SEMMELWEIS EGYETEM

DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2626.

SZŰCS BOTOND

Légzőszervi megbetegedések
című program

Programvezető: Dr. Losonczy György, egyetemi tanár, az MTA doktora

Témavezető: Dr. Varga János Tamás, egyetemi docens

Non-invazív terhelésélettani módszerek alkalmazhatósága krónikus obstruktív tüdőbetegek állapotfelmérésében, légzésrehabilitációjában

Doktori értekezés

Szűcs Botond

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. habil. Varga János Tamás, Ph.D.
egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. habil. Bártfai Zoltán, Ph.D.
egyetemi magántanár
Dr. Kováts Zsuzsanna, Ph.D.
egyetemi adjunktus

Komplex vizsgabizottság elnöke: Dr. Tamási Lilla , Ph.D., D.Sc.
egyetemi tanár

Komplex vizsgabizottság tagjai: Dr. Pavlik Gábor, Ph.D., D.Sc.
professzor emeritus
Dr. Zima Endre, Ph.D.
egyetemi tanár

Budapest
2021

Tartalomjegyzék

Tartalom

1. Rövidítések jegyzéke 4
2. Bevezetés 8
3. Célkitűzések 21
4. Módszerek 23
4.1.Páciens adatok 23
4.2. Terhelésélettani nyugalmi protokoll 24
4.2.1.A keringési rendszer, artériás merevség: 24
4.2.2. A perifériás idegrendszer állapotának meghatározása, szívfrekvencia variabilitás: . 27
4.2.3. A szöveti oxigenizáció vizsgálata közel infravörös hullámhosszú fényt használó spektroszkópia (NIRS) technológiával: 29
4.3. Funkcionális paraméterek 31
4.4. A légzésrehabilitációs program 35
4.5. Az adatok feldolgozása 37
4.5.1. Az adatok összesítése, rendszerezése 37
4.5.2. Statisztikai analízis 37
5. Eredmények 38
5.1. Funkcionális és életminőség paraméterek: 38
5.2. Arteriográf eredmények: 39
5.3. Szívfrekvencia variabilitás eredmények: 40
5.4. NIRS paraméter eredmények: 42
6. Megbeszélés 43
6.1 Artériás merevség, pulzushullám terjedési sebesség és pulmonális rehabilitáció 43
6.2 A szívfrekvencia variabilitás paraméterek változása a légzési rehabilitáció hatására. 48
6.3 A NIRS eredmények változása a rehabilitáció hatására: 58
7. Következtetések 62
7.1 A vizsgálat korlátai 63
7.2 A kutatás fejlesztése a jövőben 64
7. Összefoglalás 66
9. Summary 67
10. Irodalomjegyzék 68
11. Saját publikációk 96

11.1. A disszertációhoz kapcsolódó saját publikációk 96
11.2. A disszertációhoz kapcsolódó saját előadások 96
12. Köszönetnyilvánítás 99

1. Rövidítések jegyzéke

6MWD	Hat perces járástávolság
A1AT	Alfa-1-antitripsztin
AE	Akut Exacerbáció
Ach	Acetilkolin
ADP	Adenozin difoszfát
AIX	Augmentációs index
ALVI	Akaratlagos levegő-visszatartási idő
BHT	Akaratlagos levegő-visszatartási idő
BK	Bal kamra
BMI	Testtömeg-index
BODE-index	A COPD súlyosságát mutató index
CAT	COPD életminőségi kérdőív
COPD	Krónikus obstruktív tüdőbetegség
COPD AE	COPD Akut Exacerbáció
CRP	C-Reaktív protein
CTD-ILD	Kötőszöveti betegséghez társult ILD
CT	Folyamatos edzés
CWE	Mellkas-kitérés
DAI	Diasztolés területi index
DH	Dinamikus hyperinfláció
ELAM-1	Endotheliális Leukocita Adhéziós Molekula-1
EMT	A kilégző izmok tréningje
EKG	Elektrokardiogramm
ERS	Európai Tüdőgyógyász Társaság
ET-1	Endothelin-1
FEV_1(ref%)	Erőltetett kilégzés alatt az első másodperc alatt kifújt volumen
FP	Funkcionális Paraméter
FRC	Funkcionális Reziduális Kapacitás
FVC	Erőltetett kilégzési vitálkapacitás
GOLD	A COPD súlyossági fokát besoroló ajánlás

HF	Magas frekvencia (0,4 Hz fölötti)
HFP	Magas frekvencia erőkomponense
HIF	Hipoxia Indukált Faktor
HR	Szív frekvencia
HRV	Szívfrekvencia variabilitás
ICAM-1	Endotheliális Intracelluláris Adhéziós Molekula-1
IMT	Belégzési izomtrénig
IT	Intervallumtréing
IVC(L)	Belégzési vitálkapacitás literben
IVC(ref %)	Belégzési vitálkapacitás %-ban
JK	Jobb kamra
KSZE	Kézi szoítóerő
LBP	Alsó szakaszi hátfájás
LE	Légzési elégtelenség
LF	Alacsony frekvencia (0,04-0,15 Hz közötti tartomány)
LFP	Alacsony frekvencia erőkomponense
LF/HF	Alacsony és magas frekvenciatartomány aránya
LM	Légzésmechanika
MAP	Artériás középnyomás
MAC-1	Makrofág-1 antigén
MEP	Maximális kilégzési nyomás
MFT	Mellkasi fizioterápia
MIP	Maximális belégzési nyomás
MK	Mellkas kitérés
MKin	Mellkasi kinematika
mMRC	Brit Mellkasi Társaság módosított nehézlégzés skálája
mRR	R-R intervallumok átlaga
mSDRR	R-R intervallumok standard deviációja
NIRS	Közel Infravörös Spektroszkópia
OKPI	Országos Korányi Pulmonológiai Intézet
PA	Pulmonális artéria
p. avg	Átlag pulzus

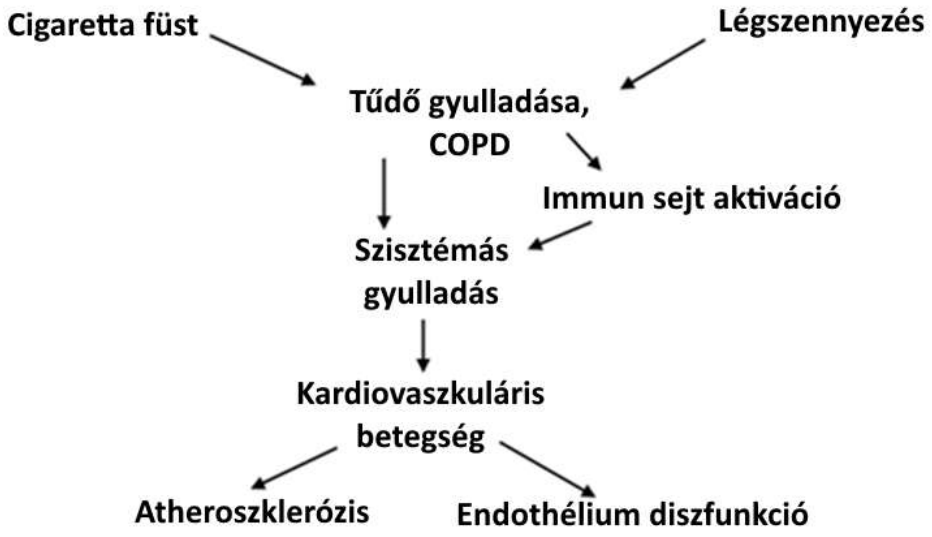
PAH	Kisvérköri emelkedett nyomás
PDGFβ	Platelet-Függő Növekedési Faktor β
pO_2	Az oxigén parciális nyomása
pCO_2	A szén-dioxid parciális nyomása
PCT	Proprioceptív tréning
PLB	Ajakfékes kilégzési technika
p. max	Maximális pulzus
p. min	Minimum pulzus
pNN50	50 ms-nál távolabbi ütések százaléka
PR	Pulmonológiai rehabilitáció
PWVao	Pulzushullám terjedési sebesség
QF	Quadricepsz femoris
RE	Rehabilitáció előtt
RU	Rehabilitáció után
RPE	Érzékelt fáradtsági szint
RT	Rezisztencia tréning
RV	Reziduális volumen
RSA-M	Szinusz respiratórikus-aritmia manőver
$ScvO_2$	központi vénás oxigénszaturáció
SvO_2	kevert vénás oxigénszaturáció
SpO_2	Oxigén telítettség, oxigén szaturáció
SmO_2 avg	Átlagos izom oxigenizáció
SmO_2 max	Maximális izom oxigenizáció
SmO_2 min	Minimális izom oxigenizáció
stdb	Poincaré plot paraméter: egyes ütések közti variabilitás
stda	Poincaré plot paraméter: R-R intervallumok standard deviációja
tHB	Totál Hemoglobin Index
TP	Teljes erőkomponens
TLC	Teljes tüdőkapacitás
Tl_{CO}	Totál diffúziós kapacitás
UH	Ultrahang vizsgálat
VC	Vitálkapacitás

VEGF	Vazikuláris Endotheliális Növekedési Faktor
VEGFR	Vazikuláris Endotheliális Növekedési Faktor Receptor
VLF	Nagyon alacsony frekvencia (0,04 HZ alatti)
VO_2max	Maximális oxigénfelvétel
VOBLA	Vér laktát felhalmozódás
vVO2 max	VO2max eléréséhez szükséges idő
WBV	Teljes test vibráció
WR	Teljesítmény

2. Bevezetés

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) egy komplex és heterogén klinikai szindróma, mely a populáció 6-8%-ban fordul elő (1). A betegség progresszív a légúti funkció romlásával és a tüdőparenchyma csökkenésével jár, ezek a változások a kardiovaszkuláris funkciót is befolyásolják (2). Ezen felül a COPD-s betegekre a terhelési tolerancia limitációja jellemző lehet, súlyosabb esetekben a gázcsere zavara, mely nyugalomban is tapasztalható (3,4). A járulékosan kialakuló multiszisztémás gyulladásos betegségek (5, 6), illetve más légzőszervi komorbiditások jelenléte, mint a légzőizmok gyengesége, autonóm idegrendszeri problémák (7) jelentősen hozzájárulnak a magas halálozási arányhoz (8, 9).

A megváltozott pulmonális miliő (hipoxia, vazokonstrikció, extracelluláris mátrix sérülések) eredményeként az endotheliumban változások történnek (1. ábra). Ezek a változások lassan kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához, jobb kamrai diszfunkcióhoz, pulmonális hipertenzióhoz, koronáriabetegségekhez és ateroszklerózishoz vezethetnek (10).



1. ábra: A cigarettafüst és más légszennyezések aktiválják az immunsejteket (makrofágokat, neutrophil granulocitákat), melyek reaktív oxigén fajok produkcióját és szisztémás gyulladást eredményeznek. A folyamat végeredménye

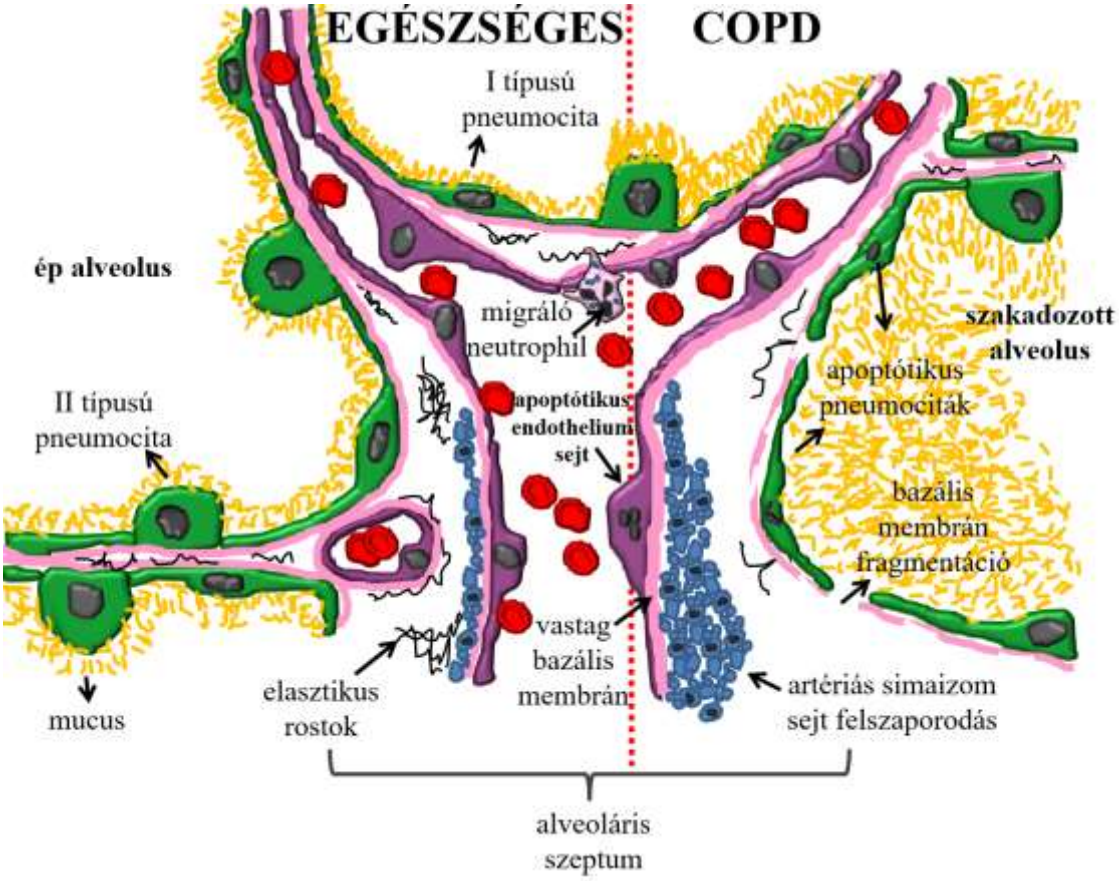
kardiovaszkuláris betegségek kialakulása, illetve az ezek eredményeként kialakuló halál (Szűcs et al. 2019).

A pulmonális endothélium sematikus képe látható a 2. ábrán. A tüdő ereit endothelium béleli, melyek folyamatos egysejtrétegből álló réteget alkotnak (2. ábra). Ezek az endothelium sejtek egy vékony kollagénből, proteoglikánokból és lamininből álló réteget hoznak létre, ezt nevezzük bazális membránnak (12). A COPD-s betegek bazális membránja pontosabban leírt, ismert, hogy vastagabb, mint az egészséges egyénekben (13,14). A retikuláris membrán, mely a bazális membrán inferior szakasza fragmentált és jobban vaszkularizált a COPD-s betegek biopsziáiban (15-17).

A bazális membránban található egy nem folyamatos pericita sejtréteg, ezeknek a funkciója az endothelium sejtek proliferációjának és angiogenezisének mediációja (18, 19). A lumináris részen egy proteoglikánokból és speciális glikoproteinekből álló struktúra borítja az endotheliális sejteket, ez részt vesz a homeosztázisban és a sejtek közötti információátvitelben (signaling) is (20).

Az apoptótikus endothelium sejtek a vaszkuláris falban láthatóak, fragmentált nukleoluszukról ismerhetőek fel (21, 22). A simaizom sejtek proliferációja is megnövekedett (23). A megnövekedett mátrix metalloproteináz aktivitás miatt az alveoláris fal elaszticitása csökken és végül összeesik (24-26). Ráadásul az alveoláris sejtekre jellemző az emelkedett apoptótikus ráta szakadozott alveoláris epitélium felszínt eredményez (27). Ezek eredményeként a vérellátás csökken, ami a pulmonális szövetek pusztulását eredményezi és jelentősen hozzájárul az emfizémás tünetek kialakulásához (28).

A COPD-s betegek endothéliumával kapcsolatos kutatások azért is fontosak, mert maga a légutak endothéliuma új terápiás terület lehet, mivel a glukokortikoszteroidok részben, vagy akár teljes egészében képesek regenerálni az endothélium dependens vazodilatációt (29).



2. ábra: Az egészséges és COPD-ben szenvedő betegek alveoláris szeptumának sematikus ábrája. A COPD-s betegek pulmonáris szöveteiben megjelennek az apoptótikus pneumociták és az alveoláris fal szétesik. A bazális membrán is szakadozottá válik, mivel a megnövekedett enzimaktivitás miatt az elasztikus rostok száma csökken. A pulmonális vaszkulatúra megvastagszik az arteriális simaizomsejtek megnagyobbodása miatt (Szűcs et al. 2019).

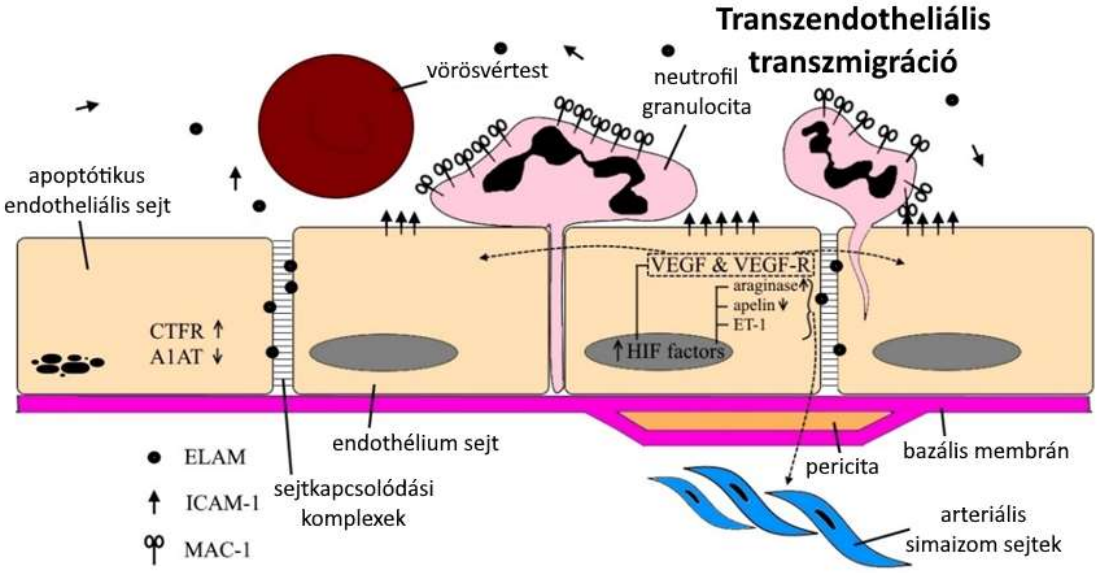
A COPD-re jellemző a hypoxia által kiváltott vaszkuláris remodelling, ezeknek az endotheliumban jelentkező változásoknak a megértése a betegség kezelése szempontjából nagyon fontos. Az 1950-es években írt, ma már kulcsfontosságúnak tekintett tanulmánysorozatokban Leibow és munkatársai emfizémás tüdőmetszetek szövettani vizsgálatával leírta, hogy centriloburális emfizéma esetén az erek elvékonyodnak és nagy részük eltűnik, ez a keringéscsökkenés az alveoláris szeptum felszívódásához vezet (30).

Közel fél évszázaddal később Peinado és munkatársai jellemezték a COPD betegek tüdő artériáinak abnormalitásait (31). In vitro mérték pulmonális artériában (PA) a nitrogen oxid által kiváltott endothelium függő relaxációját. növekvő koncentrációjú acetilkolin (Ach) és ADP oldat használatával. A COPD-s betegek esetén a PA maximális relaxációja kisebb volt, mint a dohányzóké, illetve nem dohányzóké, az Ach pedig redukált hatásfokú trendet mutatott. Emellett megfigyelhető volt a COPD esetén a PA vaskosabb intimája, főként a kisebb artériák esetén. Ezek az eredmények megerősítik azt a feltételezést, hogy a tüdőben található kis artériákban bekövetkező strukturális változások korai tünetek a COPD-ben és a légszennyezés, valamint a dohányfüst központi szerepet tölt be a funkcionális és strukturális patogenezis kialakulásában (31).

Az előző a kutatócsoport további endothélium diszfunkciót és apoptózist azonosított a COPD-s és emfizémás betegek tüdőjében (31). Az endothelium apoptózisát komputer tomográf vizsgálatok során vizualizálták, megfigyelhető a csökkent és újramodellezett perifériás keringés a COPD-ben szenvedőkben (32).

Ezek a strukturális és funkcionális változások a COPD korai szakaszában is láthatóak, a kezdetektől jelen van az érfal-megvastagodás, endothélium diszfunkció, simaizom proliferáció, inflammációs sejtek infiltrációja (33). A betegség előrehaladtával az endothelium sejtek apoptózisa figyelhető meg (34,35).

A patológiás folyamatok eredménye lehet a pulmonális hipertenzió és a jobb kamrai diszfunkció kialakulása. Az endothelium apoptózisa által kiváltott vaszkuláris atrópia az alveólusok sérüléséhez vezet, aminek eredményeként emfizéma alakulhat ki. A cigarettafüst csökkenti az alfa-1-antitripszin (A1AT) aktivitását, elméletileg ez a protein is fontos lehet az emfizéma kialakulásában (3. ábra) (36). Taggart és kollégái szerint az A1AT megakadályozza az endothelium sejtek apoptózisát.



3. ábra: A pulmonális endothélium sejtek közti kapcsolatok: A neutrophil granulociták az endothelium sejtek közt migrálnak. Ezt a folyamatot nevezzük paracelluláris migrációnak. Bizonyos esetekben ez a migráció az endothelium sejteken keresztül történik, ilyenkor transzendotheliális migrációról beszélünk. A Macrofág-1 Antigén (MAC-1) a neutrofilokban magasabb mennyiségben található, elsődleges kötődési helye az Endotheliális Intracelluláris Adhéziós Molekula-1 (ICAM-1). A szérumban található ICAM-1 kapcsolatban áll az emfizéma mértékével. A TEM kapcsolatba hozható az Endotheliális Leukocita Adhéziós Molekula-1-el (ELAM-1) is, ennek a mértéke is emelkedett COPD-s betegek szérumában. A csökkent oxigénszint eredményeként a Hipoxia Indukált Faktor (HIF) aktiválódik és növeli bizonyos célgének transzkripcióját, ilyen például a Platelet-Függő Növekedési Faktor β (PDGFβ), mely az arteriás simaizmok proliferációját növeli. A pulmonális endothelium sejtek termelik az Endothelin-1 (ET-1) és Arginináz-1-2 enzimeket, melyek a simaizomsejtek összehúzódásáért felelősek. Az endotheliumban termelt apelin csökkenti a vazodilatációt. A VEGF autokrin és parakrin faktorként hat a VEGFR receptorokon keresztül és javítja a sejtközötti junkciókat, illetve angiogenezist promótál (Szűcs et al. 2019)

A COPD-s betegek esetén nem csak az endothelium sejtekben lejátszódó folyamatokat kell figyelembe vennünk, ha az endothelium diszfunkcióját tárgyaljuk. Az extracelluláris vezikulák szerepe is nagyon fontos. Az aktivált vagy apoptótikus endothel

sejtek mikropartikulumokat juttatnak a keringési rendszerbe, ezek a vezikulumok részt vesznek azokban a parakrin- és endokrin faktorokban melyek a COPD kialakulásához vezetnek (37).

Lockett és mtsai szerint az egészséges endothélium sejtek α1-antitripszint transzportálnak az alveoláris epithélium sejtekbe endothélium függő extracelluláris vezikulumok által (38). Az endothélium apoptózisa megakadályozza ezt a transzportot, ez pedig az α1-antitripszin csökkenést eredményezi.

Az alacsony oxigénszint eredményeként bizonyos endotheliális szignál kaszkádok aktiválódnak. Ilyen például a Hipoxia Indukált Faktor (HIF), amely egy transzkripciós faktor és a csökkent oxigén szint hatására aktiválódik (8. ábra). A HIF elsősorban a sejtek anyagcserefolyamatait és az angiogenezist befolyásolják. A HIF-1 és HIF-2 is termelődik a pulmonális endothéliumban (39-41). A HIF-1 célgénjei közül több felelős az angiogenezis regulációjáért, a vaszkuláris remodellingért és a glükóz metabolizmusért (42). A HIF-1 aktivitás eredményeként a Platelet-Függő Növekedési Faktor β (PDGFβ) kiválasztásra kerül az endothéliumban és az artériák simaizmainak növekedését promótálja (43).

Fontos kiemelni, hogy a hipoxia összefüggésben áll a gyulladásos folyamatokkal, elsősorban a HIF-1-en keresztül (44,45). Az Endothelin 1 (ET-1) pedig erős vazokonstrikciós hatású gén, mely a tüdőszövetben HIF-2 függő génként van jelen (46-48). Ez a transzkripciós faktor más folyamatokon keresztül is vazokonstrikciót vált ki, ilyenek például az argináz aktivitás. Az argináz 1 és 2 kapcsolatba hozható a vaszkuláris remodellinggel, mivel csökkentik a nitrogénoxid hozzáférhetőségét a légutakban. A HIF-2 ezen kívül csökkenti az apelin jelenlétét, így az apelin-függő vazodilatációt is (41,49,50).

A Vaszkuláris Endotheliális Növekedési Faktor (VEGF) a HIF-1 által mediált faktor, melynek legfőbb szerepe az angiogenezisben és a vaszkuláris permeábilitásban van (51). A VEGF a HIF-1-hez hasonlóan hypoxia hatására emelkedett koncentrációban van jelen, ami fontos faktora a krónikus bronchitisnek (52,53).

Santos és mtsai megfigyelték, hogy a VEGF expresszió változik a COPD súlyosságának függvényében. A betegség korai szakaszában a vaszkuláris remodelling elsősorban a gyengén differenciált, magas VEGF tartalmú simaizomsejtek által indukált; azonban későbbi fázisokban a jól differenciált simaizomsejtek kevesebb VEGF-t termelnek, illetve bizonyos VEGF izoformák bizonyos feladatokat látnak el, így csökkenésük fontos szerepet játszik az alveoláris szeptumokban az emfizémás betegekben (54).

A pulmonális hipertenzió endotheliális okai

Az endotheliális diszfunkció elsősorban az intravaszkuláris endotheliális szeptum degradációjának, illetve az antiadhéziós és antithrombotikus tulajdonságok elvesztésének eredményeként alakul ki (55).

A végstádiumú COPD-s betegeknél közismert és gyakori jelenség a pulmonális hipertenzió (PAH), melynek egyik oka lehet az artériák endothéliumának diszfunkciója (56). A PAH definíciója szerint az artériás nyomás középértéke nem haladhatja meg a 25 Hgmm értéket, az okok szerint 5 különböző típust különíthetünk el (57). Jelen disszertációban a 3. csoport tulajdonságait tárgyaljuk: tüdőbetegséghez köthető PAH (58). Az enyhe és közepes PAH magasabb mortalitáshoz köthető és a COPD betegek mintegy felében figyelhető meg (59), együtt jár az alacsonyabb teherbíró képességgel és a gyakoribb exacerbációra hajlamos fenotípussal (60,61). A PAH fizikai megterhelés hatására a COPD betegek körülbelül 50%-ában kialakul, ennek fő oka a pulmonális artériák hipoxia hatására jelentkező konstrikciója (62) A PAH kialakulásában elsődleges szerep jut a hipoxiás vazokonstrikciónak, a szisztémás gyulladásnak, az endotheliális diszfunkciónak és a policithémiának, valamint a hosszan fennálló tüdőszövet gyulladásnak és csökkent tüdőfunkciónak. Ezek a faktorok hozzájárulnak a tüdő arterioláinak remodelling-jéhez, melyeknek átmérője csökken, így a pulmonális vérnyomás emelkedést és romló hipoxiát eredményez (63). A növekvő PAH strukturális változásokat okoz a jobb szívfélben is, cor pulmonale alakulhat ki.

