

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Belgyógyászati Tanszék



Kutyák tüdőfibrózisának diagnosztikája PET-CT segítségével

TDK dolgozat

Bagi Benjamin

Témavezetők: Dr. Psáder Roland, tanszékvezető egyetemi docens,
ÁTE Belgyógyászati Tanszék
Dr. Máthé Domokos, tudományos főmunkatárs,
Semmelweis Egyetem - Általános Orvostudományi Kar
Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

Budapest, 2024

Tartalomjegyzék

Rövidítések listája	4
Ábrák és táblázatok listája	6
1. Bevezetés és célkitűzések	7
2. Irodalmi áttekintés	9
2.1. A tüdőfibrózis kutyában	9
2.2. Klinikai tünetek	11
2.3. Diagnosztika	12
2.3.1. 6 perces gyaloglási teszt (6MWT)	13
2.3.2. Artériás vérgáz analízis	13
2.3.3. Vérvizsgálat	13
2.3.4. Bronchoszkópia és BALF analízis	14
2.3.5. Képalkotó diagnosztikai eljárások	14
2.3.5.1. Echokardiográfia	15
2.3.5.2. Mellkasi radiográfia	15
2.3.5.3. Nagy felbontású mellkasi komputertomográfia (HRCT)	16
2.3.5.4. Hisztopatológiai jellemzők	18
2.4. Biomarkerek és hidrazin radiofarmakon	20
2.5. Gyógykezelés	22
2.6. Kórjóslat	22
3. Anyag és módszer	23
3.1. Megvizsgált betegek	23
3.2. Bronchoszkópia	24
3.3. PET-CT vizsgálatok	24
3.3.1. Anesztézia protokoll	24
3.3.2. PET-CT és VivoQuant 1.22 pre-klinikai szoftver	25
3.3.3. Hidrazin radiofarmakon	26
3.3.4. Kiértékelés menete	27

4. Eredmények	30
5. Diskusszió	33
6. Összefoglaló	34
7. Summary	35
8. Hivatkozások	36
9. Köszönetnyilvánítás	40

Rövidítések listája

ALP	alkalikus foszfatáz
BALF	bronchoalveoláris lavage folyadék
CCL2	monocita kemoattraktáns fehérje
CIPF	kutyák idiopatikus tüdőfibrózisa
CRP	C reaktív protein
CT	komputertomográfia
CXCL8	C-X-C kemokin ligandum 8
ECM	extracelluláris mátrix
EMT	epithelialis mesenchymalis átmenet
EP	eozinofiliás tüdőgyulladás
ET-1	endotelin-1
Ga-68 HYD	gallium-68-hidrazin radiofarmakon
GGO	csiszolt üveghez hasonló opacitású mintázat
H.E.	hematoxin-eozin
HP	krónikus túlérzékenységi tüdőgyulladás
HRCT	nagy felbontású komputertomográfia
ILD	intersticiális tüdőbetegség
IL-1	interleukin 1
IL-6	interleukin 6
IPF	idiopatikus tüdőfibrózis
KL-6	Krebs Von den Lungen-6
LP	lipid/lipoid tüdőgyulladás
MMP	mátrix metalloproteináz
MR	mágneses rezonancia
NSIP	nem specifikus intersticiális pneumónia

PCII	II-es típusú pneumocyta
PET	pozitronemissziós tomográfia
PIE vagy EBP	eozinofil bronchopneumopathia
PIIINP	prokollagén III. típusú aminoterminális propeptid
PH	pulmonális hipertenzió
SPECT	egy foton kibocsátásos komputertomográfia
SUV	standardized uptake value
TCC	teljes sejtszám
TGF- β 1	transzformáló növekedési faktor- β 1
TNF- α	tumor nekrosis faktor alfa
UIP	szokásos intersticiális tüdőgyulladás
VEGF	vaszkuláris endothel növekedési faktor
WHWT	West Highland White terrier
5-HT	szerootonin, 5-hidroxitriptamin
6MWD	6 perces gyaloglási távolság
6MWT	6 perces gyaloglási teszt

Ábrák és táblázatok listája

Ábra 1 - Bronchoszkópos felvételek CIPF beteg West Highland White terrierekről	11
Ábra 2 - CIPF-beteg West Highland White terrierről készült reprezentatív mellkasi röntgenfelvételek	16
Ábra 3 - HRCT reprezentatív keresztirányú képe belégzési fázisban CIPF-beteg West Highland White terrierben	17
Ábra 4 - Példa kutyák idiopátikus tüdőfibrózisában szenvedő West Highland White terrierek hisztopatológiai jellemzőire	19
Ábra 5 - A humán UIP vagy NSIP minta főbb szövettani kritériumok összehasonlítása a CIPF-beteg WHW terrierek megállapításaival	20
Ábra 6 - A ^{68}Ga -hidrazin radiofarmakon kémiai szerkezete	21
Ábra 7 - HRCT felvétel az egyik betegről	27
Ábra 8 - A ^{68}Ga -hidrazin radiofarmakon eloszlási képe dorsoventralis irányú PET-CT felvételen	27
Ábra 9 - A tüdő 3D-s képe	29
Ábra 10 - A tüdőfibrózis 3D-s képe	29
Ábra 11 - HRCT reprezentatív koronális irányú képe CIPF-beteg West Highland White terrierben	30
Ábra 12 - Kókusz laterolaterális irányú PET/CT felvétele, a ^{68}Ga -hidrazin radiofarmakon eloszlása tüdőben	31
Ábra 13 - Alex PET/CT és CT felvétele	32
Ábra 14 - Nokedli PET/CT és CT felvétele a nyilak a fibrotikus tüdőterületeket mutatják	32
Táblázat 1 - A tüdő átlagos (SUV_{mean}) és a tüdőben mérhető legnagyobb mértékű (SUV_{max}) ^{68}Ga -DOTA-hidrazid radiofarmakon felvételeinek összehasonlítása Standardized Uptake Value (SUV) értékkel állatonként	31

1. Bevezetés és célkitűzések

A tüdőfibrózis egy ritka, krónikus lefolyású tüdőbetegség, amely során az érintett tüdőszövet folyamatosan hegesedik, megvastagszik, merevvé válik, ezáltal a tüdőfunkció romlásához, így légzési nehézségekhez vezet. A betegség diagnosztizálása viszonylag késői szakban, akár hónapokkal vagy évekkel később lehetséges a betegség kezdetéhez képest, mivel a betegségre jellemző tünetek kezdetben enyhék vagy nagyon hasonlítanak más tüdőbetegségek tüneteire, és máig nem léteznek olyan kevésbé invazív diagnosztikai módszerek vagy eszközök, amelyek az IPF korai diagnosztikáját lehetővé tennék.

A tüdőfibrózis bármilyen okból bekövetkező tüdőszérülésre adott reakcióként vagy ismeretlen etiológiájú elsődleges betegségént fordulhat elő [1,2]. Macskában a betegség kórképe megegyezik a szokásos intersticiális tüdőgyulladás (UIP) szövettani jellemzőivel - ez jellemző humán esetekben is -, melyek a következők:

intersticiális fibrózis, a fibroblasztok és myofibroblasztok proliferációja, kiemelkedő hámmal szegélyezett, megnagyobbodott légterek (úgynevezett méhsejt alakzat, hálózatos mintázat) és viszonylag enyhe gyulladásos elváltozások [3,4].

Azonosítható ok nélküli, vagyis idiopatikus tüdőfibrózist (IPF) - amelyről feltételezik, hogy humán vonatkozásban hasonló a CIPF-hez - kutyákban és macskákban is észleltek. Az idiopatikus tüdőfibrózis az emberek és kutyák körében egyaránt ismeretlen eredetű, progresszív lefolyású tüdőbetegség [1,2].

A humán IPF-ben a páciensek 85%-ában fordul elő pulmonális hypertensio (PH) a betegség súlyosságától, a leletek értékelésétől, az alkalmazott módszer és a diagnosztikai kritériumoktól függően [17,18]. A PH jelenlétét humán IPF betegben összefüggésbe hozták a rosszabb életminőséggel, a csökkent kardiopulmonális funkcióval és a rövidebb túlélési idővel [19].

Fontos tudni, hogy a tüdőbiopsziával észlelt fibrózis nem elegendő az idiopatikus tüdőfibrózis diagnosztizálásához, ehelyett egy komplex megközelítés szükséges, amely a kezelő állatorvos, valamint a képalkotásban és a kórszövettani vizsgálatokban jártas kollegák összehangolt munkáját kívánja [3].

Kutyákban nagyon erős a fajta predispozíció IPF-re, a betegség többségében középkorú és idős West Highland White terrierekben fordul elő [5,6,7,8]. Ez határozottan a rendellenesség genetikai összetevőjére utal, de jelölt gént még nem azonosítottak. Valószínűnek tartják, hogy a genetikai fogékonyságban érintett kutyák rendellenesen reagálnak az ismétlődő alveoláris sérülésekre [5,6,7].

A feltételezetten familiáris IPF-ben szenvedő kutyák lézióiban megtalálhatóak az UIP néhány hisztopatológiai jellemzői, de még inkább a humán intersticiális tüdőgyulladás egy másik gyakori típusánál ismertek ezek az elváltozások, amely „nem specifikus tüdőgyulladásként” ismert [5].

Az elmúlt években több tanulmány is készült kutyák familiáris IPF (CIPF) genetikai hátterének, kiváltó okainak és rendellenes gyulladásos/reparatív válaszainak azonosítására, azonban a betegség egyelőre idiopatikussá [5,6,7,8,9,10,11].

A West Highland White terrier mellett időnként hasonló fibrotikus tüdőbetegséget írtak le más terrierfajtákban is, mint a staffordshire bullterrier, a bullterrier, a cairn terrier és a skót terrier, de nem ismert, hogy ezen CIPF-ek familiáris eredetűek-e [5,12].

Kutatásunk célja, hogy a CIPF diagnosztikai céljára kifejlesztett ⁶⁸Ga-izotóppal jelzett hidrazid radiofarmakon segítségével igazoljuk a fibrózis jelenlétét a tüdőszövetben élő állaton, és kvantifikáljuk a betegség súlyosságát anélkül, hogy tüdőbiopsziát vennénk kórszövettani vizsgálatra, illetve gyógykezelés esetén lehetővé tegyük a progresszió nyomon követését is.

A Ga-68-HYD radiofarmakont folyadék formájában intravénásan adtuk be a klinikai tünetek, a RTG-lelet és az endoszkópos lelet alapján nagy valószínűséggel idiopatikussá tüdőfibrózisban szenvedő kutyáknak, amelyek szervezetben való eloszlását PET-CT képalkotó diagnosztikai módszer segítségével követtem végig. A kapott felvételeket a VivoQuant 1.22 nevű pre-klinikai szoftverrel elemeztem.

Dolgozatomban részletesen kifejtem az elvégzett kísérleteket és bemutatom a kapott eredményeket.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A tüdőfibrózis kutyában

A tüdő azon kevés szerv egyike, amelyek közvetlenül érintkeznek a külső környezettel. Ebben az értelemben a légúti hámsejtek egy rétege folyamatosan ki van téve potenciális mérgező anyagoknak és kórokozóknak, így a nyálkahártya immunitás folyamatos aktivitása figyelhető meg. Emiatt muszáj gyorsan és hatékonyan reagálni a sejtkárosodás helyreállítására vagyis az interakció az epithelium és a többi sejtípus között döntő fontosságú [21].

A pulmonális interstícium a tüdő alveolusai között elhelyezkedő tér, amely kötőszövetből, fibroblasztokból és makrofágokból áll, valamint tartalmazza a tüdőkapillarisokat és a nyirokereket is, azonban nem része az alveolusokat bélelő hám [20].

A tüdő interstíciumát számos kóros folyamat érinti, kutyában a leginkább ismert ILD-körképek az eozinofiliás tüdőinfiltráció vagy eozinofilsejtes bronchopneumopátia és az idiopatikusan tüdőfibrózis.

A tüdőfibrózis definiálható a tüdőfibroblasztok myofibroblasztokká való rendellenes aktiválódásaként és differenciálódásaként, állandó alveoláris gyulladásaként, az extracelluláris mátrix dúsulásaként, lerakódásaként vagy helytelen javításaként, ami idővel a légzésfunkciók progresszív csökkenéséhez és halálhoz vezet [21].

Ahhoz, hogy megértsük a komplex sejtösszetételt - nemcsak a differenciált myofibroblasztokat, hanem a fibroblasztokat, endothelialis és epithelialis sejteket - és az ECM összetevőit, mint a kollagén és fibronectin, fontos megérteni a különböző fibrotikus folyamatokat, amik végbemehetnek. A különböző sejtek közül a makrofágok - mivel myofibroblaszt aktiváló hatásukat kimutatták - az ECM fő forrásai fibrotikus betegségekben [21].

