schutz N, Petak F, Barazzone Argiroffo C, Fontao F, Habre W. Effects of volatile anaesthetic agents on enhanced airway tone in sensitized guinea pigs. BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA 92: 254-260. (2004) *IF: 2.469*
- Habre W, Scalfaro P, Schutz N, Stucki P, Petak F. Measuring end-expiratory lung volume and pulmonary mechanics to detect early lung function impairment in rabbits. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 152:(1) 72-82. (2006) *IF: 2.049*
- Habre W, Peták F, Ruchonnet-Metrailler I, Donati Y, Tolsa J-F, Lele E, Albu G, Beghetti M, Barazzone-Argiroffo C. The role of endothelin-1 in hyperoxia-induced lung injury in mice. RESPIRATORY RESEARCH 7: p. Art. No. 45. (2006) *IF: 2.335*
- Lele E, Peták F, Fontao F, Morel DR, Habre W. Protective effects of volatile agents against acetylcholine-induced bronchoconstriction in isolated perfused rat lungs. ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA 50: 1145-1151. (2006) *IF: 1.863*

- 15. Novak Z, Petak F, Banfi A, Toth Szuki V, Barati L, Kosa L, Bari F, Szekely E. An improved technique for repeated bronchoalveolar lavage and lung mechanics measurements in individual rats. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 154:(3) 467-477. (2006) *IF: 2.049*
- Peták F, Hantos Z, Adamicza Á, Gality H, Habre W. Development of bronchoconstriction following administration of muscle relaxants in rabbits with normal or hyperreactive airways. ANESTHESIA AND ANALGESIA 103:(1) 103-109. (2006) *IF: 2.131*
- Albu G, Habre W, Fontao F, Morel DR, Peták F. The contribution of the pulmonary microvascular pressure in the maintenance of an open lung during mechanical ventilation. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 157: 262-269. (2007) *IF: 2.202*
- von Ungern-Sternberg BS, Peták F, Saudan S, Pellegrini M, Erb TO, Habre W. Effect of cardiopulmonary bypass and aortic clamping on functional residual capacity and ventilation distribution in children. JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY 134: 1193-1198. (2007) *IF: 3.354*
- Albu G, Peták F, Fontao F, Biton C, Pache JC, Habre W. Mechanisms of airway hyperresponsiveness after coronary ischemia. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 162: 176-183. (2008) *IF: 2.035*
- Habre W, Adamicza Á, Lele E, Novák T, Sly PD, Peták F. Involvement of histaminic and muscarinic receptors in the bronchoconstriction induced by myorelaxant administration in sensitized rabbits. ANESTHESIA AND ANALGESIA 107: 1899-1906. (2008)

IF: 2.590

von Ungern-Sternberg BS, Saudan S, Peták F, Hantos Z, Habre W. Desflurane but not sevoflurane impairs airway and respiratory tissue mechanics in children with susceptible airways. ANESTHESIOLOGY 108: 216-224. (2008)
 *IF: 5.124*

- 22. Bayat S, Strengell S, Porra L, Janosi TZ, Peták F, Suhonen H, Suortti P, Hantos Z, Sovijärvi AR, Habre W. Methacholine and Ovalbumin Challenges Assessed by Forced Oscillations and Synchrotron Lung Imaging. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 180:(4) 296-303. (2009) *IF: 10.689*
- 23. Petak F, Janosi TZ, Myers C, Fontao F, Habre W. Impact of elevated pulmonary blood flow and capillary pressure on lung responsiveness. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 107(3): 780-786. (2009) *IF: 3.732*
- 24. Peták F, Albu G, Lele E, Hantos Z, Morel DR, Fontao F, Habre W. Lung mechanical and vascular changes during positive- and negative-pressure lung inflations: importance of reference pressures in the pulmonary vasculature. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 106: 935-942. (2009)

IF: 3.732

- 25. Habre W, Janosi TZ, Fontao F, Myers C, Albu G, Pache JC, Petak F. Mechanisms for lung function impairment and airway hyperresponsiveness following chronic hypoxia in rats. AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LUNG CELLULAR AND MOLECULAR PHYSIOLOGY 298:(4) L607-L614. (2010) *IF: 4.137*
- 26. Petak F, Banfi A, Toth-Szuki V, Barati L, Bari F, Szekely E, Novak Z. Airway responsiveness and bronchoalveolar lavage fluid profiling in individual rats: Effects of different ovalbumin exposures. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 170:(1) 76-82. (2010) *IF: 2.382*
- 27. von Ungern-Sternberg BS, Habre W, Regli A, Pache JC, Fontao F, Jánosi TZ, Beghetti M, Peták F. Precapillary pulmonary hypertension leads to reversible bronchial hyperreactivity in rats. EXPERIMENTAL LUNG RESEARCH 36:(3) 129-139. (2010) *IF: 1.069*
- Czovek D, Novak Z, Petak F. The forced oscillation technique as a novel approach to detect airway hyperreactivity in children ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 97(4): 432-433. (2010)

