

A COPD-s betegek terhelhetőségének javítására alkalmazott
különböző tréningprogramok összehasonlítása és a csökkent
terhelhetőséggel összefüggő légúti áramláskorlátozottság
kimutatására kidolgozott új módszer

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Varga János

Témavezető: Prof. Dr. Somfay Attila Ph.D.

Dr. Pórszász János Ph.D.

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Tüdőgyógyászati Tanszék

Szeged

2010

Bevezetés

A tüdőgyógyászati rehabilitáció a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésének rutin részévé vált. Evidenciákon alapuló, randomizált, kontrollált vizsgálatok igazolták, hogy javítja a COPD-s betegek teljesítőképességét és életminőségét. A nehézlégzés és a perifériás izomdiszfunkció csökkenti a betegek napi normál aktivitását és rontja az életminőséget. A terheléses tréning kedvező légzési, keringési és metabolikus hatása ismert.

A magas intenzitású tréning COPD-ben kedvezőbb fiziológiai választ eredményez alacsony intenzitású formájával szemben. Az intervallum tréning (magas és alacsony intenzitású periódusok váltakozása) és az állandó intenzitáson végzett folyamatos forma egymással szembeni élettani hatása még mindig nem tisztázott. Egészségesekben több, de nem mindegyik klinikai vizsgálat az intervallum tréning során szelektált élettani változókban kedvezőbb hatást jelzett a folyamatos tréninggel szemben. COPD-ben nem észleltek jelentős különbséget ezen tréningformák között. Ambrosino összefoglalójában a maximális oxigénfelvételnél, csúcsteljesítményben és laktát küszöb változásban az intervallum tréning kedvezőbb hatását és főként idősebb korban könnyebb tolerálhatóságát jelezte, ugyanakkor COPD-ben a folyamatos formával szemben ezen kedvezőbb hatásokat még nem igazoltak. Az otthoni tréningformák javítják a terhelhetőséget és életminőséget, csökkentik a nehézlégzést, de a felügyelt programokhoz viszonyított hatásuk még nem kellően tisztázott.

A csökkent terhelhetőség különösen a súlyos stádiumú COPD-s betegek izoláltságának egyik fő faktora, mely a növekvő légúti ellenállás és a tüdő csökkent rugalmas összehúzó erejének következményeként kialakuló áramlási limitációval összefüggésben van.

Az áramlásfizikai törvényszerűségek mellett a légúti rezisztencia megnövekedése az áramlási limitáció kialakulásának egyik meghatározója. A légúti rezisztencia megnövekedésének következményeként a légutak időállandói (tűdőrészek kiürülése)

meghosszabbodnak illetve az intrathoracalis nyomás fokozódik. A magasabb intrathoracalis nyomás a levegő kompressziójához és dinamikus légúti kompresszió kialakulásához vezethet. Ezek a faktorok a légáramlás csökkenéséhez vezetnek, ami a kilégzési áramlás-térfogat görbe konkáv alakváltozásában manifesztálódhat, jelezve az áramlás gyors lecsökkenését a kilégzés során.

A kilégzési áramlási limitáció (EFL) kimutatására különböző eljárásokat dolgoztak ki. Az egyik eljárás azon a tényen alapul, hogy az EFL akkor lép fel ha a kilégzési áramlás független a hajtónyomástól. Az áramlás nem növekszik, ha a szájnál negatív kilégzési nyomást (NEP) hozunk létre. A kilégzési áramlási limitáció kimutatására alkalmazott másik módszer a forszírozott oszcillációs technika, amelynek az alapja, hogy az oszcillációs nyomás nem megy áramlás-limitált légúti szegmentumokon keresztül. Ennek következtében csökken a légút tágulékonyága. Mind az NEP, mind a forszírozott oszcillációs technika alkalmas a spontán légzés során az EFL megítélésére, de ezek az eszközök nem alkalmasak a terhelés során a folyamatos nyomonkövetésre. Az NEP technika nem alkalmas az EFL légzésről-légzésre való nyomonkövetésére, mivel a kilégzési áramlási mintákat az NEP alkalmazásával vagy anélkül több légzéssel az adott légzés előtt rögzíti.

