dc_1084_15

MTA Doktori Értekezés
Tézisei

Celluláris stressz hatása a szervkárosodásra

Szervtranszplantációs és pulmonológiai vonatkozások

Dr. Müller Veronika Judit

Budapest
2015

dc_1084_15

Tartalomjegyzék

1. Irodalmi háttér 3

2. Célkitűzések 4

3. Vizsgálati módszerek 5

3.1. Kísérletes modellek: az I/R, akut és krónikus graftkárosodás, gyógyszerhatások és nemi különbségek vizsgálatára 5

3.2. Dohányfüst alveoláris epitélkárosító hatásának vizsgálata.....6

3.3. Klinikai vizsgálatok 6

4. Eredmények 8

4.1. Kísérletes modellek: az I/R, akut és krónikus graftkárosodás, gyógyszerhatások és nemi különbségek vizsgálatára 8

4.2. Dohányfüst alveoláris epitélkárosító hatásának vizsgálata.....9

4.3. Klinikai vizsgálatok 10

5. Tézisek legfontosabb új megállapításai 12

6. Köszönetnyilvánítás 15

7. Tudományos közlemények 16

dc_1084_15

1. Irodalmi háttér

A környezeti ártalmak, a sejtek nem megfelelő oxigénellátottsága, a betegségek kezelésében alkalmazott gyógyszerek mellékhatásai valamennyien károsítják a szervezetet és annak sejtjeit. A szervezetet érő káros, a sejtekre kifejtett, stresszállapotot okozó behatások vezetnek el a különböző kórállapotok kialakulásához. A stresszállapotokra adott választ azonban a sejtek aktuális állapota, közvetlen környezete (pl. hormonális milieu) befolyásolhatja.
Végállapotú szervelégtelenség kialakulását követően csak szervpótló kezeléssel, transzplantációval biztosítható a beteg élete és/vagy jó életminősége. A transzplantációra kerülő szervek sejtjei valamennyi esetben valamilyen mértékű iszkémia/reperfúziós (I/R) károsodást szenvednek. Ennek a károsodásnak a mérséklése növeli a beültetett szerv hosszú távú működését és ezáltal a beteg életminőségét. Hasonlóan fontos, hogy mennyi a szervben a rendelkezésre álló funkcionális egység.
A cigarettafüst nagy mennyiségben tartalmaz szabadgyököket és oxidánsokat, karcinogéneket és más közvetlen szövetkárosító hatású anyagot. A hörgőrendszer és az alveolusok epitélsejtjei közvetlenül érintkeznek a belélegzett toxikus gázzal, így itt jelentkeznek elsődlegesen a dohányfüst okozta károsodások. A tüdőbetegségek kialakulásában a dohányzás, mint toxikus anyag rendkívül fontos szerepet játszik.
A tüdőrák kezelésében még mindig főleg citotoxikus kezeléseket alkalmazunk, melyek a szervezet egyéb sejtjeit is károsítják, számos mellékhatást okozva.
A légúti betegségek terápiájának alapja az inhalációs kezelés. Így a betegség helyére célzottan juttathatók a gyógyszerek, csökkentve a káros mellékhatások kialakulásának kockázatát. Amennyiben a beteg nem, vagy nem megfelelően használja a javasolt készítményt úgy a légúti gyulladás és sejteket érő káros hatások perzisztálnak. A gyulladás, mediátor

dc_1084_15

felszabadulás, valamint a nyákszekréció csökkentésében a légutakba juttatott inhalációs kortikoszteroid (ICS), β2-receptor agonista és antikolinerg gyógyszerek jelentős hatással bírnak. Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) esetén a kortikoszteroidok hatása kevésbé jótékony, az ICS érzékenység csökkenésének hátterében részben a dohányzás áll.
A légúti betegségek elkülönítése nem mindig egyszerű, így az asztma és a COPD mellett közlemúltban bevezetett asztma-COPD együttállás szindróma (ACOS) karakterizálása klinikai szempontból nagy jelentőségű. Hasonlóan fontos, hogy a tüdőt érintő egyéb (pl. szisztémás autoimmun betegségek esetén) pontosan ismerjük a pulmonális manifesztációkat és vizsgáljuk a kialakulásukban szerepet játszó tényezőket.

2. Célkitűzések

Vizsgálatainkban a fenti kérdésekhez kapcsolódóan a következőkre kerestünk választ:

1. A szervek átültetése során mindig fennálló I/R károsodás mennyiben különbözik a két nemben?

2. Transzplantációt követően a nem és a nemi hormonok mennyiben befolyásolják a szerv akut és krónikus kilökődését, valamint a graftfunkciót?

3. Különböző immunszuppresszív és sejtprotektív kezelések hogyan befolyásolják a transzplantált szerv kilökődését?

4. A szerv funkcionális szövetének csökkenése mennyiben befolyásolja a szerv hosszú távú működést és mely celluláris mechanizmusok állnak a háttérben?

5. Dohányfüst hatására hogyan változik az epitél sejtek sejtprotektív Hsp72 rendszere szteroidkezelés mellett?

dc_1084_15

6. Citotoxikus kemoterápia mellékhatásai milyen gyakoriak tüdőrákos betegekben?

7. Milyen hatása van a Hsp72 rendszernek kissejtes tüdődaganatok túlélésében?

8. Asztmás betegeknél mennyiben különbözik az ICS-LABA kombinációk klinikai hatásossága és milyen lehetséges összefüggést mutat a pulmonális depozícióval?

9. Asztma, COPD és ACOS esetében milyen hatása van a D vitaminnak a légúti obstrukcióra és a betegek tüneteire?

10. Mely pulmonális manifesztációk jellemzőek SLE-ben, és ezt milyen perifériás T sejt változások kísérik?

3. Vizsgálati módszerek

3.1. Kísérletes modellek: az I/R, akut és krónikus graftkárosodás, gyógyszerhatások és nemi különbségek vizsgálatára

Munkáinkban a transzplantációt követő akut és krónikus kilökődés tanulmányozására Fisher patkányból Lewis (allograft=ALLO) vagy Fisher (izograft=ISO) patkányba történő ortotóp vesetranszplantációt alkalmaztunk. A nem és a nemi hormonok hatását a két nemben végzett transzplantációt alkalmazva, illetve a szervátültetést követően különböző hormonkezelésekkel (ösztradiol, tesztoszteron) vizsgáltuk. Az I/R modellben az egyoldali artéria és véna renális leszorítás mellett az ellenoldali vesét eltávolítottuk, így modellezve a transzplantáció során fellépő helyzetet. A funkcionális szövetmennyiség csökkenésének hatását 5/6 nefrektómián modelleztük.
A szervkilökődés megakadályozására használt immunszuppresszív szerek hatásait is teszteltük a két nemben, melyhez cyclosorin A-t (CSA) és rapamycint (RAPA)