A dohányzók és a korai stádiumú COPD-s betegek esetén is megfigyelhetőek az endothélium diszfunkcióinak jelei (64). Mindkét esetben csökkent az endothélium dependens relaxáció és az arteriolák fala megvastagszik (65). A cigarettafüst egyértelmű

faktora az endotheliális diszfunkció kialakulásának, már akutan is növeli az endothélium permeabilitását és sérüléseket vált ki (66), illetve hatására növekszik a granulocita produkció, melynek eredményeként megnő a neutrophil infiltráció a tüdőben (67). Az eozinofil infiltráció és ennek hatásaként kialakuló gyulladásos folyamatok növelik a neutrofil granulociták és más gyulladást okozó sejtek megjelenését a tüdőben, tovább növelve ezzel a már meglévő pulmonális inflammációt (68).

A COPD-s betegek köpetében jelen lévő aktivált neutrofil granulocitaszám direkt korrelációt mutat a betegség súlyosságával. Az aktivált granulociták olyan proteázokat választanak ki, melyek az alveoláris falat pusztítják. Az akut exacerbációk során a neutrofil inflammáció a tüdőparenchyma jelentős degradációját eredményezi (69). A cigarettafüst hatására megemelkedett endothélium permeábilitás eredményeként a nikotin, acrolein, szuperoxid könnyebben bekerülnek a keringésbe (23).

Fontos kiemelnünk, hogy a tüdőben kialakuló vaszkuláris remodelling, mely PAH-t eredményez a parenchimatikus degradáció és az erek sérülései nélkül is kialakulhat. Ilyenkor a PAH kialakulásához az intimában kialakuló sérülések járulnak hozzá, melyek teljes mértékben különböznek a hipoxia által kiváltott sérülésektől, jelenlétük a proliferáló endothelium sejtek megváltozott fenotípusától függ (70).

A PAH súlyossága egyenesen arányos a hypoxia súlyosságával (71, 72). Az oxigénhiány végső soron a pulmonális erekben vazokonstrikciót vált ki következményes ventilációs-perfúziós aránytalansággal. A vazokonstrikció miatt vazoaktív anyagok szaporodnak fel, amelyek az erek falában átépülést indítanak el, rugalmatlanná teszik azokat. Az erek rigiditása miatt a pulmonális nyomás nő, a JK kitágul, a BK pedig szűkül - tricuspidális billentyűelégtelenség alakul ki a jobb JK-ban (71, 72). A mi tanulmányunkban szereplő páciensek harmadánál volt megállapítható a PAH jelenléte.

A sérült endothélium sejtek javítása és cseréje érdekében megnövekedett proliferáció jellemzi a COPD-s betegek endothéliumát, ennek eredményeként kimerülnek az endothélium sejtjei. Ezek a szenescens sejtek nem képesek végigmenni a sejtcikluson, de metabolikusan aktívak maradnak (73).

A telomer rövidülés is jellemzője ezeknek a sejteknek (74), mint ahogy a gyulladásos markerek kibocsájtása is, amely erősen hozzájárulhat a COPD-s betegek fokozott gyulladásos folyamataihoz (75).

A krónikus gyulladás a koronária betegség, magas vérnyomás, PAH mellett a leggyakoribb komorbiditás a COPD betegek körében (76). Természetesen ezek átfednek, így hatványozottan érvényesül hatásuk is a betegek életminőségére, illetve túlélési esélyeire. A fent említett okok tehetők felelőssé az enyhe és közepesen súlyos COPD betegek halálozásának 20-30%-áért (76, 77, 78).

Az atheroszklerózis kialakulásában kulcsszerepet játszik a dohányzás, magas vérnyomás és magas koleszterinszint. Természetesen nem elhanyagolható a COPD miatt kialakuló ülő életmód és a nem megfelelő táplálkozási szokások hatásai sem (79-82).

A dohányzás szerepe már a betegség kialakulásának kezdetekor is fontos, mert emeli az oxidatív stresszt és gyulladásos folyamatokat inicializál (83). A krónikus alacsony fokú gyulladásos folyamatok a COPD betegek és a kardivaszkuláris betegségek közös tulajdonsága, az oxidatív stressz mindkét betegség progressziójához hozzájárul (84).

Amint azt korábban már kifejtettük a dohányfüst nem csak a szisztémás gyulladást promótálja, de diszlipidémiát is okoz. A diszlipidémia növeli az oxidált LDL elérhetőségét, ami az atheroszklerotikus plakkok kialakulását segíti, illetve fenntartja a szisztémás gyulladást. A két folyamat egymást gerjeszti, mivel a gyulladásos folyamatok a diszlipidémia folyamatait exacerbáják (83,85).

COPD betegek körében a dohányzás mellett a hipoxiának több oka lehet: csökkent pulmonális funkció, kiserek elzáródása, PAH, bal kamrai hipertrófia és - diszfunkció (86).

A fizikai aktivitásnak nagy szerepe van a fentebb említett komorbiditások kezelésében (87). A COPD betegek körében csökken fizikai aktivitás kedvez a komorbiditások kialakulásának és súlyosbodásának (88). A zsírmentes testtömeg csökkenése COPD betegek esetén a betegséggel együtt járó izomgyengeség, fehérjeéhezés és vesztés eredménye (89). A túlsúlyos COPD betegek tömege miatt az izmaik nagyobb kontraktilis munkát végeznek, ennek eredményeként csökkent

terhelhetőséggel találkozhatunk, a kardiovaszkuláris rendszerüknek extra terhelést jelent többletsúlyuk és légzési obstrukciójuk (90). A COPD betegek körében gyakori túlsúly, és a túlsúly következtében felvett rossz szokások miatt kialakuló metabolikus szindróma jelentősen rossz irányba befolyásolja a vagus funkciót (91).

A rendszeres fizikai aktivitás nagyon jó hatással van a szisztémás gyulladásra, a pulmonális diszfunkcióra és az izomvesztésre. A fizikai légzésrehabilitáció csökkenti a CRP szintet, ami negatív prognosztikus faktor a COPD betegek kardiovaszkuláris komorbiditásának kialakulásával kapcsolatban (92, 93). A fizikai aktivitással egybekapcsolt légzésterápiának hatása van a perifériás izomfunkcióra, glükóz homeosztázisra. Az izmok fő helyei a glükózfelhasználásnak, ezért emelkedett aktivitásuk emelkedett kapacitást jelent a cukoranyagcsere szempontjából. A növekvő terhelhetőség pedig erős korrelációt mutat az életminőséggel (94, 95).

A rendszeres fizikai aktivitást jelent az oxidatív stressz csökkentésében is, új antioxidáns útvonalak aktivizálásával (96). A fizikai rehabilitáció során a megfelelő táplálkozás beállítása mellett az edzésnek természetesen a testsúlybeállításban is szerepe van. A testtömegindexnek nem csak a kardiovaszkuláris, de a többi COPD-ben gyakori komorbiditás tekintetében is prediktív értéke van (97,98).

A kardiovaszkuláris problémák kezelésén túl az autonóm idegrendszeri diszbalansz megértése és kezelése nagyban hozzájárulhat a COPD-s betegek patofiziológiájának megértéséhez és kezeléséhez (99-102).

A szívfrekvencia variabilitás (HRV) mérése hozzájárul a diabeteses neuropátia, a hirtelen szívhalál és más betegségek perifériás idegrendszerre gyakorolt hatásainak megismeréséhez (103).

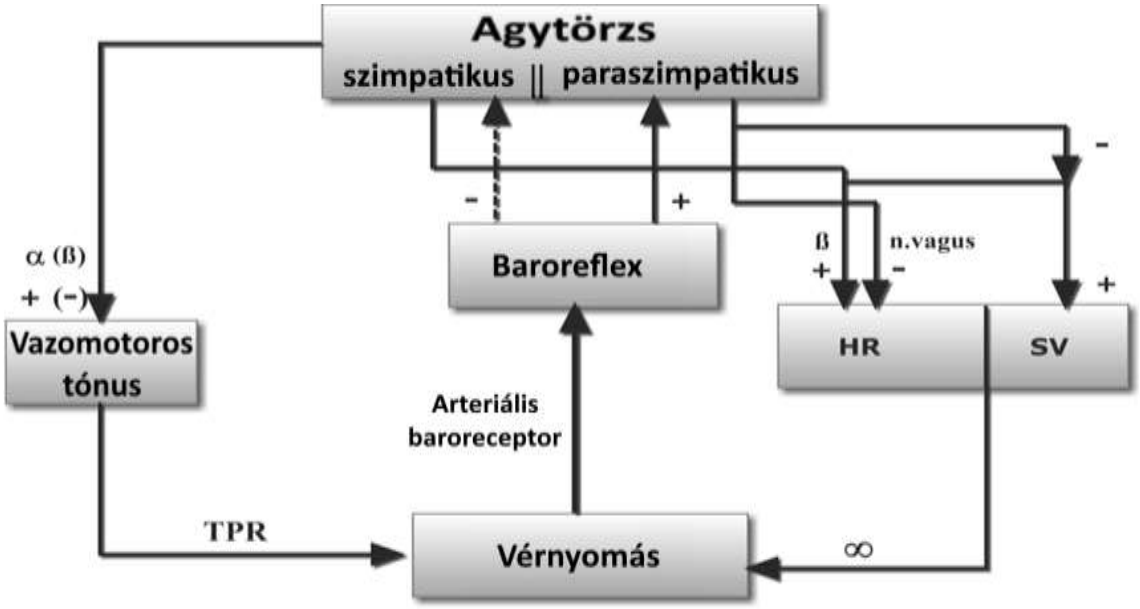
A szív beidegzésében a szimpatikus és paraszimpatikus (autonóm) idegrendszer rostjai is részt vesznek, közvetlenül befolyásolva az aktuális pulzust, illetve ennek változásait. A 3. ábrán látható módon a HRV elemzése lehetővé teszi az autonóm idegrendszer működésének a monitorozását (104). Annak ellenére, hogy a kardiovaszkuláris rendszer autonóm kontrollját baroreceptorok, kemoreceptorok, izom afferensek, lokális szöveti metabolikus folyamatok, illetve hormonok is befolyásolják. A

kardiovaszkuláris rendszerben lejátszódó kritikus változások dinamikusan alkalmazkodnak az izomzat, légzés, illetve a szív igényeihez. (105). A HRV tehát alkalmas a COPD és társbetegségei autonóm idegrendszeri patofiziológiás jeleinek értelmezésére. A 4. ábra a kapcsolatok, a gátló és fokozó mechanizmusok sematikus ábráját mutatja.

Abból kiindulva, hogy a szív összehúzódások nem szabályos ritmusban követik egymást, számos kutató kezdte el figyelni ezek változatosságát. Az analízis során csak a szív R hullámait vesszük figyelembe. Ezzel az eljárással különböző, jól mérhető számadatot kapunk. Gyakran használják az mRR és mSDRR értékeket, melyek az egyes szívciklus hosszak átlagát és szórását takarják, de a leggyakrabban alkalmazott érték az 50 ms-nál hosszabb időtartamokat jelölő pNN50 (105).

Ezeken az értékeken kívül a teljesítmény eloszlást is meg lehet adni, melyhez Fast-Fourier transzformációt használnak a rendelkezésre álló rendszerek. Ebben az esetben frekvencia értékeket kapunk, melyek tekintetében még kissé ellentmondásos irodalmi adatokat találunk. A 0,40 Hz, vagy ennél nagyobb frekvencia értékeket általában a paraszimpatikus tónus sajátjának értelmezik (HF/High Frequency), viszont az alacsonyabb, 0,04 Hz alatti VLF (Very Low Frequency) és a 0,04 – 0,15 Hz között található LF (Low Frequency) esetében nem tisztázott az álláspont. LF értékekkel leggyakrabban a paraszimpatikus tónust jellemzik, és így az LF/HF aránnyal a vegetatív tónusra utaló értékeket kaphatunk (104, 105).

Mivel nagy a változékonysága az említett értékeknek, a szakirodalmi adatok szerint standard körülmények között érdemes mérni, leginkább 5-7 perces nyugalmi intervallumokkal találkozhatunk. Vizsgálataink során is ehhez az időtartamhoz tartjuk magunkat.



4. ábra: Az autonóm idegrendszer hatása a szív R-R intervallumára komplex, ennek oka a szív és az érrendszer beidegzésében keresendő: A kardiovaszkuláris rendszer szabályozása rendkívül összetett, nyomásérzékelő és kemoreceptorok, izom afferensek illetve hormonális hatások is részt vesznek benne (Fagard 1992).

A COPD-s betegek kezelése komplex folyamat, melyben kiemelt szerepe van a fizikai rehabilitációnak (107). Az egyénre szabott légzésrehabilitáció (LR) hozzájárul a betegek terhelhetőségének növekedéséhez, a légzésmechanika (LM) és a mellkasi kinematika (MKin) javulása eredményeként javul a szervek oxigénellátottsága, nő a rekeszizom kontrakciós képessége, javul a szövetek vérellátása, a perifériás izmok anyagcsere folyamatai javulnak, illetve csökken a dinamikus hyperinfláció (DH) (107).

A pulmonológiai rehabilitáció eredményeként javul a COPD-s páciensek terhelhetősége, amelyet a klinikai gyakorlatban jól mutat a spiroergometria mellett a hat perces járástávolság (6MWD) eredmények javulásai. Az egyéb funkcionális paraméterek (FP), mint az LM, és az MKin, az anyagcsere-folyamatok és a légző- és perifériás izom funkciók - mint a terhelhetőséget befolyásoló paraméterek -összefüggései azonban mélységeiben még nem ismertek.

A COPD progrediáló betegség: felfedezése után eltelt idő és a betegek életkorának előrehaladtával a páciensek funkcionális paraméterei folyamatosan romlanak, az LM és

a MKin kedvezőtlen irányú változása tovább súlyosbítja az állapotot, addig a pontig, ami már légzési elégtelenséghez (LE) vezet (108, 109). A légzésrehabilitáció fontos szempontja a lehető legjobb funkcionális állapot elérése és megtartása. Ezért a betegeknek otthonukban is szükséges végezniük a megtanult gyakorlatsorokat. Hazánkban a légzésrehabilitáció jelentős fejlődésen ment át az utóbbi 10 évben. Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben 2008 óta működik a légzésrehabilitációs osztály, évente kb. 650 beteg ellátása történik itt.

A légzésrehabilitáció hosszútávú eredményei között nem elhanyagolható, hogy a tornaprogramot rendszeresen végző-, a légzésjavító eszközeiket rendszeresen használó betegek ritkábban kerülnek exacerbáció (AE) miatt kórházba, kevesebb rövid hatású hörgőtágítót használnak a mindennapokban, illetve, ha mégis intézményi ellátást igényelnek, tüneteik enyhébb lefolyásúak, a kórházban töltött napok száma kevesebb azokhoz a betegtársaikhoz képest, akik nem tornáznak és nem használják eszközeiket (110).

Természetesen gazdasági és társadalmi szempontból erőteljes a törekvés arra, hogy a krónikus betegpopuláció munkaképes tagjai rövid idő alatt visszanyerjék önellátó-képességüket, ezt a képességet hosszú távon, a lehető legjobb funkcionális állapotban képesek legyenek megőrizni. A szakmapolitikai támogatás és a megfelelő finanszírozás ennek elengedhetetlen feltétele (111).

3. Célkitűzések

A kutatás célja az volt, hogy a Testnevelési Egyetem Terhelésélettani Laboratóriumában használt terhelésélettani monitorozó módszerek alkalmazhatóak-e a COPD-s betegek légzésrehabilitációs eredményeinek mérésében, illetve alapállapotuk minősítésében.

Jelen disszertációban áttekintjük az alkalmazott módszerek használhatóságának megítéléséről szóló nemzetközi szakirodalmat és bemutatjuk az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet légzésrehabilitációs gyakorlatában történő alkalmazásukat.

A klinikai kutatás során a Korányi Intézet légzésrehabilitációs csapat tagjaival együttműködve a klasszikus klinikumban használt monitorozó módszerek eredményeit is felhasználtuk, ezeket összevetettük az terhelésélettani vizsgálataink eredményeivel.

Első kérdésként szerettük volna látni, hogy a rehabilitációs munka milyen hatással van a perifériás érrendszer reflektív tulajdonságaira, hogyan befolyásolja a csökkent aorta elaszticitást, romló endothel funkciót.

Második kérdésként a perifériás idegrendszert jellemző szívfrekvencia variabilitás mutatókat vizsgáltuk. Célunk az volt, hogy a lehető legkomplexebb képet kapjuk a rehabilitációban részt vevő betegek szív- érrendszeri mutatóiban, perifériás idegrendszerének állapotában és életminőségében tapasztalható változásokról.

Harmadik kérdésként a rehabilitációban rlsztvevő betegek izmaiban mérhető szöveti oxigenizáció és perifériás keringésbeli változásokra voltunk kíváncsiak.

Elemeztük mind a rehabilitáció elkezdése előtt, illetve a 3 hetes RU a nyugalmi és funkcionális állapotfelmérés során vizsgált értékek változásait, megítélve ezek mértékét és irányát.

Vizsgálatainkkal segítséget szeretnénk nyújtani a COPD-s páciensek rehabilitációjával foglalkozó szakembereknek, szerettük volna klasszikus terhelésélettani módszerekkel is mérhető adatokkal alátámasztani a rehabilitáció hatékonyságát, más nem klinikai módon is mérhetővé tenni az eredményeként létrejövő pozitív változásokat. Ezzel

alátámasztva, hogy a rehabilitációt komolyan vevő betegek funkcionális tartalékai, teherbíróképessége, mindennapi életminősége javítható és az exacerbációs rizikó ezáltal csökkenthető.

4. Módszerek

4.1.Páciens adatok

Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben (OKPI) 2008 júniusa óta önállóan működő Légzésrehabilitációs Osztály évi 6–700 fekvőbeteget kezel. Vizsgálatainkba 40 itt kezelt COPD-s beteget választottunk be. A páciensek 2016-2018 közötti időintervallumban teljesítették a rehabilitációs programot az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet (OKPI) Légzésrehabilitációs osztályán.

Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Kutatás Etikai Bizottsága (OKPI IKEB) a vizsgálatot engedélyezte. Az Etikai Bizottság engedélyezési száma: 25/2017. A vizsgálat az International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) nemzetközi regisztrációs rendszerben elfogadásra került, regisztrációs száma: ISRCTN13019180 ID. A résztvevők nyilatkozatot írtak alá a hozzájárulásukról.

A betegek demográfiai adatait az 1. táblázat mutatja. Komorbidások tekintetében a hypertonia volt elsődleges (89%), 25%-ban megtalálható volt a pulmonális hypertonia, 75%-uk érszűkülettel rendelkezett. Overlap-szindrómás és asztmával kombinált betegek nem kerülhettek a vizsgálatba, mint ahogy súlyos kardiális státuszú betegek sem. Stabil COPD-s betegek vettek részt a vizsgálatokban.

N=40	
Életkor (év)	65,47±7,39év
Férfi/Nő	24:16
BMI (kg/m$^{2)}$	27,99±6,98
FEV_1 (ref%)	45,43±20,2
Hypertonia	36/40 (90%)
Diabetes	12/40 (30%)
Pulmonális hypertonia	10/40 (25%)
Atheroszklerozis	30/40 (75%)

1. táblázat A vizsgálatban részt vevő betegek demográfiai adatai (BMI - testtömeg-index; FEV1 - Erőltetett kilégzés alatt az első másodperc alatt kifújt volumen).

4.2. Terhelésélettani nyugalmi protokoll

A nyugalmi terhelésélettani méréseink során olyan standardizált protokollt alkalmaztunk, melynek elemei non-invazívak voltak. A mérés maga egy 15 perc hosszú nyugodt körülmények közt történő állapotfelmérés az OKPI Légzésrehabilitációs Osztályán történt. A betegek a mérés során hanyatt fekve csukott szemmel relaxáltak. A mérési szoba fény- és hő kontrollált (24 ^{o}C körüli hőmérsékleten történtek a vizsgálatok) volt.

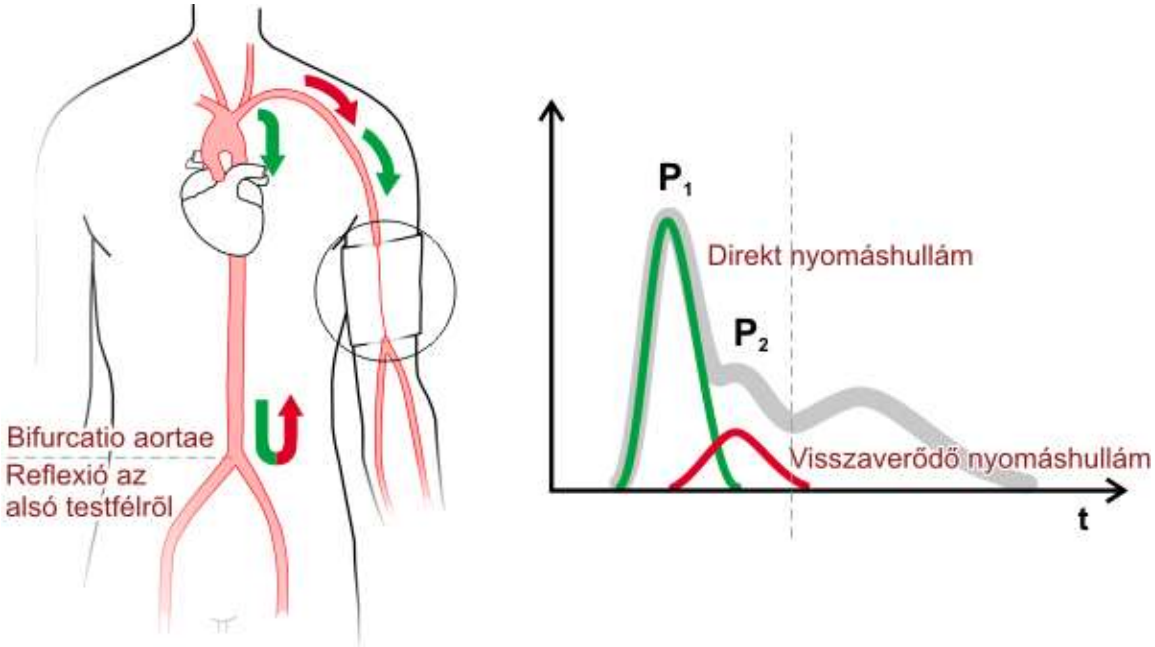
A cirkadián ritmus különbségének, illetve a napi aktivitás által okozott különbségek kizárására a vizsgált személyeket a nap ugyanazon szakaszában, reggel 8 és 10 óra között mértük és a mérés előtt a fizikai aktivitás mellőzését kértük.

A mérési folyamatok indítása előtt minden esetben legalább 5 perces csukott szemes relaxációra kértük a pácienseket.

Maga a mérés egy 6-8 perces mérést jelent, melynek során a pácienseknek semmilyen feladatot nem kell végezniük, teljes nyugalomban vannak. Az alapállapot felmérését a légzési RE, illetve a három hetes rehabilitációs program után végeztük el.

4.2.1.A keringési rendszer, artériás merevség:

A kardiovaszkuláris státusz, endothel funkció, vérnyomás, artériás karakterisztikák jellemzéséhez Arteriograph-ot (Tensiomed Ltd., Magyarország) használtunk (112). Az Arteriograph egy invazívan validált, oszcillometriás mérőműszer (113, 114). A műszer elemzi a felkaron, vérnyomásmérő mandzsettával regisztrált pulzushullámot (115). Közben egy speciális stop-flow metódussal (a brachialis artéria okklúziójával) kiszűri a nyomás görbe szórását. (5. ábra)



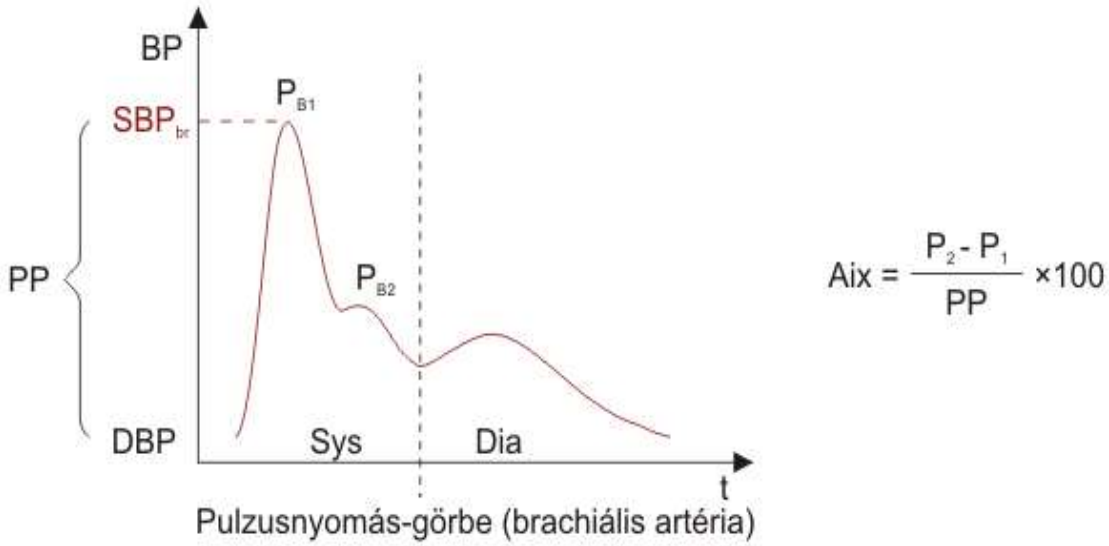
5. ábra: Az Arteriograph működési elvének sémája. Az eszköz stop-flow metódussal méri a felkaron a korai szizstolés hullám (P1) és a reflektált szisztolés hullám (P2) nyomásgörbéit (Horváth et al. 2010).

Maga a módszer non-invazív, az okklúzió csak néhány másodpercig tart. A kamra összehúzódása után a direkt hullám és egy késői szisztolés hullám (reflektált hullám) különböztethető meg. Ezeknek a hullámalakoknak az azonosításával a pulzushullámot szisztolés és diasztolés szakaszra oszthatjuk. A reflektált hullám a perifériáról érkezik, valamennyi reflektív ponton történő visszaverődés szummájaként fogható fel, elméletben az aorta bifurkációtól történő visszaverődéseként kezeljük. A reflektív hullám pozíciójának és amplitúdójának ismeretében lehetővé válik egyszerű formában és szimultán is a pulzushullám terjedési sebesség (PWVao), az augmentációs index (AIX) és a diasztolés területi index (DAI) meghatározása. Természetesen ezek mellett a klasszikus vérnyomást (szisztolés és diasztolés vérnyomás) és pulzus adatokat is rögzíteni tudjuk.