A forszírozott kilégzés során az áramlás-térfogat görbe kilégzési szárán megjelenő konkavítás jelzi az obstruktív légzészavar meglétét, a konkavítás mértéke a légúti obstrukció súlyosságával arányosan növekszik. Feltételeztük, hogy az EFL légzésről-légzésre *quantitativé* jellemezhető a spontán kilégzési áramlás-térfogat görbe (SEFV) analíziséből nyugalomban és terhelés alatt. Ezen technika alkalmazásához nem szükséges a normál légzési technika vagy a cardio-pulmonális terheléses vizsgálat metodikájának megváltoztatása. Az SEFV görbe alakváltozásából nyerhető információ releváns az EFL kimutatására (következménye pl. dinamikus légúti kompresszió, levegő kompresszió, a tüdőkompartmentek időállandóinak meghosszabbodása), mely a légvételek közötti áramlás változásából előre jelezhető. A spontán kilégzés során az EFL megjelenése karakterizálható az SEFV görbéből, melynek analízise hasznos lehet az EFL progressziójának megítélésére terhelés közben.

A VIZSGÁLAT CÉLJAI

Az első vizsgálatban célunk a különböző tréning típusok relatív hatásosságának vizsgálata volt a COPD-s betegek rehabilitációjában, melynek gyakorlati jelentősége lehet a rehabilitációban dolgozó szakemberek számára.

- Meghatározni a vizsgált három tréningforma egymáshoz viszonyított terhelési toleranciát javító hatását.
- Analizálni az aerob kapacitást, metabolikus folyamatokat (meghatározni a laktát tejsav acidózis küszöbértékét), légzési, keringési különbségeket.
- Nyomon követni a tünet-függő életminőség javulást a három tréningforma esetén.

A második vizsgálatban a spontán áramlás-térfogat hurok görbe konfigurációjának légzésről-légzésre történő analízisére egy számítógépes metodikát dolgoztunk ki.

- Elemeztük az új technika használhatóságát, pontosságát egy COPD-s és egy azonos korú egészséges kontrollcsoportot összehasonlítva.
- A spontán áramlás-térfogat görbe analíziséből meghatároztuk az EFL jelenlétét mérsékelttől-súlyos stádiumú COPD-ben.
- Analizáltuk az EFL és a terhelési intolerancia kapcsolatát COPD-s betegeken.

MÓDSZER

Vizsgált személyek az első vizsgálat során

Hetvenegy COPD-s beteg vett részt a vizsgálatban. Az obstrukció mértéke a FEV_1 százalékos értéke alapján a mérsékeltlen súlyostól a nagyon súlyos stádiumig terjedt, azonban egyik beteg sem szorult állandó oxigénkezelésre. A helyi Etikai Bizottság a vizsgálatot jóváhagyta és a betegek beleegyeztek a vizsgálatba. A bevont betegeknél komolyabb kardiovaszkuláris, neurológiai és terhelhetőséget-limitáló izületi betegséget nem találtunk.

Vizsgált személyek a második vizsgálat során

Tizenhét mérsékelt súlyos stádiumú COPD-s beteg vett részt a vizsgálatban, akik teljesítették a $FEV_1 \leq 60$ ref% kritériumot. A COPD-s betegek kizárási kritériumként szerepelt az akut exacerbáció, diagnosztizált vagy súlyos tünetekkel járó szívbetegség, krónikus oxigénkezelés (a nyugalmi oxigénszaturáció $< 89\%$) és a terhelhetőséget limitáló ortopédiai vagy ízületi eredetű betegség. Tizenkét azonos korú és nem-eloszlású emberből egészséges kontrollcsoportot választottunk. Minden vizsgálati személy aláírta a Harbor-UCLA, LABiomed Intézet Etikai Bizottsága által jóváhagyott beleegyező nyilatkozatot.