dc_1084_15

használtunk. A sejtkárosodást kiküszöbölendő ISO esetén endotélprotektív perfúziót alkalmaztunk.
A szervkárosodást szövettani, immunhisztokémiai vizsgálattal igazoltuk, I/R-s vesekárosodást követően haemodinamikai vizsgálatot végeztünk. Az endothelin (ET) I/R folyamatában betöltött szerepének tisztázására ET-receptor antagonista kezelést követően is végeztünk mindkét nemben méréseket. A celluláris károsodást befolyásoló folyamatokban résztvevő mediátorok és enzimek mRNS expresszióját reverz transzkripciós-polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) elemeztük. A fehérje szintjét Western-blot analízissel mértük. Kísérleteink egy részében a renális nitrogén monoxid szintáz (NOS) rendszert, másik részében a renális Na/K ATP-áz (NKA), a hő sokk fehérje (Hsp) 72, valamint a szérum és glukortikoid regulálta kináz (SGK)-1 működését vizsgáltuk.

3.2. Dohányfüst alveoláris epitélkárosító hatásának vizsgálata

Dohányfüst sejtkárosító hatásainak igazolására immortalizált alveoláris epitélsejtvonalat (A549) használtunk. A sejtek egy részét különböző koncentrációjú dexamethasonnal (DEX) kezeltük, dohányfüst hatásának vizsgálatára azonos elrendezésben a sejteket dohányfüst extraktummal (CSE) kiegészített médiumban tenyésztettük. Áramlási citometriával határoztuk meg az apoptózist, nekrózist, valamint a sejtek Hsp72 szintjét, illetve csendesítő mRNS-el igazoltuk a folyamatban betöltött központi szerepét.

3.3. Klinikai vizsgálatok

A klinikai vizsgálatok során több pulmonológiai kórképet vizsgáltunk. A klinikai munkákba bevont betegeket és az elsődleges végpontokat az I. táblázat összegzi.

I. táblázat. Klinikai vizsgálatokba bevont betegek

Vizsgálatba bevontak	**Eset (N)**	**Nem (férfi:nő)**	**Átlag élekor (év)**	**Elsődleges végpont**
Transzplantációt követően a krónikus graftműködést befolyásoló faktorok				
Tüdőtranszplantált betegek	12	8:4	37,0±14,7	Traszplantáció utáni első éves infekciók megoszlása
Dohányzási szokások felmérése speciális populációkon				
Vesetranszplantált betegek	402	221:181	45,3±13,2	Dohányzók és nem dohányzók összehasonlítása
Pulmonológiai Klinika dolgozói	92	24:68	-	Dohányzók jellemzői és munkahelyi magatartás
Sejtkárosodás és hatásai tüdőrákos betegekben				
Kemoterápiás kezelés klinikai tolerálhatósága				
Nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) betegek	25	11:14	-	Ciszplatin vinorelbin kezelés mellett a QoL és a hematológiai eltérések vizsgálata
Ciszplatin kemoterápiával kezelt tüdőrákos betegek	242	144:98	56±1-62±1	Ciszplatin nephrotoxicitás kialakulása társbetegségek esetén
Hsp72 szerepe kissejtes tüdőrákban (SCLC)				
SCLC betegek	43	27:16	61,4±1,4	Hsp72 szöveti expresszió és genotípus hatása a túlélésre
Légúti gyulladás vizsgálata obstuktív tüdőbetegségekben				
Inhalációs eszközválasztás obstruktív tüdőbetegeknél				
ICS-LABA kombinációval kezelt asztmás betegek	111	30:31	-	ACT változása DPI és pMDI használata szerint
Egészséges önkéntesek	17	-	-	ICS-LABA DPI és pMDI depozíció modellezése
D vitamin szint és obstruktív tüdőbetegségek kapcsolata				
Obstruktív tüdőbetegek (Asztma, ACOS és COPD) és kontrollok	106	36:70	38,1±3,3 - 66,3±2,6	Asztma kontroll és COPD életminőség változása az 25(OH)D vitamin szint függvényében
Pulmonális manifesztációk megjelenése és a perifériás immunválasz változása autoimmun tüdőbetegségekben				
Szisztémás lupus erytematosus (SLE) betegek	28	5:23	27,2±3,7-44,9±3,3	Pulmonalis manifesztációk jellemzése és perifériás Th1, Th2, Th17 és Treg sejtekkel összefüggés
Devic szindróma SLE-ben	2	1:1	-	Esetriport két ritka beteg kapcsán

dc_1084_15

4. Eredmények

4.1. Kísérletes modellek: az I/R, akut és krónikus graftkárosodás, gyógyszerhatások és nemi különbségek vizsgálatára

Vizsgálataink első részében kimutattuk, hogy az I/R okozta vesekárosodásban nemi különbség igazolható, melynek hátterében részben nemi hormonok hatása áll. I/R-t követően hímekben kialakuló jelentős renális vazokontrikció elhúzódó hipoxiát (celluláris stresszhatást) eredményez. E folyamat hátterében az ET központi fontosságú, hiszen hím állatokban ET receptor gátló alkalmazásával javítható a túlélés.
Az I/R noxára kialakuló sejtkárosodás kialakulásában észlelt nemi különbségek hátterében a NKA és a Hsp72 szerepét igazoltuk. Nőstényekben az I/R inzultus után a két fehérje nagyobb arányban expresszálódik és a funkció helyén (basalmemrán) marad. Hímekben a csökkent expresszió mellett a NKA citoszólba történő transzlokációjával elveszti ionpumpa működését. Erythropoietin (EPO) kezeléssel hím állatokban a NKA és Hsp72 szint és a sejtmembránhoz kötött lokalizáció jelentősen nő. Az EPO protektív hatásában az antiapoptotikus SGK-1 fehérje is szerepet játszik.
Szervtranszplantációs kísérleteinkben kimutattuk, hogy a krónikus kilökődést a nemi hormonok befolyásolják. A tesztoszteron kezelés hatására súlyos veseelégtelenség alakult ki. Ösztradiol javította a graft működését. Ovariektomizált nőstény recipiensekben nemi hormonok hiányában a donor neme befolyásolta a transzplantátum működését. Összességében a hím vese működése javul tesztoszteron hiányában, míg a nőstény vese megfelelő működéséhez az ösztradiol elengedhetetlennek tűnik.
A transzplantációt követő immunszuppresszió megválasztása a két nemben eltérő dózisú CsA és RAPA terápiát igényel. A női