A PWVao kiszámításához szükségünk van arra a távolságra, amely távolságot a hullámnak meg kell tennie, hogy visszajusson a mérési ponthoz, jelen esetben a felkaron lévő mandzsettához. Ezt manuálisan határozzuk meg lemérve a jugulum és a symphysis távolságát, irodalmi adatok szerint ez a távolság közel megegyezik az aorta hosszával

(116). A PWVao valójában a szív összehúzódásával generált nyomáshullám terjedési sebességét írja le az aorta falán, természetesen ezt az aorta merevsége jelentősen befolyásolja, minél merevebb a fal, annál gyorsabban halad. A PWVao egy stabil, független, megbízható prediktora a kardiovaszkuláris rizikónak (117, 118). A PWVao elfogadott határértékei a következőek: optimális: PWV<7 m/s; normális: 7 m/s ≤ PWV ≤ 9,7 m/s; emelkedett: 9,7 m/s ≤ PWV ≤ 12 m/s; patológiás: 12 ms < PWV.

Az AIX a pulzushullám visszaverődés mértékét jellemzi, gyakorlatilag képet ad a perifériás keringésről. Az AIX és a perifériás keringés közvetlen kapcsolatban áll a kardiovaszkuláris mortalitással (119). Az artériák elaszticitásán túl függ a kis erek, arteriolák vaszkuláris ellenállásától, ezt nevezzük a teljes perifériás ellenállásnak (TPR). Az artériás pulzushullám két szisztolés csúccsal rendelkezik. Az első az ejekciós csúcs, melyet a korai szisztolés hullám okoz (P1 vagy P_{B1}), a második a reflektált szisztolés hullám (P2 vagy P_{B2}). A P2 és P1 különbsége összehasonlítva a pulzusnyomással (PP) határozza meg azt a százalékos értéket, ami az AIX. (5. ábra)



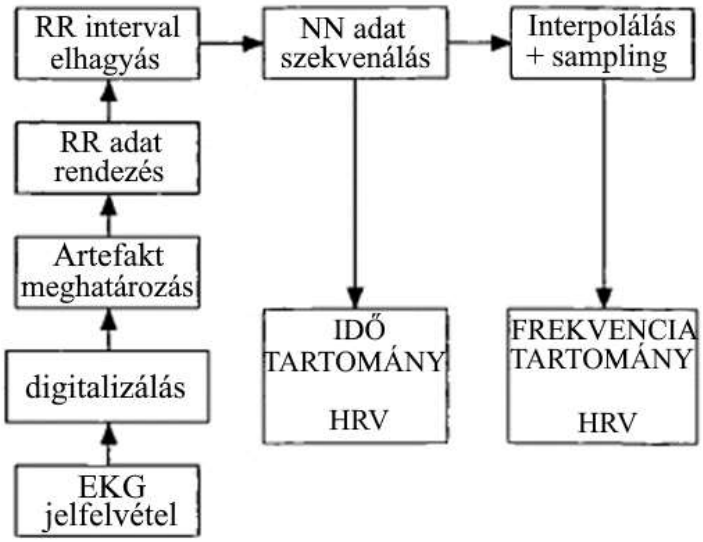
6. ábra: Az arteriográf mérés során történő augmentációs index számolás elméleti háttere: A a korai szisztolés hullám (P_{B1}) és a második a reflektált szisztolés hullám (P_{B2}) mért értékének a különbsége összehasonlítva a pulzusnyomással (PP) határozza meg azt a százalékos értéket, ami az AIX. (Sys- görbe szisztoléra eső szakasza, Dia- görbe diasztoléra eső szakasza; SBP_{br}- szisztolés vérnyomás a brachiális artérián mérve, DBP- diasztolés vérnyomás) (Horváth et al. 2010).

Természeten az AIX értéke negatív, amennyiben a P2 értéke kisebb, mint a P1, illetve pozitív, ha a reflektált hullám erősebb, mint az ejekció által okozott hullám. A negatív AIX az optimális, a pozitív AIX folyamatos plusz terhelést jelent a szív számára (120, 121). Az AIX négy kvartilisa a következő: 1. optimális: AIX < -30%; 2. normál: -30% ≤ AIX ≤ -10%; 3. emelkedett: -10% ≤ AIX ≤ 10%; 4. patológiás 10% < AIX. Az AIX prognosztikus értékkel rendelkezik a klasszikus rizikófaktorokkal kapcsolatban, ezért használtuk fel kutatásunkban (119, 122).

A DAI a szívciklus diasztoléra eső szakaszát jellemzi. Segítségével, illetve a diasztolés reflekciós terület (DRA) használatával többlet információt kaphatunk a bal koszorúérről, ennek nyomástulajdonságairól, a kamrák munkájáról, az izovolumenes relaxációról a koszorúerek telődéséről és a diasztázisról. Egészséges egyénekben a DAI értéke 50 és 60% közötti (113, 116).

4.2.2. A perifériás idegrendszer állapotának meghatározása, szívfrekvencia variabilitás:

Fizikai megterhelés, stressz, betegség hatására az vázizomrendszerben, légzőrendszerben és a szívizomban lejátszódó változások, fokozódó igények hatására kritikus változások történnek a kardiovaszkuláris rendszerben. Ezek a változások az autonóm idegrendszer szabályozása alá esnek. A szív beidegzésében szimpatikus és paraszimpatikus idegrostok is részt vesznek, általánosságban elmondhatjuk, hogy a szimpatikus stimuláció növeli a szívritmust, az összehúzódás mértékét és sebességét; a paraszimpatikus hatások ezzel ellentétesek. A szívfrekvencia variabilitás (HRV) monitorozása tehát közvetlenül az idegrendszer állapotáról ad tájékoztatást (105, 123). A 7. ábra a szívfrekvencia variabilitás mérési folyamatát ábrázolja.



7. ábra: A Szívfrekvencia variabilitás meghatározásának mérési és feldolgozási folyamata. Az EKG jel kitüntetett pontjait felhasználva határozzuk meg az egyes ütések közt eltelt időt (RR interval), a mérési pontosság 1kHz, az NN adatsorokban a teljes szívciklus hosszát is figyelembe véve rendezzük az adatokat. (Fagard, 1992).

Méréseink során tehát az R-R intervallumok között eltelt időt mértük, milliszekundum pontossággal, így alkottunk képet az autonóm regulációról. Az előzőekben leírt minimum 6 perces hanyatt, nyugalomban történő vizsgálatra azért volt szükség, mert a pontos elemzéshez, minimum 256 ütésnyi adatra van szükségünk. A pontosság érdekében kétféle mérőműszert használtunk párhuzamosam:

Polar H10-es (Polar Electro, Finnország) övekkel rögzítettük az R csúcsok közt eltelt időt, a nyers adatokat Polar Precision Performance 2.0 szoftverrel vizualizáltuk és elemeztük ki. A szűrés digitálisan történt, melyet szükséges esetben manuális szűréssel is kiegészítettünk. Erre azért volt szükség, hogy kiszűrjük a korai ektopikus ütéseket és artefaktokat.

A Polar szoftver eredményeit iQRS (IQRS, Magyarország) szoftverrel, illetve mérőeszközzel is kielemeztük, ez az eszköz az R-R csúcsok mérésén túl egy nem konvencionális I. elvezetéses EKG eszköz is, melynek mérési pontossága 1 kHz.

A leggyakrabban használt HRV paraméterek az idő-, a frekvencia tartomány és a nem lineáris Pioncaré-plot paraméterek. Az idő tartomány paraméterek jellemzően a következőek: két szívdobbanás közötti idő (N-N távolság). A frekvencia tartomány analízisek a változások magas és alacsony frekvenciatartományait írják le, ezek az autonóm idegrendszer különböző ágainak aktivitására alakulnak ki. A Poincaré plot paraméter, ennek során az alany R-R intervallumát idő függvényében vizsgáljuk és a szórás segítségével magyarázzuk a tapasztalható változásokat.

Ezek nomenklatúrája az irodalomban is komplex és sokféle többféle megközelítési módot tesznek lehetővé a variabilitás, illetve a pulzus időbeli változásának követésére. Kutatásunkban a következő mutatókat használtuk:

Az időtartomány paraméterek: minimum pulzus (p. min), átlag pulzus (p. avg), maximális pulzus (p. max), maximális-minimális pulzuskülönbség (p. max-p. min).

A frekvencia tartomány paraméterek: az alacsony frekvencia és magas frekvencia tartományok arányának spektrális analízise (LF/HF).

A Poincaré plot paraméterek: az egyes ütések közti variabilitás (stdb), mely elsősorban elsősorban paraszimpatikus hatás eredménye, illetve a hosszú R-R intervallumok standard deviációja (stda), mely mind szimpatikus, mind paraszimpatikus hatásra kialakulhat (104, 124). Az egymást követő 50 ms-nél távolabbi ütések százalékos aránya (pNN50) (104).

Annak ellenére, hogy a légzés nagymértékben befolyásolja a HRV-t, standardizált modell a két rendszer összefüggéseiről még nem létezik (124).

4.2.3. A szöveti oxigenizáció vizsgálata közel infravörös hullámhosszú fényt használó spektroszkópia (NIRS) technológiával:

Az izom-, illetve szöveti oxigenizáció mérése NIRS techilógiával képes non-invazív módon információt szolgáltatni az izomszövetben történő haemodinamikai és oxigenizációs változásokról. Az NIRS technológia a 80-as évek végétől használt metodológia, részletes és alapos irodalmi háttérrel rendelkezik a klinikai használatával és

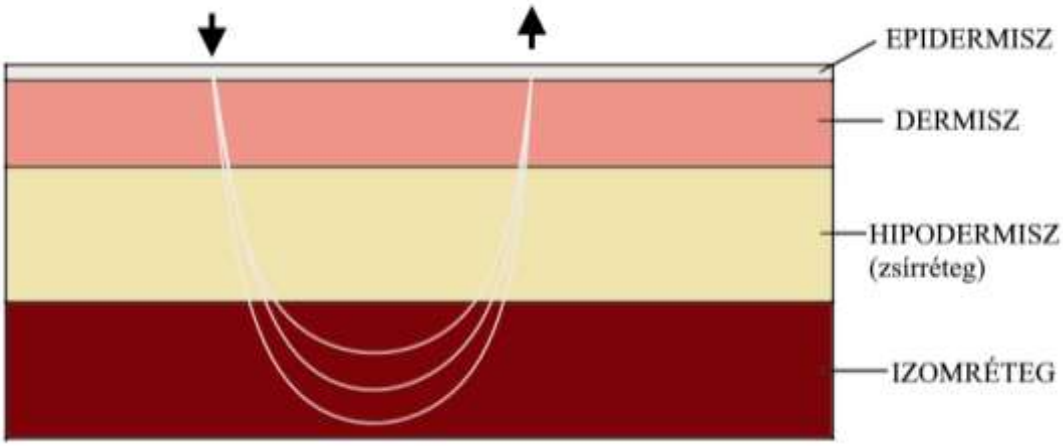
limitációval kapcsolatban is (125). A módszertant COPD betegek körében is alkalmazzák az áramlási viszonyok és oxigénellátottság vizsgálataira (126).

A kapillárisokban lévő vérmennyiség jelenti az izmokban jelen lévő vér 90%-át (127), ezért normál körülmények között az izomszövet közel teljesen oxygenizált aertériás vért kap, emiatt az oxigenizáciban bekövetkező változások a kapillárisokban bekövetkező változások eredményeit reflektálják. Az eredmények direkt összehasonlítása azonban nehézkes és limitált eredményekkel szolgálhat csupán, mivel maguk a mért eredmények is relatív eredmények, ezért méréseink során a szakirodalomban is ajánlott százalékos számítást alkalmaztuk (128).

$$SmO_2 = \frac{O_2Hb}{O_2Hb + HHb} \times 100.$$

Ahol az SmO_2 mutatja az izomban mérhető szaturáció szintet, mivel a szubkután zsírrétegnek jelentő szerepe lehet a mért adatminőségre a mérési pont kiválasztása kulcsfontosságú volt (129). Niermejer és munkatársai kimutatták, hogy az adipóz szövetréteg vastagsága jelentős hatással van az NIRS eredményekre mivel túlbecsüli a valós izom oxigenizációt, illetve csökkenti a deoxigenizáció szenzitivitását (130).

Az általunk használt NIRS eszköz a Moxy Monitor (Fortiori Design LLC) volt. Klinikai validációja már megtörtént (131). Ez az eszköz a fény terjedési sebességét méri két detektor és egy fénykibocsájtó pont segítségével. Négyféle hullámhosszt használ egy mérés során, illetve 8 alkalommal bocsájt ki fényt egy mérési adathoz. A detektorok 12,5, és 25 mm-re vannak a fénykibocsájtó egységtől. A mérés során az említett négyféle hullámhosszú fény 2 másodperces ablakokban 80 alkalommal kerül kibocsájtásra, a visszaérkező fény olvasása 0,5 Hz-el történik. A szoftveres feldolgozás során egy négy rétegű szöveti modellt használ a Moxy monitor, ennek sematikus ábrája látható a 8. ábrán



8. ábra: A Moxy Monitor által használt négyrétegű szöveti modell és mérési hely. A kibocsájtott fény különböző sebességel halad át, illetve verődik vissza a különböző szöveti rétegekből, a terjedési sebesség és visszaverődés mértéke szolgál információval (Szűcs et al. 2021).

Az általunk használt NIRS paraméterek a következőek voltak: tHB: total hemoglobin index; SmO_2 avg: átlagos izom oxigenizáció; SmO_2 min: minimális izom oxigenizáció; SmO_2 max: maximális izom oxigenizáció

4.3. Funkcionális paraméterek

A különböző funkcionális paramétereket (FP) a légzésrehabilitációs program elején és végén rögzítették a OKPI Légzésrehabilitációs Osztályán. A FP-ek segítségével jellemezhető a COPD betegek terhelhetősége, életminősége, a légző- és perifériás izomfunkcióik, a mellkasi kinematika és a légzésmechanika. A funkcionális változók is mérésre kerültek a rehabilitációs program elején és végén is, így láthatóvá válik a különböző paraméterek változása, a pulmonológiai rehabilitáció hatásossága.

Mellkas kitérés-MK (Chest wall expansion-CWE)
Maximális belégzési nyomás (Maximal inspiratory pressure-MIP)
Az első másodpercben kifújt levegő mennyisége (FEV_1(ref%))
Forszírozott vitálkapacitás (FVC (ref%))
6 perces járás távolság (6MWD)

Kézi szorítóerő (Grip strength-GS)
Akaratlagos levegő-visszatartási idő (Breath-holding time-BHT)
Modified Medical Research Council dyspnoe kérdőív (mMRC)
CAT (COPD Assessment Test)

2.táblázat: A funkcionális paraméterek

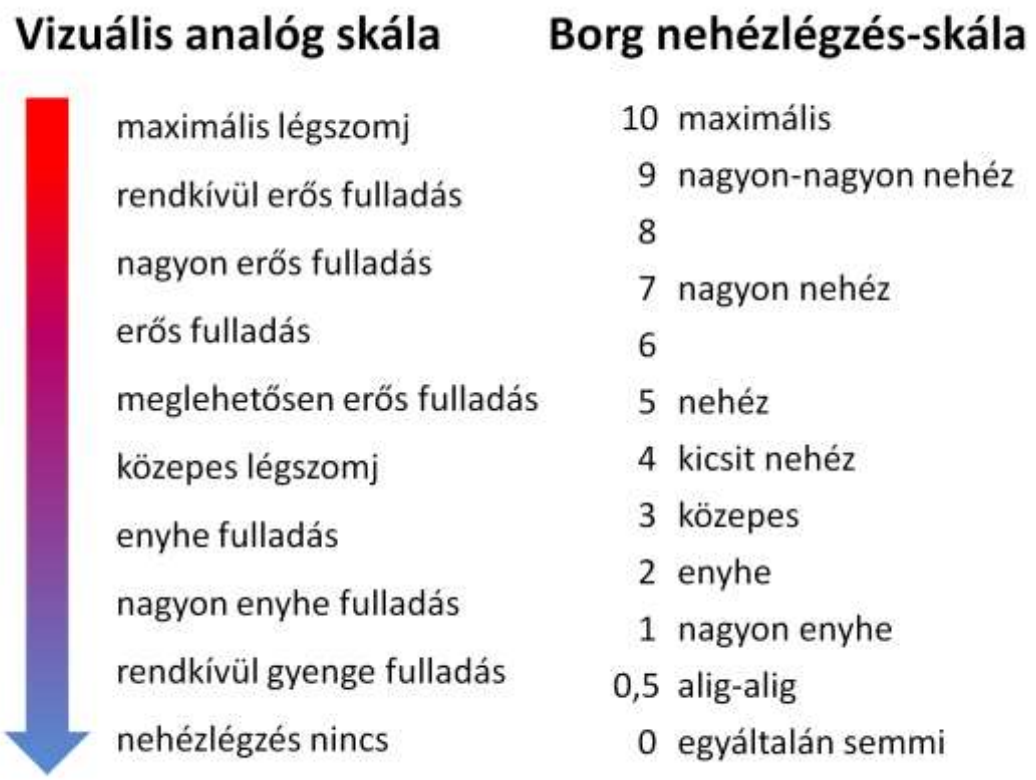
A mellkas-kitérés mérés során a mellkas kerületét a processus xyphoideus magasságában centiméter pontossággal mérjük meg. A mellkaskerületet a kilégzés-, majd belégzés végén is megmérik. A két kerületérték különbsége adja a mellkas-kitérés értékét. A mérést háromszor meg kell ismételni, így pontosabban meghatározható a mellkasi kinematika (132, 133).

A maximális belégzési nyomás a rekeszizom funkcióját jellemzi. Az érték H_2Ocm, melyet digitális eszköz segítségével mérünk: Power Breathe Kh1 (POWERbreathe International Limited, Southam, Egyesült Királyság.

Légzésfunkciós vizsgálatok: A spirometriás vizsgálatok minden esetben az ATS/ERS standard kritériumainak megfelelően történtek. Mindegyik betegnél alap légzésfunkciós vizsgálat történik, melyet poszt-bronchodilatációs vizsgálat követ (V_{max} 229 and Autobox 6200, Sensormedics, Yorba Linda, CA, Amerikai Egyesült Államok). A hörgőtágítást 400 mikrogramm salbutamol (Ventolin) inhalálása jelentette, ez megfelelt a nemzetközi ajánlásnak (134). A dinamikus tüdőtérfogatok közül az első másodpercben erőltetett módon kifújt levegő mennyisége [FEV_1 (ref%)], erőltetett kilégzési vitálkapacitás [FVC(ref%)], a légúti obstrukció mértéke (FEV_1/FVC) mutatók eredményeit használtuk fel jelen kutatásunkban.

A 6 perces járástávolság mérése során a beteget arra kérjük, hogy 6 percig kemény, sík felületen gyors tempóban sétáljon, a megtett távolságot méterben rögzítjük. A kapott eredmény ATS Guideline szerint a terhelhetőség minősítésére alkalmas (135,136). A OKPI Légzésrehabilitációs Osztályán a 6MWD teszt elején és végén oxigén-szaturációt (SpO_2) és pulzust is mérnek kollégáink, valamint a teszt végén a módosított 10-pontos Borg-skálán, vagy a vele egyenértékű vizuális analóg skálán értékeltetik a beteggel a nehézlégzés- és lábfáradás fokát (9. Ábra) (135,136).

A perifériás izomfunkcióról a kézi szorítóerő mérésével tájékozódunk. Maga a mérés Kern dinamométerrel (2016 KERN&SOHN GmbH Ziegelei 1 72336 Balingen, Németország) történik mérése, mértékegysége kg. (137, 138).



9. ábra: Vizuális analóg skála és Borg nehézlégzés skála

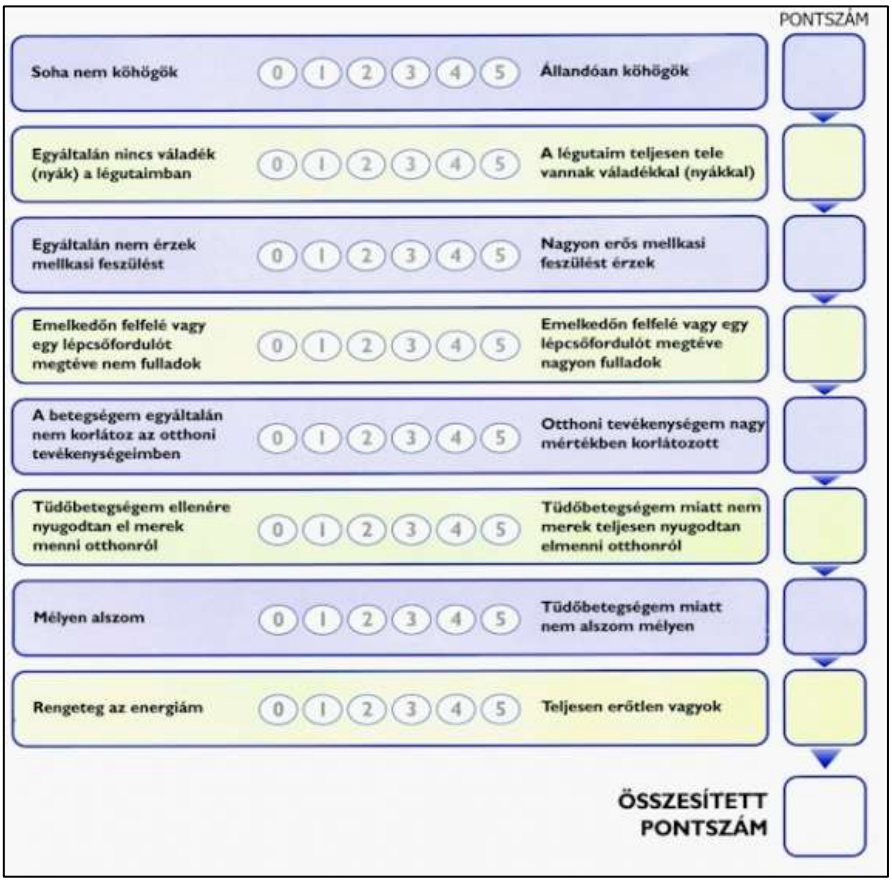
A mérési sor egyik fontos eleme az akaratlagos levegő-visszatartási idő. Ennek során a betegek szájon át történő maximális kilégzés után maximális belégzést végeznek majd csukott szájjal, lecsipeszelt orral tartják benn a levegőt, addig amíg tolerálni képesek. (139, 140)

Egy egyszerű, életminőséget felmérésére alkalmas teszt az mMRC-dyspnoe skála, eredménye a terhelésre adott nehézlégzés-választ jellemzi. Elvégzése során 5 pontban értékeltetjük a pácienssel a fizikai munkára adott nehézlégzés fokát, szubjektív módon (3. táblázat) (141).

Fokozat	A nehézlégzést kiváltó fizikai terhelés foka
0	Csak megerőltető terhelésre fullad
1	Nehézlégzés, ha siet, vagy enyhe emelkedőn megy fel
2	Vízszintes talajon a vele egykorúaknál lassabban megy nehézlégzés miatt, vagy saját ütemű séta során is meg kell állnia légszomj miatt
3	Vízszintesen haladva 100 m, vagy néhány perc után meg kell állnia nehézlégzés miatt
4	Az öltözködés nehézlégzést vált ki, vagy a lakását sem tudja elhagyni a légszomj miatt

3. táblázat: Az mMRC-kérdőív: a dyspnoe súlyosságának megítélése COPD-ben

A CAT-teszt (COPD Assessment Test) egy újabb szubjektív, komplex életminőségi kérdőív. A beteg nyolc kérdésre ad választ, 0-tól 5-ig pontozva a tüneteit. A 0 pont egészséges állapotot, az 5 pont súlyos tünetet jelez a teszt során (142). (10. Ábra).



10. ábra. CAT életminőség kérdőív

4.4. A légzésrehabilitációs program

Kutatásunk során végrehajtott légzésrehabilitációs program 3 hetet vett igénybe az OKPI Légzésrehabilitációs Osztályán. A programunk felépítése során törekedtünk arra, hogy komplex, átgondolt legyen, végrehajtásakor figyelembe vettük a betegek egyéni igényeit és a társbetegségeiket is A programot a gyógytornász a légzésrehabilitációs szakorvossal szorosan együttműködve állította fel a betegek egyéni igényeit és társbetegségeit, a leleteket, a kardiológiai szakorvosi véleményeket figyelembe véve. A program kezdetén a betegek oktatáson vettek részt, mely során további tájékoztatást kaptak betegségükről és az azt előidéző okokról, valamint a rehabilitációs programról is.

A légzésrehabilitáció alapvető eleme a fizikai tréning volt. A reggeli 30 perces légzőtorna, kontrollált légzési technikák megtanulása adja a tréning alapját. A légzőtorna fő célja, hogy a beteg tudatosabban figyeljen a légzőmozgások irányítására, képes legyen lesajátítani a tudatos légzéskontrollt.

A légzőtorna másik kiemeleten fontos célja a teljes tüdő-, illetve a tüdő egyes területeinek szelektív átlélegeztetése. A kevéssé ventilált területek átszellőztetése mellett ez a légzési térfogat aktív növelését eredményezi. A légzőgyakorlatokat jól átszellőztetett helységben vagy friss levegőn történtek.

A dinamikus hiperinfláció nagymértékben rontja a COPD-s betegek légzésének hatékonyságát, hatására nő a nehézlégzés, csökken a terhelési tolerancia, illetve a betegek fizikai aktivitása. Kialakulásában elsősorban kilégzési áramlási limitáció tehető felelőssé, és a mellkas terhelés közbeni folyamatos, növekvő mértékű térfogatnövekedését jelenti. Hatására fokozódik a nehézlégzés, (143). A COPD betegek a rehabilitáció során megtanulták az úgynevezett ajakfékes kilégzést, mely csökkenti a nehézlégzést. Lényege, hogy a kilégzési áramlás útjában álló összefeszített ajkak mögötti pozitív nyomás segíti a légutak nyitvatartását. Megfelelően gyakorolva az ajakfékes kilégzés rutinszerűvé válhat így a továbbiakban nem jelent különösebb erőfeszítést.

A mellkasmobilizáció fontos eleme a fizikai rehabilitációnak. Elsősorban a mellkas csontos-izmos vázának, illetve a felső függesztőöv izomzatának nyújtását jelenti.

Amely segíti a vállak mozgását, csökkenti a mellkas merevségét, a légzőmozgások hatékonyabbá válnak és ezáltal nő a ventilláció, az oxigenizációt. A megfelelően kivitelezett mellkasmobilizáció egy adott terület váladék-kiürítését célzottan segítheti. Létezik aktív és passzív mellkasmobilizáció Mindkettő eredményeként gazdaságosabbá válik a légzés, csökken a légzési munka és a dyspnoe, javul a ventilláció és a terhelési tolerancia (144,145).