A rehabilitációs tréningek vizsgálati protokollja

Három csoportba osztottuk a betegeket: FF, felügyelt folyamatos, $n=22$; FI, felügyelt intervallum, $n=17$; és O, otthoni csoport, $n=32$. Az FF vagy FI csoportba randomizáltuk azon betegeket, akik az ambuláns tréning helyén laktak és be tudtak járni a tüdőgondozóba, míg a távol lakók vagy a bejárást nem vállalók az otthoni csoportba kerültek. Az otthoni csoport a tréninget tekintve azonos motiváltsággal rendelkezett, csak a lakóhely és az ambuláns tréning közötti nagy távolság miatt választottuk őket ebbe a csoportba. Az FF és FI csoportban 8 hétig heti 3 alkalommal 45 percig kerékpároztak.

Az FF csoport tréningintenzitását az előzőleg elvégzett egyenletesen emelkedő terheléses vizsgálatból elért csúcsteljesítmény 80%-n határoztuk meg. Az FF csoportban 22-ből 7 beteg 10 percenként szünetet tarthatott az első 9 alkalom során, ezek közül voltak akik a csúcsteljesítmény kb. 65%-val kezdték a programjukat. A kilencedik alkalom után mindenki elérte a tervezett 80%-os intenzitást.

Az intervallum tréning során 30 percig 2 perc 90%-os és 1 perc 50%-os intenzitású részek váltakoztak, melyhez egy 7,5 perces bevezető és levezető fázis társult. Az FI csoportban tizenhétből négy beteg nem tudta tolerálni az előzetes protokollt, az első 9 alkalommal a magas intenzitású fázisban kb. 70%-os, míg az alacsony intenzitású

fázisban 40%-os csúcsteljesítményen kerékpároztak, ezt követően elérték a protokoll intenzitását.

Az otthoni csoport saját környezetében kerékpározott, sétált vagy lépcsőzött 8 hétig a felügyelt csoportokkal megegyező heti periodicitással és időtartammal. 30 perces időtartammal kezdték a kerékpározást, amely a tervezett 45 perc eléréséig a maximálisan tolerálható intenzitás mellett folyamatosan növekedett. A betegek opcióként azonos időtartamban a maximálisan tolerálható sebességgel illetve intenzitással sík terepen sétálhattak vagy lépcsőzhettek. A páciensek majdnem fele (15/32) kb. 25 percig tréningezett, így ebben a csoportban az átlagos tréninghossz 30 perc volt. A betegek egy részét (10/32) havonta felhívtuk és érdeklődtünk a klinikai állapotukról és a végzett tréningről. Az otthoni csoport páciensei rögzítették a tréningek módját, dátumát és időtartamát.

Légzésfunkciós és terheléses vizsgálatok

A betegek légzésfunkciós felmérése egy spirometriás, testpletizmográfias és diffúziós kapacitás mérést ($V_{\max}$ 229 és Autobox 6200, SensorMedics, Yorba Linda, California) foglalt magában. A légzésfunkciós tesztek kivitelezése és elfogadhatósága megfelelt az ATS/ERS standardnak. A betegek egy toldalékon keresztül a teszt előtt 20 perccel az első vizsgálatban 400 μ g salbutamol, a második vizsgálatban 400 μ g albuterolt lélegeztek be.

Elektromos fékezésű kerékpárgométeren (Ergoline-900, Marquette) folyamatosan növekvő teljesítményű terhelést végeztünk. 3 perces nyugalmi fázist követően egy 3 perces egyenletes intenzitású fázis következett 20W-n, majd a teljesítménynövekedés mértéke a következőképpen lett beállítva: $FEV_1 < 1.0$ liter – 5W/perc, $FEV_1 > 1.0$ liter – 10W/perc a COPD-s betegeknél, és 15W/perc az egészséges kontrolloknál. A páciensek a pedálfrekvenciát folyamatosan 60/perc körül tartották. A légzési térfogatot ($\dot{V}_E$) és gázcserét ((oxigénfelvétel ($\dot{V}O_2$) és szén-dioxid leadás ($\dot{V}CO_2$)) légzésről-légzésre tömegáramlás mérővel és terhelési metabolikus rendszerrel határoztuk meg ($V_{\max}$ 29c, SensorMedics). Minden teszt előtt bekalibráltuk a rendszert. A laktát küszöböt (LAT) "V-slope" módszerrel identifikáltuk. A szívfrekvenciát, 12 elvezetési EKG-t (Cardiosoft, SensorMedics) és az oxigén szaturációt (SatTrak, SensorMedics) monitoroztuk. Vérgázvizsgálatot a rehabilitációs