dc_1084_15

nem rizikót jelent az akut rejekció kialakulására és az akcelerált krónikus rejekcióra, így csak magasabb dózisú CsA és/vagy RAPA kezeléssel védhető ki a kezdeti immunreakció. Magas dózisú RAPA kezelés hímeknél jelentősebb hosszú távú graftkárosodással jár CsA-val összevetve. Míg a CsA terápiának a renális neuronális (n)NOS és endoteliális €NOS expresszióra nincs komolyabb hatása, a RAPA kezelés párhuzamosan a kortikális nNOS fehérje expreszió teljes gátlásával, hosszú távon rosszabb graftfunkciót eredményezett mindkét nemben. Vizsgálataink alátámasztják a nemtől és hormonális státusztól is függő immunszuppresszív protokollok kidolgozásának szükségességét. ISO transzplantá-tumoknál az általunk összeállított endotélprotektív perfúziós oldat a vizsgált követési szakban nem befolyásolta jelentősen a vesefunkciót.
A vese funkcionális szövetmennyiségének csökkentése a noxákra érzékenyebb állattörzsekben gyors progressziójú szervkárosodást eredményezett. A renális funkció megfelelő biztosításában a renális NOS rendszereknek kiemelt jelentősége van: mind az eNOS, mind az nNOS fontos szerepet játszik a stresszhatást követően a szerv alkalmazkodásában.

4.2. Dohányfüst alveoláris epitélkárosító hatásának vizsgálata

Alveoláris epitélsejtes vizsgálataink igazolták, hogy a CSE jelentős sejtkárosító hatású. In-vitro körülmények között növeli a sejtek apoptózisát és nekrózisát. DEX csökkenti az apoptózist, ezáltal mérsékli a CSE indukálta sejtkárosodást. Vizsgálatunkban elsőként igazoltuk a Hsp72 kulcsfontosságú szerepét az epitélsejtek túlélésében DEX - CSE együttes kezelés esetén. A transzfekciós kísérleteink igazolták, hogy a dohányfüst káros hatását mérséklő DEX a celluláris Hsp72-n keresztül fejti ki védő hatását. Vizsgálatunk szerint a Hsp72

dc_1084_15

potenciális terápiás célpont a dohányfüstnek kitett tüdősejtek védelmének fokozásában.

4.3. Klinikai vizsgálatok

Tüdőtranszplantált betegeinknél kimutattuk, hogy az infekciók száma a transzplantációt követő első 3 hónapban a legmagasabb. Az alsó légúti pulmonális fertőzéseket leggyakrabban *Pseudomonas*, *Candida* és *Aspergillus* fajok okozták. A transzplantációt követően eltelt idővel csökkent a légúti infekciók száma, de továbbra is a *Pseudomonas* és a gombák a legfontosabb kiváltó ágensek.
Vesetranszplantációban részesült betegeknél is jelentős a dohányzók aránya. A dohányzás elkerülhető rizikófaktor, így ezen sejtkárosító elhagyása lassíthatja a krónikus vesebetegség transzplantációt megelőző progresszióját, és nem károsítja a már átültetett szerv hosszú távú működét. A dohányzás egészségügyi kockázatának megfelelő ismertetésében az egészségügyi személyzetnek fontos szerepe van. Dohányzó egészségügyi dolgozóknál kevésbé jellemző a betegek dohányzásról történő leszokásának segítése, ezért ezen célcsoport oktatása és a motiváltakban a dohány dependencia kezelése javasolt.
A tüdőrák kemoterápiája során kialakuló mellékhatásokat vizsgáló tanulmányainkban igazoltuk, hogy a citotoxikus kemoterápiák alkalmazása mellett számos mellékhatás megjelenik, és a szupportív kezelés döntő jelentőségű a dózisintenzitás fenntartásában. Vizsgálatunk szerint idős betegeknél is jól tolerálható a ciszpatin vinorelbin kezelés. A kemoterápia indukálta anémia (CIA) gyakori mellékhatás platina alapú kezeléseknél, de megfelelő EPO terápia mellett kevesebb volt a halasztást igénylő kemoterápiák aránya. A ciszplatin vesetoxicitása kardiovaszkuláris és metabolikus társbetegségben szenvedőknél kifejezettebb, így ezen betegeknél fokozottabb körültekintést igényel az alkalmazása.

dc_1084_15

Eredményeink szerint a Hsp72 (HSPA1B A(1267)G) GG genotípusú betegekben csökken a daganatsejtekben a Hsp72 expressziója. A Hsp72 (HSPA1B A(1267)G) polimorfizmusa kissejtes tüdőrákos (SCLC) betegek túlélésének egy szignifikáns negatív prediktora, a tüdőrák gyorsabb progressziójával és a metasztázisok számának növekedésével jár együtt.

Asztmás betegeknél végzett való élet vizsgálatunk eredménye szerint az ICS- hosszú hatású β2 agonista (LABA) gyógyszerformulációk tekintetében jelentős különbségek igazolhatók az asztma kontroll tekintetében. Beclomethasone/formoterol (BDF/F) adagolószelepes aeroszol (pMDI) esetén jobb tüneti kontroll volt elérhető, alacsonyabb ICS dózis alkalmazásával, mint a nagyobb partikulumokat adagoló fluticasone/salmeterol (FP/S) vagy budesonide/formoterol (BUD/F) szárazpor belégző (DPI) esetén.

Numerikus modellezési tanulmány során sikerült összefüggéseket levezetni a hagyományos spirometriás, és az inhalációs eszközön át történő belégzést jellemző paraméterértékek között. Bebizonyosodott, hogy a kísérletekkel megfelelően validált számítógépes modellek alkalmasak az aeroszol gyógyszerek légúti depozícióeloszlásának jellemzésére, akár a jelenleg elérhető képalkotó technikák felbontását túlhaladó szintű skálán is. A komplex numerikus modellezés segítségével lehetőség nyílik a személyre szabott gyógyszerbevitel optimalizálására.