Elsőként Hamman és Rich (1935) írta le humán páciensekben a halálos kimenetelű intersticiális fibrózist. Bevezették az IIP kifejezést, és az IPF-et az IIP rendellenességek közé sorolták hisztopatológiai vizsgálatok alapján. Az American Thoracic Society és a European Respiratory Society legfrissebb besorolása szerint hét fő IIP-t, két ritka IIP-t és más egyéb, nem klasszifikálható eseteket különböztet meg [20].

Az idiopatikusan tüdőfibrózis (IPF) egy krónikus, progresszív, fibrózus, ismeretlen eredetű intersticiális tüdőgyulladás, amely elsősorban idősebb korban fordul elő, a tüdőre korlátozódik, és a szokásos intersticiális körkép szövettani és/vagy radiológiai mintázatával társul.

A CIPF elsősorban a West Highland White terriereket érinti, de más fajtájú kutyák, főleg terrierek lehetnek érintettek. Az állatorvosi szakirodalomban CIPF-ről a staffordshire bullterriereknél, a cairn terriereknél és a bullterriereknél is beszámoltak, azonban nem világos, hogy a fibrotikusILD ezeknél a fajtáknál hasonló-e, mint a West Highland White terrier esetében [30]. A humán esetekben egyértelműen összefüggésbe hoztak számos genetikai mutációt az IPF fokozott kockázatával [31].

Az állatorvoslásban nincs konszenzus a CIPF diagnózisáról vagy kezeléséről. A CIPF nem az egyetlen kifejezés, amelyet a betegség leírására használnak; más elnevezései: krónikus IPF, krónikus tüdőfibrózis, kutyáknál előforduló tüdőfibrózis, illetve West Highland White terrier krónikus tüdőbetegsége [32].

A humán IPF-hez hasonlóan a CIPF patofiziológiája továbbra is ismeretlen, és számos mechanizmust kell még megismerni, hogy új terápiás célpontokat lehessen azonosítani. Mivel a betegség elsősorban a West Highland White terrierekben fordul elő, erős a gyanú, hogy genetikai hajlam áll a háttérben, azonban nem minden idős West Highland White terrier érintett CIPF-ben, ami arra utal, hogy a betegség kialakulásában más tényezők is szerepet játszanak [33].

Az IPF esetében ma már széles körben feltételezik, hogy az ismétlődő alveoláris sérülések az arra fogékony egyedeknél (idős, speciális genetikai hajlamú és környezeti expozíciónak kitett) a kóros sebgyógyulási folyamat első mozgatórugójaként működnek, ami végül a tüdőfibrózis kialakulásához és fenntartásához vezet [33, 34].

A hámsérülések következtében a tüdőhámsejtek aberráns regeneratív viselkedést mutatnak és nagy mennyiségű gyulladásos és fibrogén citokint és növekedési faktort, például TNF- α , transzformáló növekedési faktor- β 1 (TGF- β 1), trombocita eredetű növekedési faktort (PDGF), fibroblaszt növekedési faktort (FGF), vaszkuláris endothel növekedési faktort (VEGF) és CCL2-t termelnek és szekretálnak [34].

Ezek a molekulák olyan környezetet hoznak létre, amely támogatja a fibroblasztok túlzott migrációját, proliferációját és myofibroblasztokká való differenciálódását, amelyek hozzájárulnak a túlzott ECM és kollagén lerakódásához, így károsítva a normál tüdőszerkezetet.

Az IPF-ben szerepet játszó pro-fibrotikus molekulák közül ma már jól ismert, hogy a TGF- β 1 a betegséget kiváltó kulcsmolekula. Fő szerepe az IPF kialakulásában az epitelsejtek apoptózisának, migrációjának és az epithelialis-mesenchymalis átalakulás elősegítése, más növekedési faktorok és profibrotikus és proangiogén mediátorok termelése, a fibrociták toborzása, valamint a fibroblasztok aktiválása, proliferációja és myofibroblasztokká történő differenciálódása [35].

A közelmúltban felmerült a gyanú, hogy a tüdő baktérium flórája és az immunsejtek közötti kapcsolat szerepet játszik az IPF patogenezisében. Valójában az IPF-ben talált, az immunválaszban szerepet játszó gének mutációi csökkent bakteriális clearance-hez és megváltozott immunválaszhoz vezetnek. A specifikus baktériumok jelenléte és a megnövekedett bakteriális terhelés az IPF rosszabb kimenetelével és a betegség gyorsabb progressziójával járt, ami alátámasztja a baktériumok szerepét az IPF patogenezisében [36, 37].

IPF-ben olyan citokineket, mint a $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 és IL-6 termelő pro-inflammatorikus makrofágokat is leírtak, amelyek feltehetően az alveoláris epithelium károsodását okozzák, és fenntartják a szöveti gyulladást [38].

A tüdőbe vonzott monocyták szintén szerepet játszanak az IPF-ben azáltal, hogy pro-inflammatorikus citokineket termelnek, amelyek elősegítik a myofibroblasztok differenciálódását. A tüdőben a monocyták fokozatosan makrofágokká vagy fibrocitákká differenciálódnak, amelyek képesek elősegíteni a fibrózist [38].



Ábra 1 - Bronchoszkópos felvételek CIPF-beteg West Highland White terrierekről

forrás: Dr. Psáder Roland gyűjteményéből

bal oldali kép: mérsékelt bronchialis nyálkahártya egyenetlenség

jobb oldali kép: kis mennyiségű nyálka a ductus nasopharyngeusban

2.2. Klinikai tünetek

Fizikális vizsgálat során CIPF esetében krónikus és fokozatosan súlyosbodó nem specifikus tüneteket látunk, amelyek általában középkorú vagy idős korban jelentkeznek először.

A tüdőfibrózis tünetei az alábbiak: légszomj, dyspnoe, orthopnoe, fáradékonyság, felületes légzés, tachypnoe, tartós, száraz köhögés, gyengeség, syncope, mellkasi diszkomfort érzet, öklendezés, légzési zavar, zihálás, étvágytalanság és súlyvesztés. Súlyosan érintett kutyáknál gyakran előfordul cyanosis, légzési elégtelenség és abdominális légzés [40].

A betegeknél gyakori tünet a köhögés és a mozgás intolerancia kombinációja, de nem minden kutyánál figyeltek meg köhögést. Néhány kutyánál a betegséghez kapcsolódó másodlagos szövődmények alakulnak ki, mint például légúti fertőzés vagy artériás pulmonális hypertensio, ami miatt tricuspidalis reflux, ennek következtében pedig a tricuspidalis szájadék felett alkalmanként gyengén hallható szisztolés szívzöreje detektálható. Gyakori fizikális vizsgálati lelet szapora felületes légzés, valamint az egész mellkas felett belégzéskor fonendoszkóppal hallható sercegés-pattogás, mely súlyosan előrehaladott esetekben szabad füllel, fonendoszkóp nélkül is felismerhető, amikor a beteg nyitott szájjal lélegzik [5,6].

2.3. Diagnosztika

A CIPF diagnózisa a klinikai leleteken, a képalkotó diagnosztikán és a CIPF klinikai tüneteire hasonló egyéb szív- és légzőszervi betegségek kizárásán alapul. A betegség erős gyanúja az anamnézis felvételét, a fizikális vizsgálatot, a vérlabor vizsgálatot, a 6 perces járáspróbát (6MWT), az echokardiográfiát, a mellkasi képalkotó vizsgálatokat, a bronchoszkópiát és a BALF-elemzést követően feltételezhető, de a biztos diagnózist csak a tüdőbiopszia kórszövettani vizsgálata után lehet kimondani [5,6].

Az IPF diagnosztikája azonban kihívást jelent, mivel el kell különíteni más kötőszöveti tüdőbetegségektől, amelyek másodlagosan alakulnak ki immunrendszeri rendellenességek, krónikus hiperszenzitív tüdőgyulladás (HP) és familiáris tüdőfibrózis következtében [40].

Járulékos légzési zörejeket általában azonosítanak IPF-ben szenvedő állatokban. Kutyáknál jellemző a belégzési szakban a sercegés-pattogás, mely a kis mennyiségű váladékot is tartalmazó bronchiolusok aszinkron módon történő megnyílásának tulajdonítható. A pulzoximetria, az artériás vérgáz analízis és a 6 perces gyaloglási teszt eredményei gyakran kórosak, de nem specifikusak az IPF-re, csak tovább erősítik ennek a gyanúját [5,6].

A nem invazív és minimál invazív diagnosztikai eljárások együttesen tehát az elkülönítő kórjelzés során szóba jövő betegségek kizárására szolgálnak, de nem erősítik meg az IPF-et [5,6].

2.3.1. 6 perces gyaloglási teszt (6MWT)

A 6MWT a kutya által 6 perc alatt megtett távolság értékeléséből áll. Ez egy könnyen kivitelezhető, nem invazív technika, amelyet a terhelés intoleranciájának értékelésére használnak. A 6MWT az artériás vérgázok vizsgálatával együtt a CIPF-ben szenvedő West Highland White terriereknél végzett két kardiopulmonális funkcióvizsgálat egyike [5,6].

A 6 perces gyaloglási távolság (6MWD) korrelál az artériás oxigén parciális nyomással (PaO_2). Számos vizsgálatban végezték el a tesztet, és a CIPF-ben érintett West Highland White terrieres esetekben szignifikánsan csökkent távolságról számoltak be az egészséges fajtatársaikhoz képest [26].

Ezenkívül a 6MWT ismétlődő értékelése felhasználható a CIPF-ben szenvedő West Highland White terrieres mozgásintolerancia változásainak, ezáltal a betegség progressziójának nyomon követésére is [27, 28, 29].

2.3.2. Artériás vérgáz analízis

Az artériás vérgáz elemzés egy másik klasszikus kardiopulmonális funkcióvizsgálat, amelyet a betegségben szenvedő West Highland White terrieresekben alkalmaznak, és az oxigénellátás és a ventiláció értékelés arany standard vizsgálatának tekinthető, illetve ismételt mérések esetén információt nyújt a betegség súlyosságáról és a progressziójáról [5,6].

CIPF-ben szenvedő kutyák több, mint 90 %-ánál közepes (80-60 mmHg) vagy súlyos (<60 mmHg) hipoxaemiáról és megnövekedett alveoláris arteriális oxigéngradiensről számoltak be, míg a szén-dioxid artériás parciális nyomás változását nem észlelték [5, 6, 14, 39].

2.3.3. Vértanálízis

A hematológiai és biokémiai elemzések az IPF-ben szenvedő West Highland White terrieres esetekben nem jellegzetesek, ezért általában más betegségek kizárására végzik el őket [5,6].

A humán esetekhez hasonlóan, kutyában a policitémia nem jár együtt a betegséggel a krónikus hypoxaemia gyakori jelenléte ellenére, egyedül az alkalikus foszfatáz (ALP) szérumkoncentrációja és a vérlemezkeszám lehet magasabb a betegség későbbi szakaszában,

azonban gyanítják, hogy ez fajtajelleg, mivel ezek az értékek nem különböztek az egészséges és a beteg WHW terrierek között [6,7].

2.3.4. Bronchoszkópia és BALF analízis

CIPF-ban szenvedő West Highland White terriereknél leírt bronchoszkópos eredmények nem specifikusak, mivel a vizsgálathoz általános anesztézia szükséges, ami súlyos esetekben bonyolult lehet, így a vizsgálat elvégzését a haszon-kockázat elv alapján kell megvitatni. Bronchoszkópiát különösen akkor kell végezni, amikor a klinikai adatok és a mellkasi HRCT leletek között eltérés van, vagy fertőzés, esetleg más betegség gyanúja merül fel [5,6].

Beteg kutyáknál megfigyelték légcsőkollapszust, a hörgő nyálkahártya vastagságának szabálytalanságát, enyhe vagy közepes mennyiségű hörgőnyálka képződést, dinamikus légúti összeesést, bronchiectasist és bronchomaláciát. A hörgőnyálkahártya szabálytalanságát és a légcsőkollapszust azobna egészséges WHW terriereknél is leírták, ezek a korral összefüggő változásoknak tulajdonították [41].

A BALF elemzése általában a makrofágok, neutrofil granulocyták és hízósejtek számának növekedésével a teljes sejtszám (TCC) emelkedését jelzik, a bakteriológia vizsgálat ritkán pozitív [41].