tréningek során a hiperémizált fülcimpából nyugalomban és csúcsterhelésnél levett arteriolizált kapilláris vérből végeztünk (AVL Omni7, Ramsey, Minnesota). A maximális percventillációt a $FEV_{1 \times 40}$ képlettel becsültük meg. A nehézlégzés és lábfáradás fokát a csúcsteljesítménynél megkérdezett módosított Borg skálával határoztuk meg. A fiziológiás adaptáció mértékének megítélésére a tréning előtt és után végzett növekvő intenzitású terhelés identikus teljesítményéhez (Watt) tartozó (ún. „isotime”) értékeket hasonlítottuk össze.

Fizikai aktivitás

A fizikai aktivitást az intézetünkben előzetesen kidolgozott kérdőív alapján becsültük meg, amely a mindennapi élet (sétálás, lépcsőzés, öltözködés, tisztálkodás, bevásárlás, házimunka, munkavégzés és hobbi) nehézségeit vizsgálja. A napi aktivitást 4 fokozatú skálán értékeltük (0-nem korlátozza, 1-kis mértékben korlátozza, 2-jelentős mértékben korlátozza, 3-nem képes végezni). A 8 változót a tréning előtt és után egy 0-24 skálán értékeltük.

Adatok gyűjtése az áramlás-térfogat görbe analízise során

A terhelési rendszerből származó analóg áramlási szignál 16-bites A/D converterrel (WinDaq Acquisition Version 2.68, Dataq Instruments, Akron, Ohio, USA) 100 Hz-n lett digitalizálva, amelyet komputeren rögzítettünk további analízisre. Az áramlási szignál integrálásából térfogat lett kalkulálva, majd ezt követően kalibrálva. A rendszer kalibrálása lineárisnak bizonyult és jelentős különbséget nem mutatott, ezért egy arányszámot lehetett használni a komputerből kijövő térfogat kikalkulálásához.

Légzési-ciklus detektálása

A kilégzés végén az áramlás nulla körül fluktuált, ezért a légzés kezdetének illetve végének megállapítására kis negatív áramlást tartalmazó tartománnyal (-0.15 L/s) egy küszöböt hoztunk létre. A kilégzés kezdetét a küszöbérték elérésével és az ezt követő 140ms pozitív áramlással definiáltuk. A belégzés kezdetét hasonlóan, a negatív küszöbérték elérésével és ezt követően 140ms negatív áramlás észleléseként határoztuk meg.

Légzési térfogat kalkulálása a spontán légzés során

A légzési térfogat meghatározása a Riemann Sums metódussal minden kilégzés kezdetéhez igazítva a térfogat integrálásával történt. A be- és kilégzési integrált térfogatok amennyiben szükséges volt egy szorzóval lettek kompenzálva.

Téglalap területszámítási módszer (RAR)

Sigma Plot 10.0 szoftvert (SPSS Science, Chicago, IL) segítségével a spontán kilégzési áramlás-térfogat görbékről légzésről-légzésre fázisra geometriai analízist végeztünk. A geometriai analízis a kilégzési SEFV alakváltozásának elemzésében a légzés közben két kritikus pontot vett figyelembe: **(A)** a spontán kilégzés során elért maximális áramlást ($\dot{V}_{max}$) és **(B)** az átcsapási pontot, amikor a kilégzési áramlás hirtelen belégzésbe vált át ($\dot{V}_{EE}$, 'end-expiratory flow'). $\dot{V}_{EE}$ a kilégzés legutóbbi 0,25 sec-ben a 20 ms meghatározott szegmentekben bekövetkező legnagyobb változást jelöli. Ezt a két pontot használtuk egy téglalap meghatározásához, melyből légzésről-légzésre fázisra a konkavitást jelző téglalap alatti területet (RAR) a következő módon kalkuláltuk ki:

$$RAR = \frac{\int_{V_{@ \dot{V}_{max}}}^{V_{@ \dot{V}_{EE}}} \dot{V} dV - (\dot{V}_{EE} * V_T)}{V_T(\dot{V}_{max} - \dot{V}_{EE})},$$

ahol a $V_{@ \dot{V}_{max}}$ és $V_{@ \dot{V}_{EE}}$ a $\dot{V}_{max}$ és $\dot{V}_{EE}$ -hoz tartozó térfogatok és V_T a légzési térfogat. RAR 0.5 alatti értéke konkavitást, míg 0.5 feletti értéke konvexitást jelez. Ez a meghatározás lehetőséget ad az áramlás-hurok görbék összehasonlítására.

A használt algoritmusok SigmaPlot transform funkciókkal (SPSS Science, Chicago, IL, USA) lettek kifejlesztve a légzés detektálására és légzésről-légzésre a következő változók geometriai analíziséhez (RAR, $\dot{V}_{max}$, $\dot{V}_{EE}$ és a $\dot{V}_{max}$ relatív pozíciója a légzés

során). Ezeket a változókat 30 másodperces súlyozott átlagként határoztuk meg.

Statisztikai analízis

A tréning előtti és utáni illetve a csoportok közötti változók között ismételt, két-mintás varianciaanalízist (ANOVA) (Sigmatat 3.1) végeztünk. A szignifikancia szintet $p < 0.05$ értékben határoztuk meg. A paramétereket átlag $\pm$ SD-ként számoltuk. A normál eloszlást Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk és szignifikanciaként $p < 0.05$ értéket fogadtunk el. A tréningvizsgálathoz a vizsgált páciensek számát a folyamatosan növekvő terhelés során mért maximális oxigénfelvétel különbségéből, mint elsődleges vizsgálendő paraméterből becsültük meg. Az esetszám kalkulációban a maximális oxigénfelvételnél a klinikailag fontos minimális különbségnek 0.1 liter/percet illetve 3 csoportot figyelembe véve, a teszt erősségének 0.8 és $\alpha = 0.05$ választva az értéket ANOVA-val kalkuláltuk ki. Az analízis eredménye csoportonként 20 páciens javasolt.

EREDMÉNYEK

Az első vizsgálat eredményei

A felügyelt csoportokban 39-ből 31 beteg heti 3 alkalommal tréningezett (összesen 24 alkalom). A felügyelt, folyamatos tréning során 22-ből 5 beteg kevesebbet tréningezett, átlagosan 20 alkalommal. Az intervallum csoportban 17-ből 3 beteg végezte kevesebbszer tréningjét, átlagosan 20 alkalommal. A felügyelt folyamatos tréning során a teljesítmény 74 ± 28 W (csúcsteljesítmény 80%-a) volt. Az intervallum tréning során a teljesítmény változott 79 ± 25 W (csúcsteljesítmény 90%-a) és 44 ± 14 W (csúcsteljesítmény 50%-a) között. Az átlagos teljesítmény az egész programra számolva a csúcsteljesítmény 80%-a volt az FF, míg 77%-a az FI csoportban. Az aktuális átlagos munka 199.8 ± 74.8 kJ és 161.6 ± 50.6 kJ volt az FF és FI csoportokban. A kiadott aktivitás kérdőív alapján az otthoni csoportban a tréning átlagos napi időtartama 30 ± 6 perc és átlagos heti periodicitása 3.5 ± 0.2 volt. Minden beteg komolyabb mellékhatás nélkül befejezte a rehabilitációs programot.

A demográfiai jellemzőkben nem volt jelentős különbség a három csoport között. A betegek légzésfunkciója kiinduláskor átlagosan közepes fokú obstrukciót és hiperinflációt jelzett, a csoportok között nem volt szignifikáns különbség. Jelentős különbség nem alakult ki a rehabilitációt követően sem.