Korábban az ACOS-os betegeket vagy súlyos (nem kontrollált) asztmás, vagy tünetes COPD-s betegekként kezelték. Ma az ACOS egy új entitás, melynek klinikai jellemzésére nagy az igény. Vizsgálatunkban először igazoltuk, hogy ezen betegeknél jelentős arányban kimutatható D vitamin hiány. A D vitamin szintje szoros összefüggést mutatott a légúti betegeknél az obstrukciós paraméterekkel. Új megfigyelés, hogy ACOS esetén mind a COPD állapotfelmérő teszt (CAT), mind az asztma kontroll teszt (ACT)

dc_1084_15

betegségspecifikus kérdőívek szoros összefüggést mutattak a D vitamin szintjével, mely asztmásoknál is jól korrelált az ACT-vel, de hasonló összefüggés COPD-s betegeknél CAT tekintetében nem volt igazolható.
SLE-s betegeken végzett vizsgálataink rámutattak, hogy a betegek jelentős részénél igazolható pulmonális manifesztáció (SLEpulm). A légzésfunkciós paraméterek tekintetében az forszírozott vitálkapacitás (FVC), kilégzési másodperctérfogat (FEV1), forszírozott kilégzési áramlás (FEF)25-75 és a CO diffúzió (DLco) is szignifikánsan alacsonyabb volt SLEpulm betegeknél a kontroll SLE-s páciensekkel összehasonlítva. A perifériás T sejtek tekintetében igazoltuk a T helper (Th)1/Th2 arány szignifikáns emelkedését, míg a Th17/Treg arány szignifikánsan csökkent az SLE-s betegeknél. Míg a Treg (CD4+CD25hi+CD127-) sejtek száma valamennyi SLE-s betegnél csökkent, addig a CD4+CD25hi+ sejtek aránya a pulmonális manifesztációt kísérő SLE-ben jellegzetesen nőtt. A CD4+Cd25hi+ sejtek száma a pulmonális manifesztáció légzésfunkciós súlyosságával arányosan változott.

5. Tézisek legfontosabb új megállapításai

1. I/R okozta vesekárosodásban nemi különbség igazolható, melynek hátterében részben nemi hormonok hatása áll. I/R-t követően hímekben kialakuló jelentős renális vazokontrikció elhúzódó hipoxiát eredményez. E folyamat hátterében az ET központi fontosságú. Az I/R noxára kialakuló sejtkárosodásban észlelt nemi különbségek hátterében igazoltuk az NKA, a Hsp72 és az SGK-1 szerepét, valamint az EPO terápia ezen fehérjéken keresztül megvalósuló protektív hatását.

2. A transzplantátum krónikus kilökődését a nem és a nemi hormonok befolyásolják. A hím vese működése javul tesztoszteron hiányában, míg a nőstény vese megfelelő

működéséhez az ösztradiol elengedhetetlennek tűnik. A női nem rizikót jelent az akut rejekció és az akcelerált krónikus rejekció kialakulására, így csak magasabb dózisú CsA és/vagy RAPA kezeléssel védhető ki a kezdeti immunreakció.

3. Magas dózisú RAPA kezelés hímeknél jelentősebb hosszú távú graftkárosodással jár CsA-val összevetve. Míg a CsA terápiának a renális nNOS és eNOS expresszióra nincs komolyabb hatása, a RAPA kezelés párhuzamosan a kortikális nNOS fehérje expreszió teljes gátlásával, hosszú távon rosszabb graftfunkciót eredményezett mindkét nemben. Az általunk összeállított endotélprotektív perfúziós oldat isograftokban a vizsgált követési szakban nem befolyásolta jelentősen a vesefunkciót.

4. A vese funkcionális szövetmennyiségének csökkentése a noxákra érzékenyebb állattörzsekben gyors progressziójú szervkárosodást eredményezett. A renális funkció megfelelő biztosításában a renális NOS rendszereknek kiemelt jelentősége van: mind az eNOS, mind az nNOS fontos szerepet játszik a stresszhatást követően a szerv alkalmazkodásában.

5. Alveoláris epitélsejteken a CSE jelentősen növeli a sejtek apoptózisát és nekrózisát. DEX csökkenti az apoptózist, ezáltal mérsékli a CSE indukálta sejtkárosodást. Vizsgálatunkban elsőként igazoltuk a Hsp72 kulcsfontosságú szerepét az epitélsejtek túlélésében DEX - CSE együttes kezelés esetén. A dohányfüst káros hatását mérséklő DEX a celluláris Hsp72-n keresztül fejti ki védő hatását. Vizsgálatunk szerint a Hsp72 potenciális terápiás célpont a dohányfüstnek kitett tüdősejtek védelmének fokozásában.

6. A tüdőrákban alkalmazott citotoxikus kemoterápiák számos mellékhatással járnak, így a szupportív kezelés döntő jelentőségű a dózisintenzitás fenntartásában. Vizsgálatunk szerint idős betegeknél is jól tolerálható a ciszplatin vinorelbin kezelés. A CIA gyakori mellékhatás platina alapú

kezeléseknél, de megfelelő EPO terápia mellett kevesebb volt a halasztást igénylő kemoterápiák aránya. A ciszplatin vesetoxicitása kardiovaszkuláris és metabolikus társbetegségben szenvedőknél kifejezettebb.

7. A Hsp72 (HSPA1B A(1267)G) GG genotípusú SCLC betegekben csökken a daganatsejtekben a Hsp72 expressziója. A Hsp72 (HSPA1B A(1267)G) polimorfizmusa SCLC betegek túlélésének egy szignifikáns negatív prediktora, a tüdőrák gyorsabb progressziójával és a metasztázisok számának növekedésével jár együtt.

8. Asztmás betegeknél végzett való élet vizsgálatunk eredménye szerint az ICS-LABA gyógyszerformulációk tekintetében jelentős különbségek igazolhatók az asztma kontroll tekintetében. BDF/F pMDI esetén jobb tüneti kontroll volt elérhető, alacsonyabb ICS dózis alkalmazásával, mint a nagyobb partikulumokat adagoló FP/S vagy BUD/F DPI esetén.
A számítógépes modellek alkalmasak az aeroszol gyógyszerek légúti depozícióeloszlásának jellemzésére, így a komplex numerikus modellezés segítségével lehetőség nyílik a személyre szabott gyógyszerbevitel optimalizálására.

9. Az ACOS egy új klinikai entitás, melynek jellemzésére nagy az igény. Vizsgálatunkban először igazoltuk, hogy ezen betegeknél jelentős arányban kimutatható D vitamin hiány, mely szoros összefüggést mutatott a légúti betegeknél az obstukciós paraméterekkel, valamint mind a CAT, mind az ACT életminőségi teszttel.