Tekintettel azonban a sejtek arányának széles skálájára, valamint IPF-ben és más fibrózusILD-ben szenvedő betegek BALF citológiai eredményeit összehasonlító vizsgálatokban szereplő tanulmányokra és a betegek alacsony számára, a diagnosztikai módszer hasznossága azILD-k megkülönböztetésére önmagában nem alkalmas. Emellett az anesztézia miatt az endoszkópia és a BAL mintavétel invazív, szövődemény veszéllyel jár, ezért az előnyök szempontjából használatát mérlegelni kell [42].

2.3.5. Képalkotó diagnosztikai eljárások

A képalkotó vizsgálatok támogathatják, mint a latero-laterális RTG-felvétel nem specifikus és nem szenzitív módszere a tüdőfibrózis miatti elváltozások diagnosztikája esetén. Az IPF-ben beteg kutyák gyakran broncho-intersticiális beszűrődést és jobb oldali szívmegegyesítést mutatnak, ami tovább erősíti a betegség gyanúját. Az alveoláris rajzolat hiánya és a mellkas feletti hallgatóság közben hangos sercegéssel-pattogással járó légzés is tüdőfibrózisra utalhat [4, 5, 6].

Embereknél a mellkasi CT-n kapott jellegzetes leletek lehetővé teszik az IPF diagnosztizálását tüdőbiopszia nélkül, azonban kiséllatoknál a leletek nem specifikusak.

Kiséllatokban a tüdőszövet vizsgálata kötelező a fibrózis igazolására, de csak a leletek összessége eredményezheti az IPF diagnózist [13, 15].

2.3.5.1. Echokardiográfia

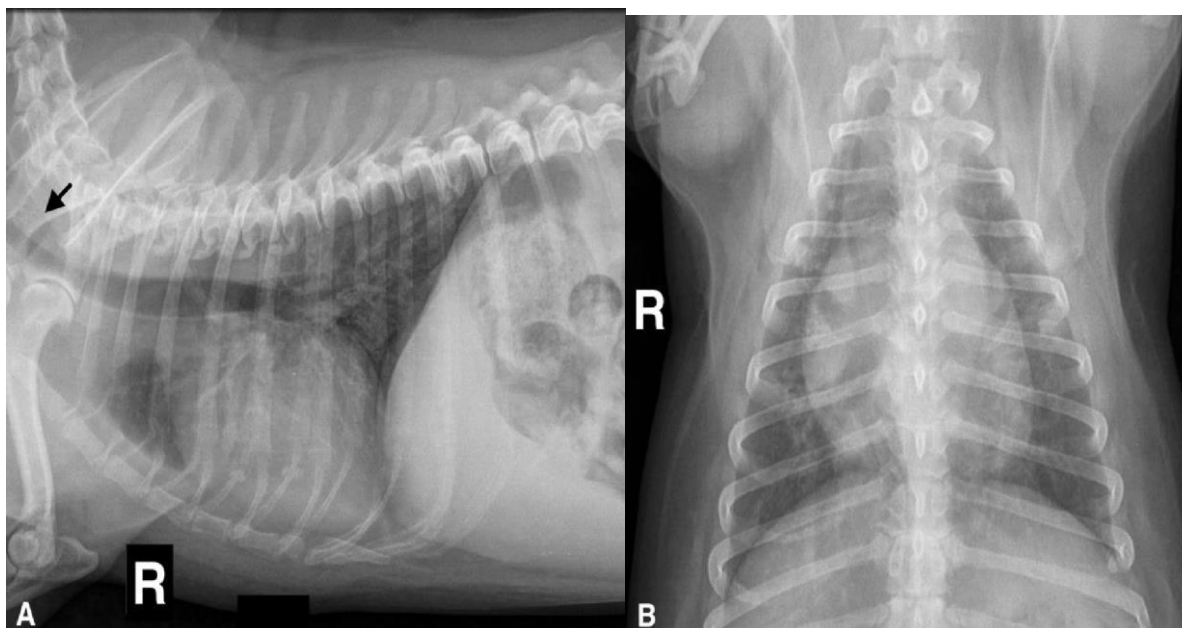
Az echokardiográfia elengedhetetlen elsősorban szívbetegségek kizárására céljából, melynek tünetei a sercegés-pattogás és a dyspnoe, cyanosis miatt a CIPF klinikai tüneteivel hasonlók. Az IPF következtében kialakuló másodlagos PH/cor pulmonale kizárásra is alkalmas, amely a beteg West Highland White terrierak akár 60 %-át is érintheti a diagnózis felállításakor. A PH prevalenciája az IPF betegek körében is magas, és a betegség súlyosbodásával együtt nő, a halálozás kockázatának növekedésével és az életminőség csökkenésével jár. CIPF-ben a PH kimutatása fontos a terápiás döntések meghozatalához, mivel a kezelés javíthatja a kutyák klinikai tüneteit és életminőségét [5, 6, 19].

Az echokardiográfiás vizsgálat során kutyáknál a PH-t a tricuspidalis regurgitáció csúcssebességének mérésével értékelik. Más echokardiográfiás mérések is segíthetik a PH értékelését, mint a jobb kamra és jobb pitvar falvastagság mérése, az interventricularis septum szisztolés ellaposodása, a tüdőartéria átmérőjének aorta átmérőhöz viszonyított aránya, a tüdőartéria áramlási sebessége, a vena cava caudalis mérete, a tüdőartéria áramlás gyorsulási idejének és kilövési idejének aránya, a jobb oldali tüdőartéria tágulási indexe és a jobb oldali tüdővéna-tüdőartéria átmérőjének aránya [19, 43].

2.3.5.2. Mellkas radiográfia

A mellkasi röntgenfelvétel se nem specifikus, se nem érzékeny a CIPF diagnosztizálásra, ehelyett más tüdőbetegségek kizárása alkalmazzák, illetve a betegség progressziójának megállapításra sem alkalmas [6].

A CIPF-ben szenvedő West Highland White terriereknél a leggyakoribb radiológiai lelet a mérsékelt vagy súlyos, generalizált broncho-interstitialis mintázat, ami a kontroll kutyáknál is kimutatható, bár kevésbé súlyos arányban. Másodlagos PH esetén a tüdőartéria megnagyobbodása és a jobb oldali cardiomegalia is látható. Az intersticiális beszűrődéseken kívül bronchialis mintázat és elmosódott szélű, foltos alveoláris opacitást is megfigyeltek [32, 39, 41].

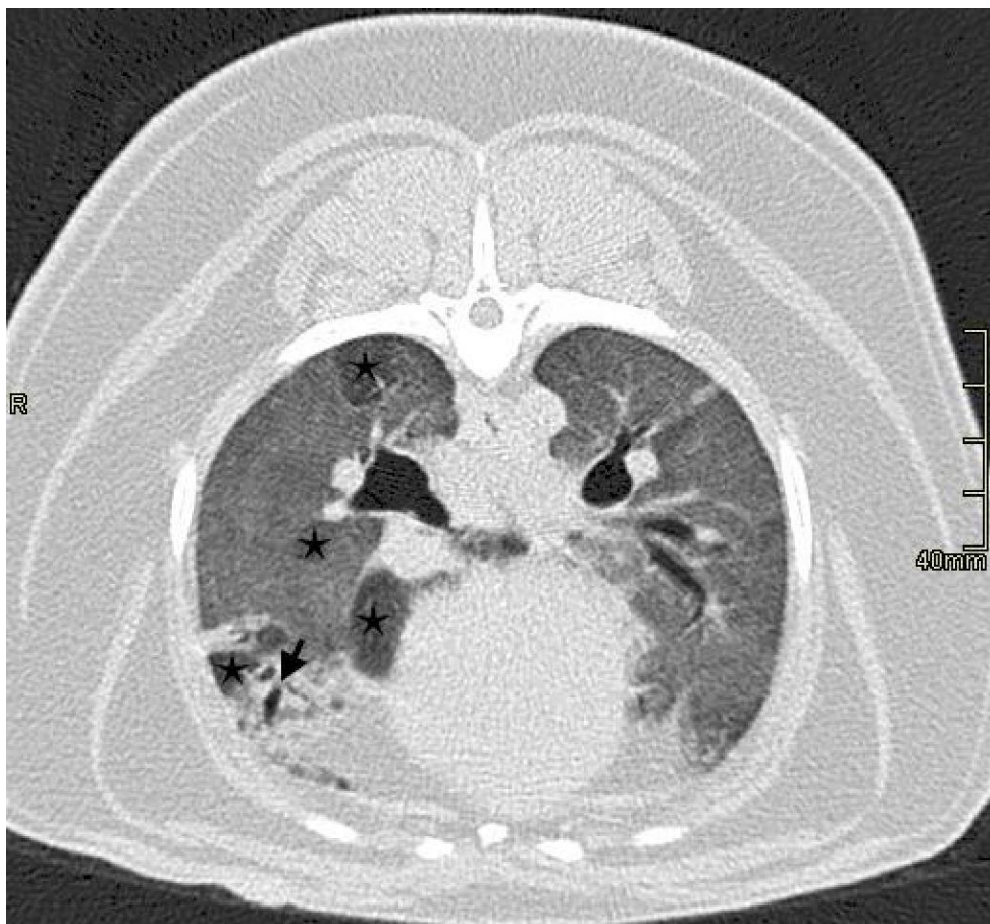


Ábra 2 - CIPF beteg West Highland White terrierről készült reprezentatív mellkasi röntgen felvételek [44]. (A) Jobb oldalsó nézet; (B) Ventrodorzális nézet

Mindkét felvételen diffúz, súlyos intersticiális mintázat, mérsékelt bronchialis és peribronchialis mintázat, valamint kis mellkasi térfogat figyelhető meg, ami a beteg fajtáját figyelembe véve megfelel a tüdőfibrozisnak. A jobb szívfél és a máj megnagyobbodott, a légcső nyaki szakaszának dorzális részén egy hosszanti, beemelkedő lágyszöveti sáv helyezkedik el (fekete nyíl), ami a légcső kollapszusára utal [44].

2.3.5.3. Nagy felbontású mellkasi komputertomográfia (HRCT)

A mellkasi HRCT-t alapvető fontosságúnak tartják mind emberekben, mind kisállatokban az IPF diagnózisához, mivel lehetővé teszi a tüdő jobb térbeli felbontású vizsgálatát, mint a radiográfia, továbbá CIPF esetében pozitív és negatív korrelációról számoltak be a pulmonális HRCT-leletek súlyossága és a klinikai tünetek, illetve a diagnózist követő túlélési idő között. Ezek az eredmények alátámasztják a mellkasi HRCT előnyeit a betegség jellemzésére és prognózisára vonatkozó információk nyújtásában [14,39,40,41].



Ábra 3 - HRCT reprezentatív keresztirányú képe belégzési fázisban CIPF-beteg West Highland White terrierben [44].

A képen diffúz csiszolt üveg opacitás figyelhető meg. A környező parenchymához képest több, jól körülhatárolt alacsony denzitású terület van jelen (fekete csillagok), főleg a jobb oldali tüdőlebenyekben, ami mozaikos denzitású mintázatot határoz meg. Trakciós bronchiectasis látható a jobb oldali caudalis tüdőlebeny ventralis részén (fekete nyíl) [44].

CIPF-beteg kutyáknál a mellkasi HRCT-leleteket több tanulmányban is leírták; a betegségben érintett összes WHW terriernél közepesen súlyos vagy súlyos csiszolt üveghez hasonló opacitású mintázatot (GGO) írtak le, amelyet homályos, fokozott elhalványulásként határoztak meg a hörgő- és érszegélyek megőrzése mellett. Ez a mintázat a betegség minden stádiumában megtalálható, azonban a betegség klinikai stádiumának súlyosbodásával egyre diffúzabbá válik. A betegség közepes és súlyos stádiumaihoz a parenchymás sávok és az eltérő denzitású régiók foltjai, az úgynevezett mozaikos denzitású mintázat, subpleuralis vonalak, subpleuralis és peribronchovascularis intersticiális megvastagodás, konszolidációk és csomók is társulnak.

A HRCT magas prediktív értékkel bír az UIP mintázat diagnózisában. Emberben különböző mintákat írtak le azzal a céllal, hogy segítsék a betegség jobb diagnózisát, az UIP mintát pedig az IPF jellegzetes képalkotó mintájának tekintik. Az UIP-mintázatot lépesmész méhsejtképződés jellemzi trakciós bronchiectasissal és bronchiolectasissal vagy ezek nélkül. A GGO jelenléte az UIP mintázatban ritka és általában egymásra helyezett retikuláris mintázat kíséri. Az UIP mintázat klasszikus lokalizációja IPF-ben subpleuralisan, leginkább a bazális oldal felől van. Míg a CIPF-beteg kutyáknál észlelt méhsejtesedés (hálózatos mintázat) és trakciós bronchiectasis az UIP-mintázat mellett szól, a kiterjedt GGO mintázat inkább más ILD-re utal [40, 29].