A tréning előtt elért csúcsteljesítmény a populáció átlagához viszonyítva 67%, 67%, 68% volt az FF, FI és O csoportokban. A légzési limitáció hasonlóságát mutatva a csúcsteljesítménynél mért $\dot{V}_E$ és $\dot{V}_E/MVV$ nem különbözött jelentősen a tréning előtt a csoportok között. Mindezt támogatva a csúcsteljesítménynél mért nehézlégzés Borg skálája szintén nem bizonyult szignifikánsan különbözőnek. A felügyelt csoportokban (FF és FI) a tréning hatására a csúcsteljesítmény jelentősen javult (12 ± 9 és $14 \pm 12W$ az FF és FI csoportokban, $p < 0.05$), míg az otthoni csoportban ez nem következett be ($3 \pm 12W$, NS) és dinamikája a felügyelt csoportokhoz képest is szignifikánsan különbözött. A csúcsteljesítménynél mért $\dot{V}O_2$ illetve a laktát küszöb az FF és FI csoportban egyaránt, hasonló mértékben szignifikánsan javult. Ezen változókban az otthoni csoportban kisebb mértékű, nem szignifikáns javulás következett be. A tréninget követő csúcsteljesítménynél mért $\dot{V}_E$, szívfrekvencia, vérgáz, oxigén szaturáció (SpO_2), valamint a Borggal mért légszomj és lábfáradás index nem változott jelentősen a csoportokban, jelezve hogy a terhelések végére hasonló élettani limitációt értek el.

A felügyelt folyamatos tréningcsoportban a tréning hatására a CO_2 -re azonos teljesítményszint mellett számított („isotime”) légzési ekvivalens ($\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$) és a légzésszám (f) jelentősen javult, míg az „isotime” $\dot{V}_E$ és a szívfrekvencia (HR) javulása nem bizonyult szignifikánsnak. Ezzel szemben az FI és O csoportokban nem észleltünk jelentős „isotime” változásokat. A felügyelt folyamatos tréning során az „isotime” $\dot{V}_E$ és $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ a másik két csoporthoz viszonyítva szignifikánsan javult illetve a légzésszám javulás az otthoni csoportban a másik két csoportnál kisebb dinamikát ért el.

Az aktivitás kérdőív kiinduláskor minden csoportban csökkent fizikai aktivitást jelzett (átlagos pontszám: 11). A tréninget követően minden csoportban szignifikáns fizikai aktivitás javulást

észleltünk (FF: 11.5 ± 0.7 vs. 9.0 ± 2.8 , FI: 10.4 ± 2.4 vs. 7.2 ± 2.1 , O: 11.6 ± 2.3 vs. 7.0 ± 1.9 ; az FF, FI és O csoportokban; minden csoportban $p < 0.01$ tréning után vs. előtt), de a javulások mértéke a csoportok között nem bizonyult szignifikánsnak.

A második vizsgálat eredményei

A nyugalmi légzésfunkciós paraméterek alapján enyhétől-súlyos obstrukciójú volt a COPD-s csoport. A COPD-sek és egészségesek korában, magasságában és testsúlyában nem volt jelentős különbség.

A COPD-s betegeknek az egészségesekkel szemben súlyos mértékben csökkent volt a teljesítőképességük és légzési limitációjuk lépett fel ($\dot{V}_{E_{peak}}/MVV$; $95 \pm 21\%$ vs. $54 \pm 8\%$ COPD betegekben vs. egészségesekben; $P < 0.05$).

Légzési ciklus detektálásának validálása

A módszer validitásaként a légzési ciklusok egyenként át lettek nézve, és ha szükséges volt manuálisan korrigáltuk őket. Megszámoltuk a fals pozitívan és fals negatívan meghatározott ciklusokat, majd kikalkuláltuk a szenzitivitást. A vizsgálat 29 résztvevője között a be- és kilégzési fals pozitivitás detektálási rátája $1.2 \pm 1.1\%$ és $1.9 \pm 1.3\%$ volt. A fals negatív belégzési- $4.2 \pm 4.4\%$, míg kilégzési ráta $5.0 \pm 4.5\%$ volt.