A kutatásban résztvevő COPD betegek egyénre szabott állóképességi tréningje főként szoba kerékpáron, futópadon, illetve kézi ergométerrel történt. A gyakorlatok ellenállásának meghatározásánál fontos volt, hogy a mozgás dinamikus formában valósulhasson meg. A statikus gyakorlatok egyes COPD betegeknél kerülendők a mellkasi nyomás fokozódása miatt. Az alkalmazott tréningforma lehetett folyamatos (CT), vagy intervallum (IT) jellegű. A tréningtípus kiválasztásában a beteg komorbiditásai játszották a fő szerepet (144). Az IT 1 perc kerékpározást követő 1 perc pihenést jelentett. Oxigéntámogatást alkalmaztunk azoknál a betegeknél, ahol szükséges volt.

A tréning elején és végén BORG skálán kértünk visszajelzést a betegektől, illetve szaturáció- és pulzusméréssel követhető volt a tréning intenzitása. Ha kellően javult a beteg teljesítménye a kerékpáron, elindulhatott a futópadterhelés is, figyelve ebben a terhelési formában a PLB-re, és arra, hogy aki a tornatermi kerékpáron IT-et végzett, az a futópadon is ezt a tréningformát kövesse. A kar ergométer használata olyan betegek esetén hasznos, akik nehezen mozognak. Dinamikus ez a tréningfajta is. Előnye, hogy a felső végtag és a vállöv mozgásainak javításával a légzőmozgásokat és a mellkasi kinematikát is előnyösen befolyásolja.

A rehabilitáció során légzési fizioterápiás eszközök használata is történt. Ezek a készülékek a LM-t és a mellkasi kinematikát jelentősen javítják azáltal, hogy a kilégzésre, vagy a belégzésre ellenállást adva hatékonyan segítik a rekeszizom működését, csökkentik a hyperinflációt, ritmizálják a légzést.

4.5. Az adatok feldolgozása

4.5.1. Az adatok összesítése, rendszerezése

A vizsgált adatokat Excel-táblázatban összesítettük. A disszertáció adatbázisát tároló táblázat minden sora egy-egy beteget képvisel. A függőleges oszlopokban pedig a diagnózisokkal, a vizsgált légzésrehabilitációs paraméterekkel, a vizsgált élettani paraméterekkel, illetve a származtatott változókkal kapcsolatos adatok szerepeltek.

4.5.2. Statisztikai analízis

A vizsgált betegek tulajdonságait, a klasszikus tüdőgyógyászati paramétereiket, arteriográfos eredményeiket, szívfrekvencia variabilitás eredményeiket vizsgáltuk a RE és után, elemeztük a változás mértéket, irányát, szignifikanciáját. Párosított t- tesztet használtunk.

A szignifikancia szintet $p<0,05$-nél határoztuk meg, ebben az esetben a Wilcoxon Signed tesztet használtuk. Scatterplot eloszlást elemeztünk. Az átlag eloszlás disztribúcióját ± SD-vel jelöltük a táblázatokban. A normál disztribúciót Kolmogorov-Smirnov teszttel végeztük.

5. Eredmények

5.1. Funkcionális és életminőség paraméterek:

A betegek funkcionális és életminőség paramétereit tartalmazza a 4. táblázat.

A klinikai szignifikanciát $p<0.05$ értéknél fogadtuk el. A pulmonális funkciók (FEV_1, FVC) nem mutatott javulást a rehabilitációs periódus után. A rehabilitációs program hatására jelentősen javult a betegek terhelhetősége, amely mellett a CWE, BHT, GS, 6MWD, CAT és mMRC adatok szignifikáns javulást mutattak. A 6MWD tekintetében azoknál a betegeknél volt jelentősebb változás, akiknek a kiindulási értéke alacsonyabb volt. Az MIP eredmények is szignifikánsan javultak, sajnos azonban az eredmények még mindig az egészséges populációt jellemző fiziológiás érték alatt maradtak (4. táblázat.).

Paraméter	RE	RU	p érték
FEV_1 (l)	45,43±20,2	45,06±18,2	n.s.
FVC (l)	75,81±22,71	74,78±17,37	n.s.
mMRC	1,86±0,71	1,63±0,6	<0,01
MIP (cmH_2O)	57,72±22,69	63,63±18,01	<0,001
CWE (cm)	2,84±1,26	4±1,76	<0,001
BHT (sec)	25,77±10,63	29,21±11,60	<0,001
GS (kg)	24,87±11,88	27,03±11,43	<0,001
6MWD (m)	335,32±110,43	398,32±126,21	<0,001
CAT	17±8,49	11,89±7,31	<0,001

4. táblázat: funkcionális és életminőség paraméterek a légzésrehabilitációs program előtt és után. A rehabilitációs program hatására a mellkas kitérés (CWE), akaratlagos

levegő visszatartási idő (BHT), kézi szorítóerő (GS), hat perces járástávolság (6MWD), COPD életminőség kérdőív (CAT), maximális belégzési nyomás (MIP) és brit mellkasi társaság módosított nehézlégzés skálájának (mMRC) adatai szignifikáns javulást mutattak. A pulmonális funkciók (FEV_1, FVC) nem mutatott javulást a rehabilitációs periódus után.

5.2. Arteriográf eredmények:

A szisztolés és diasztolés vérnyomás adatok, a nyugalmi pulzus adatok enyhe javulást mutattak. A vérnyomás adatok csökkentek, mint ahogy csökkent a pulzus is a rehabilitáció végén. (5. táblázat).

Paraméter	RE	RU	p érték
Sys (Hgmm)	133,38 ± 22,15	126,48 ± 20,22	<0,001
Dias (Hgmm)	76,95 ± 14,37	75,4 ±12,7	<0,001
Pulzus (bpm)	76,95 ± 14,37	72,53 ± 13,65	<0,05
AIX (%)	3,54±35,59	2,93±30,79	n.s
PWVao (m/s)	11,74±2,13	11,4±2,73	n.s
DAI (%)	46,32±6,81	47,1±70,2	n.s

5. táblázat: Az Arteriográf által mért paraméterek a rehabilitáció előtt és után. A szisztolés (Sys) és diasztolés (Dias) vérnyomás adatok, a nyugalmi pulzus adatok szignifikáns javulást mutattak a rehabilitáció eredményeként. A többi mért paraméter nem változott a klinikai szignifikancia szintjén, de egyének szintjén javuló tendenciát mutat. (AIX- augmentációs index; PWVao- pulzushullám terjedési sebesség; DAI- diasztolés területi index).

Az AIX, PWVao, DAI értékek nem mutattak az egész betegcsoportot figyelembe véve szignifikáns javulást, azonban egyének szintjén javuló tendenciát jeleztek.

A rehabilitáció eredményeként mérsékelt javulás látható az AIX adatokban. 6 beteg adatai javult és ennek eredményeként az alacsonyabb kardiovaszkuláris kockázati csoportba kerültek. Fontos kihangsúlyozni, hogy ezek közül a betegek közül négyen a rehabilitációs periódus kezdetekor a legmagasabb kockázati csoportba tartoztak, a rehabilitáció végén a normál kvartilisba kerültek. További 17 beteg esetén javultak az AIX értékek, ugyanakkor ezek a javulások nem érték el a klinikai szignifikancia szintjét.

A PWVao eredmények minden résztvevő beteg esetén abnormális elaszticitást mutattak a rehabilitáció kezdetén. 9 beteg esetén szignifikáns javulást mértünk a program eredményeként, a többi betegnél a javulás nem érte el a szignifikancia szintjét. Fontos kiemelnünk, hogy a betegek egy részénél további PWVao emelkedést mértünk a RU.

A kissé csökkent koronária keringés általános volt a COPD-s betegek között, a rehabilitációs program minimális és klinikailag nem szignifikáns változásokat eredményezett. Eredményei alapján 12 beteg bekerült a normál referencia tartományba, illetve 10 esetben mérhettünk nagyon enyhe javulást a koronária keringést jellemző DAI mutatóban.

5.3. Szívfrekvencia variabilitás eredmények:

A betegek közül 8 férfinek és 3 nőnek komoly aritmiái voltak. Ezeknek a betegeknek az ektópiás ütéseit kihagytuk az analízisből. A rehabilitáció eredményeként 3 férfi és egy nőbeteg kivételével eltűntek az ektópiás ütések.

Paraméter	RE	RU	p érték
p. min (bpm)	68,86 ± 15,53	66,53 ± 13,52	n.s.
p. avg (bpm)	76,11 ± 14,26	73,06 ± 13,04	n.s.

p. max (bpm)	84,5 ± 14,22	79,31 ± 13,46	n.s.
p. max- p. min (bpm)	15,78 ± 9,2	12,5 ± 9,01	<0,05
Stda	39,63 ± 33,5	34,56 ± 35,97	<0,05
Stdb	22,72 ± 35,84	20,88 ± 41,5	n.s.
pNN50 (%)	3,17 ± 5,24	3,33 ± 6,76	n.s.
LF/HF	169,52 ± 208,83	252,01 ± 351,16	n.s.

6. táblázat: HRV eredmények. A rehabilitáció eredményeként tapasutalható változások a klinikai szignifikancia mértékét csupán a maximális-minimális pulzuskülönbségnél (p. max- p. min), illetve a Poincare plot hosszabik átmérőjénél (Stda- RR intervallumok standard deviációja) érték el. (p. min- minimum pulzus; p. avg- átlag pulzus; p. max- maximális pulzus; Stdb- Poncare plot rövidebbik átmérője, az egyes ütések közti variabilitás; pNN50- 50 ms-nál távolabbi ütések százaléka; LF/HF- alacsony és magas frekvenciatartomány aránya).

A rehabilitáció pozitív hatással volt a perifériás idegrendszeri működésre, csökkentek a minimum-, átlag-, és maximum pulzusértékek, mint ahogy csökkent a maximális-minimális pulzuskülönbség is. A változások a klinikai szignifikancia mértékét csupán a maximális-minimális pulzuskülönbségnél érték el.

Az Stda és Stdb eredmények nem mutattak szignifikáns javulást. Egyének szintjén ugyan javuló tendenciát mutatnak az adatok, de ezek az eredmények csökkenő HRV trendet mutatnak, ami más COPD betegek HRV kutatásaiban is szerepel. Fontos kiemelnünk, hogy 12 beteg nagyon erős paraszimpatikus túlsúlyt mutatott a RE, melynek eredményeként enyhe szimpatikus irányú elmozdulást mérhettünk.

A rehabilitáció eredményeként a pNN50 és LF/HF értékek is javuló tendenciát mutattak, de ezek sem érték el a klinikai szignifikancia szintjét. A betegek autonóm

funkciója egyének szintjén pozitív irányba változott, ez a változás a legnagyobb azoknál a betegeknél volt, akik a RE is viszonylag jó autonóm idegrendszeri státuszt mutattak.

5.4. NIRS paraméter eredmények:

A légzésrehabilitáció eredményeként sem a tHB sem a SmO_2 nem mutatott szignifikáns javulást. Egyének szintjén azonban az összes mért SmO_2 szint javuló tendenciát mutat (7. táblázat).

Paraméter	RE	RU	p érték
tHB (%)	12.76±1.3	12.82±1.4	n.s.
SmO_2 avg (%)	67.47±14.39	65.21±20.39	n.s.
SmO_2 min (%)	42.6±12.60	54.8±14.32	<0.01
SmO_2 max (%)	98±20.51	90.1±14.33	<0.01

7. táblázat: NIRS eredmények. Klinikai szignifikancia szintjét a minimális izom oxigenizációs szint (SmO_2 min) és a maximális izom oxigenizációs szint (SmO_2 max) változás érte el, a többi paraméter javuló tendenciát mutat, de ezek a változások nem szignifikánsak (tHB- hemoglobin szint, SmO_2 avg- átlagos izom oxigenizációs szint).

A minimális izom oxigenizációs szint növekedett és a maximális izom oxigenizációs szint csökkent, mindkét változás elérte a klinikai szignifikancia szintjét. Ezek a változások tisztán mutatják a rehabilitációs program hatására normalizálódó perifériás oxigénfelhasználást.

Nem találtunk korrelációt az NIRS adatok és a többi mért adat között.

6. Megbeszélés

Jelen disszertációban a rehabilitációs program hatásait vizsgáltuk COPD betegekben. Vizsgálatunk tárgyát képezte, hogy a rehabilitáció milyen hatással van a klasszikus klinikumban használt életminőséget és teljesítményt meghatározó mutatókra, illetve egy terhelésélettani nyugalmi állapotfelmérésben használt mutatókra, melyek elsősorban a kardiovaszkuláris státuszt, illetve a perifériás idegrendszer állapotát hivatottak jellemezni.

6.1 Artériás merevség, pulzushullám terjedési sebesség és pulmonális rehabilitáció

A pulzushullám terjedési sebességgel (PWV) karakterizálható artériás merevség prognosztikus faktor lehet a kardiovaszkuláris betegségek rizikó- és mortalitás becslésekor (146).

A magasabb érfali merevség jellemző tulajdonság a COPD betegek körében még akkor is, ha nincsenek komorbiditások, mint diabetes mellitus vagy más kardiovaszkuláris társbetegség. A növekvő artériás merevség több nem atheroszklerotikus betegséget eredményez, ilyenek lehetnek vese-, szív- és más érrendszerhez kapcsolódó betegségek (147, 148).

Az artériás középnyomás (MAP), strukturális és funkcionális faktorok mind hatással vannak a PWVao-ra. A klinikai adatok alapján a krónikus inflammáció is jelentős szerepet játszik emelkedésében (149). A COPD betegek esetén erős összefüggés látható az akut szisztémás inflammációs faktorok jelenléte és az artériás merevség között (150). A gyulladáscsökkentő szerek, fizikai aktivitás jelentős hatással lehet az aortás merevség javításában COPD betegek esetén.

Az irodalmi adatok, illetve saját eredményeink alapján is az aorta merevség patológiás szintje gyakori COPD betegek esetén. A rehabilitációs program elején sokan voltak az emelkedett, patológiás szint fölött (151). A fizikai rehabilitáció eredményeként az AIX a páciensek több, mint felében javult, hasonló tendencia figyelhető meg a

vérnyomás adatokban is. A funkcionális markerekben egyértelmű javulást eredményezett a rehabilitációs program, ezeket részben követték az arteriográf eredmények is.

Kevés információ ismert a COPD-s betegek fizikai rehabilitációja és artériás merevsége között (152-154). Vanfleteren és munkatársai szignifikáns különbségeket talált a PWVao eredmények változásában fizikai rehabilitáció hatására (155). Egyes betegek PWVao értéke jelentősen csökkent, másoké nem változott a rehabilitáció hatására (151,153). Klinikai szempontból fontos a potenciális mechanizmusok megértése, mert a fizikai aktivitás megfelelő alkalmazása nagy segítség lehet a már meglévő farmakológiai kezelések mellett a magas kardiovaszkuláris rizikójú csoportba tartozó COPD betegek klinikai kezelésében. Kutatási eredményeinkben nem kaptunk szignifikáns javulást a PWVao érték tekintetében.

A PWVao érték változatlansága elsősorban azért tapasztalható, mert egyes betegek képtelenek voltak fenntartani a megfelelő intenzitást a fizikai aktivitásuk során. Másodsorban pedig azért, mert a lipid - illetve vérnyomás csökkentő gyógyszerek alkalmazása nem okoz változást a PWVao értékben. Bolton és munkatársai eredményei, illetve az általunk kapott eredmények is azt mutatják, hogy azok a betegek, ahol nem kaptunk változást a PWVao értékben magas testtömeg index-vel rendelkeztek és magas volt a glükóz és triglicerid szintjük is (151,153). A fizikai rehabilitációs program abból a szempontból is eredményesnek bizonyult, hogy az előbb említett funkcionális paraméterek és a PWVao érték is javuló tendenciát mutattak. Emellett a fizikai aktivitás intenzitásának pontosabb meghatározása is tovább segítheti a PWVao eredmények javulását azoknál a betegeknél, akiknél az intenzitás túl magas volt. Ezen a területen az individuális edzésmódszerek és terv kialakításakor a jövőben egy külön kutatás keretein belül a nyugalmi vizsgálat által összesített adatok alapján meghatározott terhelhetőséget is figyelembe szeretnénk venni.

Több stratégiai megközelítés és terápiás lehetőség is létezik az emelkedett PWVao csökkentésére: farmakológiai, táplálkozás beállítás, életvezetési változások, rendszeres testmozgás bevezetése. Mindezen módszerek alkalmasak a PWVao normalizálása mellett a MAP redukciójára is (153, 155). Jövőbeli kutatásainkban szeretnénk ezt a területet is vizsgálni a fizikai rehabilitáció hatásainak kutatása során. Az egyes betegek személyes hozzáállása, motivációja, terhelhetősége is nagyban befolyásolja a táplálkozásbeállítás,

életvezetési változások iránti elkötelezettségüket. Ezért nagyon fontosnak tartjuk a fizikai rehabilitáció során a megfelelő kommunikációt, oktatási lehetőségek biztosítását a betegek számára.

Egészséges, edzetlen egyének és COPD-s betegek PWVao vérnyomás, plazma biomarker, pulmonáris funkció, 6MWD és perifériális izomfunkció eredményekben 4 hetes fizikai aktivitás hatására bekövetkező változások hasonló eredményeket mutattak az általunk kapottakkal: Az kiindulási PWVao eredmények hasonlóak volt a két csoport között, a COPD betegek esetén kisebb változásokat mértek, mint az egészséges résztvevők esetén. A csökkenés korrelált a 6MWD, izomfunkció, éhgyomri glükóz és szisztolés vérnyomás eredményekkel (156). A változásokat elsősorban a glükóz és szisztolés vérnyomás csökkenésnek tulajdonították. Az általunk végzett kutatás során is történt vérvétel, azonban ezeknek az eredményeknek az összevetése a többi eredménnyel, kapcsolatuk vizsgálata várat magára.

A fizikai rehabilitációs programok hatása az artériás merevségre néhány kutatásban ellentmondásos eredményeket mutat. Egy klinikai kutatás során 418 COPD-s beteg nyugalmi vérnyomását mérték a RE és után. A fizikai rehabilitáció kórházi személyzet jelenlétében történt. Ezzel párhuzamosan 74 beteg otthon végzet fizikai rehabilitációt (157). Annak ellenére, hogy a felügyelt csoportban jelentős javulást mutattak a terhelhetőségben és fizikális mutatókban a vérnyomás adatok és az artériás középnyomás adatok sem változtak szignifikánsan (157). A légzésrehabilitációnak tehát valószínűleg kevés, vagy elhanyagolható hatása van a vérnyomásra, így az artériás merevségre. A saját kutatásunk során enyhe javulást láthattunk a vérnyomás adatok tendenciájában, elsősorban a szisztolés vérnyomás tekintetében.

A COPD betegek légzésrehabilitációjának megkezdése előtt kiemelten fontos az artériás betegségek szűrése. Az artériás diszfunkciót figyelembe kell venni a betegek fizikai rehabilitációjának tervezésekor és felépítésekor. Ennek fontosságára mutat rá az a kutatás melyben 150 COPD beteg és 73 egészséges életkor és BMI kontrollált egyén vett részt. Az egészséges kontrollpopulációban 31 dohányzó és 42 nemdohányzó volt. A COPD betegek közül valamennyi volt dohányos volt, illetve olyan betegek voltak, akiknek a dohányfogyasztási szokásaik megegyeztek az egészséges dohányzók szokásaival (158). Az artériás betegségek szűrésére alsó végtagi perfúziót mérték a

kutatók, tehát maga a mért paraméter nem egyezik meg teljesen az általunk mért PWVao paraméterrel, ugyanakkor az eredmények tendenciája egybevág a mi eredményeinkkel. A COPD betegek körében gyakoribb volt a perifériás artériás betegség jelenlétének aránya, a dohány fogyasztási szokások nem korreláltak a betegségek jelenlétével (158).

A 6MWD eredmények pozitívan korreláltak az artériás betegségek súlyossági fokával és negatívan a PWV eredményekkel. Nem csak a dohányzási szokások, de a COPD súlyossági foka volt elsősorban a befolyásoló faktor a rehabilitáció hatékonyságában (158). A perifériás artériás betegségek jelenléte jelentős mértékben befolyásolja tehát a terhelési intoleranciát COPD-s betegek esetén. Emiatt a pulmonális rehabilitációban résztvevő betegek esetén fokozottan indokolt az artériás betegségek rendszerszintű felismerése, előszűrése.

Az artériás diszfunkciót tehát figyelembe kell venni a rehabilitációs protokollok kialakításakor és végrehajtásakor egyaránt. Ez a feladat azért is nehéz a COPD betegek rehabilitációja során, mivel a légzőizmok és a perifériás izmok elégtelen működésével gyakran találkozunk a COPD-s betegek rehabilitációja során. Ez a patofiziológiás állapot nem csak az izom funkciójában nyilvánul meg, hanem annak szövettani szerkezetében is. A légzőizmok és a perifériás izmok elégtelenségét külön kell választani (159) és különböző módokon célzottan kell kezelni a rehabilitációs munka során. Izmaink ereje, anyagcseréjük minősége életünk végéig javítható, ebben nincs különbség a légzőizmok és perifériás izmok között (160). Nagyon fontos, hogy a rehabilitáció során a beteg egyéni igényeinek megfelelő gyakorlatokat végezzen.

Silva és munkatársai vizsgálták a felső végtag ellenállással végzett gyakorlatok hatását COPD-s pácienseken. A két összehasonlított csoport a következő volt: egy aerob edzést, belégzési izomtréniget, mellkasi nyújtást, mobilizációt és levezető masszást végző csoport, illetve egy másik hasonló gyakorlatokat és feladatokat végző csoport, de itt a kezeléseket kiegészítették rezisztencia tréninggel (RT). A RT-et végző csoport betegeinél kedvezőbb eredményeket kaptak: jelentősebb javulást találtak a terhelhetőség, életminőség, valamint a légző- és perifériás izomfunkciók tekintetében (160). Ezért COPD betegek esetén nagyon fontos, hogy a beteg állapotát figyelembe véve a rehabilitációnak tartalmaznia kell valamilyen rezisztencia tréninget.

Az légzőizom-erősítő gyakorlatok és a pulmonológiai rehabilitáció közvetve hatással van az exacerbációk gyakoriságára is: Beckermann egy éves követéses vizsgálattal igazolta, hogy a belégzési izomtréning szerepe jelentős előnyökkel jár a COPD exacerbációk gyakoriságát illetően (161).

A kutatásunk során elvégzett fizikai rehabilitáció hossza rövidebb volt, mint a rehabilitációs programok általában. Ezt azzal próbáltuk kompenzálni, hogy a résztvevő betegek intenzívebb és személyre szabott rehabilitációs programot végeztek napi 2-3 alkalommal. Tehát az így elvégzett munka mennyisége már összehasonlítható más tanulmányok programjainak volumenével és eredményességével.

Azzal is tisztában vagyunk, hogy a pulmolális keringésre sokkal nagyobb hangsúlyt kell fektetni annak érdekében, hogy a COPD betegek légzésrehabilitációs programjának hatékonyágát teljes mélységében elemezni tudjuk.

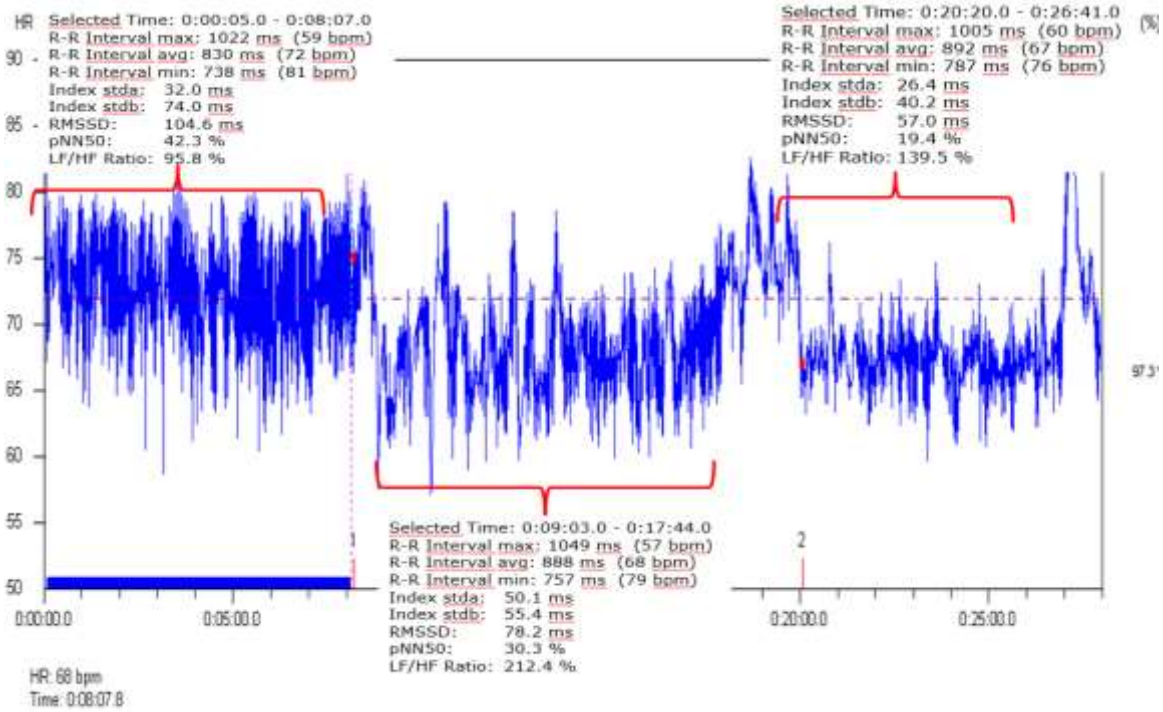
Az általunk elvégzett rehabilitáció eredményeként a klasszikus funkcionális paraméterek nem javultak jelentősen a rehabilitációs program hatására, de a mellkas-mobilitást növelő légzőgyakorlatok segítségével a mellkasi kinematika, a légzőizmok funkciója, ezzel együtt a légzésmechanika javult. Ezen javulások hatására a dinamikus hiperinfláció csökkent (162). További tapasztalat, hogy a terhelhetőség javulásával szorosan korrelált a BODE-index, az AS, az mMRC, és a CAT életminőségi kérdőív pontszáma. Ennek oka elsősorban az, hogy a rehabilitáció hatására, csökken a COPD súlyossága, illetve ezzel párhuzamosan nő az életminőség és terhelhetőség.

A belégzési vitálkapacitás a kézi szorítóerővel (és így a perifériás izmok működésének minőségével), az FVC (ref%)-vel, a mellkas kitéréssel és a BODE-index pontszámmal mutatott szoros összefüggést, jelezve, hogy az elvégzett munka hatására a perifériás izomerő és a mellkas kinetika javul, pontosan követve az életminőség, terhelhetőség javulását. Hasonlóan a 6MWD erős korrelációt mutatott a betegség súlyosságát jelző BODE indexszel, AS-val, mMRC-dyspnoe indexszel és a CAT-kérdőív pontszámaival, rámutatva arra, hogy magasabb terhelhetőségi szint mellett jobb az életminőség.