Az egyetlen probléma HRCT alkalmazásával kapcsolatban beteg kisállatok esetében az, hogy általános anesztéziát igényel, ami súlyosan érintett kutyák esetében nem feltétlenül lehetséges, mivel fokozott kockázat áll fenn, különösen a jelentős hypoxaemiával rendelkező WHW terrieresek esetében [41].

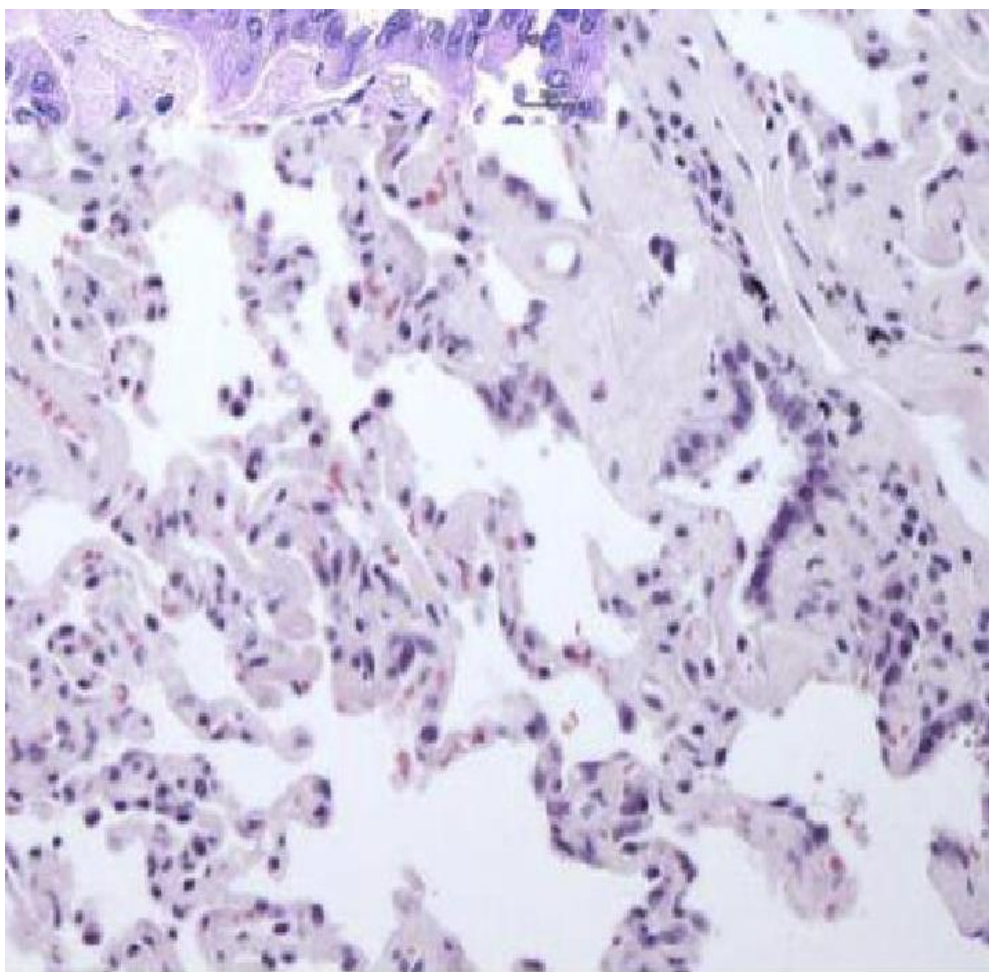
A mellkasi HRCT alternatíváit általános anesztéziában lévő kutyákon két vizsgálatban értékelték, amelyekben mellkasi HRCT-t végeztek éber kutyákon szedációval vagy anélkül. Egyes elváltozások, mint például a GGO mintázata ilyen körülmények között eltérő mértékű és súlyosságú lehet, ami módosíthatja a CIPF azonosítását. Ezenkívül az, hogy bizonyos légzési fázisokban nem lehet képeket készíteni, másodlagos artefakt változásokat okozhat, mint például kilégzés alatti konszolidáció és mozgási artefaktok, amelyek befolyásolhatják a parenchymalis elváltozások értékelését. Ha az anesztézia ellenjavallt, ezeket a különbségeket figyelembe kell venni [14, 45].

2.3.5.4. Hisztopatológiai jellemzők

A tüdő kórszövettani vizsgálatát az eljárás invazivitása miatt általában az állat halála után végzik el, ezért a diagnózist gyakran a boncolás során erősítik meg. A tüdőbiopszia elvégzése megfontolandó, ha a HRCT lelet nem egyértelmű az UIP mintázatra vagy ha a klinikai jellemzők az IPF helyett alternatív diagnózisra utalnak [5, 27, 42].

A kutyákban leírt elváltozások az emberben leggyakrabban előforduló két ILD, az IPF-ben klasszikusan megtalálható UIP mintázat és a nem specifikus intersticiális pneumónia (NSIP) mintázat jellemzőit mutatják (Ábra 4). A CIPF-ben szenvedő kutyák tüdejét az interstitium enyhe vagy mérsékelt, diffúz, érett fibrózisa jellemzi, ami hasonlít az emberi NSIP mintázathoz (5. ábra). Emellett a legtöbb kutyában súlyosabb és a sejtes fibrózis multifokális területei is megtalálhatóak, ami inkább a humán UIP mintázatra jellemző (5. ábra).

Azokon a területeken, ahol éretlen fibrózis, méhsejtesedés (hálózatos mintázat), mély alveoláris hámelváltozások (pl. PCII hyperplasia többmagvú PCII-k), myofibroblasztok diffúz jelenléte az alveoláris interstíciumban, az alveoláris hám bronchialis metaplasiaja (vagyis epithelialis pseudostratificatio és laphám metaplasia és alveoláris elváltozások (az alveoláris architektúra torzulása, akut alveoláris károsodás hialinmembrán képződéssel és emphysematosus elváltozásokkal) is jelen lehetnek. Kutyaénál a fibroblasztikus fókuszok - amelyek kifejezetten az UIP mintázatban találhatóak - nincsenek leírva [22, 39, 41].



Ábra 4 - Példa kutyák idiopatikus tüdőfibrózisában szenvedő West Highland White terrierek hisztopatológiai jellemzőire. Átmenet az enyhe diffúz fibrózisból (bal oldal) a súlyos intersticiális fibrózissal járó betegség fókuszába (jobb oldal).

H.E. festés, 200 µm, II-es típusú pneumocyták hyperplasiája és az alveoláris epithelium squamosus metapláziája [22]

Kritériumok	UIP	CIPF WHW terrierben	NSIP (fibrózis)
mintázat	foltos, subpleuralis vagy paraseptalis	diffúz, főleg subpleuralis vagy peribronchialis	viszonylag diffúz
intersticiális fibrózis	jelölt, pótló alveolaris szövet	enyhe vagy kifejezett, az alveolaris architecturat nem tűnteti el	változó mértékben
méhsejtképződés	van	van	nem jellemző
fibroblasztikus gócok	van	nincs	hiányzik vagy nem feltűnő
intersticiális gyulladás	minimális, enyhe	enyhe vagy mérsékelt	enyhe vagy mérsékelt
simaizom hypeplázia	van	van	nem jellemző
II-es típusú pneumocyta	hyperplasia	hyperplasia, atypia	hyperplasia a gyulladásos területeken
bronchiolaris epithelium	az alveolaris hám bronchialis metapláziája	az alveolaris hám bronchialis metapláziája	nem jegyezték fel

Ábra 5 - A humán UIP vagy NSIP minta főbb szövettani kritériumok összehasonlítása a CIPF-beteg WHW terrierben megállapításaival [22]

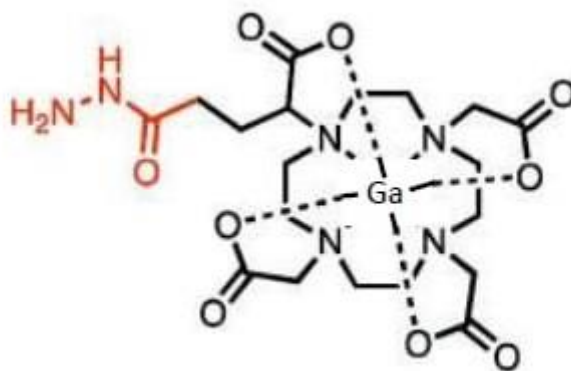
2.4. Biomarkerek és hidrazin-radiofarmakon

A biomarkerek olyan jelzőanyagok, amelyeket objektíven mérve egy fiziológiás vagy patológiás folyamatban jelenlétük felhasználható bizonyos betegségek kimutatására vagy egy betegség prognózisának vizsgálatára.

Kutyáknál különböző vizsgálati módszereket alkalmaznak potenciális biomarkerek azonosítására és a CIPF patomechanizmusának megismerésére, mint a CCL2 vagy más néven monocyta kemoattraktáns fehérje 1, CXCL8, ET-1, PIINP, TGF- β 1, aktivin B, MMP -2, -7, -9, KL-6, szerotonin (5-HT), VEGF.

A vizsgálataink során használt radiofarmakon a ^{68}Ga -hidrazin radiofarmakon volt, aminek előnye, hogy kicsi molekula, lipofil és könnyen funkcionálható, a felhalmozódási régióba emiatt könnyen el tud jutni, ami az elasztáz enzim aktív centruma, azaz PET-ben a szabadon lévő elasztáz enzim aktivitását jelzi ki a radiofarmakon izotóp felhalmozódási jele.

Az általunk használt ^{68}Ga -hidrazin radiofarmakon egy kelátor szerepet betöltő DOTA-GA anhidrid centrális részből áll, amihez koordinatív kötéssel kapcsolódik a sugárzó ^{68}Ga izotóp, mint ligandum - így kialakítva egy komplexet - illetve savamid kötéssel a hidrazin. A hidrazin az elasztáz enzimhez kötődik, amely enzim aktivitása ott nagyobb, ahol a fibrózis kórfolyamata zajlik, így a ^{68}Ga -hidrazin farmakon alkalmas a tüdőfibrózis diagnosztikájára tüdőbiopszia mintavétel nélkül PET-CT segítségével.



Ábra 6 - A ^{68}Ga -hidrazin radiofarmakon kémiai szerkezete,
piros színnel jelölve a hidrazin rész

A PET mérés alapelve a markeranyag felhalmozódásában rejlik, mivel a kritikus területeken nagyobb sűrűséggel van jelen és a benne lévő, esetünkben ^{68}Ga izotóp bomlásakor keletkező pozitron egy elektronnal találkozva annihilálódik és két ellentétes irányú γ -foton jön létre, amelyeket detektálva és a detektálási pontokat összekötő vonalak sűrűsége alapján az aktivitás sűrűsége meghatározható [23].

2.5. Gyógykezelés

A mai napig nincs hatékony kezelés CIPF-re. A humán IPF-ben két antifibrotikus gyógyszert, a nintedanibot és a pirfenidont hagyták jóvá a betegség kezelésére. Mindkét gyógyszerrel kimutatták, hogy lassítja a betegség progresszióját és befolyásolja az IPF betegek túlélését, emellett egyre több bizonyíték van arra, hogy a pirfenidon vagy a nintedanib alkalmazása csökkenti a tüdőfunkció akut romlásának kockázatát és javítja a várható élettartamot. Ezeket a gyógyszereket azonban nem dokumentálták CIPF-beteg kutyáknál, ezért a beteg kutyák kezelése elsősorban tüneti kezelés, amely magában foglalja a köhögéscsillapítást, PH esetén a szívműködés támogatását és amennyiben jelen van, a másodlagos fertőzés és gyulladás ellenőrzését a klinikai tünetek és a másodlagos szövődmények súlyosságának csökkentése és az észlelt életminőség javításának érdekében [5,6,34,46,47].

Az orális vagy inhalációs kortikoszteroidok a legtöbb kutyánál enyhítik a köhögést, különösen, ha egyidejűleg hörgőelváltozásokról számolnak be, valamint köhögéscsillapító gyógyszerek is szóba jöhetnek. A humán IPF-hez hasonlóan a szildenafil - ami egy foszfodiészteráz-5 inhibitor - alkalmazása egyidejűleg fennálló PH esetén is javítja a klinikai tüneteket és az életminőséget. IPF-ben a protonpumpa-gátlók vagy a hisztamin H₂-receptor-blokkolók alkalmazása a mikroaspirációk kezelésére továbbra is ajánlott az alacsony költségek és a terápia káros hatásainak kockázata miatt, még akkor is, ha túlélésre gyakorolt hatásról nincs bizonyíték. Használatuk CIPF beteg kutyáknál is előnyös lehet, amit a West Highland White terrierekben a mikroaspirációk arányának növekedése is alátámaszt. Végül a légzésfunkció akut romlásának okait, mint például a bakteriális tüdőgyulladást, meg kell vizsgálni és megfelelően kell kezelni [5, 6, 16, 29, 31, 34, 42].