10. SLE-s betegek jelentős részénél igazolható pulmonális manifesztáció, mely csökkent funkcionális paraméterekkel jár. A perifériás vérben szignifikánsan nő a Th1/Th2, csökken a Th17/Treg arány SLE-ben; a pulmonális manifesztációval járó esetekben a CD4+CD25hi+ sejtek aránya emelkedett és a légzésfunkció súlyosságával arányosan változott.

dc_1084_15

6. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Dr. Losonczy György professzor úrnak, aki elindított a tudományos pályán és folyamatosan segíti munkámat a mai napig. Hálás vagyok tanítómestereimnek Prof. Dr. Uwe Heemann-nak és Prof. Dr. Chris Baylis-nek, és a klinikusi pályán a betegellátás igényességét mindig hangsúlyozü Dr. Magyar Pál professzornak. A kísérletek mindig kiváló kollégákkal alkotott munkacsoportok eredményeit tükrözik, melyben külön köszönöm a munkát Dr. Tamási Lillának, Dr. Bohács Anikónak, Dr. Eszes Noéminek, Dr. Vincze Krisztinának, Dr. Fekete Andreának, Dr. Rusai Krisztinának, Dr. Vannay Ádámnak, Dr. Gál Krisztinának, Dr. Komlósi Zsoltnak, Dr. Szondy Klárának, Dr. Horváth Ildikónak, Dr. Lukácsovits Józsefnek, Dr. Kováts Zsuzsannának, Dr. Odler Balázsnak és a kutatási munkákban aktívan résztvevő tanítványaimnak. Köszönöm pácienseim mindig odaadó együttműködését és szeretetüket, a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján dolgozó valamennyi orvoskollégának, ápolónak és asszisztensnek, hogy segítik a mindennapi klinikusi munkám mellett a klinikai és kísérletes tudományos tevékenységemet. A legtöbb köszönet és hála azonban Dr. Szabó Attilát, férjemet és kutatótársamat illeti. Köszönöm szüleim és gyermekeim megértő türelmét és támogatását, barátaimnak a sok vidámságot a mindennapokban.

dc_1084_15

7. Tudományos közlemények

A disszertáció témájában a PhD értekezést követően megjelent első- vagy utolsószerzős közlemények.

Közlemény	IF	FI
Odler B, Ivancsó I, Somogyi V, Benke K, Tamási L, Gálffy G, Szalay B, Müller V. Vitamin D deficiency is associated with impaired disease control in asthma-COPD overlap syndrome patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 Sep 24;10:2017-25.	*3.141#*	
Vincze K, Kovats Z, Cseh A, Pasti K, Kiss E, Polgar A, Vasarhelyi B, Szabo AJ, Bohacs A, Tamasi L, Losonczy G, Müller V. Peripheral CD4+ cell prevalence and pleuropulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus patients. Respir Med. 2014 May;108(5):766-74.	3,086	1
Szondy K, Rusai K, Szabó AJ, Nagy A, Gal K, Fekete A, Kovats Z, Losonczy G, Lukacsovits J, Müller V. Tumor cell expression of heat shock protein (HSP) 72 is influenced by HSP72 [HSPA1B A(1267)G] polymorphism and predicts survival in small Cell lung cancer (SCLC) patients. Cancer Invest. 2012 May;30(4):317-22.	2,238	2
Tamási L*, Müller V*, Eszes N, Kardos T, Budai M, Vincze K, Losonczy G, Szilasi M. Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia in lung cancer: results of a retrospective Hungarian real-life clinical data analysis. Expert Opin Drug Saf. 2011 Jul;10(4):503-7. **(* equo loco)**	3,015	1
Gál K, Cseh A, Szalay B, Rusai K, Vannay A, Lukácsovits J, Heemann U, Szabó AJ, Losonczy G, Tamási L, Müller V. Effect of cigarette smoke and dexamethasone on Hsp72 system of alveolar epithelial cells. Cell Stress Chaperones. 2011 Jul;16(4):369-78.	3,013	7
Müller V, Gálffy G, Eszes N, Losonczy G, Bizzi A, Nicolini G, Chrystyn H, Tamási L. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered	-	27

dose inhaler extrafine formulation. BMC Pulm Med. 2011 Jul 15;11:40.		
Kovats Z, Sütto Z, Muraközy G, Bohacs A, Czebe K, Lang G, Renyi-Vamos F, Klepetko W, Müller V. Airway pathogens during the first year after lung transplantation: a single-center experience. Transplant Proc. 2011 May;43(4):1290-1.	1,005	10
Muller V, Tain YL, Croker B, Baylis C. Chronic nitric oxide deficiency and progression of kidney disease after renal mass reduction in the C57Bl6 mouse. Am J Nephrol. 2010;32(6):575-80.	2,658	4
Gombos P, Langer RM, Korbely R, Varga M, Kaposi A, Dinya E, Müller V. Smoking following renal transplantation in Hungary and its possible deleterious effect on renal graft function. Transplant Proc. 2010 Jul-Aug;42(6):2357-9.	0,993	5
Tain YL*, Muller V*, Szabo AJ, Erdely A, Smith C, Baylis C. Renal cortex neuronal nitric oxide synthase in response to rapamycin in kidney transplantation. Nitric Oxide. 2008 Feb;18(1):80-6. **(* equo loco)**	2,650	6
Muller V, Szabo AJ, Erdely A, Tain YL, Baylis C. Sex differences in response to cyclosporine immunosuppression in experimental kidney transplantation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008 May;35(5-6):574-9.	2,196	8
Müller V, Losonczy G, Heemann U, Vannay A, Fekete A, Reusz G, Tulassay T, Szabó AJ. Sexual dimorphism in renal ischemia-reperfusion injury in rats: possible role of endothelin. Kidney Int. 2002 Oct;62(4):1364-71.	5,016	62

IF= impakt faktor, FI= független idézet.
# MTMT lezárást követően megjelent közlemény, nem szerepel az összesítésben.
*MTMT nem számolta az equo loco közleményeket

A disszertáció témájában a PhD értekezést követően megjelent társszerzős nemzetközi közlemények.