- 29. Habre W, Albu G, Janosi TZ, Fontao F, von Ungern-Sternberg BS, Beghetti M, Petak F. Prevention of bronchial hyperreactivity in a rat model of precapillary pulmonary hypertension. RESPIRATORY RESEARCH 12: Paper 58. (2011) *IF: 3.360*
- Czovek D, Novak Z, Somlai C, Asztalos T, Tiszlavicz L, Bozoki Z, Ajtai T, Utry N, Filep A, Bari F, Petak F. Respiratory consequences of red sludge dust inhalation in rats. TOXICOLOGY LETTERS 209:(2) 113-120. (2012) *IF: 3.230*
- 31. Petak F, Albu G, Lele E, Beghetti M, Habre W. Prevention of airway hyperresponsiveness induced by left ventricular dysfunction in rats. RESPIRATORY RESEARCH 13: 114. (2012) *IF: 3.360*
- Petak F, Czovek D, Novak Z. Spirometry and forced oscillations in the detection of airway hyperreactivity in asthmatic children. PEDIATRIC PULMONOLOGY 47(10): 956-965. (2012)

IF: 2.533

33. Habre W, Petak F. Anaesthesia management of patients with airway susceptibilities: what have we learnt from animal models? EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY 30:(9) 519-528. (2013) *IF: 2.792* 

#### 10.2 A Ph.D. FOKOZAT MEGSZERZÉSÉT KÖVETŐ EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

- Adamicza A, Petak F, Asztalos T, Hantos Z. Effects of endothelin-1 on airway and parenchymal mechanics in guinea-pigs. EUR RESPIR J 13: 767-774 (1999) *IF: 2.334*
- Alencar A M, Hantos Z, Petak F, Tolnai J, Asztalos T, Zapperi S, Andrade J S, Buldyrev S V, Stanley H E, Suki B. Scaling behavior in crackle sound during lung inflation. PHYS REV E STAT NONLIN 60: 4659-4663 (1999) *IF: 2.045*
- Lanteri C J, Petak F, Gurrin L, Sly P D. Influence of inertance on respiratory mechanics measurements in mechanically ventilated puppies. PEDIATR PULM 28: 130-138 (1999) *IF: 1.192*

 Tulic M K, Wale J L, Petak F, Sly P D. Muscarinic blockade of methacholine induced airway and parenchymal lung responses in anaesthetised rats. THORAX 54: 531-537 (1999)

IF: 3.437

 Hall G L, Hantos Z, Petak F, Wildhaber J H, Tiller K, Burton P R, Sly P D. Airway and respiratory tissue mechanics in normal infants. AM J RESP CRIT CARE 162: 1397-1402 (2000)

IF: 5.443

- Suki B, Alencar A M, Tolnai J, Asztalos T, Petak F, Sujeer M K, Patel K, Patel J, Stanley H E, Hantos Z. Size distribution of recruited alveolar volumes in airway reopening. J APPL PHYSIOL 89: 2030-2040 (2000) *IF: 2.297*
- Adamicza A, Petak F, Asztalos T, Tiszlavicz L, Boros M, Hantos Z. Endothelin-1induced airway and parenchymal mechanical responses in guinea-pigs: the roles of ETA and ETB receptors. EUR RESPIR J 17: 975-981 (2001) *IF: 2.989*
- Hall G L, Hantos Z, Wildhaber J H, Petak F, Sly P D. Methacholine responsiveness in infants assessed with low frequency forced oscillation and forced expiration techniques. THORAX 56: 42-47 (2001) *IF: 4.090*
- Babik B, Petak F, Asztalos T, Deak Z I, Bogats G, Hantos Z. Components of respiratory resistance monitored in mechanically ventilated patients. EUR RESPIR J 20: 1538-1544 (2002)

IF: 2.931

- Babik B, Asztalos T, Petak F, Deak Z I, Hantos Z. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. ANESTH ANALG 96: 1280-1287 (2003) *IF: 2.210*
- 11. Petak F, Babik B, Asztalos T, Hall G L, Deak Z I, Sly P D, Hantos Z. Airway and tissue mechanics in anesthetized paralyzed children. PEDIATR PULM 35: 169-176 (2003)
  *IF: 1.917*
- 12. Hantos Z, Tonai J, Asztalos T, Petak F, Adamicza A, Alencar A M, Majumdar A, Suki B. Acoustic evidence of airway opening during recruitment in excised dog lungs. J APPL PHYSIOL 97: 592-598 (2004) *IF:* 2.824