2.6. Kórjóslat

A betegség prognózisa rossz. Lilja-Maula és munkatársai (2014) a klinikai tünetek megjelenésétől számított 32 hónapos (2-51 hónap) medián túlélési időről számoltak be és 7 West Highland White terrier vizsgálatában 11 hónap (0-40 hónap) túlélési idővel a diagnózistól számítva, amelyek CIPF-ben hullottak el. Egy másik, 16 CIPF West Highland White terrierrel foglalkozó tanulmányban a diagnózist követő medián túlélési idő 255 nap (1-1375 nap) volt [29,31].

Az IPF-betegek medián túlélési ideje 3-5 év. A CIPF-hez hasonlóan azonban az IPF kimenetelét is nehéz megjósolni, mivel a betegség klinikai lefolyása nagyon heterogén a betegek között: vannak olyan betegek, akik viszonylag stabilak maradnak, akut állapotromlással járó epizódokkal és vannak olyanok, akiknél a klinikai lefolyás lassú, de progresszív és vannak olyanok, akiknél a lefolyás gyorsan légzési elégtelenséghez, majd halálhoz vezet [29,31].

3. Anyag és módszer

3.1. Megvizsgált betegek

Vizsgálataink során az Állatorvostudományi Egyetem Kisállatklinika Endoszkóp Laboratóriumába krónikus légzőszervi panaszokkal érkezett kutyákból válogattunk 2022. áprilisától 2023. októberéig terjedő időszakban.

Mivel a tüdőfibrózis ritka betegség, ezért 3 beteg West Highland White terriert sikerült a vizsgálatokba bevonni. A betegek kora 8 és 13 év között oszlott el, az átlagéletkor 10 év 8 hónap volt, közülük kettő hím és egy nőstény.

A beválogatás alapja az anamnesis, a fizikális vizsgálati lelet és a bronchoszkópos lelet volt, amelyek alapján a tüdőfibrózis alapos gyanúja merült fel. A betegek krónikus, fokozódó nehezített légzés, felületes, szapora légzés, vagyis restriktív típusú nehezített légzés, fáradékonyság, olykor előforduló száraz, ismétlődő, nem csattanó köhögés jeleit mutatták.

Fonendoszkóppal végzett hallgatósági vizsgálattal a betegek mellkasa felett diffúz szegélyes-pattogás volt hallható. A bronchoszkópia és a bronchoalveolaris lavage folyadék citológiai és mikrobiológiai lelet alapján specifikus eltérés (idegentest, bakteriális fertőzés, parazitózis, eozinophil sejtes gyulladás) nem volt igazolható, a légcső pars membranacea-ja prominens, olykor a légcső a mellkasi szakaszon kissé ellapul, a hörgők nyálkahártyája esetenként egyenetlenül duzzadt volt vagy kis mennyiségű savós-nyálkás váladékkal fedett volt.

3.2. Bronchoszkópia

A bronchoszkópos vizsgálatokat flexibilis endoszkóppal végeztük, minden esetben altatott állapotban diagnosztikai céllal, citológiai és mikrobiológiai mintavételek mellett. A vizsgálatokra minden esetben éhgyomorra, 12 órás koplaltatás után került sor.

A vizsgálatok során 20 G átmérőjű vénakanült helyeztünk be a vena cephalica antebrachiiiba, ezen keresztül adagoltuk általános anesztézia során a premedikációt biztosító 1 ml Seduxen injekciót (Richter Gedeon Co. Ltd., Budapest, Hungary), 0,1 ml Dexdomitor A.U.V. injekciót (Orion Pharma Co., Espoo, Finland) és a fenntartáshoz Propofol 1% MCT/LCT injekciót 1 ml-es bolusokban (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Németország) alkalmaztunk (összesen 1-4 ml-t). [24].

A Seduxen injekció hatóanyaga diazepam, amelyet 0,5 mg/ttkg dózisban adagoltunk, a Dexdomitor A.U.V. injekció hatóanyaga dexmedetomidin, amelyet 0,05 mg/10 ttkg dózisban alkalmaztunk, a Propofol 1% MCT/LCT injekció hatóanyaga propofol, amelyet 4 mg/ttkg dózisban adagoltunk. Az anesztézia alatt Ringer infúziót (TEVA Co. Ltd., Gödöllő, Hungary) adtunk tartós cseppinfúzióban. A beavatkozás végeztével 0,1 ml Antisedan injekciót használtunk, amelynek hatóanyaga atipamezol és 0,5 mg/10 ttkg dózisban alkalmazva felfüggeszti a dexmedetomidin hatását [24, 25].

A bronchoszkópos vizsgálathoz Karl Storz 11900 BP típusú (Karl Storz Company, Tuttlingen, Németország) flexibilis videóendoszkópot használtunk.

A bronchoszkópos vizsgálat során sternalis fektetésben szájon át vezetve a gége, illetve a hangszalagok mozgásának megítélése során a hörgőrendszer teljes vizsgálata következik. A gége és a hangszalagok megtekintése után az endoszkópot óvatosan átvezetjük a hangrésein át a légcsőbe, majd a bifurkációig, innen a főhögőkön át a lebenyhögőkig.

3.3. PET-CT vizsgálatok

3.3.1. Anesztézia protokoll

12 óra koplaltatás után a kutyák jobb alkar vénájába (v.cephalica antebrachii) vénakanült helyeztünk, amelyen keresztül adagoltuk a narkózis bevezetése során a 0,5 mg/ttkg diazepamot (Seduxen injekció, Richter Gedeon Co. Ltd., Budapest, Hungary), a 0,05 mg/10 ttkg dexmedetomidint (Dexdomitor A.U.V. injekció, Orion Pharma Co., Espoo, Finland),

majd a 4 mg/ttkg propofolt (Propofol 1% MCT/LCT injekció, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Németország) [24].

A kutyákat mandzsettás endotrachealis tubussal intubáltuk, és az általános anesztézia elérése és fenntartása érdekében a kutyákkal 3,5 V/V % isoflurán-oxigén elegyet lélegeztettünk. Az anesztézia alatt Ringer infúziót (TEVA Co. Ltd., Gödöllő, Hungary) adtunk tartós cseppinfúzióban [24].

3.3.2. PET-CT és VivoQuant 1.22 pre-klinikai szoftver

A betegekről a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet Mediso AnyScan® TRIO SPECT/CT/PET készülékével készítettünk statikus PET és CT felvételeket. Az AnyScan® TRIO SPECT/CT/PET egyedülálló megoldás a hármas modalitású képalkotó rendszer integrálására, amely alkalmas klinikai környezetbe és kutatási alkalmazásra is egyben. A készülék alkalmas SPECT/CT és PET/CT vizsgálatra egyetlen közös diagnosztikai CT módszerrel.

A vizsgált betegek mellkasi régiójáról először sternalis fekvésben kis dózisu CT felvételeket készítettünk 120 kV-on, 50-150 mAs-on intravénás kontrasztanyag beadása nélkül, amely képfelvételek elkészítése átlagosan 13 másodpercet vett igénybe, míg a PET paraméterek ugyanebben a régióban a következők voltak: 128 szelet, 0,14 mp/lépés, átlagos vizsgálati idő: 18 mp a radiofarmakon intravénás beadása után. A ^{68}Ga -hidrazin radiofarmakon kalibrációs értéke 2,720 MBq volt.

Meghatároztuk az állatok CT-vel kiszegmentált tüdőszövetében mérhető PET radio-diagnosztikum halmozódást, a „standardised uptake value” kiszámolásával. A „standardized uptake value” (SUV) a nukleáris medicinában, elsősorban PET képalkotásban alkalmazott fogalom, a szövet radiofarmakon/radiodiagnosztikum halmozásának szemikvantitatív jellemzésére. Az emelkedett - 0,1-nél magasabb - SUV értékek megnövekedett enzim aktivitást jelölnek, így a PET radioizotóppal jelzett molekula (hidrazid) felhalmozódásának szöveti okára utalhatnak, azaz a fibrózissal együtt járó kollagén keresztkötések számának növekedésével. A SUV képalkotási adatokból kinyert c_{img} radio-gyógyszer koncentráció (kBq/kg) és az egésztestben felhalmozott c_{inj} radioaktivitás-koncentráció (kBq/kg) hányadosa.

A felvételek értelmezését és feldolgozását a VivoQuant 1.22 pre-klinikai szoftverrel végeztük el. A VivoQuant™ SPECT, CT, PET, MR, optikai és autoradiográfiás képfeldolgozási utófeldolgozó szoftver, amelyhez DICOM, valamint számos más formátumú képfájl importálható a képalkotó berendezésekből. A VivoQuant egyesíti az alapvető megtekintési funkciókat és többféle megjelenítési módot kínál, így lehetővé téve a felhasználók számára, hogy az információkat optimálisan tekinthessék meg, illetve a beépített eszközök segítségével információk nyerhetők a vizsgált beteg mintáiból.

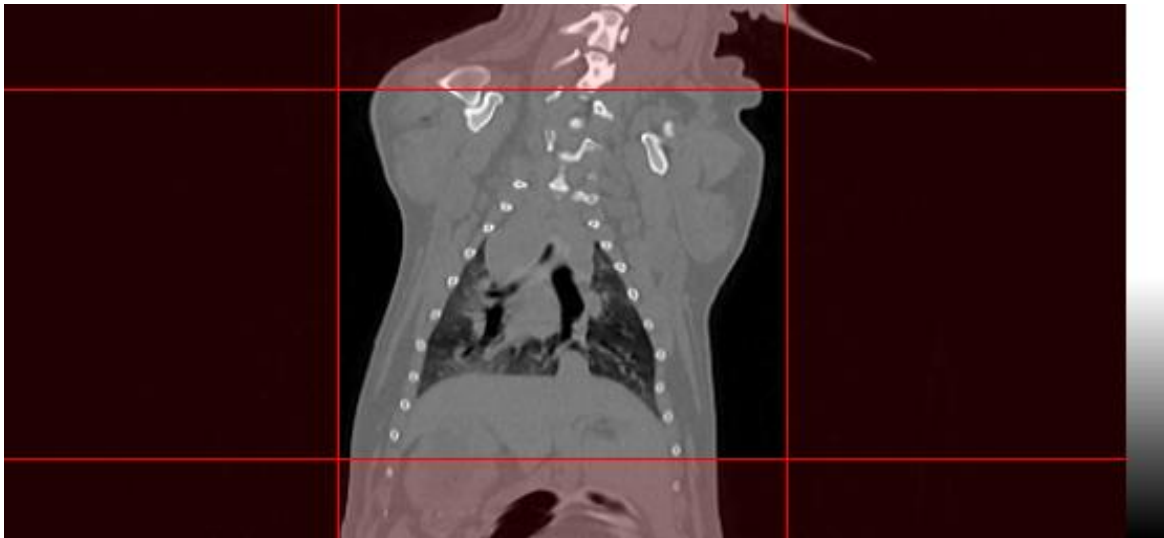
3.3.3. Hidrazin radiofarmakon

A vizsgálataink során használt radiofarmakon a ^{68}Ga -hidrazin radiofarmakon volt, aminek előnye, hogy kicsi molekula, lipofil és könnyen funkcionálható, a felhalmozódási régióba emiatt könnyen el tud jutni, ami az elasztáz enzim aktív centruma, azaz PET-ben a szabadon levő elasztáz enzim aktivitását jelzi ki a radiofarmakon izotóp felhalmozódási jele.

Az általunk használt ^{68}Ga -hidrazin radiofarmakon egy kelátor szerepet betöltő DOTA-GA anhidrid centrális részből áll, amihez koordinatív kötéssel kapcsolódik a sugárzó ^{68}Ga izotóp, mint ligandum - így kialakítva egy komplexet - illetve savamid kötéssel a hidrazin. A hidrazid az elasztáz enzimhez kötődik, amely enzim aktivitása ott nagyobb, ahol a fibrózis kórfolyamata zajlik, így a ^{68}Ga -hidrazin farmakon alkalmas a tüdőfibrózis diagnosztikájára tüdőbiopszia mintavétel nélkül PET-CT segítségével.