A spontán áramlás-térfogat görbe terhelés alatti progresszív változása

A COPD-s betegek RAR értéke átlagosan nyugalomban valamivel 0.5 felett volt, azonban ezt követően a terhelés során folyamatosan csökkent (a csúcsteljesítménynél elért átlagos érték 0.46 ± 0.06 volt). A COPD-s betegek átlagosan a légzési rezervjük 90%-át kihasználták a csúcsteljesítménynél (légzési limitáltakká váltak). Egészséges kontrollok analízise során az RAR értéke átlagosan 6 perccel a teszt vége előtt a nyugalmi érték alá esett, de az egész terhelés során egyértelműen 0.5 felett maradván (konvexitást mutatva) ezt követően a terhelési maximumig folyamatosan növekedett.

Mind az egészséges kontroll, mind a COPD-s beteg növelte a légzési alatti $\dot{V}_{max}$ -t és $\dot{V}_{EE}$ -t a terhelés során, azonban az egészséges ember a légzési térfogat közepén érte el a $\dot{V}_{max}$ -t, míg COPD esetén a $\dot{V}_{max}$ elérése már a kilégzés elején megtörtént, és így is maradt a terhelés során.

Egy reprezentatív COPD-s betegnél az RAR értéke nyugalomban, és a folyamatosan emelkedő intenzitású terhelés 5. percéig 0.5 felett volt (konvexitás jelezve), ezt követően az RAR 0.5 alá esve jelezte a konkavitás kialakulását. Az RAR értéke végül ezen COPD-s betegben elérte a 0.37 nadír értékét. A $\dot{V}_{max}$ értéke elérte a 1.5 L/sec-t és $\dot{V}_{EE}$ éppen a kiindulási érték felett volt abban az időpontban, amikor a súlyozott RAR értéke 0.5 alá esett.

Meghatároztuk azon COPD-s betegeket, akiknél az RAR értéke a terhelés csúcsa előtti 30 másodpercben 0.5 alá esett. A COPD-s betegek közül tizenhétből tizennégynél az átlagos RAR a csúcsteljesítménynél 0.5 alá került, bár a tizennégyből kettő betegnél az RAR minimális értéke csak éppen 0.5 alatt volt (körülbelül 0.49). Faktorokat kerestünk, amik miatt ennél az öt betegnél nem fejlődött ki az áramlás-térfogat görbe kilégzési szárán súlyosabb konkavitás. Megnéztük a betegség súlyosságát (FEV_1 : 33, 34, 45, 52 és 56 ref%); a nyugalmi légzésfunkció nem tűnt a terhelés alatti SEFV konkavitását elsődlegesen meghatározó tényezőnek. Az öt betegből kettőnek légzési limitációja volt (max. $V_E/MVV\%$ =103 és 109) és három esetén maradt légzési rezerv a terhelés végére (átlagos $V_E/MVV\%$ =70±8). Összehasonlítva a másik 12 COPD-s beteggel, akiknél egyértelmű konkavitás alakult ki a terhelés során ezen öt betegnek a terhelés végére kisebb légszomja (Borg dyspnoe skála: 4.8±1.5 vs. 5.5±1.9) és lábfáradása (Borg lábfáradás skála: 4.8±2.0 vs. 5.8±1.6) alakult ki, de ezek a különbségek nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak.

MEGÁLLAPÍTÁSOK

Három rehabilitációs tréningforma (felügyelt folyamatos és intervallum valamint otthoni tréning) csúcsteljesítmény növelő hatását és az általuk kiváltott élettani választ vizsgáltuk COPD-s betegeknél, mely mintát adhat azon hazai pulmonológiai rehabilitációs szakemberek számára, akik az intézeti rehabilitációt követő hatásos ambuláns formát keresik.

- A betegek életminőségét meghatározó javuló teljesítőképesség maximuma a felügyelt csoportokban jelentősen, hasonló mértékben javult. A felügyelet nélküli csoport kisebb teljesítőképesség növekedést ért el.
- A felügyelt csoportokban (a kedvező tréningeffektust jelezve) közel azonos mértékben, szignifikánsan javult a $\dot{V}O_{2peak}$ -t és LAT-t is. Az otthoni csoport kisebb mértékű, nem jelentős javulást ért el ezekben a változókban.
- A variancia analízis a csúcsteljesítményben a felügyelt és otthoni csoportok között jelentős különbséget mutatott, azonban a $\dot{V}O_{2peak}$ és LAT értékében a különbség nem bizonyult szignifikánsnak.
- Az aktivitás skála alapján közel hasonló életminőség javulásról számoltak be a COPD-s betegek a három vizsgált tréningforma hatására.