Közlemény	IF	FI
Farkas A, Jókay A, Füri P, Balásházy I, Müller V, Odler B, Horváth A. Computer Modelling as a Tool in Characterization and Optimization of Aerosol Drug Delivery. Aerosol and Air Quality Research, x: 1–9, xxxx (publikációra elfogadva)	2.094#	

Rusai K, Prokai A, Juanxing C, Meszaros K, Szalay B, Pásti K, Müller V, Heemann U, Lutz J, Tulassay T, Szabo AJ. Dexamethasone protects from renal ischemia/reperfusion injury: a possible association with SGK-1. Acta Physiol Hung. 2013 Jun;100(2):173-85.	0,747	3
Eszes N, Bohács A, Cseh A, Toldi G, Bikov A, Ivancsó I, Müller V, Horváth I, Rigó J Jr, Vásárhelyi B, Losonczy G, Tamási L. Relation of circulating T cell profiles to airway inflammation and asthma control in asthmatic pregnancy. Acta Physiol Hung. 2012 Sep;99(3):302-10.	0,882	1
Polgár A, Rózsa C, Müller V, Matolcsi J, Poór G, Kiss EV. Devic's syndrome and SLE: challenges in diagnosis and therapeutic possibilities based on two overlapping cases. Autoimmun Rev. 2011 Jan;10(3):171-4.	6,624	14
Máthé C, Bohács A, Duffek L, Lukácsovits J, Komlosi ZI, Szondy K, Horváth I, Müller V, Losonczy G. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. Eur Respir J. 2011 Apr;37(4):888-94	5,895	7
Toldi G, Molvarec A, Stenczer B, Müller V, Eszes N, Bohács A, Bikov A, Rigó J Jr, Vásárhelyi B, Losonczy G, Tamási L. Peripheral T(h)1/T(h)2/T(h)17/regulatory T-cell balance in asthmatic pregnancy. Int Immunol. 2011 Nov;23(11):669-77.	3,415	20
Prókai A, Fekete A, Bánki NF, Müller V, Vér A, Degrell P, Rusai K, Wagner L, Vannay A, Rosta M, Heemann U, Langer RM, Tulassay T, Reusz G, Szabó AJ. Renoprotective effect of erythropoietin in rats subjected to ischemia/reperfusion injury: gender differences. Surgery. 2011 Jul;150(1):39-47.	3,103	7
Rusai K, Prókai A, Szebeni B, Mészáros K, Fekete A, Szalay B, Vannay Á, Degrell P, Müller V, Tulassay T, Szabó AJ. Gender differences in serum and glucocorticoid regulated kinase-1 (SGK-1) expression during renal ischemia/reperfusion injury. Cell Physiol Biochem 2011;27:727-38.	2,857	4
Tamási L, Horváth I, Bohács A, Müller V, Losonczy G, Schatz M. Asthma in pregnancy--immunological changes and clinical management. Respir Med. 2011 Feb;105(2):159-64.	2,475	9

Rusai K, Prókai A, Szebeni B, Fekete A, Treszl A, Vannay A, Müller V, Reusz G, Heemann U, Lutz J, Tulassay T, Szabó AJ. Role of serum and glucocorticoid-regulated kinase-1 in the protective effects of erythropoietin during renal ischemia/reperfusion injury. Biochem Pharmacol. 2010 Apr 15;79(8):1173-81.	4,889	7
Bohács A, Cseh A, Stenczer B, Müller V, Gálffy G, Molvarec A, Rigó J Jr, Losonczy G, Vásárhelyi B, Tamási L. Effector and regulatory lymphocytes in asthmatic pregnant women. Am J Reprod Immunol. 2010 Dec;64(6):393-401.	2,451	3
Bohács A, Pállinger E, Tamási L, Rigó J Jr, Komlósi Z, Müller V, Dong Y, Magyar P, Falus A, Losonczy G. Surface markers of lymphocyte activation in pregnant asthmatics. Inflamm Res. 2010 Jan;59(1):63-70.	2,004	6
Szilasi M, Müller V, Juhász E, Magyar P, Budai M, Tamási L. Cisplatin-vinorelbine chemotherapy in non-small cell lung cancer is safe and well tolerated: results of a retrospective Hungarian clinical data analysis. Expert Opin Drug Saf. 2009 Jan;8(1):9-14.	2,496	2
Szabo AJ, Muller V, Chen GF, Samsell LJ, Erdely A, Baylis C. Nephron number determines susceptibility to renal mass reduction-induced CKD in Lewis and Fisher 344 rats: implications for development of experimentally induced chronic allograft nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008;23:2492-5.	3,568	17
Rusai K, Fekete A, Szebeni B, Vannay A, Bokodi G, Müller V, Viklicky O, Bloudickova S, Rajnoch J, Heemann U, Reusz G, Szabó A, Tulassay T, Szabó AJ. Effect of inhibition of neuronal nitric oxide synthase and L-arginine supplementation on renal ischaemia-reperfusion injury and the renal nitric oxide system. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008 Oct;35(10):1183-9.	2,196	5
Fekete A, Vannay A, Vér A, Rusai K, Müller V, Reusz G, Tulassay T, Szabó AJ. Sex differences in heat shock protein 72 expression and localization in rats following renal ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol Renal Physiol 2006;291:F806-11.	4,199	22
Tain YL, Muller V, Szabo A, Dikalova A, Griendling K, Baylis C. Lack of long-term protective effect of	2,879	5

antioxidant/anti-inflammatory therapy in transplant-induced ischemia/reperfusion injury. Am J Nephrol. 2006;26(3):213-7.		
Tamási L, Bohács A, Pállinger E, Falus A, Rigó J Jr, Müller V, Komlósi Z, Magyar P, Losonczy G. Increased interferon-gamma- and interleukin-4-synthesizing subsets of circulating T lymphocytes in pregnant asthmatics. Clin Exp Allergy.2005 Sep;35(9):1197-203.	3,553	17
Fekete A, Vannay A, Vér A, Vásárhelyi B, Müller V, Ouyang N, Reusz G, Tulassay T, Szabó AJ. Sex differences in the alterations of Na(+), K(+)-ATPase following ischaemia-reperfusion injury in the rat kidney. J Physiol 2004;555:471-80.	4,346	29
Erdely A, Wagner L, Müller V, Szabo A, Baylis C Protection of Wistar Furth rat from renal disease is associated with maintained renal nitric oxide. J AM Soc Nephrol 2003;14: 2526-2533.	7,499	40
Hamar P, Szabó A, Müller V, Heemann U. The involvement of activated T cells and growth-factor production in the early and late phase of chronic kidney allograft nephropathy in rats. Transpl Int. 2002 Oct;15(9-10):446-54.	2,520	9
Viklický O, Müller V, Zou H, Szabó A, Vitko S, Heemann U. RAD reduces compensatory renal graft hypertrophy in a rat model of chronic rejection. Transplant Proc. 2001 May;33(3):2320-1.	0,568	5
Hamar P, Szabó A, Müller V, Heemann U. Involvement of interleukin-2 and growth factors in chronic kidney allograft rejection in rats. Transplant Proc. 2001 May;33(3):2160-2.	0,568	4
Heemann U, Szabo A, Hamar P, Müller V, Witzke O, Lutz J, Philipp T. Lipopolysaccharide pretreatment protects from renal ischemia/reperfusion injury: possible connection to an interleukin-6-dependent pathway. Am J Pathol. 2000 Jan;156(1):287-93.	6,971	91
Viklický O, Zou H, Müller V, Lacha J, Szabó A, Heemann U. SDZ-RAD prevents manifestation of chronic rejection in rat renal allografts. Transplantation. 2000 Feb 27;69(4):497-502.	4,035	71
Hamar P, Liu S, Viklický O, Szabó A, Múller V, Heemann	4,035	5