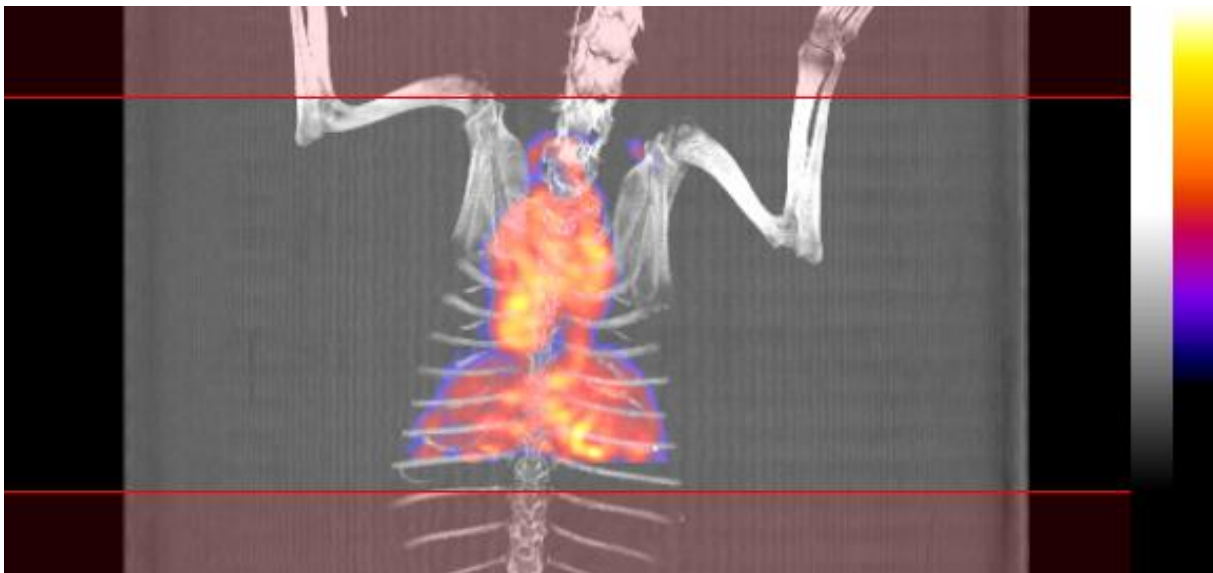
A hidrazin kémiaiilag az oxidált kollagén rostok egyes aldehidjeivel reagál el, elsősorban az oxidált lizin aminocsoportokhoz kötődik, ezeket allizin aldehideknek nevezzük. A kollagén keresztkötés, vagyis fibrotikus hegszövet képződés - amihez szükséges a lizin-oxidáz enzim - aldehiddé oxidálja a lizin végén levő aminocsoportot, ide köt be a hidrazid és viszi magával a kelátorhoz kötött sugárzó ^{68}Ga -izotópot.

A hidrazid molekulák a kollagént keresztkötő lizin-oxidáz enzim végtermékéhez, az allizinhez kémiaiilag reverzibilis kondenzációval kötődnek.



Ábra 7 - HRCT felvétel az egyik betegről

A felvételt a VivoQuant 1.22 pre-klinikai szoftverrel való munka során készítettem.



Ábra 8 - A ^{68}Ga -hidrazin radiofarmakon eloszlási képe PET-CT felvételen

3.3.4. Kiértékelés menete

A felvételek elemzését a VivoQuant 1.22 pre-klinikai szoftverrel (továbbiakban: szoftver) dolgoztuk fel. A natív CT felvételeket referencia felvételnként a szoftverbe integráltam, majd ezen felvételekre töltöttem be a PET-CT felvételeket ügyelve a megfelelő számú metszetek egyezőségére.

A CT és PET felvételek nagy méretű fájlok, amelyeken sok felesleges adat szerepelhet, amik lassítják a képfeldolgozás menetét, emiatt a nem szükséges adatokat (pl. fekete perifériás részeket, hasüregi régiókat) kruppolni szükséges, vagyis digitálisan le kell vágni ezeket a területeket, hogy a képfelvételek méretét és a feldolgozás idejét is csökkentsük.

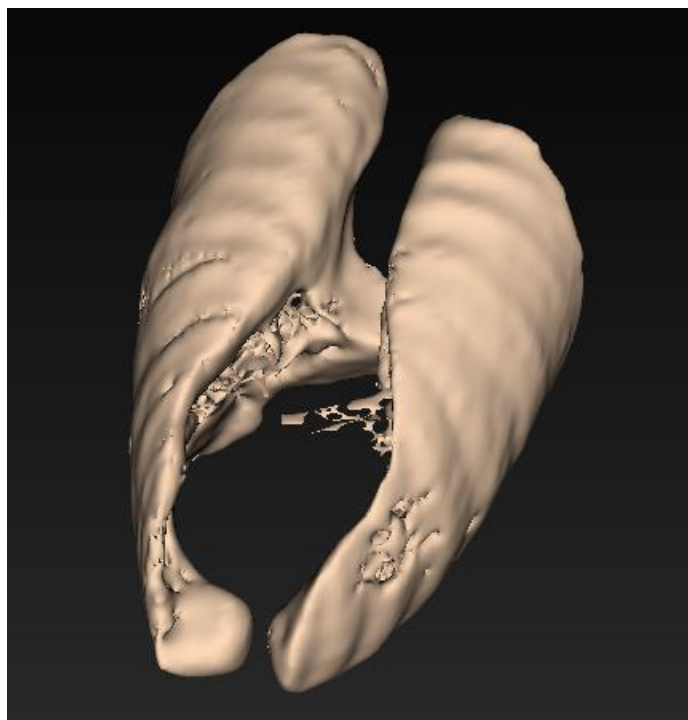
Mivel a kísérletek során a betegeket anesztéziában vizsgáltuk és nem azonos fázisú légvételkor készültek a felvételek, ezért a CT és PET felvételek között minimális eltérések lehetnek azonos metszeteken belül, így a referenciafelvételeket és a PET-CT felvételeket reorientálni szükséges, vagyis finom mozdultokkal manuálisan a natív felvételekre kell illeszteni a PET-CT felvételeket, hogy a későbbi ROI alkalmával megfelelő 3D-s képeket kapjunk a tüdőről.

A szoftver használatakor célunk az, hogy 3 dimenzióban ábrázolni tudjuk a vizsgálni kívánt szervet, ami esetünkben a tüdő. Ehhez utolsó lépésként mind a három síkban körül kell vágni a célszervet, vagyis ROI-zni szükséges.

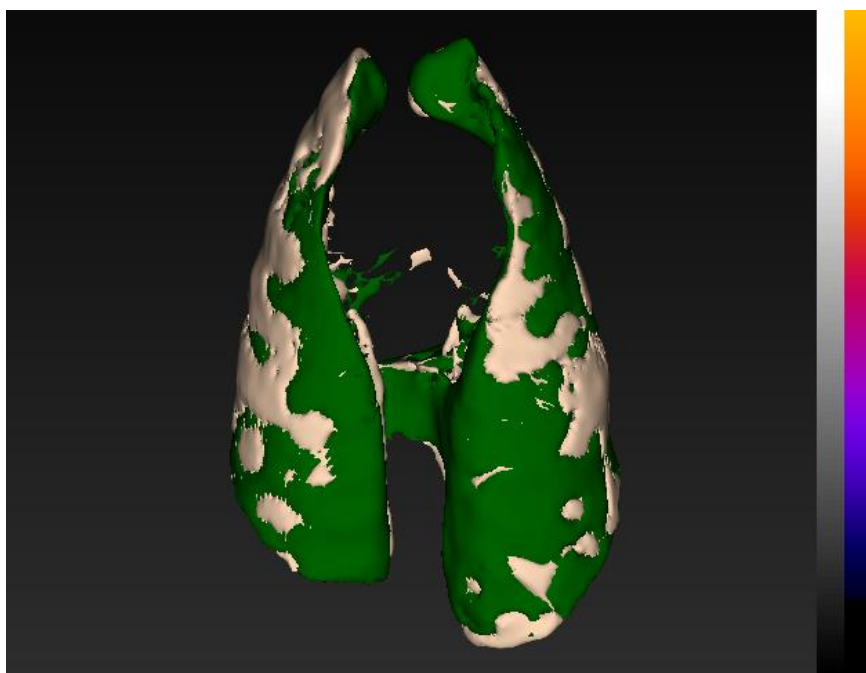
Első lépésként létre kell hozni egy ROI-t, ahol meg kell adni az ábrázolandó szerv leendő nevét és színét (pl.: tüdő és világos barna – 9. ábra), majd a referencia felvételt alapul véve a bal egérgombbal a tüdőbe kattintva a szoftver kijelzi a küszöbértékeket, amelyek szövetenként eltérő intervallumokba sorolhatóak. A „connected thresholding” fül alatt a minimum és maximum küszöbértékeket megadva a szoftver 3D-s alakzatot készít és kiszámolja a tüdőszövet teljes térfogatát.

Mivel a kórfolyamat előrehaladását, a tüdőfibrózis súlyosságát szeretnénk tudni, ezért szintén létre kell hozni egy ROI-t, ahol meg kell adni az ábrázolandó szervrészlet nevét és színét (pl.: fibrózis és zöld – 10. ábra), majd a PET-CT felvételt alapul véve a bal egérgombbal a tüdőbe kattintva a szoftver kijelzi a küszöbértékeket, amelyeket esetünkben csak a tüdőben vannak jelen, hiszen a ⁶⁸Ga-izotóppal jelzett hidrazin radiofarmakon a fibrózis helyén oszlik meg. A „connected thresholding” fül alatt a minimum és maximum küszöbértékeket megadva a szoftver 3D-ban az előzőleg ábrázolt szervre illeszti a fibrotikus területeket és kiszámolja a nem fibrotikus tüdőtérfogatok és a fibrotikus tüdőtérfogatok, így ki tudjuk számolni, hogy mekkora mértékű a tüdőfibrózis:

$$[\text{fibrotikus tüdőtérfogat} / (\text{fibrotikus tüdőtérfogat} + \text{nem fibrotikus tüdőtérfogat})] \times 100$$



Ábra 9 - A tüdő 3D-s képe



Ábra 10 - A tüdőfibrózis 3D-s képe

4. Eredmények

A vizsgált kutyák West Highland White terrierek voltak, amelyek krónikus légzőszervi panaszokkal érkeztek az Állatorvostudományi Egyetem Kisállatklinika Endoszkóp Laboratóriumába.

Retrospektív tanulmányunk során az endoszkópos vizsgálatok alapján mind a három állatnál a leletek és a kórlefolyás alapján tüdőfibrózis gyanúja merült fel, amely igazolása tüdőbiopszia kórszövettani vizsgálatával vagy mellkasi CT/PET-CT vizsgálattal lehetséges, azonban célunk az volt, hogy az IPF tüdőbetegségre gyanús West Highland White terrier kutyáknak tüdőfibrózis diagnosztikai céljára kifejlesztett Ga-68-HYD radiofarmakon segítségével képesek legyünk a tüdőfibrózis jelenlétét megerősíteni, diagnosztizálni biopszia mintavétel nélkül.

A CT/PET-CT vizsgálatok alapján tüdőfibrózisra utaló elváltozások voltak igazolhatóak az idült bronchitisre jellemző, bullosus emphysemával kísért CT elváltozások mellett. A tüdőfibrózis gyógyítása nem lehetséges.



Ábra 11 - HRCT reprezentatív koronális irányú képe CIPF-beteg West Highland White terrierben

Az első beteget 2022. májusában vizsgáltuk képalkotó diagnosztika segítségével. A tüdő térfogata 599361 mm³ volt, amelyből 155347 mm³ volt fibrotikus térfogat, így $155347/599361=0,2592$, vagyis 25,92 %-os volt a tüdőfibrozis mértéke. Annak ellenére, hogy a tüdőfibrozis gyógyítása nem lehetséges, az állatot változó állapot mellett a vizsgálat után egy évig kezeltük, de sajnos elpusztult, post mortem kórszövettani mintavételezés és vizsgálat nem történt.