Gosselink és munkatársai vizsgálták hogyan javítható a terhelési tolerancia és az életminőség COPD-ben, 41 súlyos COPD-s beteggel végeztek pulmonális rehabilitációs programot (163). A fent említett tanulmány továbbá alátámasztja a fizikális rehabilitácó fontosságát, illetve azt a predikciót, hogy a terhelhetőség objektív és pontos megítéléséhez COPD-ben multifaktorális vizsgálatokon keresztül juthatunk el, vizsgálva a különböző funkcionális és élettani paraméterek egymáshoz viszonyított kapcsolatát.

6.2 A szívfrekvencia variabilitás paraméterek változása a légzési rehabilitáció hatására.

Az 1965 óta használt szívfrekvencia variabilitás monitorozása lehetővé teszi az autonóm idegrendszer státuszának monitorozását. Mindezt olcsó és noninvazív módon (164-166). A perifériás idegrendszer hatása a szív R-R intervallumára komplex, ennek oka a szív és az érrendszer beidegzésében keresendő: A kardiovaszkuláris rendszer szabályozása rendkívül összetett, nyomásérzékelő és kemoreceptorok, izom afferensek illetve hormonális hatások is részt vesznek benne. COPD betegek esetén nehéz volt az eredmények elemzése, sokuk rendelkezett járulékos betegségekkel, melyek ritmuszavart eredményeztek. A 12. ábrán egy COPD beteg szívfrekvencia variabilitás görbéje látható.



12. ábra: COPD beteg jellemző szívfrekvencia variabilitás görbéje, a jól elkülöníthető szakaszokkal. (R-R interval max: minimum pulzus, R-R interval avg: átlag pulzus, R-R interval min: maximum pulzus, Index stda: Poincaré plot hosszabik átmérője, Index stdb: Poincaré plot rövidebbik átmérője, RMSSD: RR inervallumok négyzetes átlaga, pNN50: 50 ms-nál nagyobb RR intervallumok százalékos aránya, LF/HF: alacsony és magas frekvencia aránya)

A sportban, illetve nagy terheléssel járó munkaterületeken a regeneráció optimalizálásához szükség van a megfelelő monitorozási módszerek kialakítására az alul- illetve a túlzott terheltség elkerülése érdekében. A rutinban használatos laboratóriumi paraméterek az aerob fitnesz mérésére a maximális O2 felvétel mérése (VO2max), a VO2max eléréséhez szükséges idő (vVO2 max), a vér laktát felhalmozódásának mérése (VOBLA). Emellett a vér más faktorainak vizsgálata is elfogadott; pl: kreatin kináz, kortizol, fehérvérsejtszám, CPR, MPO. Azonban ezek a módszerek vagy túl drágák, vagy túl komplikáltak a mindennapi használathoz. A HRV egyszerű csukló-computerek segítségével mérhető. Használata logikus megoldásnak tűnhet COPD betegek rehabilitációjának követésére, mert kifejezi a terhelés utáni főbb szabályzó folyamatokat (167, 168).

Az R-R intervallumokat leíró matematikai és algoritmusos modellek a Polar, Garmin és Suunto órák, valamint más hordozható berendezések pl. Omegawave Sport Technology Systems szoftverei segítségével könnyen értelmezhetőek. Az autonóm aktivációra következtethetünk a HRV analízisével: a HRV frekvencia tartományú analízise több szimpatikus (pl. alacsony frekvencia /LF/) illetve paraszimpatikus (pl. magas frekvencia/HF/) aktivitást leíró paraméterrel is szolgál (168, 169)

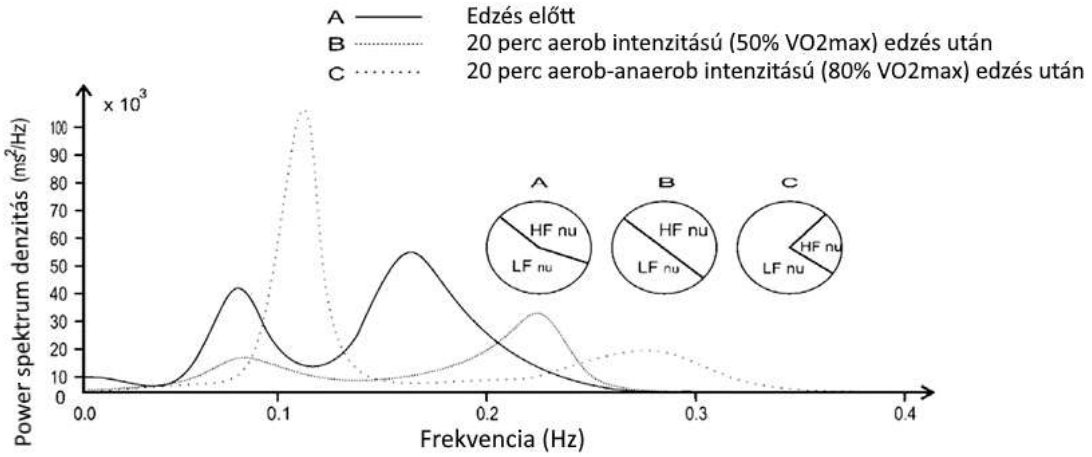
Az időtartomány paraméterek a következőek: két szívdobbanás közötti idő (N-N távolság) szórása (SDNN) kifejezi a teljes variabilitást. Az N-N intervallum kapcsolatban van a normál sinus ritmus R-R intervallumával (105). COPD betegek körében rendkívüli mértékben csökkent R-R intervallum különbséget mértünk, ez az autonóm idegrendszer nagyfokú megterheltségével állhat kapcsolatban. A komorbiditások jelenléte több szinten épül egymásra a HRV szintjén, megnehezítve annak értelmezését.

Általánosságban elmondhatjuk, hogy a frekvencia tartomány analízisek a változások magas és alacsony frekvenciatartományait írják le, ezek az autonóm idegrendszer különböző ágainak aktivitására alakulnak ki. Az R-R intervallum alacsony frekvenciája (0,04-0,15Hz) az együttes szimpatikus és paraszimpatikus aktivitás eredménye. A magas frekvencia (0,15-0,4 Hz) a paraszimpatikus beidegzés által szabályozott (105, 167, 169).

A Poincaré-plot paraméter, ennek során az alany R-R intervallumát idő függvényében vizsgáljuk és a szórás segítségével magyarázzuk a tapasztalható változásokat. Az egyes ütések közti gyors variabilitás elsősorban paraszimpatikus hatás eredménye (SD1), míg a hosszabb távú eltérések (SD2) mind szimpatikus, mind paraszimpatikus hatásra alakulnak ki (105, 167, 169).

Kutatásunk egyik alapfeltevése az volt, hogy a teljesítménydiagnosztikában rutinban használt mérési módszertanunk alkalmazható lesz a COPD betegek légzésrehabilitációja által kiváltott változások követésére. Egészséges embereknél általánosságban elmondható, hogy az autonóm aktivációra következtethetünk az emelkedő LF/HF arány esetén: a szimpatovagális egyensúly különféle intenzitású és hosszúságú aerob edzés hatására megváltozik. Rekreációs biciklizők vizsgálatai során a terhelés növekedésével az LF/HF arány nőtt, ami a szimpatikus hatás növekedésére és a paraszimpatikus hatás csökkenésére utal (170). A COPD betegek körében hasonlóan fokozódó szimpatikus hatást mértünk.

Hasonló eredményt mutat a közepes intenzitású terhelés: szimpatikus dominanciájú (emelkedett LF/HF arány). A nagy intenzitású edzés pedig paraszimpatikus dominanciájú. Azonban ezek a változások a nehéz terhelés során jelentkező légzési ráta változással és a szív autonóm kontrolljának eltűnésével is magyarázhatóak (171) (13. ábra). COPD betegek esetén az eleve fennálló légzési nehezítettség további problémákat eredményez az eredmények részletekbe menő értékelésekor, de a javuló tendencia általánosságban felfedezhető a résztvevő betegek körében.



13. ábra: Az aerob és anaerob fizikai aktivitás hatása a HRV frekvenciatartományaira (Cottin F, et al. 2004). A közepes intenzitású edzés, fizikai megterhelés szimpatikus dominancuájú, míg a magas intenzitás paraszimpatikus dominanciájú a power spektrum elemzések alapján.

A légzésrehabilitációs program egyértelműen szimpatikus moduláció emelkedést mutatott a COPD betegek körében. Azonban nem találtunk tiszta korrelációt a szívfrekvencia variabilitás paraméterek és a klasszikus funkcionális markerek között. A magasabb szimpatikus stimuláció jelentős hatással van a COPD betegek életminőségére, autonóm funkciójára és terhelhetőségére.

Mint azt korábban már említettük a HRV elemzés közben az ütések közti variabilitás jól ismert jelenség. Több tényező befolyásolhatja az egyes ütések közt eltelt időt: légzés, emésztés, termoreguláció, fáradtság, testhelyzet váltás. A COPD betegek esetén tapasztalható HRV csökkenés a megnövekedett mortalitási rátával hozható összefüggésbe (172, 173). Több tanulmány bizonyítja, hogy a kardiovaszkuláris és respiratorikus betegségek csökkenő HRV tendenciával járnak. Kutatásunk során a rosszabb általános állapotban lévő betegek körében rendkívül mértékben csökkent HRV mutatókat mértünk. Méréseinket folytatva, nagyobb mintaszám esetén szeretnénk elemezni eredményeinket a COPD GOLD besorolás szerinti osztályozás figyelembevételével. Jelenlegi mintaszámunk ezt nem tette lehetővé.

Kevés klinikai kísérlet foglalkozik az új generációs „heat-non-burn” elektromos cigaretták hatásaival, összehasonlítva azokat az elektromos „gőzölős” cigaretták, illetve a hagyományos cigaretták hatásaival. Egy tanulmány szerint ezek jelentősen különböznek a fiziológiás hatásukban: más a platelet funkcióra-, a kardiovaszkuláris rendszerre-, és az antioxidáns rezervre gyakorolt hatásaik is. A tradícionális cigaretták mutatják a legrosszabb eredményeket a randomizált teszteken (174). Jövőbeli kutatási témaként érdekes lehet az ilyen eszközök által kiváltott fiziológiai változások mérésének lehetősége. A szívfrekvencia variabilitás mérése akár terhelés közben is kivitelezhető, a nehézséget egy ilyen kutatásban az egyének közti alapvető élettani, életvezetési különbségek eliminálása jelenti, ami gyakorlatilag lehetetlen feladat

A COPD betegek és a kongenitális szívbetegek autonóm modulációja megváltozik nyugalomban és szinusz-respiratorikus-aritmia manőver (RSA-M) közben (175). Reis és munkatársai COPD betegeket és egészséges embereket hasonlítottak össze, a kontroll csoport magasabb szimpatikus aktivitást mutatott nyugalmi helyzetben. A kutatásunkban hasonló kiindulási eredményeket tapasztaltunk a három hetes rehabilitációs program elején: csökkent min-max pulzuskülönbséget, csökkent Poincare-plot dimenziókat és alacsonyabb LF/HF arányt. Ezek mind a csökkent szimpatikus aktivitás jelei, 12 beteg esetén azonban nagyon erős paraszimpatikus túlsúlyt mértünk. Ennek több oka lehet, az egyik a társbetegségek jelenléte, melyek kapcsolatba hozhatóak az autonóm idegrendszert befolyásoló kemoreceptorok működésével, illetve azzal a periodizáló, oszcilláló légzési mintával, ami a COPD betegekre jellemző.

A fentebb említett kísérletben Reis és munkatársai vizsgálták a légzési izmok erejét a szinusz aritmia függvényben. Az alap feltételezésük az volt, hogy a csökkent respiratórikus izomaktivitás negatívan befolyásolja a HRV-t respirációs manőverek közben a COPD betegek esetében. Kutatási protokolljuk nagyon hasonlított a miénkhez: EKG eredményeket is rögzítettek az aktuális HR adatok mellett miközben a betegek 15 percig háton feküdtek és végezték a légzési manővereket, majd ezek végeztével egy percig spontán lélegeztek. A mi eredményeinkhez hasonlóan ebben a tanulmányban is csökkent autonóm regulációt találtak mind nyugalomban, mind a légzési manőverek közben (176).

Amennyiben a csökkent szívfrekvencia variabilitás a csökkent légzőizom aktivitással korrelál következő kutatásokban érdemes lenne kiterjeszteni a mérési módszertant egészséges egyénekre is. A légzőizom gyengeség közismert COPD betegek esetén, mely a betegség előrehaladtával folyamatosan csökken (177). Azonban a rekeszizom gyengeség egészséges populációban is megtalálható, egyes tanulmányok szerint a hátfájással (low back pain - LBP) összefügghet, mert bizonyos rostok a lumbális 3-4. csigolyán erednek, ezáltal részt vesznek a gerinc stabilizálásában (178).

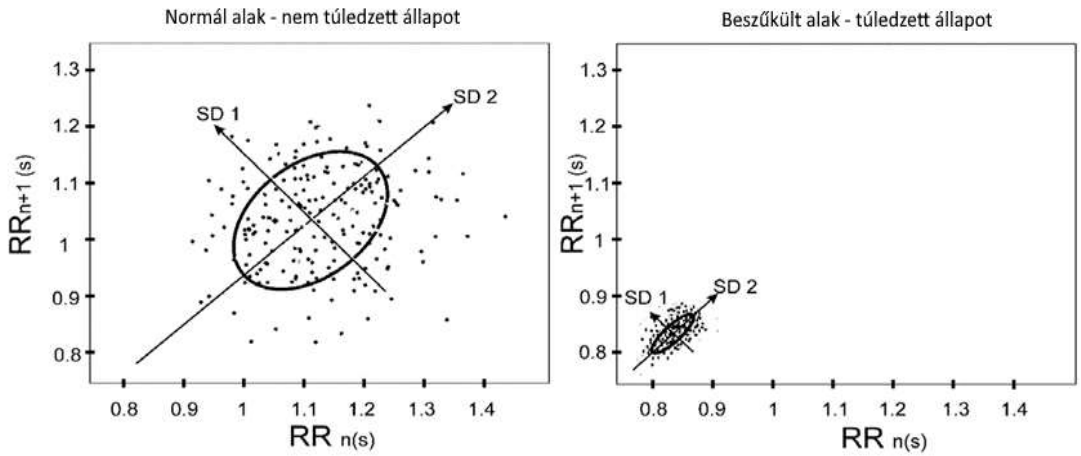
A légzőizmok mechanikai, biológiai, és strukturális hatása komplex és külön figyelmet követel: a dinamikus hiperinfláció miatt a rekeszizom és a bordaközti izmok hossz-feszülés viszonya megváltozik, belégzési helyzetben rögzülnek és nem képesek megfelelő erőkifejtésre, a normális mozgáspálya csökken így a ventiláció is csökken. Ezeknek a hatásoknak az eredményeként romlik az oxigén-ellátás, szén-dioxid retenció jöhet létre (159).

A rekeszizomnak méretéből és helyzetéből adódóan is kiemelt szerep van a légzésben: elválasztja a hasüreget a mellüregtől, fontos pumpafunkciót végez, alkalmazkodik a terhelés mértékéhez (179, 180, 181). Ezért a COPD betegek légzőszervi rehabilitációjában elsődleges fontosságú a légzési fizioterápiás eszközök használata. Amennyiben a csökkent autonóm moduláció egészséges egyének esetén is a rekeszizom gyengeséggel korrelál az eszköz használata náluk is hangsúlyosabbá válhat.

Az aerob edzés szignifikáns javulást okoz a szívfrekvencia variabilitás időtartományában, azonban a frekvenciatartomány eredményekben nem tekinthető szignifikánsnak ez a változás (182). Ennek hátterében a csökkent baroreceptor szenzitivitás állhat, mely a COPD betegek esetén nagyon alacsony, korlátozott autonóm funkciót eredményezve (182). Ez állhat a hátterében annak, hogy a kutatásunkban sem kaptunk szignifikáns eredményeket a frekvenciatartomány paraméterek esetében.

Mindezek mellett azt is figyelembe kell vennünk, hogy a baroreflex aktivitás vizsgálata nehéz feladat. Mourot és kollégái 7 túledzett sportolót hasonlítottak össze 8 állóképességi sportolóval és 8 ülő életmódú kontroll egyénnel. A tesztet a fekvő testhelyzettől 60°-ban elforgatva végezték, hogy kiküszöböljék az abban jelentkező szimpatikus modulációs dominanciát. Az eredmények szerint a túledzetteknél

szimpatikus predominancia tapasztalható, a nem túledzett csoportoknál az autonóm idegrendszeri aktivitás magasabb volt a pihenő pozícióban, ez a túledzetteknél tapasztalható nagyobb baroreflex aktivitással magyarázható. A kutatás eredményei alapján a Poincaré plot alakjából különbség tehető a túledzett és a normális állapot között, a beszűkült stda/stdb értékkel rendelkező képet a túledzett állapot mutatja (183) (14. ábra).



14. ábra: A Poincaré plot alakjának változása fizikai túlterhelés hatására. A túledzettség beszűkült mutatókkal, csökkent RR változatossággal jár együtt. (SD2= stda; SD1= stdb; RR az ütések közt eltelt idő) (Mourot et al. 2011)

de Carvalho és kutatócsoportja klinikai kutatást végzett COPD betegek és egészséges emberek bevonásával (173). Annak ellenére, hogy az stda/stdb arány hasonló volt a kétcsoport között a COPD beteg csoportban mind az stda mind az stdb értékek alacsonyak voltak (173). Ezekkel az eredményekkel párhuzamba állítható az általunk tapasztalt csökkent HRV mutatókkal. Az stda és stdb érték csökkenése csökkenő vagus aktivitás jele, mely globális autonóm funkció romlást eredményez COPD betegek esetén.

A légzésrehabilitációs programnak valószínűleg azért nem volt ezekre hatása mert régóta fennálló, krónikus folyamatok eredményeként alakult ki. Egészséges populációban hasonló eredményeket kapunk túledzettség esetén, a fizikai aktivitás hatására kialakuló és fennálló magas stressz, fizikális megterhelés, mikrosérülések csökkentik az autonóm idegrendszer hatékonyságát (184).

A COPD betegek életminősége, terhelhetősége és autonóm funkciója között is egyértelmű kapcsolat mutatható ki Van Gestel és munkatársai munkája alapján (185). 6MWD tesztet végeztek COPD betegek, jelentősen javult a betegek autonóm tónusa és terhelhetősége (185). Ezek az eredmények alátámasztják, hogy az életminőséggel kapcsolatos mutatók és a nyugalmi autonóm reguláció szoros kapcsolatban áll egymással, illetve azt, hogy a felügyelet mellett történő fizikai aktivitásnak mennyire fontos szerepe van a COPD betegek légzés rehabilitációjában. A három hetes program eredményeként erős szimpatikus aktivitást tapasztaltunk a szív autonóm modulációjában, ezzel párhuzamosan az életminőséget és terhelhetőséget jelző fizikai mutatókban is szignifikáns javulást tapasztaltunk a résztvevő COPD betegek között.

A légzésrehabilitációs programokat a szakembereknek folyamatosan követniük kell. A komorbiditások, társbetegségek, izomfunkció vesztés miatt a COPD betegek körében hamar jelentkezhet a túledzéshez hasonló kimerülés. Ennek követése is ehetővé válhatna az edzések előtti nyugalmi szívfrekvencia variabilitás mérésekkel. A szívfrekvencia variabilitás mérő eszközök használata egyszerű, költséghatékony módszert jelenthetne a mindennapi légzérehabilitációs programok követésére.

A HRV dinamika összefüggésben van az anaerob tűrőképesség különböző szintjeivel. Mivel a HRV vizsgálata egyáltalán nem invazív könnyebben használható lehetne az anaerob küszöb megállapítására. A HRV paraméterek csökkentek a növekvő terhelés hatására, a csökkenés végpontja pedig a laktát fordulópont (LTP2) ami az anaerob határral áll kapcsolatban (186). A hosszú távú edzés/terhelés hatására kialakuló HRV változások jó indikátorai az adaptációnak, a HRV változások mérésével lehetőség adódhat az edzések/terhelések napi szintű tervezésére.

Camilo és munkatársai három hónapos edzésprogram eredményét vizsgálta 40 COPD betegen (187). Két csoportot alkottak, egy magas intenzitású állóképességi csoportot és egy alacsony intenzitású légzés- és tornagyakorlatokat végző csoportot. A nagy intenzitású edzésmódszer sokkal jobb eredményeket okozott az autonóm funkcióban (187). Ez az eredmény alátámasztja a különféle edzésmódszerek szisztematikus összehasonlításának és hosszútávú vizsgálatának fontosságát. Rendkívül érdekes kutatási területet jelentene COPD betegek különféle rehabilitációjának

összehasonlítása, nem csak az intenzitás, de programhossz, alsó- vagy felső végtagi feladat dominancia szempontjából is.

Longitudinális és keresztmetszeti kutatások egyaránt bizonyítják, hogy a csökkent autonóm moduláció kapcsolatban áll a metabolikus szindrómával. A COPD-s betegek esetén a meglévő légzési problémák tovább növelik az autonóm idegrendszeri problémákat, mivel járulékos szisztémás gyulladást eredményeznek (188, 189, 190).

A szisztémás gyulladás tovább növeli az exacerbációk súlyosságát, mint a diszlipidémia és az inzulinrezisztencia, melyek újabb hátráltató tényezőt jelentenek a betegek életminőségére, mozgáskedvére (191). A metabolikus betegségek valószínűleg a COPD hatására alakulnak ki a betegekben. Nem léteznek olyan irányú kutatások, hogy a dohányzás és más levegőben tartózkodó irritáló anyagok hiányában az életmódbeli, táplálkozási- és mozgásbéli szokások kialakíthatnak-e COPD-t, ugyanakkor a dohányfüst és más levegőben lévő irritáns anyagok jelenléte kiemelten fontos rizikófaktor, a dohányzás elhagyásakor és az irritáló anyagok kizárásával jelentősen javul a betegek életminősége és tünetei (192, 193, 194).

Fontos megjegyeznünk, hogy kutatásunkban egy rendkívül fontos aspektusát későn ismertük fel a szívfrekvencia variabilitás méréseknek. A HRV edzés utáni mérése a terhelésre adott válaszreakció jellemzőit mutatja meg, ami szoros összefüggésben van a fittséggel. Döntő többségében egészséges és sportolói minta áll rendelkezésünkre ezeknek az értékelésekor. Hautala 10 sífutó 75 km-es versenye során végzett vizsgálatai csökkent paraszimpatikus tónust mutatnak, az is kiderült, hogy a regenerációhoz szükséges idő fordítottan arányos az előzetesen mért VO2 max értékekkel. A csökkent vagus aktivitást valószínűleg a sportoló kardioreszpiratorikus fitnessze befolyásolja (195).

A különböző típusú edzések (interval-; állandó intenzitású edzés) más hatással vannak a HRV-ben bekövetkező változásokra. A terhelés eloszlása is jelentős szerepet játszik a regeneráció kezdeti szakaszában (5 perc-1 óra az edzés befejezése után) az interval edzés során lassabb a paraszimpatikus aktivitás visszaállása, ennek oka az lehet, hogy az ilyen edzések során erőteljesebb a szimpatikus idegrendszeri hatás az állandó intenzitású edzésekhez képest. A hosszú távú regenerációban (24-48 óra) nem találtak

különbséget a két edzéstípus között, a terhelés mértéke határozta meg a regenerációhoz szükséges időt (184).

Kaikkonen és munkatársai több kutatást is szenteltek a terhelés utáni HRV mérések kutatására. 8nemzetközi szintű állóképességre edzett férfi; 2 interval edzést hajtott végre 85% és 95%-os vVO2max intenzitással, illetve 2 állandó intenzitású terhelést 80 és 85%-os vVO2max intezitással. Mindkét esetben nőtt az alacsony frekvenciájú erőtartomány és teljes erőtartomány az edzés utáni 5 percben; 30 perccel az edzés után már csak a HFP mutatott alacsonyabb szintet, mint a pihenés során mért érték. A magas intenzitású terheléseknél, mindkét edzéstípusnál emelkedett HFP, LFP és TP értéket tapasztaltak, ezek könnyebben monitorozhatóvá tehetik a terhelés mértékét (196). Egy másik kutatásában 13 maratoni futót vizsgált, közepes intenzitással (3 km 60%-os VO2max) magas intenzitással (3 km 85% VO2max) illetve hosszabb távon (14 km 60%-os VO2max) kellett futniuk. A nyugalmi, terhelés közbeni, illetve 15 perces megnyugvási időszakban vizsgálták a HRV értékeiket; a magas intenzitású és a közepes intenzitású futók érzékelt fáradása (RPE), laktátszintje, és HFP-je jelentősen különbözött a hosszabb távon futókétól. A kutatások alapján a terhelés intenzitásával összefügg az alacsony frekvencia erő komponense (LFP) és a teljes erőkomponens (TP). A terhelés utáni 2 percben mérhető legjobban ezeknek a változása; a gyakorlatban tehát az ebben az időben mért változások a legfontosabbak (197).

COPD betegek individuális edzéskövetésekor, GOLD standard szerinti osztályozásuk mellett későbbi kísérletekben foglalkozni szeretnénk hasonló funkcionális paraméter és HRV összefüggésekkel.

A szívfrekvencia méréseink eredményei alapján kijelenthetjük, hogy a HRV egy költséghatékony módszert jelent a kardiovaszkuláris és autonóm modulációban jelentkező működési zavarok azonosítására. A HRV rendszeres használata lehetővé teszi a napi szintű állapotfelmérést és edzéskövetést, Így csökkentve a túlterhelés lehetőségét és javítva a fizikai légzésrehabilitációs program hatékonyságát. Azonban további kutatásokra van szükség a jellemző túlterhelési profilok, járulékos légzési nehezítettségek, illetve betegségek által okozott HRV mutatókban tapasztalható eltérések pontosabb azonosítása, felismerése érdekében. Hosszútávú kutatási célunk a különféle intenzitású edzésmódszerek akut és krónikus hatásainak vizsgálata.