dc_1084_15

U. Cyclosporine A and azathioprine are equipotent in chronic kidney allograft rejection. Transplantation. 2000 Apr 15;69(7):1290-5.		
Losonczy G, Kriston T, Szabó A, Müller V, Harvey J, Hamar P, Heemann U, Baylis C. Male gender predisposes to development of endotoxic shock in the rat. Cardiovasc Res. 2000 Jul;47(1):183-91.	3,783	35

MTMT lezárást követően megjelent közlemény, nem szerepel az összesítésben.

A disszertáció témájában a PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű közlemények.

Közlemény	IF	FIt
Tamási L, Müller V. A tüdő neuroendokrin daganatainak tünetei és diagnosztikája. Orvosi Hetilap 2011; 152 : 366-370.		1
Müller V, Tamási L, Gálffy G, Losonczy G. Tüdőrák miatt kemoterápiában részesített betegek szupportív kezelése a mindennapi gyakorlatban. Magyar Onkológia 2012; 56: 159-65.		1
Jokay Á, Farkas Á, Füri P, Balásházy I, Horváth A, Müller V. Az asztma kezelésében néhány gyakran használt kombinált aeroszol gyógyszer (ICS-LABA) légúti kiülepedéseloszlásának numerikus modellezése. Medicina Thoracalis 2015; 68: 46-57.		
Müller V, Horváth G, Tamási L, Eszes N, Bohács A, Vincze K, Kováts Z, Lázár Z, Odler B, Kornafeld A, Erdélyi T, Somogyi V, Losonczy G. Obstruktív tüdőbetegségekben alkalmazott inhalációs gyógyszerek célpontjai: receptorok a légúti felszín sejtjein. Medicina Thoracalis 2015; 68: 6-12.		
Tamási L, Balikó Z, Bálint B, Bártfai Z, Bauknnecht É, Böszörményi Nagy Gy, Csoma Zs, Gálffy G, Herjavecz I, Horváth I, Losonczy Gy, Márk Zs, Müller V, Somfay A, Szilasi M.Egészségügyi szakmai irányelv - Az asthma bronchiale diagnosztikájának, kezelésének és orvosi gondozásának alapelveiről felnőttkorban. Medicina Thoracalis 2014; 67: 3-38.		
Müller V, Tamási L, Somfay A, Kovács G, Losonczy Gy. Az eltérő inhalációs eszközből adagolt azonos hatóanyagú készítmények közötti különbségek. Medicina Thoracalis. 2012; 65: 329-335.		
Müller V, Gálffy G, Tamási L. Asthma bronchiale és krónikus obstruktív tüdőbetegség együttes megjelenése. Orv Hetil 2011; 152: 114-8.		

dc_1084_15

Müller V. Leszokás speciális esetekben. In: Kovács Gábor: Dohányzás és leszokás. Medicina Könyvkiadó Zrt, 2010., 353-358. o.		
Kováts Zs, Gál K, Tamási L, Müller V.A 72 kDa súlyú indukálható hősokkfehérje (Hsp72) szerepe és lehetséges terápiás felhasználhatósága pulmonológiai kórképekben.Medicina Thorcalis 2010; 63: 258-263.		
Tamási L, Müller V, Magyar P. Aprepitant a tüdőrák kemoterápiája okozta hányinger és hányás megelõzésében. Magyar Onkológia 2008; 52: 179-83.		
Tamási L, Müller V, Magyar P, Losonczy G. Kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek hatékony eritropoetikus protein kezelése - Saját tapasztalatok. Magyar Onkológia 2008; 52: 43-6.		
Gyulai N, Orosz M, Somoskövi Á, Losonczy G, Wollák A, Bohács A, Magyar P, Müller V. Dohányzási szokások egy tüdőgyógyászati intézmény dolgozóinak körében. Medicina Thoracalis 2006; 59: 67-70.		
Müller V, Kováts Zs, Tamási L. A dohányfüst hatásai az immunrendszerre. Medicina Thoracalis 2007; 60: 27-33.		
Müller V. Dohányzásleszokás segítése a háziorvosi gyakorlatban. Háziorvosi továbbképző szemle. 2007; 12: 138-143.		
Müller V. A krónikus obstruktív tüdőbetegség rizikótényezői. A betegség kialakulásában szerepet játszó mechanizmusok. Praxis. 2005; 14: 40-45.		
Müller V. Dohányfüst okozta immunológiai folyamatok a tüdőben. Allergológia és Klinikai Immunológia 2005; 8: 150-154.		