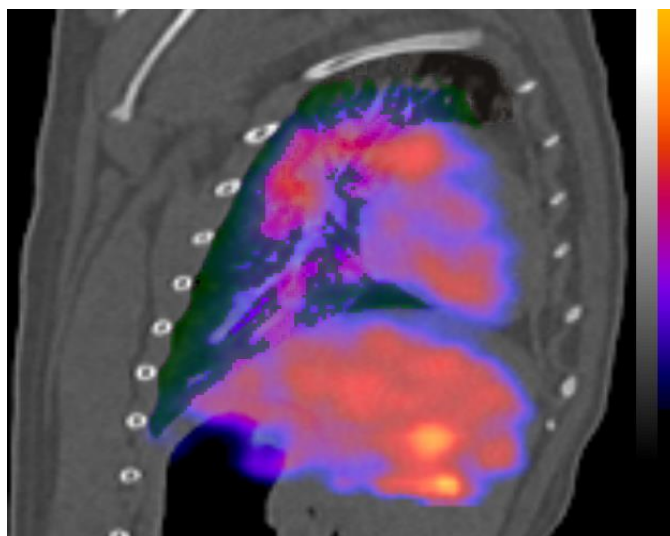
A második beteget 2022. novemberében vizsgáltuk képalkotó diagnosztika segítségével. A tüdő térfogata 955293 mm³ volt, amelyből 142061 mm³ volt a fibrotikus térfogat, így $142061/955293=0,1487$, vagyis 14,87 %-os volt a tüdőfibrozis mértéke. A vizsgálat után fél évvel, 2023. áprilisában a beteg elpusztult, post mortem kórszövettani mintavételezéshez a tulajdonosok nem járultak hozzá, így kórszövettani vizsgálat sem történt.

A harmadik beteget 2023. szeptemberében vizsgáltuk képalkotó diagnosztika segítségével. A tüdő térfogata 909951 mm³ volt, amelyből 174156 mm³ volt fibrotikus térfogat, így $174156/909951=0,1914$, vagyis 19,14 %-os volt a tüdőfibrozis mértéke. A vizsgálat után fél évvel, 2024. márciusában elpusztult, post mortem kórszövettani mintavételezés és -vizsgálat nem történt.

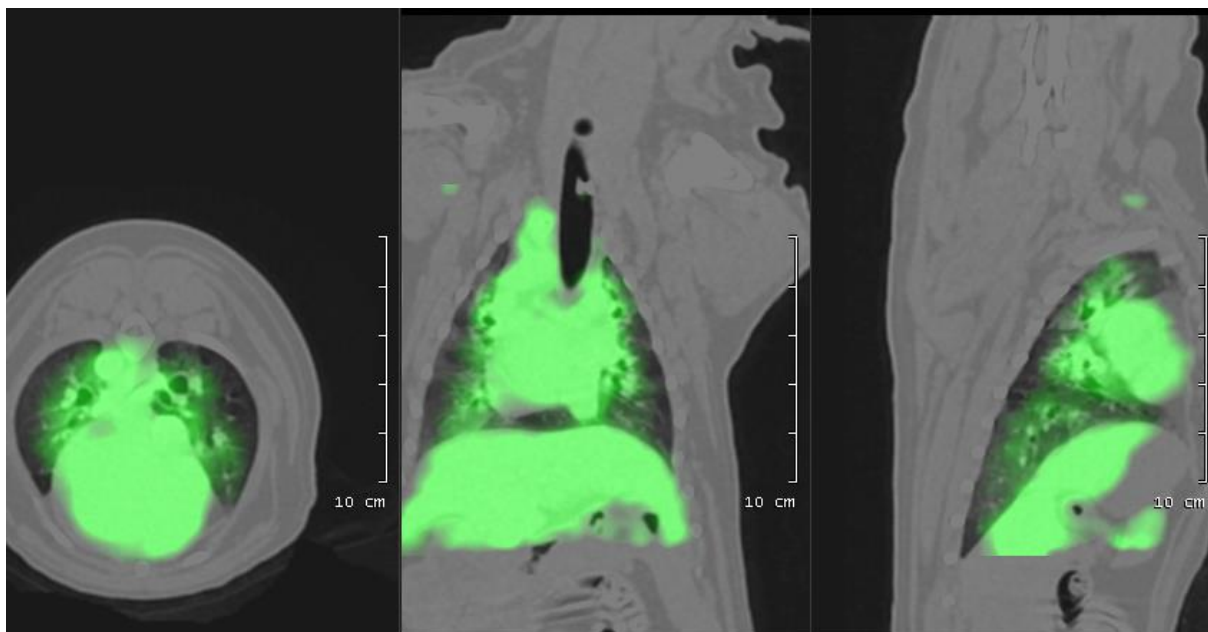
	SUV _{max}	SUV _{mean}	SD
Alex / DOG1_PET	4,00	2,40	0,30
Kókusz / DOG2_PET	2,90	1,70	0,30
Nokedli / DOG3_PET	6,20	3,40	0,50

Táblázat 1 - A tüdő átlagos (SUV_{mean}) és a tüdőben mérhető legnagyobb mértékű (SUV_{max})

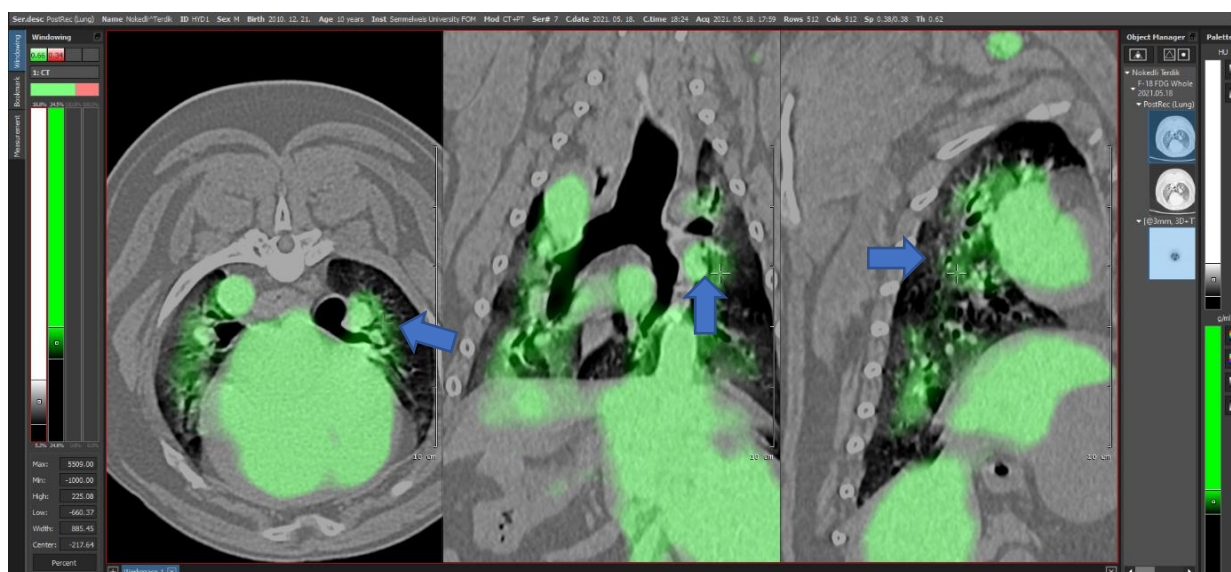
⁶⁸Ga-DOTA-hidrazid radiofarmakon felvételeinek összehasonlítása Standardized Uptake Value (SUV) értékkel állatonként.



Ábra 12 - Kókusz laterolaterális irányú PET/CT felvétele, a ⁶⁸Ga-hidrazin radiofarmakon eloszlása tüdőben



Ábra 13 - Alex PET/CT és CT felvétele, a képeken a tüdő mediastinalis, perihilaris régióiban azonosítható PET és CT képen a fibrosis előrehaladása



Ábra 14 - Nokedli PET/CT és CT felvétele, a nyilak a fibrotikus tüdőterületeket mutatják. Három síkú metszeti képek, a zöld színskála a PET, a szürke skála a CT modalitást mutatja be.

5. Diszkusszió

A tüdőfibrózis egy ritka, krónikus lefolyású tüdőbetegség, amely súlyos légzőszervi tünetegyüttes megjelenésével jár, diagnosztikája és menedzselése kihívást jelent a klinikai állatorvosi gyakorlatban.

A tüdőfibrózis gyógyítása nem lehetséges, a betegséget feltételezve, illetve CT és PET-CT felvételek alapján tüdőfibrózisra utaló elváltozások igazolhatóak. A módszer előnye, hogy nem csak morfológiai, hanem funkcionális információt is nyújthat a tüdők állapotáról, így lehetővé teszi gyulladásos folyamatok és a szöveti metabolizmus alaposabb vizsgálatát. A betegség progrediáló jellege miatt gyógyszeres kezeléssel önmagában nem szüntetjük meg a problémát, a menedzselés csak tüneti kezelést jelent, valamint lassulhat a betegség előrehaladása.

Szakirodalmi adatok alapján felmerül az off-label, humán gyógyászatban használt pirfenidone alkalmazása, azonban egyértelmű adatok nem állnak rendelkezésre ennek hatékonyságára, a gyógyszer dózisára és az adagolás időtartamára vonatkozóan.

Kutatásunk során megállapíthatjuk, hogy a PET-CT által kapott képek lehetővé teszik a tüdőszövetek részletes feltérképezését, ami segít különböző tüdőbetegségek differenciál diagnosztikájában, így a tüdőfibrózis elkülönítésében is, ezért javasolt további vizsgálatokat elvégezni nagyobb esetszámon és a non-invazív módszer validációja céljából tüdőbiopsziás kontroll vizsgálatra, valamint post mortem kórszövettani laborvizsgálatra is szükség lesz.

Összességében, kutyák tüdőfibrózisának diagnosztikájában a PET-CT egy ígéretes eszköz, javíthatja a diagnózis pontosságát és kezelési lehetőségeit. Érdemes lenne további kutatásokban vizsgálni, hogy a PET-CT alkalmazása hogyan befolyásolja a betegség menedzselését és a kutatási eredmények hogyan tudják ezt segíteni.

6. Összefoglaló

Az idiopátikus tüdőfibrózis (IPF) az emberek és kutyák (CIPF) körében egyaránt ismeretlen eredetű betegség, amely az intersticiális tüdőbetegségek heterogén csoportjába tartozik. Kutyákban jellemző rá a fajta prediszpozíció, a betegség döntő hányadban középkorú és idős West Highland White terrierekben (WHW terrier) fordul elő, de a genetikai hátterét még nem azonosították. A restriktív légzési nehezítettség progrediáló jellege, a jellegzetes CT-lelet (tejüveg-homály, mozaikszerű attenuáció, hálózatos mintázat), valamint a tüdőszövet kórszövettani vizsgálata együttesen szükséges a CIPF diagnózisához.

Kutatásunk célja az volt, hogy a CIPF diagnosztikai céljára kifejlesztett ^{68}Ga -izotóppal jelzett hidrazid radiofarmakon segítségével igazoljuk a fibrózis jelenlétét a tüdőszövetben élő állaton és kvantifikáljuk a betegség súlyosságát anélkül, hogy tüdőbiopsziát vennénk kórszövettani vizsgálatra. Vizsgálataink az oxidált kollagén jelenlétét és a teljes tüdő-térfogaton mérhető arányát célozták. A hidrazid molekulák a kollagént keresztkötő lizil-oxidáz enzim végtermékéhez, az allizinhez kémiaiilag kötődnek (reverzibilis kondenzációval). A vizsgálatba a klinikai kép, kórlefolyás és a bronchoszkópos vizsgálat alapján három WHW terriert válogattunk be az Állatorvostudományi Egyetem Endoszkóp Laboratóriumának beteganyagából. A betegekről a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet Mediso AnyScan® TRIO SPECT/CT/PET készülékével készítettünk statikus PET és CT felvételeket. A tüdő oxidált kollagén-tartalmát jellemző PET térfogati adatokat a VivoQuant 1.22 pre-klinikai szoftverrel elemeztük. A radiofarmakont korábban patkánykísérletekben validáltuk.

Mindhárom állatnál a várt normál tüdőeloszlástól eltérően, a patológiás fibrózis miatt bekövetkező nagy arányú hidrazid-felvétel volt ábrázolható a PET képeken. A CT képeken a tüdőállományban észlelt patológiás elváltozások helyzete megfelelt a PET képeken legjobban halmozó területekkel. A klinikai képpel megegyezően a tüdő térfogatában nagyobb arányban volt észlelhető a radiofarmakon-felvétel a súlyosabban károsodott tüdejű, erős tüneteket mutató állatokban.

Kísérletünk eredményei alapján megállapíthatjuk, hogy a vizsgált radiofarmakon kötődött mindhárom beteg fibrotikus tüdőszövetéhez. Az oxidált kollagén PET mérése alkalmas lehet a CIPF diagnosztikájára, fontos szerepet játszhat a különböző terápiás stratégiák nyomonkövetésére. Így további vizsgálatokat kell végezni nagyobb esetszámon és a non-invazív módszer validációja céljából tüdőbiopsziás kontroll vizsgálatra is szükség lesz.