- 13. Schutz N, Petak F, Barazzone Argiroffo C, Sly P D, Habre W. Prevention of bronchoconstriction in sensitized guinea pigs: efficacy of common prophylactic drugs. RESP PHYSIOL NEUROBI 141: 167-178 (2004)
   *IF: 1.685*
- Bánfi A, Peták F, Székely E, Kósa L, Bari F, Tóth-Szuki V, Baráti L, Pásztor P, Novák Z. E. Coli lipopoliszachariddal előidézett akut tüdőkárosodás követése ismételt bronchoalveoláris mosással és légzésmechanikai paraméterek mérésével. ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 8: (5)188-191 (2005)
- 15. Bánfi A, Peták F, Székely E, Kósa L, Bari F, Tóth-Szuki V, Baráti L, Novák Z. Ismételt bronchoalveoláris lavage és légzésmechanikai vizsgálatok túlélő patkányokon. ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 8: (5)182-187 (2005)
- 16. Letoha T, Gaal S, Somlai C, Venkei Z, Glavinas H, Kusz E, Duda E, Czajlik A, Petak F, Penke B. Investigation of penetratin peptides. Part 2. In vitro uptake of penetratin and two of its derivatives. J PEPT SCI 11: 805-811 (2005) *IF: 1.803*
- 17. Peták F, Habre W, Babik B, Tolnai J, Hantos Z. Crackle sound recording to monitor airway closure and recruitment in ventilated pigs. EUR RESPIR J 27: (4)808-816 (2006)
  *IF: 5.076*
- 18. Bayat S, Porra L, Suhonen H, Janosi T, Strengell S, Habre W, Peták F, Hantos Z, Suortti P, Sovijärvi A. Imaging of lung function using synchrotron radiation computed tomography: What's new? EUR J RADIOL 68: S78-S83 (2008) *IF: 2.339*
- 19. Janosi T, Peták F, Fontao F, Morel DR, Beghetti M, Habre W. Differential roles of ETA and ETB receptors and vasoactive intestinal peptide (VIP) in regulation of the airways and the pulmonary vasculature in isolated rat lung. EXP PHYSIOL 93: 1210-1219 (2008) *IF: 2.910*
- 20. Landis BN, Grouzmann E, Monod M, Busso N, Peták F, Spiliopoulos A, Robert JH, Szalay-Quinodoz I, Morel DR, Lacroix JS. Implication of Dipeptidylpeptidase IV Activity in Human Bronchial Inflammation and in Bronchoconstriction Evaluated in Anesthetized Rabbits. RESPIRATION 75: 89-97 (2008) *IF: 1.985*

21. Bánnfi A, Tiszlavicz L, Székely E, Peták F, Tóth-Szüki V, Baráti L, Bari F, Novák Z. Development of bronchus-associated lymphoid tissue hyperplasia following lipopolisaccharide-induced lung inflammation in rats. EXP LUNG RES 35: 186-197 (2009)

IF: 1.177

- 22. von Ungern-Sternberg BS, Peták F, Hantos Z, Habre W. Changes in functional residual capacity and lung mechanics during surgical repair of congenital heart diseases: effects of preoperative pulmonary hemodynamics. ANESTHESIOLOGY 110: 1348-1355 (2009) *IF: 5.354*
- 23. Albu G, Babik B, Késmárki K, Balázs M, Hantos Z, Peták F. Changes in airway and respiratory tissue mechanics after cardiac surgery. ANN THORAC SURG 89: (4)1218-1226 (2010)

IF: 3.558

- 24. Layachi S, Porra L, Albu G, Petak F, Suortti P, Hantos Z, Sovijarvi A, Habre W, Bayat S. Assessment of airway response to inhaled allergen by high-resolution synchrotron imaging and forced oscillation technique in sensitized Brown Norway rat. FUND CLIN PHARMACOL 24: 40 (2010)
- 25. Porra L, Peták F, Strengell S, Neitola K, Janosi TZ, Suhonen H, Suortti P, Sovijarvi AR, Habre W, Bayat, S. Acute cigarette smoke inhalation blunts lung responsiveness to methacholine and allergen in rabbit: differentiation of central and peripheral effects. AM J PHYSIOL-LUNG C 299: (2)L242-L251 (2010) *IF: 4.137*
- Bayat S, Albu G, Layachi S, Portier F, Fathi M, Petak F, Habre W. Acute hemorrhagic shock decreases airway resistance in anesthetized rat. J APPL PHYSIOL 111: 458-464 (2011)