6.3 A NIRS eredmények változása a rehabilitáció hatására:

Az NIRS technológiát újdonsága miatt sok kérdés övezi elsősorban a használt eszközök megbízhatóságával kapcsolatban. Ezek egy részét sikerült tisztázni, tanulmányok bizonyítják, hogy az in vitro mért oxidatív kapacitás, illetve az izombiopszia eredmények között jó a korreláció (198). Egyes kutatások arra is rávilágítottak, hogy az izom reoxigenizációs rátája jelentős mértékben befolyásolja az egyes izmok teljesítményét függetlenül attól, hogy statikus vagy dinamikus munkavégzés történt (199). Természetesen sok nyitott kérdés maradt, az egyik legfontosabb, hogy egy izomcsoporton mért NIRS jelek megfelelően reprezentatívnak tekinthetők-e a terhelés minősítésében, hiszen csupán néhány cm^2-nyi területről gyűjtenek adatokat. Az izmok oxigenizációja és a pulzusváltozás, izomaktiváció (elektromiográfiával mérve) és a tüdőben történő gázcsere kapcsolatáról sincsenek tudományosan közölt adatok. Tanulmányok ugyan jelzik, hogy COPD betegek esetén az alacsony intenzitású mozgásformák segítenek fenntartani az izmok oxigenizációját és csökkenteni a metabolikus acidózist, ugyanakkor nem határozza meg a kifáradás mértékét és időpontját (200). Magas intenzitású mozgásminták során a COPD betegeknél tapasztalható erős dyspnea érzés a légzőizmokban tapasztalható nem megfelelő perfúzióval mutat összefüggést (201). A láb izmaiban mérhető oxigénszint és a központi hemodinamikai mutatók közt található összefüggés jellemezheti a COPD betegek fizikai aktivitásának szintjét (202).

Az eddig említett kutatások mindegyike fizikai aktivitás közben használta az NIRS technológiát, a tanulmányaink során a nyugalmi mérés közben gyűjtöttünk adatokat, miközben a betegek relaxáltak. A klasszikus klinikai paraméterek és az SmO_2 szintek változásai között kerestünk összefüggéseket egyének szintjén a rehabilitációban résztvevő COPD betegek között.

A klinikai gyakorlatban a központi vénás oxigénszaturáció ($ScvO_2$) és a kevert vénás oxigén szaturáció (SvO_2) minősíti a perifériás oxigénszaturációt (203). Az $ScvO_2$ mutatja meg az oxigén transzportját és metabolizmusát (204) és egy helyettes markere az SvO_2-nek, azonban jóval könnyebb a mérése (203). Az SvO_2 használata és mérése a

klinikai gyakorlatban vezeti a célvezérelt kezelési protokollokat, segít megérteni és kezelni az artériás hypoxémiát, gyorsan megbecsülni a shunt frakciókat (205). A szöveti hypoxia meghatározásában is segít, így az SvO_2 a szepszis korai markere is lehet (206). Amikor az oxigén szállítási mechanizmusok sérülnek, vagy az oxigénfogyasztás nagyobb lesz, mint a kínálat a vénás oxigénszint csökkenni kezd (206). Az SvO_2 paraméterek a következő határértékekben értelmezhetőek: 0-70% hypoxia, 70-89% normoxia, 90-100% hyperoxia (206). McManus kiemelte, hogy az NIRS eszközök által mért SmO_2 értékek az invazívan mért SvO_2 értékekhez képest az SmO_2 értékek mindig alacsonyabbak, mivel az SvO_2 a kombinációja az összes szöveti rétegből visszatérő vénás vér eredményét mutatja, amelyben benne van a zsírszövet is (207). Ez a felismerés nem validálja az NIRS technológiával mért SmO_2 értéket, de jó segítséget jelent az eredmények értékeléséhez, tartományainak meghatározásához és teszteléséhez.

Eredményeink emelkedett SmO_2 min értékeket mutatnak, ez magyarázható az emelkedett perctérfogattal, illetve a rehabilitáció hatására emelkedő hemoglobin koncentrációval. Ezek az eredmények még szignifikánsabbak az egyének szintjén, a 40 betegből 16 esetén tapasztaltunk az NIRS eredményekben jelentős változást, melyek során az erős hypoxiát mutató SmO_2 eredmények (40-57% SmO_2) normoxiás eredményeket (74-78% SmO_2) mutattak a rehabilitáció eredményekét. Ennek a jelentőségét erősíti meg Bacht kutatása, melyben azt találta, hogy azok a betegek, akinél az $ScvO_2$ szint 60% vagy annál alacsonyabb az intenzív osztályra kerüléskor, magasabb a mortalitási arány, mint azoknál, akiknél ez az érték magasabb volt mint 60% (208). Textoris és munkatársai szerint a mortalitási arány 30%-os volt, amikor az $ScvO_2$ maximális értéke kevesebb volt, mint 80% (206).

Az SmO_2 max értékben tapasztalható emelkedés is nagyon biztató eredmény. A magas $ScvO_2$ és SmO_2 magas szöveti oxigénellátottságot és csökkent sejtszintű oxigénfelhasználást jelent (209). A szeptikus sokkból reszuszcitált betegek esetén az első 72 órában mérhető 80%-nál magasabb $ScvO_2$ eredmény csökkenti a mortalitási arányt (210). Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy ezeknek az eredményeknek az alapos és valid értelmezéséhez egy robusztusabb prospektív kutatásra van szükség, nem már meglévő kutatási adatok retrospektív feldolgozására.

Az NIRS technológiában megvan az a potenciál, hogy egyének szintjén objektíven mérhetővé és értelmezhetővé teszi a rehabilitációra adott válaszreakciókat. A vázizomzat állapota hozzájárul a teljesítmény fenntartásához, a terhelhetőséghez és a fáradtsághoz (211), azonban a kardiovaszkuláris terhelés objektív mérésére használt pulzusváltozás mellett a perifériás fáradás nehezen mérhető. Az vénás vér oxigenizáltsága és a pulzusváltozás mérése valószínűleg különböző limitáló faktorok által befolyásolt (excentrikus izom akció, termoreguláció, dehidratáció, pH változások, RER). A jövőben az NIRS technológia használata segíthet a teljes munkaterhelés minősítésében, kiemelten fontos lehet ez edzés és fizikai rehabilitáció során.

A COPD betegek endothéliuma funkcionálisan és morfológiailag is abnormálisnak tekinthető. A tüdő csökkent és újra alakult perifériás vaszkulatúrája a PAH és a jobb kamrai diszfunkció eredménye. A faktorok melyek ezeket a változásokat eredményezik a következők: szisztémás gyulladások, csökkent tüdőfunkció, illetve hipoxiás vazokonstrikció.

A változások központjában elsősorban a neutrofil granulociták migrációja áll, ez okozza az inflammatorikus választ, és a COPD betegek körében tapasztalható patofiziológiás eltérések jelentős részét. A klasszikus klinikai gyakorlatban a fibrinogén, C-reaktív proteinek, surfactant protein-D és más markerek meghatározása nagyon fontos a betegség súlyosságának és rehabilitációjának meghatározásakor.

A dohányzók és a korai stádiumú COPD betegek hasonló endotheliális tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezzel a klinikumban nem foglalkoznak külön, talán az benne van a köztudatban, hogy az emfizéma valamilyen mértékben vaszkuláris abnormalitás eredménye. A jövőbeli kutatásoknak sokkal mélyebben kell foglalkoznia a COPD fenotípus karakterizálásával. Az endothelium patológiás működése és sérülése kapcsolatban állhat a később kialakuló komorbiditásokkal, az emfizéma kialakulásával.

Keveset tudunk a nem tradicionális dohányfogyasztási eszközök szerepéről, így ez a terület is nagyon érdekes kutatási terület.

Az endothélium változásainak kutatása azért is fontos, mert új terápiás területként jelentkezhet. A glükokortikoszteroidok fontos szerepet játszanak az endothélium függő vazodilatáció javításában COPD-s betegek körében.

Tanulmányunkkal és kísérleteinkkel ki szerettük volna emelni, hogy a fizikai aktivitásnak nagyon fontos szerepe van az endothélium funkcióra, artériás merevségre, autonóm diszfunkcióra, perifériás oxigéntelítettségre. Mindezek javulása mérhetővé válik noninvazív élettani monitorozó eszközök segítségével. A COPD-s betegek rehabilitációja ezeknek az eszközöknek a segítségével napi szinten követhetővé, tervezhetővé válhat.

7. Következtetések

A 3 hetes légzésrehabilitációs program eredményeként a COPD-s betegeinknél jelentősen javultak a funkcionális paraméterek, ezzel párhuzamosan a z életminőséget meghatározó paraméterek is. A komplex rehabilitációs program a csoportos formában végzett gyakorlatokon kívül, egyéni tréningprogrammal kiegészített kezelésekből állt, melyek összeállítása során figyelembe vettük a páciensek aktuális állapotát, tüneteit, társbetegségeit.

A pulmonológiai rehabilitáció kedvezően befolyásolta a terhelhetőséget, az izomanyagcsere-folyamatokat, az életminőséget. A rehabilitációs program hatására jelentősen javult a betegek CWE, BHT, GS, 6MWD, CAT és mMRC értéke szignifikáns javulást mutattak. Az MIP eredmények a javulás ellenére az egészséges populációt jellemző fiziológiás érték alatt maradtak.

A szisztolés és diasztolés vérnyomás adatok, a nyugalmi pulzus adatok enyhe javulást mutattak. A vérnyomás adatok csökkentek, mint ahogy csökkent a pulzus is a rehabilitáció végén. Az AIX, PWVao, DAI értékek nem mutattak az egész betegcsoportot figyelembe véve szignifikáns javulást, azonban egyének szintjén javuló tendenciát jeleztek. Hat beteg adatai javultak az AIX adatokban és ennek eredményeként az alacsonyabb kardiovaszkuláris kockázati csoportba kerültek. További 17 beteg esetén javultak az AIX értékek, ugyanakkor ezek a javulások nem érték el a klinikai szignifikancia szintjét. A PWVao eredmények minden résztvevő beteg esetén abnormális elaszticitást mutattak a rehabilitáció kezdetén. Kilenc beteg esetén szignifikáns javulást mértünk a program eredményeként, a többi betegnél a javulás nem érte el a szignifikancia szintjét. A DAI adatokban nem tapasztaltunk szignifikáns változást a rehabilitációs program hatására. Eredményei alapján 12 beteg bekerült a normál referencia tartományba, illetve 10 esetben mérhettünk nagyon enyhe javulást a koronária keringést jellemző DAI mutatóban.

A rehabilitáció hatására csökkentek a minimum-, átlag-, és maximum pulzusértékek, mint ahogy csökkent a maximális-minimális pulzuskülönbség is. A változások a klinikai szignifikancia mértékét csupán a maximális-minimális pulzuskülönbségnél érték el. Az Stda és Stdb eredmények nem mutattak szignifikáns

javulást. Egyének szintjén ugyan javuló tendenciát mutatnak az adatok, de ezek az eredmények csökkenő HRV trendet, fokozódó szimpatovagális aktivációt mutatnak. A rehabilitáció eredményeként a pNN50 és LF/HF értékek is javuló tendenciát mutattak, de ezek sem érték el a klinikai szignifikancia szintjét. A betegek autonóm funkciója egyének szintjén pozitív irányba változott, ez a változás a legnagyobb azoknál a betegeknél volt, akik a RE is viszonylag jó autonóm idegrendszeri státuszt mutattak.

Az NIRS technológiával mért eredmények szerint a minimális izom oxigenizációs szint növekedett, a maximális izom oxigenizációs szint csökkent, ezek a változások tisztán mutatják a rehabilitációs program hatására normalizálódó perifériás oxigénfelhasználást. Ugyanakkor a mérési metodika pontosításához és az adatok pontosabb értelmezéséhez további tervezett kísérletekre van szükség.

7.1 A vizsgálat korlátai

A vizsgálatban mindössze 40 COPD-s páciens vett részt. Ez a mintaszám befolyásolja a mért adatok kielemzéseinek, összefüggések kutatásának lehetőségét és minőségét.

Kutatásunkból hiányzik a kontroll csoport. A részt vevő páciensek mindegyike egy adott rehabilitációs programban vett részt. További vizsgálatok szükségesek rehabilitációban nem résztvevő COPD betegek alapállapot mérésére, kardiovaszkuláris és perifériás idegrendszeri státuszváltozásaik ilyen rövid periódus alatt nem ismertek.

Kutatásunkból nem derül ki, hogy az egyes betegek hogyan reagáltak napi szinten a fizikai megterhelésre, a klinikai adatok alapján összeállított edzésterv mennyire volt megterhelő számukra. A terhelésből történő regenerációjuk megfelelő volt-e a tréningek között.

7.2 A kutatás fejlesztése a jövőben

A jövőben szeretnénk több beteg légzésrehabilitációját követni a klasszikus klinikumban használt módszerek mellett az nyugalmi protokoll módszereivel is. Ez segíthet mélységében megérteni a perifériás idegrendszeri funkcióban bekövetkező változásokat, követhetőbbé teheti rehabilitáció hatására kialakuló kardiovaszkuláris változásokat. A mintaszámot a statisztikai elemzések miatt, illetve a folyamatos együttműködés keretein belül először szeretnénk 50 főre kibővíteni.

Szükség volna kontrollcsoport körében történő mérésekre is. Több lehetőség adott ebben a tekintetben. A rehabilitációban nem résztvevő COPD betegcsoport mellett érdekes és értékes eredményeket hozhat egy egészséges populációt végigkísérni a légzésrehabilitáció elemein és az ő körükben is mérni a változásokat. Ezáltal nem csak COPD betegek válaszreakcióit, hanem egészséges emberek légzésrehabilitációs programra történő válaszreakcióit, paraméterváltozásait is összehasonlíthatnánk.

Kutatásunkat érdemes lenne az egyének szintjére kiterjeszteni. Ezáltal az egyes COPD betegek személyes válaszreakcióit, adaptációit követhetnénk, teljes mértékben személyre szabva a PR-t. Ezeknek a kísérleteknek az eredményeit a mérések non-invazív jellege és költséghatékonysága miatt a későbbiekben akár a rehabilitációs osztályok napi munkájának megtámogatására is lehetne használni.

Megfelelő betegszám esetén a GOLD besorolás szerint alkotott betegcsoportok fizikai rehabilitációjának követése értékes információt szolgáltathat a COPD súlyosságának összefüggéseivel.

Kevés klinikai kísérlet foglalkozik az új generációs „heat-non-burn” elektromos cigaretták hatásaival, összehasonlítva azokat az elektromos „gőzölős” cigaretták, illetve a hagyományos cigaretták hatásaival. Egy ilyen jellegű kutatás nem a fizikai rehabilitáció hatásait vizsgálná, de klinikai szempontból egyre értékesebb információval szolgálhat. Ezek az eszközök mára rendkívül népszerűek, főleg a fiatalabb korosztály körében.

Kutatásunk eredményeként látható, hogy a nyugalmi terhelésélettani monitorozó módszerek alkalmazhatóak a COPD-s betegek légzésrehabilitációs eredményeinek

mérésében, illetve alapállapotuk minősítésében. Reméljük, hogy további kísérleteinkben a légzésrehabilitációs osztályokon végzett munka még pontosabbá, individuálissá válhat.

7. Összefoglalás

A disszertációmban 3 hetes légzés rehabitációs programban részt vevő COPD betegek (40 beteg, életkor: 65,47±7,39év, férfi/nő arány: 24/16, BMI: 27,99±6,98) szív-érrendszeri, izmokban, légzésmechanikájában, teljesítőképességében és életminőségében tapasztalható változásokat mértük. Elemeztük mind a rehabilitáció elkezdése előtt, illetve a 3 hetes RU a nyugalmi és funkcionális állapotfelmérés során vizsgáltuk. A pulmonális funkciók (FEV_1/RE: 45,43±20,2 l; RU: 45,06±18,2 l/, FVC/RE: 75,81±22,71 l; RU: 74,78±17,37 l/) nem mutattak javulást a rehabilitációs periódus után. Jelentősen javult a betegek terhelhetősége, a CWE (RE: 2,84±1,26 cm; RU: 4±1,76 cm), BHT(RE: 25,77±10,63 sec; RU: 29,21±11,60 sec), GS(RE: 24,87±11,88 kg; RU: 27,03±11,43 kg), 6MWD(RE: 335,32±110,43 m; RU: 398,32±126,21 m), CAT(RE: 17±8,49; RU: 11,89±7,31) és mMRC(RE: 1,86±0,71; RU: 1,63±0,6) adatok szignifikáns javulást mutattak. A szisztolés -(RE: 133,38 ± 22,15 Hgmm; RU: 126,48 ± 20,22 Hgmm) és diasztolés vérnyomás (RE: 76,95 ± 14,37 Hgmm; RU: 75,4 ±12,7 Hgmm) adatok, a nyugalmi pulzus adatok (RE: 76,95 ± 14,37 bpm; RU: 72,53 ± 13,65 bpm) enyhe javulást mutattak. Az AIX (RE: 3,54±35,59 %; RU: 2,93±30,79 %), PWVao (RE: 11,74±2,13 m/s; RU: 11,4±2,73 m/s), DAI (RE: 46,32±6,81 %; RU: 47,1±70,2 %) értékek nem mutattak szignifikáns javulást, egyének szintjén javuló tendenciát jeleztek. Csökkentek a minimum- (RE: 68,86 ± 15,53 bpm; RU: 66,53 ± 13,52 bpm), átlag- (RE: 76,11 ± 14,26 bpm; RU: 73,06 ± 13,04 bpm), és maximum pulzusértékek (RE: 84,5 ± 14,22 bpm; RU: 79,31 ± 13,46 bpm), mint ahogy csökkent a maximális-minimális pulzuskülönbség (RE: 15,78 ± 9,2 bpm; RU: 12,5 ± 9,01 bpm) is. A változások a klinikai szignifikancia mértékét csupán a maximális-minimális pulzuskülönbségnél érték el. Az Stda (RE: 39,63 ± 33,5; RU: 34,56 ± 35,97) és Stdb (RE: 22,72 ± 35,84; RU: 20,88 ± 41,5) eredmények nem mutattak szignifikáns javulást. A rehabilitáció eredményeként a pNN50 (RE: 3,17 ± 5,24 %; RU: 3,33 ± 6,76 %) és LF/HF (RE: 169,52 ± 208,83; RU: 252,01 ± 351,16) értékek is javuló tendenciát mutattak, de ezek sem érték el a klinikai szignifikancia szintjét. Az SmO_2 min növekedett (RE: 42.6±12.60; RU: 54.8±14.32 %) a SmO_2 max csökkent (RE: 98±20.51; RU: 90.1±14.33 %), mindkét változás elérte a klinikai szignifikancia szintjét.

9. Summary

We conducted research on the effectivity on a three-week pulmonary rehabilitation program on COPD patients (40-person, age: 65,47±7,39év, male/female ratio: 24/16, BMI: 27,99±6,98) in this thesis. We measured differences in cardiovascular, muscular, breathing mechanism, load ability and life quality of life. The analysis concluded data from the start of the rehabilitation program and from the end of it as well. Pulmonary function (FEV1/ RE: 45,43±20,2 l; RU: 45,06±18,2 l/, FVC/RE: 75,81±22,71 l; RU: 74,78±17,37 l/) did not show improvement as the result of the rehabilitation program. Loadability improved significantly, CWE (RE: 2,84±1,26 cm; RU: 4±1,76 cm), BHT (RE: 25,77±10,63 sec; RU: 29,21±11,60 sec), GS RE: 24,87±11,88 kg; RU: 27,03±11,43 kg), 6MWD (RE: 335,32±110,43 m; RU: 398,32±126,21 m), CAT (RE: 17±8,49; RU: 11,89±7,31) and mMRC (RE: 1,86±0,71; RU: 1,63±0,6) data shows significant improvement. Systolic- -(RE: 133,38 ± 22,15 Hgmm; RU: 126,48 ± 20,22 Hgmm) and diastolic blood pressure (RE: 76,95 ± 14,37 Hgmm; RU: 75,4 ±12,7 Hgmm), average pulse (RE: 76,95 ± 14,37 bpm; RU: 72,53 ± 13,65 bpm) showed slight improvement. AIX (RE: 3,54±35,59 %; RU: 2,93±30,79 %), PWVao (RE: 11,74±2,13 m/s; RU: 11,4±2,73 m/s), DAI (RE: 46,32±6,81 %; RU: 47,1±70,2 %) did not show significant differences but slightly progressive tendencies on an individual level. Minimal- (RE: 68,86 ± 15,53 bpm; RU: 66,53 ± 13,52 bpm), average- (RE: 76,11 ± 14,26 bpm; RU: 73,06 ± 13,04 bpm), maximal pulse (RE: 84,5 ± 14,22 bpm; RU: 79,31 ± 13,46 bpm), min-max pulse difference (RE: 15,78 ± 9,2 bpm; RU: 12,5 ± 9,01 bpm) reduced. Only min-max pulse difference reached the level of mathematical significance. Stda (RE: 39,63 ± 33,5; RU: 34,56 ± 35,97), stdb (RE: 22,72 ± 35,84; RU: 20,88 ± 41,5) data did not show significant difference. As a result of rehabilitation pNN50 (RE: 3,17 ± 5,24 %; RU: 3,33 ± 6,76 %) and LF/HF (RE: 169,52 ± 208,83; RU: 252,01 ± 351,16) showed improving tendencies but these were not significant either. SmO_2 min elevated (RE: 42.6±12.60; RU: 54.8±14.32 %) SmO_2 max decreased (RE: 98±20.51; RU: 90.1±14.33 %), changes in data reached the level of clinical significance.

.

10. Irodalomjegyzék

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997 May 24;349(9064):1498-1504. doi: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2. PMID: 9167458.
2. van den Berg PC, Pinsky MR. Systems approach to heart-lung interactions. Neth J Med. 2000 Sep;57(3):113-131. doi: 10.1016/s0300-2977(00)00062-0. PMID: 10978557.
3. Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD. Respir Med. 2007 Aug;101(8):1613-24. doi: 10.1016/j.rmed.2007.02.011. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17383170.
4. Bourke SJ. Interstitial lung disease: progress and problems. Postgrad Med J. 2006 Aug;82(970):494-499. doi: 10.1136/pgmj.2006.046417. PMID: 16891438; PMCID: PMC2585700.
5. Spruit MA, Pennings HJ, Janssen PP, Does JD, Scroyen S, Akkermans MA, Mostert R, Wouters EF. Extra-pulmonary features in COPD patients entering rehabilitation after stratification for MRC dyspnea grade. Respir Med. 2007 Dec;101(12):2454-2463. doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.003. Epub 2007 Aug 31. PMID: 17765532.
6. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009 May;33(5):1165-1185. doi: 10.1183/09031936.00128008. PMID: 19407051.
7. Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. COPD. 2008 Aug;5(4):235-256. doi: 10.1080/15412550802237531. PMID: 18671149.
8. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest. 2005 Oct;128(4):2640-2646. doi: 10.1378/chest.128.4.2640. PMID: 16236937.
9. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease,

Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol. 2006 Jan;16(1):63-70. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008. Epub 2005 Jul 21. PMID: 16039877.

10. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2008 May 1;5(4):543-548. doi: 10.1513/pats.200708-142ET. PMID: 18453369; PMCID: PMC2645333.
11. Goldenberg NM, Kuebler WM. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation. Compr Physiol. 2015 Apr;5(2):531-559. doi: 10.1002/cphy.c140024. PMID: 25880504.
12. Hallmann R, Horn N, Selg M, Wendler O, Pausch F, Sorokin LM. Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature. Physiol Rev. 2005 Jul;85(3):979-1000. doi: 10.1152/physrev.00014.2004. PMID: 15987800.
13. Bourdin A, Neveu D, Vachier I, Paganin F, Godard P, Chanez P. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2007 Jun;119(6):1367-1374. doi: 10.1016/j.jaci.2007.01.055. Epub 2007 May 3. PMID: 17481707.
14. Liesker JJ, Ten Hacken NH, Zeinstra-Smith M, Rutgers SR, Postma DS, Timens W. Reticular basement membrane in asthma and COPD: similar thickness, yet different composition. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:127-135. doi: 10.2147/copd.s4639. Epub 2009 Apr 15. PMID: 19436691; PMCID: PMC2672795.
15. Soltani A, Reid DW, Sohal SS, Wood-Baker R, Weston S, Muller HK, Walters EH. Basement membrane and vascular remodelling in smokers and chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. Respir Res. 2010 Jul 30;11(1):105. doi: 10.1186/1465-9921-11-105. PMID: 20670454; PMCID: PMC2918561.
16. Soltani A, Muller HK, Sohal SS, Reid DW, Weston S, Wood-Baker R, Walters EH. Distinctive characteristics of bronchial reticular basement membrane and vessel remodelling in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and in asthma: they are not the same disease. Histopathology. 2012 May;60(6):964-970. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04147.x. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22320998; PMCID: PMC3465784.

17. Arafah MA, Raddaoui E, Kassimi FA, Alhamad EH, Alboukai AA, Alshedoukhy AA, Ouban A. Endobronchial biopsy in the final diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: a clinicopathological study. Ann Saudi Med. 2018 Mar-Apr;38(2):118-124. doi: 10.5144/0256-4947.2018.118. PMID: 29620545; PMCID: PMC6074367.
18. Kutcher ME, Herman IM. The pericyte: cellular regulator of microvascular blood flow. Microvasc Res. 2009 May;77(3):235-246. doi: 10.1016/j.mvr.2009.01.007. Epub 2009 Feb 7. PMID: 19323975; PMCID: PMC2668721.
19. Gane J, Stockley R. Mechanisms of neutrophil transmigration across the vascular endothelium in COPD. Thorax. 2012 Jun;67(6):553-561. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200088. Epub 2011 May 4. PMID: 21543441.
20. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. Pflugers Arch. 2007 Jun;454(3):345-359. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8. Epub 2007 Jan 26. PMID: 17256154; PMCID: PMC1915585.
21. Henson PM, Vandivier RW, Douglas IS. Cell death, remodeling, and repair in chronic obstructive pulmonary disease? Proc Am Thorac Soc. 2006 Nov;3(8):713-717. doi: 10.1513/pats.200605-104SF. PMID: 17065379; PMCID: PMC2647658.
22. Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, Uhal BD, Becerril C, Selman M. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD. Chest. 2000 Mar;117(3):684-694. doi: 10.1378/chest.117.3.684. PMID: 10712992.
23. Polverino F, Laucho-Contreras ME, Petersen H, Bijol V, Sholl LM, Choi ME, Divo M, Pinto-Plata V, Chetta A, Tesfaigzi Y, Celli BR, Owen CA. A Pilot Study Linking Endothelial Injury in Lungs and Kidneys in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jun 1;195(11):1464-1476. doi: 10.1164/rccm.201609-1765OC. PMID: 28085500; PMCID: PMC5470750.
24. Gharib SA, Manicone AM, Parks WC. Matrix metalloproteinases in emphysema. Matrix Biol. 2018 Nov;73:34-51. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.018. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29406250; PMCID: PMC6377072.
25. Gilowska I, Kasper Ł, Bogacz K, Szczegielniak J, Szymasek T, Kasper M, Czerwinski M, Sładek K, Majorczyk E. Impact of Matrix Metalloproteinase 9 on

COPD Development in Polish Patients: Genetic Polymorphism, Protein Level, and Their Relationship with Lung Function. Biomed Res Int. 2018 Dec 10;2018:6417415. doi: 10.1155/2018/6417415. PMID: 30643813; PMCID: PMC6311264.