Nem a disszertáció témájában a PhD értekezést követően megjelent első- vagy utolsószerzős nemzetközi közlemények

Közlemény	IF	FI
Eszes N, Tamási L, Csekeő A, Csomor J, Szepesi A, Varga G, Balázs G, Losonczy G, Müller V. Unicentric mixed variant Castleman disease associated with intrabronchial plasmacytoma. Diagn Pathol. 2014 Mar 20;9:64.	2,597	1
Kis A, Eszes N, Tamasi L, Losonczy G, Csekeo A, Csomor J, Muller V. Sarcoidosis lymphoma syndrome - the value of	1,200	1

dc_1084_15

PET-CT in the diagnosis. World J Surg Oncol. 2013 Sep 18;11:235.		
Kunos L, Kováts Z, Muraközy G, Süttö Z, Bohács A, Czebe K, Lang G, Rényi-Vámos F, Klepetko W, Müller V. Severe mixed sleep apnea after bilateral lung transplantation in a cystic fibrosis patient: a case report. Transplant Proc. 2011 May;43(4):1292-3.	1,005	0
Kis A, Sutto Z, Tamasi L, Eszes N, Losonczy G, Mathe Z, Langer RM, Nemeth A, Muller V. Spontaneous pneumomediastinum after kidney transplantation: case report. Transplant Proc. 2010 Jul-Aug;42(6):2350-2.	0,993	1

Nem a disszertáció témájában a PhD értekezést követően megjelent társszerzős nemzetközi közlemények

	IF	FI
Eszes N, Toldi G, Bohács A, Ivancsó I, Müller V, Rigó J Jr, Losonczy G, Vásárhelyi B, Tamási L. Relationship of circulating hyaluronic acid levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. PLoS One. 2014 Apr 15;9(4):e94678.	3,234	2
Ivancsó I, Toldi G, Bohács A, Eszes N, Müller V, Rigó J Jr, Vásárhelyi B, Losonczy G, Tamási L. Relationship of circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. PLoS One. 2013;8(4):e60697.	3,534	2
Eszes N, Bikov A, Lázár Z, Bohács A, Müller V, Stenczer B, Rigó J Jr, Losonczy G, Horváth I, Tamási L. Changes in exhaled breath condensate pH in healthy and asthmatic pregnant women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013 May;92(5):591-7.	1,985	0
Bikov A, Bohacs A, Eszes N, Weiszhar Z, Ivancso I, Muller V, Rigo J Jr, Losonczy G, Tamasi L, Horvath I. Circulating and exhaled vascular endothelial growth factor in asthmatic pregnancy. Biomarkers. 2012 Nov;17(7):648-54.	1,879	1
Szilasi M, Gálffy G, Fónay K, Márk Z, Rónai Z, Szalai Z, Szilasi ME, Budai M, Müller V, Somfay A, Horváth I, Tamási L. A survey of the burden of allergic rhinitis in Hungary from a specialist's perspective. Multidiscip Respir Med. 2012 Nov 30;7(1):49. doi: 10.1186/2049-6958-7-49.	0,151	3

dc_1084_15

Péterfi Z, Donkó A, Orient A, Sum A, Prókai A, Molnár B, Veréb Z, Rajnavölgyi E, Kovács KJ, Müller V, Szabó AJ, Geiszt M. Peroxidasin is secreted and incorporated into the extracellular matrix of myofibroblasts and fibrotic kidney. Am J Pathol. 2009 Aug;175(2):725-35.	5,673	18
Tamási L, Somoskövi A, Müller V, Bártfai Z, Acs N, Puhó E, Czeizel AE. A population-based case-control study on the effect of bronchial asthma during pregnancy for congenital abnormalities of the offspring. J Asthma. 2006 Jan-Feb;43(1):81-6.	1,476	18
Vannay A, Fekete A, Müller V, Strehlau J, Viklicky O, Veres T, Reusz G, Tulassay T, Szabó AJ. Effects of histamine and the h2 receptor antagonist ranitidine on ischemia-induced acute renal failure: involvement of IL-6 and vascular endothelial growth factor. Kidney Blood Press Res. 2004;27(2):105-13.	1,067	4
Losonczy G, Brown G, Mucha I, Klocke R, Muller V, Merkely B, Tornoci L, Rosivall L, Venuto R. Gestational resistance to the pulmonary vasoconstrictor effect of the TxA2 mimetic U-46619: possible mechanism. Am J Physiol. 1997 Jun;272(6 Pt 2):R1734-9.	3,116	2
Losonczy G, Mucha I, Müller V, Kriston T, Ungvári Z, Tornóci L, Rosivall L, Venuto R. The vasoconstrictor effects of L-NAME, a nitric oxide synthase inhibitor, in pregnant rabbits. Br J Pharmacol. 1996 Jun;118(4):1012-8.	4,075	10

A PhD értekezéshez felhasznált közlemények

Közlemény	IF	FI
Müller V, Szabó A, Viklický O, Gaul I, Vogelsang M, Pörtl S, Philipp T, Heemann U. Sex hormones and gender-related differences: their influence on chronic renal allograft rejection. Kidney Int 1999; 55:2011-2020	3,807	57
Müller V, Hamar P, Szabó A, Vogelsang M, Philipp T, Heemann U. In-vivo migration of lymphocytes in chronically rejecting rat kidney allografts: essential role of CD 18. Transplant Int 1999; 12:145-151	1,599	3
Müller V, Hamar P, Szabo A, Knust E, Vogelsang M, Heemann U. The effect of mycophenolate mofetil on the in vivo infiltration of lymphocytes in the rat remnant kidney.	0,740	14

dc_1084_15

Transplant Proc 1998; 30:982		
Müller V, Becker G, Delfs M, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic rejection in man? J Urol 1998; 159:1826-1829	2,685	52
Müller V, Szabó A, Becker G, Delfs M, Veres T, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Húgyúti fertőzések hatása a transzplantált vese chronicus kilökődésére. Hypertonia és Nephrologia 2000; 4(3): 141-145		
Szabó A, Müller V, Patschan O, Kuttler B, Rettig R, Reusz G, Heemann U. Hypertónia hatása a transzplantált vese krónikus kilökődésére. Hypertonia és Nephrologia 1999; 3 (3): 127-131		
Szabó A, Heemann U, Müller V, Reusz Gy, Sallay P, Viazov S, Tulassay T. Hepatitis G vírus infekció vesetranszplantált és dializált gyermek és felnőtt betegekben. Orvosi Hetilap 1999; 140 (29): 1619-1623		
Szabo A, Patschan O, Kuttler B, Müller V, Philipp T, Rettig R, Heemann U. Hypertension accelerates the pace of chronic graft dysfunction in the rat. Transplant Int 1998; 11-S1:10-14	1,870	7
Hamar P, Müller V, Kohnle M, Witzk O, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Metabolic factors have a major impact on kidney allograft survival. Transplantation 1997, 64:1135-1139	3,441	26
Schleimer K, Szabo A, Müller V, Hamar P, Heemann U, Eigler F. Einfluss des ACE-Hemmers Enalapril auf die Entstehung einer chronischen Abstossung nach orthotoper Rattennierentransplantation. Langenbecks Arch Chir 1996, 1:1-5		4