*IF: 3.753* 

- 27. Myers CF, Fontao F, Janosi TZ, Boda K, Petak F, Habre W. Sevoflurane and desflurane protect cholinergic-induced bronchoconstriction of hyperreactive airways in rabbits. CAN J ANAESTH 58: (11)1007-1015 (2011) *IF: 2.346*
- 28. Babik B, Csorba Z, Czovek D, Mayr PN, Bogats G, Petak F. Effects of respiratory mechanics on the capnogram phases: Importance of dynamic compliance of the respiratory system. CRIT CARE 16 (5) (2012) IF: 4.607

- 29. Csorba Zs, Czövek D, Bogáts G, Peták F, Babik B. A légzésmechanika hatása a kapnogramra: a légzőrendszer elasztikus tulajdonságának jelentősége. ANESZTEZIOLÓGIA INTENZÍV TERÁPIA 42(2): 77-84 (2012)
- 30. Albu G, Wallin M, Hallback M, Emtell P, Wolf A, Lonnqvist PA, Gothberg S, Petak F; Habre W. Comparison of Static End-expiratory and Effective Lung Volumes for Gas Exchange in Healthy and Surfactant-depleted Lungs. ANESTHESIOLOGY 119(1): 101-110. (2013)

IF: 5.163

31. Bayat S, Porra L, Albu G, Suhonen H, Strengell S, Suortti P, Sovijarvi A, Petak F, Habre W. Effect of Positive End-expiratory Pressure on Regional Ventilation Distribution during Mechanical Ventilation after Surfactant Depletion. ANESTHESIOLOGY 119(1): 89-100. (2013)

IF: 5.163

32. Lele E; Petak F, Carnesecchi S, Virag K, Argiroffo CB, Habre W. The Protective Effects of Volatile Anesthestics Against the Bronchoconstriction Induced by an Allergic Reaction in Sensitized Rabbit Pups. ANESTHESIA AND ANALGESIA 116 (6): 1257-1264. (2013)

IF: 3.300

33. Layachi S, Porra L, Albu G, Trouillet N, Suhonen H, Petak F, Sevestre H, Suortti P, Sovijarvi AR, Habre W, Bayat S. Role of Cellular Effectors int he Emergence of Ventilation Defects During Allergic Bronchoconstriction. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 115(7) pp. 1057-1064. (2013) *IF: 3.484* 

#### 10.3 A Ph.D. ÉRTEKEZÉSBEN SZEREPLŐ KÖZLEMÉNYEK

 Peták F, Hantos Z, Adamicza A, Daroczy B. Partitioning of pulmonary impedance – modeling vs alveolar capsule approach. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 75: 513-521. (1993)

IF: 1.799

- Hantos Z, Petak F, Adamicza A, Daroczy B, Fredberg J J. Differential responses of global airway, terminal airway, and tissue impedances to histamine. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 79: 1440-1448. (1995) *IF: 1.947*
- 3. Suki B, Petak F, Adamicza A, Hantos Z, Lutchen K R. Partitioning of airway and lung-

tissue properties – comparison of in-situ and open-chest conditions. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 79: 861-869. (1995) *IF: 1.947* 

- Lutchen K R, Hantos Z, Petak F, Adamicza A, Suki B. Airway inhomogeneities contribute to apparent lung tissue mechanics during constriction. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 80: 1841-1849. (1996) *IF: 2.050*
- Sly P D, Hayden M J, Petak F, Hantos Z. Measurement of low-frequency respiratory impedance in infants. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 154: 161-166. (1996) *IF: 5.030*
- Hantos Z, Petak F, Adamicza A, Asztalos T, Tolnai J, Fredberg J J. Mechanical impedance of the lung periphery. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 83: 1595-1601. (1997)

IF: 1.770

- Petak F, Hantos Z, Adamicza A, Asztalos T, Sly P D. Methacholine-induced bronchoconstriction in rats: Effects of intravenous vs. aerosol delivery. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 82: 1479-1487. (1997) *IF: 1.770*
- Petak F, Hayden M J, Hantos Z, Sly P D. Volume dependence of respiratory impedance in infants. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 156: 1172-1177. (1997) *IF: 4.705*
- Suki B, Petak F, Adamicza A, Daroczy B, Lutchen K R, Hantos Z. Airway and tissue constrictions are greater in closed than in open-chest conditions. RESPIRATION PHYSIOLOGY 108: 129-141. (1997).
  *IF:* 0.858
- 10. Hayden M J, Petak F, Hantos Z, Hall G, Sly P D. Using low-frequency oscillation to detect bronchodilator responsiveness in infants. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 157: 574-579. (1998) *IF: 5.211*