26. Kraen M, Frantz S, Nihlén U, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P, Dencker M. Matrix Metalloproteinases in COPD and atherosclerosis with emphasis on the effects of smoking. PLoS One. 2019 Feb 21;14(2):e0211987. doi: 10.1371/journal.pone.0211987. PMID: 30789935; PMCID: PMC6383934.
27. Mizumura K, Maruoka S, Shimizu T, Gon Y. Autophagy, selective autophagy, and necroptosis in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Oct 9;13:3165-3172. doi: 10.2147/COPD.S175830. PMID: 30349225; PMCID: PMC6186766.
28. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. Respir Res. 2006 Mar 30;7(1):53. doi: 10.1186/1465-9921-7-53. PMID: 16571143; PMCID: PMC1501017.
29. Wanner A, Mendes ES. Airway endothelial dysfunction in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a challenge for future research. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Dec 1;182(11):1344-1351. doi: 10.1164/rccm.201001-0038PP. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20709816.
30. Liebow AA. Pulmonary emphysema with special reference to vascular changes. Am Rev Respir Dis. 1959 Jul;80(1, Part 2):67-93. doi: 10.1164/arrd.1959.80.1P2.67. PMID: 13670406.
31. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, Gimferrer JM, Rodriguez-Roisin R. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. Am J Physiol. 1998 Jun;274(6):L908-13. doi: 10.1152/ajplung.1998.274.6.L908. PMID: 9609729.
32. Washko GR. The role and potential of imaging in COPD. Med Clin North Am. 2012 Jul;96(4):729-743. doi: 10.1016/j.mcna.2012.05.003. PMID: 22793941; PMCID: PMC4004058.
33. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. Chest. 2008 Oct;134(4):808-814. doi: 10.1378/chest.08-0820. PMID: 18842913.

34. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Mar;163(3 Pt 1):737-744. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2002117. PMID: 11254533.
35. Kanazawa H, Yoshikawa J. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD. Chest. 2005 Nov;128(5):3191-3197. doi: 10.1378/chest.128.5.3191. PMID: 16304261.
36. Taggart C, Cervantes-Laurean D, Kim G, McElvaney NG, Wehr N, Moss J, Levine RL. Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in alpha 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. J Biol Chem. 2000 Sep 1;275(35):27258-27265. doi: 10.1074/jbc.M004850200. PMID: 10867014.
37. Kadota T, Fujita Y, Yoshioka Y, Araya J, Kuwano K, Ochiya T. Extracellular Vesicles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Mol Sci. 2016 Oct 27;17(11):1801. doi: 10.3390/ijms17111801. PMID: 27801806; PMCID: PMC5133802.
38. Lockett AD, Brown MB, Santos-Falcon N, Rush NI, Oueini H, Oberle AJ, Bolanis E, Fragoso MA, Petrusca DN, Serban KA, Schweitzer KS, Presson RG Jr, Campos M, Petrache I. Active trafficking of alpha 1 antitrypsin across the lung endothelium. PLoS One. 2014 Apr 17;9(4):e93979. doi: 10.1371/journal.pone.0093979. PMID: 24743137; PMCID: PMC3990572.
39. Zhao X, Gao S, Ren H, Sun W, Zhang H, Sun J, Yang S, Hao J. Hypoxia-inducible factor-1 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma invasion and metastasis by activating transcription of the actin-bundling protein fascin. Cancer Res. 2014 May 1;74(9):2455-2464. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3009. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24599125.
40. Fu X, Zhang F. Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease. Exp Ther Med. 2018 Dec;16(6):4553-4561. doi: 10.3892/etm.2018.6785. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30542404; PMCID: PMC6257248.

41. Urrutia AA, Aragonés J. HIF Oxygen Sensing Pathways in Lung Biology. Biomedicines. 2018 Jun 6;6(2):68. doi: 10.3390/biomedicines6020068. PMID: 29882755; PMCID: PMC6027477.
42. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 and cardiovascular disease. Annu Rev Physiol. 2014;76:39-56. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170322. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23988176; PMCID: PMC4696033.
43. Sheikh AQ, Saddouk FZ, Ntokou A, Mazurek R, Greif DM. Cell Autonomous and Non-cell Autonomous Regulation of SMC Progenitors in Pulmonary Hypertension. Cell Rep. 2018 Apr 24;23(4):1152-1165. doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.043. PMID: 29694892; PMCID: PMC5959296.
44. Rius J, Guma M, Schachtrup C, Akassoglou K, Zinkernagel AS, Nizet V, Johnson RS, Haddad GG, Karin M. NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha. Nature. 2008 Jun 5;453(7196):807-811. doi: 10.1038/nature06905. Epub 2008 Apr 23. PMID: 18432192; PMCID: PMC2669289.
45. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. N Engl J Med. 2011 Feb 17;364(7):656-665. doi: 10.1056/NEJMra0910283. PMID: 21323543; PMCID: PMC3930928.
46. Smith TG, Brooks JT, Balanos GM, Lappin TR, Layton DM, Leedham DL, Liu C, Maxwell PH, McMullin MF, McNamara CJ, Percy MJ, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Talbot NP, Treacy M, Robbins PA. Mutation of von Hippel-Lindau tumour suppressor and human cardiopulmonary physiology. PLoS Med. 2006 Jul;3(7):e290. doi: 10.1371/journal.pmed.0030290. PMID: 16768548; PMCID: PMC1479389.
47. Gale DP, Harten SK, Reid CD, Tuddenham EG, Maxwell PH. Autosomal dominant erythrocytosis and pulmonary arterial hypertension associated with an activating HIF2 alpha mutation. Blood. 2008 Aug 1;112(3):919-921. doi: 10.1182/blood-2008-04-153718. PMID: 18650473.
48. Tan Q, Kerestes H, Percy MJ, Pietrofesa R, Chen L, Khurana TS, Christofidou-Solomidou M, Lappin TR, Lee FS. Erythrocytosis and pulmonary hypertension in a mouse model of human HIF2A gain of function mutation. J Biol Chem. 2013 Jun

14;288(24):17134-17144. doi: 10.1074/jbc.M112.444059. Epub 2013 May 2. PMID: 23640890; PMCID: PMC3682519.

49. Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Li VK, Goudie EB, Johnston NR, Sharma S, Neilson I, Webb DJ, Megson IL, Flapan AD, Newby DE. Vascular effects of apelin in vivo in man. J Am Coll Cardiol. 2008 Sep 9;52(11):908-913. doi: 10.1016/j.jacc.2008.06.013. PMID: 18772060.

50. Kapitsinou PP, Rajendran G, Astleford L, Michael M, Schonfeld MP, Fields T, Shay S, French JL, West J, Haase VH. The Endothelial Prolyl-4-Hydroxylase Domain 2/Hypoxia-Inducible Factor 2 Axis Regulates Pulmonary Artery Pressure in Mice. Mol Cell Biol. 2016 May 2;36(10):1584-1594. doi: 10.1128/MCB.01055-15. PMID: 26976644; PMCID: PMC4859687.

51. Lee SH, Lee SH, Kim CH, Yang KS, Lee EJ, Min KH, Hur GY, Lee SH, Lee SY, Kim JH, Shin C, Shim JJ, In KH, Kang KH, Lee SY. Increased expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1α in lung tissue of patients with chronic bronchitis. Clin Biochem. 2014 May;47(7-8):552-559. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.01.012. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24463065.

52. McCarty G, Awad O, Loeb DM. WT1 protein directly regulates expression of vascular endothelial growth factor and is a mediator of tumor response to hypoxia. J Biol Chem. 2011 Dec 23;286(51):43634-43643. doi: 10.1074/jbc.M111.310128. Epub 2011 Oct 26. PMID: 22030397; PMCID: PMC3243556.

53. Kranenburg AR, de Boer WI, Alagappan VK, Sterk PJ, Sharma HS. Enhanced bronchial expression of vascular endothelial growth factor and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005 Feb;60(2):106-113. doi: 10.1136/thx.2004.023986. PMID: 15681497; PMCID: PMC1747292.

54. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Morales-Blanhir J, Bastos R, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003 May 1;167(9):1250-1256. doi: 10.1164/rccm.200210-1233OC. Epub 2003 Feb 20. PMID: 12615615.

55. Zakynthinos E, Daniil Z, Papanikolaou J, Makris D. Pulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets. Curr Drug Targets. 2011 Apr;12(4):501-513. doi: 10.2174/138945011794751483. PMID: 21194405.
56. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, Large SR, Wells FC, Wallwork J. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. N Engl J Med. 1991 May 30;324(22):1539-1547. doi: 10.1056/NEJM199105303242203. PMID: 2027358.
57. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015 Oct;46(4):903-975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015. Epub 2015 Aug 29. Erratum in: Eur Respir J. 2015 Dec;46(6):1855-6. PMID: 26318161.
58. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018. PMID: 30545968; PMCID: PMC6351336.
59. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, Groepenhoff H, Rietema H, Holverda S, Boonstra A, Postmus PE, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. Chest. 2012 Nov;142(5):1166-1174. doi: 10.1378/chest.11-2798. PMID: 22556320.
60. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Jan;159(1):158-164. doi: 10.1164/ajrccm.159.1.9803117. PMID: 9872834.

61. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. Chest. 2005 May;127(5):1531-1536. doi: 10.1378/chest.127.5.1531. PMID: 15888824.
62. Ball MK, Waypa GB, Mungai PT, Nielsen JM, Czech L, Dudley VJ, Beussink L, Dettman RW, Berkelhamer SK, Steinhorn RH, Shah SJ, Schumacker PT. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1α. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Feb 1;189(3):314-324. doi: 10.1164/rccm.201302-0302OC. PMID: 24251580; PMCID: PMC3977726.
63. Weir-McCall JR, Struthers AD, Lipworth BJ, Houston JG. The role of pulmonary arterial stiffness in COPD. Respir Med. 2015 Nov;109(11):1381-1390. doi: 10.1016/j.rmed.2015.06.005. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26095859; PMCID: PMC4646836.
64. Borgas D, Chambers E, Newton J, Ko J, Rivera S, Rounds S, Lu Q. Cigarette Smoke Disrupted Lung Endothelial Barrier Integrity and Increased Susceptibility to Acute Lung Injury via Histone Deacetylase 6. Am J Respir Cell Mol Biol. 2016 May;54(5):683-696. doi: 10.1165/rcmb.2015-0149OC. PMID: 26452072; PMCID: PMC4942194.
65. Kuźnar-Kamińska B, Mikuła-Pietrasik J, Mały E, Makowska N, Malec M, Tykarski A, Batura-Gabryel H, Książek K. Serum from patients with chronic obstructive pulmonary disease promotes proangiogenic behavior of the vascular endothelium. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Nov;22(21):7470-7481. doi: 10.26355/eurrev_201811_16288. PMID: 30468496.
66. Vignola AM, Paganin F, Capieu L, Scichilone N, Bellia M, Maakel L, Bellia V, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD. Eur Respir J. 2004 Dec;24(6):910-917. doi: 10.1183/09031936.04.00032603. PMID: 15572531.
67. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet. 2000 Oct

28;356(9240):1480-1485. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02872-5. PMID: 11081531.

68. Aaron CP, Schwartz JE, Bielinski SJ, Hoffman EA, Austin JH, Oelsner EC, Donohue KM, Kalhan R, Berardi C, Kaufman JD, Jacobs DR Jr, Tracy RP, Barr RG. Intercellular adhesion molecule 1 and progression of percent emphysema: the MESA Lung Study. Respir Med. 2015 Feb;109(2):255-264. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.004. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25457724; PMCID: PMC4331236.
69. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jul;138(1):16-27. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.011. Epub 2016 May 27. PMID: 27373322.
70. Biondi-Zoccai G, Sciarretta S, Bullen C, Nocella C, Violi F, Loffredo L, Pignatelli P, Perri L, Peruzzi M, Marullo AGM, De Falco E, Chimenti I, Cammisotto V, Valenti V, Coluzzi F, Cavarretta E, Carrizzo A, Prati F, Carnevale R, Frati G. Acute Effects of Heat-Not-Burn, Electronic Vaping, and Traditional Tobacco Combustion Cigarettes: The Sapienza University of Rome-Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR - VAPES) 2 Randomized Trial. J Am Heart Assoc. 2019 Mar 19;8(6):e010455. doi: 10.1161/JAHA.118.010455. PMID: 30879375; PMCID: PMC6475061.
71. Faure M, Gomez E, Dorfmüller P, Mandry D, Canuet M, Kessler R, Chabot F, Chaouat A. A diffuse lung emphysema, severe pulmonary hypertension and lack of airflow limitation. Respir Med Case Rep. 2017 Apr 4;21:74-77. doi: 10.1016/j.rmcr.2017.04.001. PMID: 28413774; PMCID: PMC5384413.
72. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Pneumonol Alergol Pol. 2013;81(4):390-398. PMID: 23744170.
73. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Sep;8(9):729-740. doi: 10.1038/nrm2233. PMID: 17667954.
74. Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, Maitre B, Chaar V, Validire P, Stern JB, Noureddine H, Sapin E, Rideau D, Hue S, Le Corvoisier P, Le Gouvello S, Dubois-Randé JL, Boczkowski J, Adnot S. Telomere dysfunction causes sustained

inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Dec 15;184(12):1358-1366. doi: 10.1164/rccm.201105-0802OC. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21885626.

75. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Res. 2017 Jan 18;18(1):20. doi: 10.1186/s12931-017-0505-1. PMID: 28100233; PMCID: PMC5241996.
76. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. Transl Res. 2013 Oct;162(4):237-251. doi: 10.1016/j.trsl.2013.05.001. Epub 2013 May 31. PMID: 23727296.
77. Dalal AA, Shah M, Lunacsek O, Hanania NA. Clinical and economic burden of patients diagnosed with COPD with comorbid cardiovascular disease. Respir Med. 2011 Oct;105(10):1516-1522. doi: 10.1016/j.rmed.2011.04.005. PMID: 21684731.
78. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-Gonzalez Moro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM; CONSISTE study group. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2012;7:679-686. doi: 10.2147/COPD.S36222. Epub 2012 Oct 1. PMID: 23055717; PMCID: PMC3468057.
79. Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. World J Biol Chem. 2015 Aug 26;6(3):209-217. doi: 10.4331/wjbc.v6.i3.209. PMID: 26322175; PMCID: PMC4549761.
80. Gudmundsson G, Margretardottir OB, Sigurdsson MI, Harris TB, Launer LJ, Sigurdsson S, Olafsson O, Aspelund T, Gudnason V. Airflow obstruction, atherosclerosis and cardiovascular risk factors in the AGES Reykjavik study. Atherosclerosis. 2016 Sep;252:122-127. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.919. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27522264; PMCID: PMC5963694.
81. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2012 Apr;1(1):60-74. doi: 10.1177/2048872612441582. PMID: 24062891; PMCID: PMC3760546.

82. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002 Mar 5;105(9):1135-1143. doi: 10.1161/hc0902.104353. PMID: 11877368.
83. Athyros VG, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review. Curr Med Res Opin. 2013 Oct;29(10):1263-1274. doi: 10.1185/03007995.2013.827566. Epub 2013 Aug 8. PMID: 23879722.
84. Zampetaki A, Dudek K, Mayr M. Oxidative stress in atherosclerosis: the role of microRNAs in arterial remodeling. Free Radic Biol Med. 2013 Sep;64:69-77. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.025. Epub 2013 Jun 21. PMID: 23797034.
85. Dessì M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, Castagnola V, Addessi E, Di Daniele N. Atherosclerosis, dyslipidemia, and inflammation: the significant role of polyunsaturated Fatty acids. ISRN Inflamm. 2013 May 12;2013:191823. doi: 10.1155/2013/191823. PMID: 24049656; PMCID: PMC3767348.
86. Larsen KO, Sjaastad I, Svindland A, Krobert KA, Skjønsberg OH, Christensen G. Alveolar hypoxia induces left ventricular diastolic dysfunction and reduces phosphorylation of phospholamban in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006 Aug;291(2):H507-516. doi: 10.1152/ajpheart.00862.2005. Epub 2006 Mar 31. PMID: 16582020.
87. Dietz WH, Douglas CE, Brownson RC. Chronic Disease Prevention: Tobacco Avoidance, Physical Activity, and Nutrition for a Healthy Start. JAMA. 2016 Oct 25;316(16):1645-1646. doi: 10.1001/jama.2016.14370. PMID: 27668419.
88. Clini E, Crisafulli E, Radaeli A, Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. Intern Emerg Med. 2013 Jun;8(4):283-289. doi: 10.1007/s11739-011-0700-x. Epub 2011 Oct 2. PMID: 21964838.
89. Passey SL, Hansen MJ, Bozinovski S, McDonald CF, Holland AE, Vlahos R. Emerging therapies for the treatment of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol Ther. 2016 Oct;166:56-70. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.013. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27373503.
90. Monteiro F, Camillo CA, Vitorasso R, Sant'Anna T, Hernandes NA, Probst VS, Pitta F. Obesity and physical activity in the daily life of patients with COPD. Lung.

2012 Aug;190(4):403-10. doi: 10.1007/s00408-012-9381-0. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22382442.

91. Hartman JE, Boezen HM, de Greef MH, Bossenbroek L, ten Hacken NH. Consequences of physical inactivity in chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Respir Med. 2010 Dec;4(6):735-745. doi: 10.1586/ers.10.76. PMID: 21128749.

92. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. Arch Intern Med. 2002 Jun 10;162(11):1286-1292. doi: 10.1001/archinte.162.11.1286. PMID: 12038947.

93. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. Epidemiology. 2002 Sep;13(5):561-568. doi: 10.1097/00001648-200209000-00012. PMID: 12192226.

94. Passey SL, Hansen MJ, Bozinovski S, McDonald CF, Holland AE, Vlahos R. Emerging therapies for the treatment of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol Ther. 2016 Oct;166:56-70. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.013. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27373503.

95. Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. J Appl Physiol (1985). 2005 Jul;99(1):338-343. doi: 10.1152/japplphysiol.00123.2005. PMID: 16036907.

96. de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simões HG. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Med. 2017 Feb;47(2):277-293. doi: 10.1007/s40279-016-0566-1. PMID: 27260682.

97. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2014 Jan;99(1):14-23. doi: 10.3945/ajcn.113.070052. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24172297; PMCID: PMC3862452.

98. Moien-Afshari F, Ghosh S, Elmi S, Rahman MM, Sallam N, Khazaei M, Kieffer TJ, Brownsey RW, Laher I. Exercise restores endothelial function independently of weight loss or hyperglycaemic status in db/db mice. Diabetologia. 2008

Jul;51(7):1327-1337. doi: 10.1007/s00125-008-0996-x. Epub 2008 Apr 25. Erratum in: Diabetologia. 2009 Jan;52(1):181. Elmi, S [added]; Rahman, M M [added]; Sallam, N [added]. PMID: 18437348.

99. Sarubbi B, Esposito V, Ducceschi V, Meoli I, Grella E, Santangelo L, Iacano A, Caputi M. Effect of blood gas derangement on QTc dispersion in severe chronic obstructive pulmonary disease: evidence of an electropathy? Int J Cardiol. 1997 Feb;58(3):287-292. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02876-8. PMID: 9076557.
100. Flick MR, Block AJ. Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 1979 Jan;75(1):8-11. doi: 10.1378/chest.75.1.8. PMID: 421531.
101. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. N Engl J Med. 1982 Jan 21;306(3):125-130. doi: 10.1056/NEJM198201213060301. PMID: 7054654.
102. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. Respir Med. 1995 Feb;89(2):79-84. doi: 10.1016/0954-6111(95)90188-4. PMID: 7709006.
103. Chen WL, Chen GY, Kuo CD. Hypoxemia and autonomic nervous dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2006 Sep;100(9):1547-1553. doi: 10.1016/j.rmed.2006.01.006. Epub 2006 Feb 20. PMID: 16488587.
104. Fagard RH. Impact of different sports and training on cardiac structure and function. Cardiol Clin. 1992 May;10(2):241-256. PMID: 1576614.
105. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J. 1996 Mar;17(3):354-381. PMID: 8737210.
106. Yohannes AM, Connolly MJ. Pulmonary rehabilitation programmes in the UK: a national representative survey. Clin Rehabil. 2004 Jun;18(4):444-449. doi: 10.1191/0269215504cr736oa. PMID: 15180129.
107. Licker M, Schnyder JM, Frey JG, Diaper J, Cartier V, Inan C, Robert J, Bridevaux PO, Tschopp JM. Impact of aerobic exercise capacity and procedure-related factors

in lung cancer surgery. Eur Respir J. 2011 May;37(5):1189-1198. doi: 10.1183/09031936.00069910. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20847073.

108. Kreppein U, Litterst P, Westhoff M. Hyperkapnisches Atemversagen. Pathophysiologie, Beatmungsindikationen und -durchführung [Hypercapnic respiratory failure. Pathophysiology, indications for mechanical ventilation and management]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2016 Apr;111(3):196-201. German. doi: 10.1007/s00063-016-0143-2. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26902369.
109. Su J, Dai HP, Ban CJ, Ye Q, Zhan QY, Wang C. [Causes of respiratory failure complicating interstitial lung disease and application value of mechanical ventilation]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2010 Mar 30;90(12):799-803. Chinese. PMID: 20450616.
110. Beckerman M, Magadle R, Weiner M, Weiner P. The effects of 1 year of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. Chest. 2005 Nov;128(5):3177-3182. doi: 10.1378/chest.128.5.3177. PMID: 16304259.
111. Horváth I. A szakmapolitika szerepe a pulmonológiai rehabilitáció terén. In: Varga JT, Szilasi M (szerk.), A pulmonológiai rehabilitáció kézikönyve. SpringMed Kiadó, Budapest, 2018: 33-42.
112. Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: a brief review. Acta Pharmacol Sin. 2010 Oct;31(10):1267-1276. doi: 10.1038/aps.2010.123. Epub 2010 Aug 30. PMID: 20802505; PMCID: PMC3078647.
113. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, Cziraki A, Nickering G, Mengden T. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. J Hypertens. 2008 Mar;26(3):523-528. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f314f7. PMID: 18300864.
114. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Gaszner B, Cziráki A. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. J Hypertens. 2010 Oct;28(10):2068-2075. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833c8a1a. PMID: 20651604.
115. Boutouyrie P, Revera M, Parati G. Obtaining arterial stiffness indices from simple arm cuff measurements: the holy grail? J Hypertens. 2009 Nov;27(11):2159-2161. doi: 10.1097/HJH.0b013e328332f588. PMID: 20724869.

116. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation. 2004 Jan 20;109(2):184-189. doi: 10.1161/01.CIR.0000105767.94169.E3. Epub 2003 Dec 8. PMID: 14662706.
117. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation. 2006 Feb 7;113(5):664-670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.579342. PMID: 16461839.
118. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension. 1999 May;33(5):1111-1117. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1111. PMID: 10334796.
119. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. J Hypertens. 2002 Dec;20(12):2407-2414. doi: 10.1097/00004872-200212000-00020. PMID: 12473865.
120. Westerbacka J, Wilkinson I, Cockcroft J, Utriainen T, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. Hypertension. 1999 May;33(5):1118-1122. doi: 10.1161/01.hyp.33.5.1118. PMID: 10334797.
121. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. Eur Heart J. 2010 Oct;31(19):2338-2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20530030; PMCID: PMC2948201.
122. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010 Feb 2;121(4):505-511. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20083680; PMCID: PMC2836717.
123. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. Sports Med. 2003;33(12):889-919. doi: 10.2165/00007256-200333120-00003. PMID: 12974657.

124. Bartels MN, Jelic S, Ngai P, Basner RC, DeMeersman RE. High-frequency modulation of heart rate variability during exercise in patients with COPD. Chest. 2003 Sep;124(3):863-869. doi: 10.1378/chest.124.3.863. PMID: 12970010.
125. Hamaoka T, McCully KK, Quaresima V, Yamamoto K, Chance B. Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. J Biomed Opt. 2007 Nov-Dec;12(6):062105. doi: 10.1117/1.2805437. PMID: 18163808.
126. Louvaris Z, Habazettl H, Asimakos A, Wagner H, Zakynthinos S, Wagner PD, Vogiatzis I. Heterogeneity of blood flow and metabolism during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Physiol Neurobiol. 2017 Mar;237:42-50. doi: 10.1016/j.resp.2016.12.013. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28057577.
127. Poole DC, Mathieu-Costello O. Skeletal muscle capillary geometry: adaptation to chronic hypoxia. Respir Physiol. 1989 Jul;77(1):21-29. doi: 10.1016/0034-5687(89)90026-1. PMID: 2799106.
128. Grassi B, Quaresima V. Near-infrared spectroscopy and skeletal muscle oxidative function in vivo in health and disease: a review from an exercise physiology perspective. J Biomed Opt. 2016 Sep;21(9):091313. doi: 10.1117/1.JBO.21.9.091313. PMID: 27443955.
129. Bezemer R, Lima A, Myers D, Klijn E, Heger M, Goedhart PT, Bakker J, Ince C. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. Crit Care. 2009;13 Suppl 5(Suppl 5):S4. doi: 10.1186/cc8002. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19951388; PMCID: PMC2786106.
130. Niemeijer VM, Spee RF, Jansen JP, Buskermolen AB, van Dijk T, Wijn PF, Kemps HM. Test-retest reliability of skeletal muscle oxygenation measurements during submaximal cycling exercise in patients with chronic heart failure. Clin Physiol Funct Imaging. 2017 Jan;37(1):68-78. doi: 10.1111/cpf.12269. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26147875.
131. Crum EM, O'Connor WJ, Van Loo L, Valckx M, Stannard SR. Validity and reliability of the Moxy oxygen monitor during incremental cycling exercise. Eur J

Sport Sci. 2017 Sep;17(8):1037-1043. doi: 10.1080/17461391.2017.1330899. Epub 2017 May 30. PMID: 28557670.

132. de Sá RB, Pessoa MF, Cavalcanti AGL, Campos SL, Amorim C, Dornelas de Andrade A. Immediate effects of respiratory muscle stretching on chest wall kinematics and electromyography in COPD patients. Respir Physiol Neurobiol. 2017 Aug;242:1-7. doi: 10.1016/j.resp.2017.03.002. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28286249.
133. Debouche S, Pitance L, Robert A, Liistro G, Reychler G. Reliability and Reproducibility of Chest Wall Expansion Measurement in Young Healthy Adults. J Manipulative Physiol Ther. 2016 Jul-Aug;39(6):443-449. doi: 10.1016/j.jmpt.2016.05.004. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27346860.
134. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl. 1993 Mar;16:5-40. PMID: 8499054.
135. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitnness 4. Rep 63-66. Rep Civ Aeromed Res Inst US. 1963 Apr:1-8. PMID: 14131272.
136. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, McCormack MC, Carlin BW, Sciurba FC, Pitta F, Wanger J, MacIntyre N, Kaminsky DA, Culver BH, Revill SM, Hernandes NA, Andrianopoulos V, Camillo CA, Mitchell KE, Lee AL, Hill CJ, Singh SJ. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J. 2014 Dec;44(6):1428-1446. doi: 10.1183/09031936.00150314. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25359355.
137. An KN, Chao EY, Askew LJ. Hand strength measurement instruments. Arch Phys Med Rehabil. 1980 Aug;61(8):366-368. PMID: 7406674.
138. Jeong M, Kang HK, Song P, Park HK, Jung H, Lee SS, Koo HK. Hand grip strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Aug 9;12:2385-2390. doi: 10.2147/COPD.S140915. PMID: 28848339; PMCID: PMC5557109.