7. Summary

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a disease of unknown origin in both humans and dogs (CIPF) and belongs to a heterogeneous group of interstitial lung diseases. It has a breed predisposition in dogs, and is predominantly found in middle-aged and elderly West Highland White terriers (WHW terriers), but its genetic background has not yet been identified. The progressive nature of restrictive dyspnoea, the characteristic CT findings (milk-glass opacity, mosaic attenuation, reticular pattern) and the histopathological examination of lung tissue are required for the diagnosis of CIPF.

The aim of our study was to confirm the presence of fibrosis in lung tissue of a living animal using a ^{68}Ga isotope-labelled hydrazide radiopharmaceutical developed for CIPF diagnostic purposes and to qualify the severity of the disease without taking a lung biopsy for histopathological examination. Our assays were aimed at the presence of oxidized collagen and its measurable ratio in total lung volume. Hydrazide molecules are chemically bound (by reversible condensation) to allysine, the end product of the collagen cross-linking enzyme lysyl oxidase. Based on clinical presentation, pathological course and bronchoscopic examination, three WHW terriers were selected for the study from the patient material of the Endoscopy Laboratory of the University of Veterinary Medicine. Static PET and CT scans of the patients were obtained with the Mediso AnyScan® TRIO SPECT/CT/PET machine of the Institute of Biophysics and Radiobiology, Semmelweis University. PET volume data characterizing the oxidized collagen content of the lungs were analyzed using VivoQuant 1.22 pre-clinical software. The radiopharmaceutical was previously validated in rat experiments.

In all three animals, in contrast to the expected normal lung distribution, a high uptake of hydrazide due to pathological fibrosis was depicted on PET images. The location of the pathological lesions in the lung tissue on CT images corresponded with the areas that were most accumulative on PET images. Consistent with the clinical image, a higher proportion of radiopharmaceutical uptake in lung volumes was detected in animals with more severely impaired lungs and severe symptoms.

Based on the results of our experiment, we can conclude that the tested radiopharmaceuticals were associated with fibrotic lung tumours in all three patients. The measurement of oxidized collagen PET may be useful for the diagnosis of CIPF and may play an important role in monitoring different therapeutic strategies. Thus, further studies in a larger number of cases and a lung biopsy control study will be needed to validate the non-invasive method.

8. Hivatkozások

- 1) Reinero C. Interstitial lung diseases in dogs and cats.
Part II: known cause and other discrete forms. *Vet J.* 2019; 243:55-64
- 2) Jaffey J.A, Harmon M, Masseau I, et al. Presumptive development of fibrotic lung disease from *Bordetella bronchiseptica* and post-infectious bronchiolitis obliterans in a dog. *Front Vet Sci.* 2019; 6:352.
- 3) Williams K, Malarkey D, Cohn L, et al. Identification of spontaneous feline idiopathic pulmonary fibrosis: morphology and ultrastructural evidence for a type II pneumocyte defect. *Chest.* 2004; 125:2278-2288.
- 4) Cohn L.A, Norris C.R, Hawkins E.C, et al. Identification and characterization of an idiopathic pulmonary fibrosis-like condition in cats.
J Vet Intern Med. 2004; 18:632-641.
- 5) Clercx C, Fastres A, Roels E. Idiopathic pulmonary fibrosis in West Highland White Terriers: an update. *Vet J.* 2018; 242:53-58.
- 6) Laurila H.P, Rajamaki M.M. Update on canine idiopathic pulmonary fibrosis in West Highland White Terriers. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2020; 50:431-446.
- 7) Roels E, Bauer N, Lecut C, et al. Haemostatic, fibrinolytic and inflammatory profiles in West Highland White Terriers with canine idiopathic pulmonary fibrosis and controls. *BMC Vet Res.* 2019; 15:379.
- 8) Fastres A, Pirottin D, Fievez L, et al. Identification of pro-fibrotic macrophage populations by single-cell transcriptomic analysis in West Highland White Terriers affected with canine idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Immunol.* 2020; 11:611749.
- 9) Fastres A, Roels E, Vangrinsven E, et al. Assessment of the lung microbiota in dogs: influence of the type of breed, living conditions and canine idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Microbiol.* 2020; 20:84.
- 10) Piras I.S, Bleul C, Siniard A, et al. Association of common genetic variants in the *CPSF7* and *SDHAF2* genes with canine idiopathic pulmonary fibrosis in the West Highland White Terrier. *Genes (Basel).* 2020; 11:609.
- 11) Määttä M, Laurila H.P, Holopainen S, et al. Matrix metalloproteinase-2, -7, and -9 activities in dogs with idiopathic pulmonary fibrosis compared to healthy dogs and dogs with other respiratory diseases. *J Vet Intern Med.* 2021; 35:462-471.

- 12) Koster L.S, Kirberger R.M. A syndrome of severe idiopathic pulmonary parenchymal disease with pulmonary hypertension in Pekingese. *Vet Med.* 2016; 7:19-31.
- 13) Evola M.G, Edmondson E.F, Reichle J.K, et al. Radiographic and histopathologic characteristics of pulmonary fibrosis in nine cats. *Vet Radiol Ultrasound.* 2014; 55:133-140.
- 14) Holopainen S, Rautala E, Lilja-Maula L, et al. Thoracic high resolution CT using the modified VetMousetrap™ device is a feasible method for diagnosing canine idiopathic pulmonary fibrosis in awake West Highland White Terriers. *Vet Radiol Ultrasound.* 2019; 60:525-532.
- 15) Duffy E.C, Griffin S, O'Connell E.M, et al. Clinical, computed tomographic and histopathological findings in two cats with pulmonary fibrosis of unknown aetiology. *JFMS Open Rep.* 2020; 6:2055116920968723.
- 16) Johnson L.R, Stern J.A. Clinical features and outcome in 25 dogs with respiratory-associated pulmonary hypertension treated with sildenafil. *J Vet Intern Med.* 2020; 34:65-73.
- 17) Alfaro TM, Cordeiro CR. Comorbidity in idiopathic pulmonary fibrosis – what can biomarkers tell us? *Ther Adv Respir Dis Rev.* 2020; 14:1-10
- 18) Lee J, Song J-U. The clinical efficacy of pulmonary hypertension-specific agents in idiopathic pulmonary fibrosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Korean Med Sci.* 2020; 35:e48.
- 19) Roels et al. The prevalence of pulmonary hypertension assessed using the pulmonary vein-to-right pulmonary artery ratio and its association with survival in West Highland white terriers with canine idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Veterinary Research* 2021; 17:171
- 20) Brendan M. Corcoran. Interstitial Lung Disease (ILD) in the Dog. *Word Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings.* 2008
- 21) Elena Ortiz-Zapater et al. Lung Fibrosis and Fibrosis in the Lung: Is It All about Myofibroblasts? *Biomedicines* 2022; 10:1423
- 22) Syrjä et al. The Histopathology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in West Highland White Terriers Shares Features of Both Non-specific Interstitial Pneumonia and Usual Interstitial Pneumonia in Man. *SciVerse ScienceDirect* 2013

- 23) Kári B., Karlinger K. et al. Elektronikus oktatási anyag kialakítása az élő szervezet strukturális összetevőinek és biokémiai folyamatainak képalkotó elemzésére
Radiológiai Klinika, Nukleáris Medicina Központ II. Javított Kiadás, 2019. február
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
- 24) Psáder R. Az endoszkópia szerepe és lehetőségei a gasztroenterológiai diagnosztika és terápia néhány területén kutyában, PhD értekezés
Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Doktori Iskola 2014; 31
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar
- 25) Hönich E. Kutyák endoszkópos módszerrel vett gyomorbiopsziáinak retrospektív vizsgálata, szakdolgozat
Belgyógyászati Tanszék és Klinika 2011; 10
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar
- 26) Lilja-Maula L.I.O. et al. Comparative Study of Transforming Growth Factor- β Signalling and Regulatory Molecules in Human and Canine Idiopathic Pulmonary Fibrosis
Journal of Comparative Pathology 2014; 150(4):399-407
- 27) Hochegger et al. Imaging in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and mimics.
Clinics 2019; 74:e225
- 28) Tomoo Kishaba. Evaluation and management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
Respiratory investigation 2019
- 29) Somogyi et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next?
European Respiratory Review 2019; 28:190021
- 30) Erikson et al. Surfactant protein C in canine pulmonary fibrosis.
Journal of Veterinary Internal Medicine 2009; 23:1170-1174
- 31) Wakwaya Y. and Brown K.K. Idiopathic pulmonary fibrosis: epidemiology, diagnosis and outcome.
American Journal of the Medical Sciences 2019; 357(5):359-369
- 32) Corcoran et al. Further characterisation of the clinical features of chronic pulmonary disease in West Highland white terriers.
Veterinary Record 2011; 168:355
- 33) Selman M. and Pardo A. The leading role of epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis.
Cellular Signalling 2020; 66:109482

- 34) Sgalla G et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management.
Respiratory Research 2018; 19:32
- 35) Chanda D. et al. Development pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Molecular Aspects of Medicine* 2019; 65:56-59.
- 36) Fastres A. et al. The lung microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis: a promising approach for targeted therapies.
International Journal of Molecular Sciences 2017a; 18(12):2735
- 37) Glass D.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Molecular mechanisms and potential treatment approaches.
Respiratory Investigation 2020; 58:320-335
- 38) Heukels P. et al. Inflammation and immunity in IPF pathogenesis and treatment.
Respiratory Medicine 2019; 147:79-91
- 39) Heikkilä HP, Lappalainen AK, Day MJ, Clercx C, and Rajamäki MM.
Clinical bronchoscopic, histopathologic, diagnostic imaging and arterial oxygenation findings in West Highland White Terriers with idiopathic pulmonary fibrosis
Journal of Veterinary Internal Medicine 2011a; 25:433-439
- 40) Lynch D.A. et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis:
a Fleischner Society White Paper
The Lancet 2018; 6:138-153
- 41) Heikkilä-Laurila H.P. and Rajamäki M.M.
Idiopathic pulmonary fibrosis in West Highland white terriers
Veterinary Clinics of North America: Small animal Practice 2014; 44:129-142
- 42) Raghu G et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis an official
ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2018; 198:e44-e68
- 43) Reinero C. et al. ACVIM consensus statement guidelines for the diagnosis,
classification, treatment and monitoring of pulmonary hypertension in dogs.
Journal of Veterinary Internal Medicine 2020; 34:549-573
- 44) Aline FASTRES. Characterization of the alterations of the respiratory microbiota and
investigation of lung macrophage clusters involved in canine idiopathic pulmonary
fibrosis
*THESE PRESENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE
Docteur en Sciences Vétérinaires* 2020-2021; 36
UNIVERSITE DE LIEGE FACULTE DE MEDECINE VETERINAIRE

- 45) Roels E. et al. Comparison between sedation and general anaesthesia for high resolution computed tomographic characterization of canine idiopathic pulmonary fibrosis in West Highland white terriers
Veterinary Radiology and Ultrasound 2017a; 58:284-294
- 46) Maher T.M. and Strek M.E. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis time to treat.
Respiratory Research 2019; 20:205
- 47) Glassberg M.K. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis, evidence-based guidelines, and recent developments in the treatment landscape.
American Journal of Managed Care 2019; 25:S195-S203
- 48) Roels E. et al. Questionnaire-based survey of owner-reported environment and care of West Highland white terrier with or without idiopathic pulmonary fibrosis.
Proceedings of the 28th ECVIM-CA Congress, Rotterdam,
The Netherlands Journal of Internal Veterinary Medicine 2018; 33(2):1084
- 49) Thierry F. et al. Further characterization of computed tomographic and clinical features for staging and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in West Highland white terriers.
Veterinary Radiology and Ultrasound 2017; 58(4):381-388

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőimnek, Dr. Psáder Rolandnak és Dr. Máthé Domokosnak az odaadó szakmai és emberi segítséget, a vizsgálatokhoz nyújtott támogatásokat, türelmüket.

Külön köszönet illeti Horváth Ildikót, a Semmelweis Egyetem Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet munkatársát, aki idejét és türelmét nem kímélve mindig segítségemre volt a szoftveres elemzések alkalmával és akitől a VivoQuant 1.22 pre-klinikai szoftver használat alapjait elsajátíthattam.

Köszönöm az Állatorvostudományi Egyetem Belgyógyászati Tanszék munkatársainak a bronchoszkópos vizsgálatok során nyújtott segítségüket.

Továbbá köszönöm szüleim és testvéreim kitartó támogatását, hogy lehetőséget nyújtottak tanulmányaim elvégzéséhez.