# 11. SCIENTOMETRIAI PARAMÉTEREK

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk <sup>2</sup>	78			
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban		77	930	1519
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű		1	0	0
rövid közlemény		0	0	0
II. Könyv	0			
a) Szakkönyv, kézikönyv	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
Felsőoktatási tankönyv		0		
III. Könyvrészlet	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet		0	0	0
IV. Konferenciaközemény <sup>3</sup>	1		0	0
Oktatási közlemények összesen (IIIII.)		0	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.) <sup>4</sup>	79		930	1519
V. További tudományos művek	2			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is		2	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		0	0	0
Jelentés, guideline		0	0	0
		L		
VI. Idézett absztraktok <sup>5</sup>	2		6	8
[				
Osszesített impakt faktor⁴	250,8			
ldézettség száma'',*			936	1527
Hirsch index <sup>1</sup>	21			

Peták Ferenc tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása MTA V. Orvostudományi Osztály (2013.10.30.)

Speciális tudománymetriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	16
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma	14
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	85,9
Az utolsó tudományos fokozat/cím (PhD) elnyerése utáni (1998 - ) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	62
impakt faktor összege	188,0
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	1
Az utolsó 10 év (2003-2013) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	46
impakt faktor összeg	142,1
idézések száma	355
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	167 (10,94%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	1512
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	0
idézettsége	0
Folyóiratcikkek,15-29 szerzővel	0

### 12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A disszertációba foglalt kutatások nem jöhettek volna létre a különböző tudományágak legkiválóbb képviselőinek nélkülözhetetlen hozzájárulása nélkül, akiknek ezúton is szeretném hálámat és köszönetemet kifejezni.

Megkülönböztetett köszönettel tartozom Prof. Dr. Hantos Zoltánnak, az SZTE Orvosi Informatikai Intézet korábbi intézetvezetőjének, akinek az irányítása alatt kezdhettem meg és hosszú ideig végezhettem kutatómunkámat.

Külön köszönetem szeretném kifejezni Prof. Dr. Walid Habre-nak, a Genfi Tudományegyetem Aneszteziológiai, Farmakológiai és Intenzív Terápiás Intézet részlegvezetőjének, a pályafutásomat alapvetően meghatározó nemzetközi tudományos együttműködésért és a barátságáért.

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Bari Ferencnek, aki az SZTE Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet intézetvezetőjeként immáron ötödik éve biztosítja a kutatásaimhoz szükséges feltételeket és támogatja munkacsoportomat.

Ezúton is szeretnék köszönet mondani Dr. Babik Barnának, az SZTE Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet docensének, aki kutatásaim klinikai vonatkozásaiban nyújtott elengedhetetlen szakmai és baráti segítséget. A klinikai kutatásokban és azok állatkísérletes modelljeiben nyújtott segítségéért Prof. Dr. Novák Zoltánnak, az SZTE Gyermekgyógyászati Klinika egyetemi tanárának tartozom köszönettel.

Pályafutásomban meghatározó szereppel bíró tanulmányútjaim megvalósulásáért Peter D. Sly (Perth, Ausztrália) és Suki Béla (Boston, USA) professzor uraknak tartozom köszönettel.

Köszönettel tartozom volt és jelenlegi munkatársaimnak, Dr. Adamicza Ágnesnek, Dr. Asztalos Tibornak, Dr. Boda Krisztinának, Prof. Dr. Csendes Tibornak, Dr. Daróczi Bálintnak (†), Dr. Kaszaki Józsefnek és Dr. Tolnai Józsefnek.

Értékes hozzájárulásukért köszönet PhD hallgatóimnak, Dr. Albu Gergelynek, Dr. Lele Enikőnek, Dr. Czövek Dorottyának, és Dr. Fodor Gergelynek.

Kopasz István és Vígh Lajos mérnöki munkáját külön köszönöm.

A kutatások megvalósulását hazai (OTKA, MTA, Campus Hungary) és nemzetközi (Swiss National Science Foundation, European Respiratory Society) anyagi források biztosították.

Végül hálás köszönettel tartozom szüleimnek szeretetükért, feleségemnek Edinának a nyugodt, alkotó, szeretetteljes családi háttér biztosításáért, és lányaimnak Franciskának és Borinak szeretetükért és türelmükért.