139. Mirsky IA, Lipman E, Grinker RR. Breath holding time in anxiety states. Fed Proc. 1946;5(1 Pt 2):74. PMID: 21066398.
140. Shingai K, Kanezaki M. Effect of Dyspnea Induced by Breath-holding on Maximal Muscular Strength of Patients with COPD. J Phys Ther Sci. 2014 Feb;26(2):255-258. doi: 10.1589/jpts.26.255. Epub 2014 Feb 28. PMID: 24648643; PMCID: PMC3944300.
141. Launois C, Barbe C, Bertin E, Nardi J, Perotin JM, Dury S, Lebargy F, Deslee G. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. BMC Pulm Med. 2012 Oct 1;12:61. doi: 10.1186/1471-2466-12-61. PMID: 23025326; PMCID: PMC3515513.
142. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT™) scores. BMC Pulm Med. 2011 Aug 11;11:42. doi: 10.1186/1471-2466-11-42. PMID: 21835018; PMCID: PMC3199910.
143. Varga JT. Mellkasi hiperinfláció. In: Varga JT, Szilasi M (szerk.), A pulmonológiai rehabilitáció kézikönyve. SpringMed Kiadó, Budapest, 2018: 96-103.
144. Kerti M, Szilasi M. Mellkas-mobilizációs technikák. In: A pulmonológiai rehabilitáció kézikönyve Varga JT, Szilasi M (szerk.). SpringMed Kiadó, Budapest, 2018: 51-57.
145. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, Lareau SC, Marciniuk DD, Puhan MA, Spruit MA, Masefield S, Casaburi R, Clini EM, Crouch R, Garcia-Aymerich J, Garvey C, Goldstein RS, Hill K, Morgan M, Nici L, Pitta F, Ries AL, Singh SJ, Troosters T, Wijkstra PJ, Yawn BP, ZuWallack RL; ATS/ERS Task Force on Policy in Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Dec 1;192(11):1373-1386. doi: 10.1164/rccm.201510-1966ST. PMID: 26623686.
146. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010 Feb 2;121(4):505-511. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20083680; PMCID: PMC2836717.

147. Garnier AS, Briet M. Arterial Stiffness and Chronic Kidney Disease. Pulse (Basel). 2016 Apr;3(3-4):229-241. doi: 10.1159/000443616. Epub 2016 Mar 1. PMID: 27195244; PMCID: PMC4865068.
148. Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR. Arterial stiffness. JRSM Cardiovasc Dis. 2012 Sep 30;1(6):cvd.2012.012024. doi: 10.1258/cvd.2012.012024. PMID: 24175072; PMCID: PMC3738364.
149. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Aug 27;9:871-88. doi: 10.2147/COPD.S49621. PMID: 25210449; PMCID: PMC4154888.
150. Coulson JM, Rudd JH, Duckers JM, Rees JI, Shale DJ, Bolton CE, Cockcroft JR. Excessive aortic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: an 18F-FDG PET pilot study. J Nucl Med. 2010 Sep;51(9):1357-1360. doi: 10.2967/jnumed.110.075903. Epub 2010 Aug 18. Erratum in: J Nucl Med. 2010 Nov;51(11):1804. PMID: 20720052.
151. Szucs B, Petrekanits M, Varga J. Effectiveness of a 4-week rehabilitation program on endothelial function, blood vessel elasticity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Dis. 2018 Dec;10(12):6482-6490. doi: 10.21037/jtd.2018.10.104. PMID: 30746192; PMCID: PMC6344670.
152. Gale NS, Duckers JM, Enright S, Cockcroft JR, Shale DJ, Bolton CE. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD? BMC Pulm Med. 2011 Apr 21;11:20. doi: 10.1186/1471-2466-11-20. PMID: 21510856; PMCID: PMC3110113.
153. Bolton CE, Gale NS, Cockcroft JR. Exercise and cardiovascular benefit in subjects with COPD: the need for randomised trials. Eur Respir J. 2014 Jul;44(1):263-264. doi: 10.1183/09031936.00009714. PMID: 24982055.
154. Canavan JL, Kaliaraju D, Nolan CM, Clark AL, Jones SE, Kon SS, Polkey MI, Man WD. Does pulmonary rehabilitation reduce peripheral blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Chron Respir Dis. 2015 Aug;12(3):256-263. doi: 10.1177/1479972315587515. Epub 2015 May 25. PMID: 26015460.

155. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen MT, Bruijnzeel PL, Taib Z, Rutten EP, Op 't Roodt J, Akkermans MA, Wouters EF, Franssen FM. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. Eur Respir J. 2014 May;43(5):1306-1315. doi: 10.1183/09031936.00169313. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24311762.
156. Vivodtzev I, Minet C, Wuyam B, Borel JC, Vottero G, Monneret D, Baguet JP, Lévy P, Pépin JL. Significant improvement in arterial stiffness after endurance training in patients with COPD. Chest. 2010 Mar;137(3):585-592. doi: 10.1378/chest.09-1437. Epub 2009 Oct 31. PMID: 19880908.
157. Canavan JL, Kaliaraju D, Nolan CM, Clark AL, Jones SE, Kon SS, Polkey MI, Man WD. Does pulmonary rehabilitation reduce peripheral blood pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Chron Respir Dis. 2015 Aug;12(3):256-263. doi: 10.1177/1479972315587515. Epub 2015 May 25. PMID: 26015460.
158. Castagna O, Boussuges A, Nussbaum E, Marqueste L, Brisswalter J. Peripheral arterial disease: an underestimated aetiology of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008 Jun;15(3):270-277. doi: 10.1097/HJR.0b013e3282f009a9. PMID: 18446087.
159. Barreiro E, Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. Chron Respir Dis. 2016 Aug;13(3):297-311. doi: 10.1177/1479972316642366. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27056059; PMCID: PMC5720189.
160. Silva CMDSE, Gomes Neto M, Saquetto MB, Conceição CSD, Souza-Machado A. Effects of upper limb resistance exercise on aerobic capacity, muscle strength, and quality of life in COPD patients: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2018 Dec;32(12):1636-1644. doi: 10.1177/0269215518787338. Epub 2018 Jul 16. PMID: 30012033.
161. Beckerman M, Magadle R, Weiner M, Weiner P. The effects of 1 year of specific inspiratory muscle training in patients with COPD. Chest. 2005 Nov;128(5):3177-82. doi: 10.1378/chest.128.5.3177. PMID: 16304259.
162. Alter A, Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E. Neuromuscular weakness in chronic obstructive pulmonary disease: chest wall, diaphragm, and peripheral

muscle contributions. Curr Opin Pulm Med. 2017 Mar;23(2):129-138. doi: 10.1097/MCP.0000000000000360. PMID: 28079615.

163. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Mar;153(3):976-980. doi: 10.1164/ajrccm.153.3.8630582. PMID: 8630582.
164. Roque AL, Valenti VE, Massetti T, da Silva TD, Monteiro CB, Oliveira FR, de Almeida Junior ÁD, Lacerda SN, Pinasco GC, Nascimento VG, Granja Filho LG, de Abreu LC, Garner DM, Ferreira C. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. Int Arch Med. 2014 Oct 3;7:43. doi: 10.1186/1755-7682-7-43. PMID: 25945125; PMCID: PMC4414304.
165. Quintana DS, Heathers JA, Kemp AH. On the validity of using the Polar RS800 heart rate monitor for heart rate variability research. Eur J Appl Physiol. 2012 Dec;112(12):4179-80. doi: 10.1007/s00421-012-2453-2. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22790488.
166. Vanderlei, Luiz Carlos Marques, R A Silva, Carlos Marcelo Pastre, F M Azevedo and Moacir Fernandes de Godoy. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 41 10 (2008): 854-859.
167. Buchheit M, Simpson MB, Al Haddad H, Bourdon PC, Mendez-Villanueva A. Monitoring changes in physical performance with heart rate measures in young soccer players. Eur J Appl Physiol. 2012 Feb;112(2):711-723. doi: 10.1007/s00421-011-2014-0. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21656232.
168. Hottenrott K, Ludyga S, Schulze S. Effects of high intensity training and continuous endurance training on aerobic capacity and body composition in recreationally active runners. J Sports Sci Med. 2012 Sep 1;11(3):483-488. PMID: 24149357; PMCID: PMC3737930.
169. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. Am Heart J. 1994 May;127(5):1376-1381. doi: 10.1016/0002-8703(94)90059-0. PMID: 8172068.

170. Hottenrott K, Hoos O, Esperer HD. Herzfrequenzvariabilität und Sport [Heart rate variability and physical exercise. Current status]. Herz. 2006 Sep;31(6):544-552. German. doi: 10.1007/s00059-006-2855-1. PMID: 17036185.
171. Cottin F, Médigue C, Leprêtre PM, Papelier Y, Koralsztein JP, Billat V. Heart rate variability during exercise performed below and above ventilatory threshold. Med Sci Sports Exerc. 2004 Apr;36(4):594-600. doi: 10.1249/01.mss.0000121982.14718.2a. PMID: 15064586.
172. van den Berg ME, Stricker BH, Brusselle GG, Lahousse L. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: A systematic review. Trends Cardiovasc Med. 2016 Oct;26(7):606-613. doi: 10.1016/j.tcm.2016.04.001. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27234353.
173. Dias de Carvalho T, Marcelo Pastre C, Claudino Rossi R, de Abreu LC, Valenti VE, Marques Vanderlei LC. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica [Geometric index of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease]. Rev Port Pneumol. 2011 Nov-Dec;17(6):260-265. Portuguese. doi: 10.1016/j.rppneu.2011.06.007. Epub 2011 Sep 14. PMID: 21920699.
174. González S, Hards J, van Eeden S, Hogg JC. The expression of adhesion molecules in cigarette smoke-induced airways obstruction. Eur Respir J. 1996 Oct;9(10):1995-2001. doi: 10.1183/09031936.96.09101995. PMID: 8902456.
175. Reis MS, Sampaio LM, Lacerda D, De Oliveira LV, Pereira GB, Pantoni CB, Thommazo LD, Catai AM, Borghi-Silva A. Acute effects of different levels of continuous positive airway pressure on cardiac autonomic modulation in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Arch Med Sci. 2010 Oct;6(5):719-727. doi: 10.5114/aoms.2010.17087. Epub 2010 Oct 26. PMID: 22419931; PMCID: PMC3298341.
176. Reis MS, Arena R, Deus AP, Simões RP, Catai AM, Borghi-Silva A. Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinics (Sao Paulo). 2010 Apr;65(4):369-375. doi: 10.1590/S1807-59322010000400004. PMID: 20454493; PMCID: PMC2862698.

177. Gayan-Ramirez G, Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD. J Appl Physiol (1985). 2013 May;114(9):1291-1299. doi: 10.1152/japplphysiol.00847.2012. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23372146.
178. Janssens L, McConnell AK, Pijnenburg M, Claeys K, Goossens N, Lysens R, Troosters T, Brumagne S. Inspiratory muscle training affects proprioceptive use and low back pain. Med Sci Sports Exerc. 2015 Jan;47(1):12-19. doi: 10.1249/MSS.0000000000000385. PMID: 24870567.
179. Aliverti A, Ghidoli G, Dellacà RL, Pedotti A, Macklem PT. Chest wall kinematic determinants of diaphragm length by optoelectronic plethysmography and ultrasonography. J Appl Physiol (1985). 2003 Feb;94(2):621-630. doi: 10.1152/japplphysiol.00329.2002. Epub 2002 Oct 4. PMID: 12391129.
180. Chaitow L, Bradley D, Gilbert C. The structure and function of breathing. In Multidisciplinary approaches to breathing pattern disorders. p.1-20;2013
181. Aliverti A, Cala SJ, Duranti R, Ferrigno G, Kenyon CM, Pedotti A, Scano G, Sliwinski P, Macklem PT, Yan S. Human respiratory muscle actions and control during exercise. J Appl Physiol (1985). 1997 Oct;83(4):1256-69. doi: 10.1152/jappl.1997.83.4.1256. PMID: 9338435.
182. Mohammed J, Derom E, Van Oosterwijck J, Da Silva H, Calders P. Evidence for aerobic exercise training on the autonomic function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. Physiotherapy. 2018 Mar;104(1):36-45. doi: 10.1016/j.physio.2017.07.004. Epub 2017 Jul 22. PMID: 28947079.
183. Mourot L, Bouhaddi M, Perrey S, Cappelle S, Henriet MT, Wolf JP, Rouillon JD, Regnard J. Decrease in heart rate variability with overtraining: assessment by the Poincaré plot analysis. Clin Physiol Funct Imaging. 2004 Jan;24(1):10-18. doi: 10.1046/j.1475-0961.2003.00523.x. PMID: 14717743.
184. Hedelin R, Kenttä G, Wiklund U, Bjerle P, Henriksson-Larsén K. Short-term overtraining: effects on performance, circulatory responses, and heart rate variability. Med Sci Sports Exerc. 2000 Aug;32(8):1480-1484. doi: 10.1097/00005768-200008000-00017. PMID: 10949015.
185. Van Gestel AJ, Kohler M, Steier J, Teschler S, Russi EW, Teschler H. Cardiac autonomic dysfunction and health-related quality of life in patients with chronic

obstructive pulmonary disease. Respirology. 2011 Aug;16(6):939-946. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01992.x. PMID: 21564403.

186. Makivić, Bojan, Marina Djordjević Nikić and Monte S. Willis. Heart Rate Variability (HRV) as a Tool for Diagnostic and Monitoring Performance in Sport and Physical Activities. *Journal of exercise physiology* 16 (2013): 103-131.
187. Camillo CA, Laburu Vde M, Gonçalves NS, Cavalheri V, Tomasi FP, Hernandes NA, Ramos D, Marquez Vanderlei LC, Cipulo Ramos EM, Probst VS, Pitta F. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. Respir Med. 2011 Jul;105(7):1054-1062. doi: 10.1016/j.rmed.2011.01.014. Epub 2011 Feb 20. PMID: 21342757.
188. Cebron Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. COPD. 2016 Jun;13(3):399-406. doi: 10.3109/15412555.2016.1140732. Epub 2016 Feb 25. PMID: 26914392.
189. Price DB, Russell R, Mares R, Burden A, Skinner D, Mikkelsen H, Ding C, Brice R, Chavannes NH, Kocks JW, Stephens JW, Haughney J. Metabolic Effects Associated with ICS in Patients with COPD and Comorbid Type 2 Diabetes: A Historical Matched Cohort Study. PLoS One. 2016 Sep 22;11(9):e0162903. doi: 10.1371/journal.pone.0162903. PMID: 27658209; PMCID: PMC5033451.
190. Stanciu S, Marinescu R, Iordache M, Dumitrescu S, Mureşan M, Bogdan MA. Are systemic inflammatory profiles different in patients with COPD and metabolic syndrome as compared to those with COPD alone? Rom J Intern Med. 2009;47(4):381-386. PMID: 21179920.
191. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. J Clin Invest. 2017 Jan 3;127(1):1-4. doi: 10.1172/JCI92035. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28045402; PMCID: PMC5199709.
192. Chen CC, Li TC, Chang PC, Liu CS, Lin WY, Wu MT, Li CI, Lai MM, Lin CC. Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. Metabolism. 2008 Apr;57(4):544-548. doi: 10.1016/j.metabol.2007.11.018. PMID: 18328358.
193. Heggen E, Svendsen M, Tonstad S. Smoking cessation improves cardiometabolic risk in overweight and obese subjects treated with varenicline and dietary

counseling. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017 Apr;27(4):335-341. doi: 10.1016/j.numecd.2016.12.011. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28216282.

194. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals. Atherosclerosis. 2005 Aug;181(2):381-388. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.01.026. Epub 2005 Feb 17. PMID: 16039294.

195. Hautala A, Tulppo MP, Mäkikallio TH, Laukkanen R, Nissilä S, Huikuri HV. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. Clin Physiol. 2001 Mar;21(2):238-245. doi: 10.1046/j.1365-2281.2001.00309.x. PMID: 11318832.

196. Kaikkonen P, Rusko H, Martinmäki K. Post-exercise heart rate variability of endurance athletes after different high-intensity exercise interventions. Scand J Med Sci Sports. 2008 Aug;18(4):511-519. doi: 10.1111/j.1600-0838.2007.00728.x. Epub 2007 Dec 7. PMID: 18067516.

197. Kaikkonen P, Hynynen E, Mann T, Rusko H, Nummela A. Can HRV be used to evaluate training load in constant load exercises? Eur J Appl Physiol. 2010 Feb;108(3):435-442. doi: 10.1007/s00421-009-1240-1. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19826833.

198. Ryan TE, Brophy P, Lin CT, Hickner RC, Neufer PD. Assessment of in vivo skeletal muscle mitochondrial respiratory capacity in humans by near-infrared spectroscopy: a comparison with in situ measurements. J Physiol. 2014 Aug 1;592(15):3231-3241. doi: 10.1113/jphysiol.2014.274456. Epub 2014 Jun 20. PMID: 24951618; PMCID: PMC4146372.

199. Fryer S, Stoner L, Stone K, Giles D, Sveen J, Garrido I, España-Romero V. Forearm muscle oxidative capacity index predicts sport rock-climbing performance. Eur J Appl Physiol. 2016 Aug;116(8):1479-1484. doi: 10.1007/s00421-016-3403-1. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27255506.

200. Louvaris Z, Chynkiamis N, Spetsioti S, Asimakos A, Zakynthinos S, Wagner PD, Vogiatzis I. Greater exercise tolerance in COPD during acute interval, compared to equivalent constant-load, cycle exercise: physiological mechanisms. J Physiol. 2020 Sep;598(17):3613-3629. doi: 10.1113/JP279531. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32472698.

201. Louvaris Z, Rodrigues A, Dacha S, Gojevic T, Janssens W, Vogiatzis I, Gosselink R, Langer D. High-intensity exercise impairs extradiaphragmatic respiratory muscle perfusion in patients with COPD. J Appl Physiol (1985). 2021 Feb 1;130(2):325-341. doi: 10.1152/japplphysiol.00659.2020. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33119468.
202. Louvaris Z, Kortianou EA, Spetsioti S, Vasilopoulou M, Nasis I, Asimakos A, Zakynthinos S, Vogiatzis I. Intensity of daily physical activity is associated with central hemodynamic and leg muscle oxygen availability in COPD. J Appl Physiol (1985). 2013 Sep;115(6):794-802. doi: 10.1152/japplphysiol.00379.2013. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23845982.
203. Scott BR, Slattery KM, Sculley DV, Lockie RG, Dascombe BJ. Reliability of telemetric electromyography and near-infrared spectroscopy during high-intensity resistance exercise. J Electromyogr Kinesiol. 2014 Oct;24(5):722-730. doi: 10.1016/j.jelekin.2014.07.008. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25127493.
204. Reid M. Central venous oxygen saturation: analysis, clinical use and effects on mortality. Nurs Crit Care. 2013 Sep;18(5):245-250. doi: 10.1111/nicc.12028. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23968443.
205. Haase N, Perner A. Central venous oxygen saturation in septic shock--a marker of cardiac output, microvascular shunting and/or dysoxia? Crit Care. 2011 Aug 18;15(4):184. doi: 10.1186/cc10314. PMID: 21892975; PMCID: PMC3387610.
206. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, Leone M. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. Crit Care. 2011 Jul 26;15(4):R176. doi: 10.1186/cc10325. PMID: 21791065; PMCID: PMC3387619.
207. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Sep 1;184(5):514-20. doi: 10.1164/rccm.201010-1584CI. PMID: 21177882.
208. Bracht H, Hänggi M, Jeker B, Wegmüller N, Porta F, Tüller D, Takala J, Jakob SM. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. Crit Care. 2007;11(1):R2. doi: 10.1186/cc5144. PMID: 17212816; PMCID: PMC2151877.

209. Wagner PD. Gas exchange and peripheral diffusion limitation. Med Sci Sports Exerc. 1992 Jan;24(1):54-58. PMID: 1548996.
210. Maddirala S, Khan A. Optimizing hemodynamic support in septic shock using central and mixed venous oxygen saturation. Crit Care Clin. 2010 Apr;26(2):323-333, table of contents. doi: 10.1016/j.ccc.2009.12.006. PMID: 20381723.
211. Denis R, Bringard A, Perrey S. Vastus lateralis oxygenation dynamics during maximal fatiguing concentric and eccentric isokinetic muscle actions. J Electromyogr Kinesiol. 2011 Apr;21(2):276-282. doi: 10.1016/j.jelekin.2010.12.006. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21256047.

11. Saját publikációk

11.1. A disszertációhoz kapcsolódó saját publikációk

Szűcs B, Petrekanits M., Fekete M., Varga J.T. The use of near-infrared spectroscopy for the evaluation of a 4-week rehabilitation program in patients with COPD

Physiology International 2021; 13: DOI: 10.1556/2060.2021.00185

Szűcs, B.; Szűcs, C.; Petrekanits, M.; Varga, J.T. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article.

International Journal of Molecular Science 2019; 20:4329. Special Issue Endothelial Dysfunction: Pathophysiology and Molecular Mechanisms

Szűcs B, Petrekanits M, Varga J (2018) Effectiveness of a 4-week rehabilitation program on endothelial function, blood vessel elasticity in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Journal of Thoracic Disease 2018; 10(12), DOI: 10.21037/jtd.2018.10.104

Szűcs B, Petrekanits M, Varga J (2018) Effectiveness of a Pulmonary Rehabilitation Program on Changes in Heart Rate Variability and Physical Performance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Journal of Pulmonary Respiratory Medicine 2018; 8(5), DOI:10.4172/2161-105X.1000474

11.2. A disszertációhoz kapcsolódó saját előadások

Szűcs B, Petrekanits M, Varga J (2017) 3 hetes rehabilitációs program hatása COPD-s betegek endothel funkciójára, a szív utóterhelésére, nagyereik rugalmasságára.

TAIM XIII. Tudományos Továbbképző Fórum; helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2017.08.30-31.

Petrekanits M, Szűcs B, Varga J (2017) Légzésfunkciós vizsgálatok nyugalomban és terhelésélettani mérések során.

TAIM XIII. Tudományos Továbbképző Fórum; helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2017.08.30-31.

Szűcs B, Varga J, Petrekanits M (2017) COPD betegek légzésfunkciós vizsgálatai nyugalmi terhelésélettani protokoll során.

TAIM XIII. Tudományos Továbbképző Fórum; helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2017.08.30-31.

Szűcs B, Petrekanits M, Varga J (2017) Complex Physiological Assessment in COPD.

American Thoracic Society International Conference; Washington D. C. USA 2017.05.19-24. p.A6487

Szűcs B, Petrekanits M, Varga J (2019) A terhelés indukálta szöveti oxigenizáció változásának vizsgálata Moxy technikával

TAIM Konferencia; helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2019.08.29-30.

Varga J, Szűcs B, Petrekanits M (2017) Effects of a 3 week rehabilitation program on COPD patient's endothelial function, blood vessel elasticity.

European Respiratory Journal International Congress; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA3725. 2017.09.08-12.

Petrekanits M, Szűcs B, Varga J (2017) Légzésfunkciós vizsgálatok nyugalomban és terhelésélettani mérések során.

XXI. Kardiopulmonális Konferencia; helye, ideje: Harkány, Magyarország, 2017.11.10-11.

Szűcs B, Varga J, Petrekanits M (2017) A rehabilitáció hatásának a lemérése nyugalmi fiziológiai mérésekkel COPD-ben.

XXI. Kardiopulmonális Konferencia; helye, ideje: Harkány, Magyarország, 2017.11.10-11.

Szűcs B, Petrekanits M, Varga J (2017) Effects of a 3 week rehabilitation program on COPD patients endothelial function, blood vessel elasticity.

European Respiratory Journal, Supplement Sep: Paper P2407. European Respiratory Society Congress. Milan, Italy

Szűcs B, Petrekanits M, Varga J (2017) 3 hetes rehabilitációs program hatása COPD-s betegek endothel funkciójára, a szív utóterhelésére, nagyereik rugalmasságára.

TAIM Konferencia; helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2017.08.30-31.

Petrekanits M, Szűcs B, Varga J (2017) Légzésfunkciós vizsgálatok nyugalomban és terhelésélettani mérések során.

TAIM Konferencia; helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2017.08.30-31.

Szűcs B, Varga J, Petrekanits M (2017) COPD betegek légzésfunkciós vizsgálatai nyugalmi terhelésélettani protokoll során.

TAIM Konferencia; helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2017.08.30-31.

Szűcs B, Petrekanits M, Varga J (2017) Complex Physiological Assessment in COPD.

American Thoracic Society International Conference; Washington D. C. USA 2017.05.19-24. p.A6487

Petrekanits M, Szűcs B, Varga J (2016) A légzésfunkció és a HRV analízis kapcsolata.

XX. Kardiopulmonáris Konferencia; helye, ideje: Balatonkenese, Magyarország, 2016.10.07-08.

Szűcs B, Petrekanits M, Varga J (2016) Terhelésélettani mérőmódszerek alkalmazhatósága COPD-ben,

XX. Kardiopulmonáris Konferencia; helye, ideje: Balatonkenese, Magyarország, 2016.10.07-08.

Szűcs B, Kith N, Balatoni I (2014) A sportolók körében tapasztalható hirtelen szívhalál prevalenciája, megelőzésére alkalmazott nemzetközi protokollok áttekintése.

XI. Országos Sporttudományi Kongresszus; helye, ideje: Debrecen, Magyarország, 2014.06.05-07.

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Varga János Tamás tanár úrnak, az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Légzésrehabilitációs Osztály osztályvezetőjének, aki jelenleg a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján egyetmi docensként dolgozik a rengeteg segítséget mellyel a téma kidolgozásában valamint a tudományos cikkek és a disszertáció írásában magas szakmai ismeretében segítette a munkámat.

Nagyon köszönöm dr Petrekanits Máténak a Testnevelési Egyetem Terhelésélettani Laboratóriumának vezetőjének a segítségét, az Ő felügyelete alatt indult terhelésélettani szakmai munkám, Ő szerettette meg velem a tudományos igényességű munkát, nagyban befolyásolta szemléletmódomat.

Köszönöm Kerti Mária és Balogh Zsuzsanna gyógytornászok áldozatos munkáját és a regisztrált paraméterek pontos dokumentációját, Dobronyi Tamásnak az adatok matematikai statisztikai feldolgozását és elemzését, Takács Beátának az élettani mérések során nyújtott szakértői segítségéért.

Köszönöm továbbá az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet vezetésének, Kovács Gábor főigazgatónak, hogy támogatásukkal biztosították a tudományos tevékenységemnek az OKPI keretei között végzését.

Külön köszönettel és hálával tartozom Somogyi Csillának, feleségemnek, aki nem csak a tudományos munkában jelent támaszt, de a fáradságos és hosszan tartó munkában a hátam mögött állt, támogatott, tanácsokat adott. Köszönöm gyermekeimnek Szűcs Lilinek, Szűcs Albertnek és Szűcs Ágostonnak, hogy többször is hangot adtak támogatásuknak a munkafolyamat közben.