Az általunk kifejlesztett új, non-invazív, légút elzárását nem igénylő komputerizált algoritmus alkalmas a COPD-s betegek terhelés közbeni áramlás limitációjának detektálására és progressziójának a nyomonkövetésére.

- Tudomásunk szerint ez az első módszer, ami lehetővé teszi az SEFV-ben az EFL-nek légzésről-légzésre történő detektálását.

- Az NEP-vel és a forszírozott oszcillációs technikával szemben az általunk kifejlesztett módszer az áramlást érzékelő szenzorhoz kapcsolódóan nem igényel bonyolult eszközös kiegészítést az áramlás limitáció megítéléséhez.
- Az analízishez használt algoritmus egy szoftver segítségével a cardio-pulmonális terhelési rendszerhez csatlakoztatható.
- A módszer nem igényel előre meghatározott, speciális légzési manővereket, és az áramlás limitáció terhelés alatti kialakulásának egy légzésről-légzésre rögzített teljesen kvantitatív, objektív, dinamikus mérésére ad lehetőséget.
- Az új módszerrel detektálható az áramlási limitációval összefüggő és progrediáló dinamikus légúti kompresszió jelenléte, illetve ennek a terhelési intoleranciával való összefüggése.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek Prof. Dr. Somfay Attilának, aki elindított a terheléses élettani kutatás területén és koordinálta, támogatta, segítette munkámat. Köszönetet szeretnék mondani Prof. Dr. Richard Casaburinak és Dr. Pórszász Jánosnak, akik meghívtak a los angelesi Harbor-UCLA, LABiomed Rehabilitation Clinical Trials Centerben működő terhelés élettani, rehabilitációs laboratóriumukba és lehetőséget biztosítottak számomra a nemzetközi kutatómunkába való bekapcsolódásba, illetve eredményes szakmai megbeszéléseket folytathattunk. Szeretném megköszönni a Magyar Pulmonológiai Alapítvány Elnökének és Kuratóriumának az anyagi és erkölcsi támogatását. Köszönetet szeretnék mondani Dr. Boda Krisztinának a statisztikai analízisben nyújtott segítségével. Köszönet illeti családomat, szüleimet, akik mind anyagi, mind erkölcsi támogatást adtak a kitűzött cél eléréséhez. Végül, de nem utolsósorban meg szeretném köszönni a Szegedi Tudományegyetem Tüdőgyógyászati Tanszék és a los angelesi Harbor-UCLA, LABiomed Clinical Centerben dolgozó munkatársaimnak, kutatótársaimnak a támogatását.

A disszetáció alaját képező közlemények:

- I. **Varga J**, Boda K, Somfay A: Kontrollált és otthoni (nem kontrollált) dinamikus tréning COPD-s betegek rehabilitációjában. Orv. Hetil. 2005; 146:2249-2255.
- II. **Varga J**, Porszasz J, Boda K, Casaburi R, Somfay A: Supervised high intensity continuous and interval training vs. self-paced training in COPD. Respir. Med. 2007; 101(11):2297-304.. **IF: 2.235**
- III. **Varga J**, Porszasz J, Boda K, Casaburi R, Somfay A: Felügyelt magas intenzitású folyamatos és intervallum, valamint otthoni tréning hatásának vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegek rehabilitációjában. Med. Thor. 2008; 61(1): 135-143.
- IV. Ma S, Hecht A, **Varga J**, Rambod M, Morford S, Goto S, Casaburi R, Porszasz J: Breath-by-breath assessment of progressive airflow limitation during exercise in COPD: a new method . Respir. Med. 2010; 104:389-396., **IF: 2.338**

A disszertáció témájához kapcsolódó absztraktok:

- I. **Varga J**: Kontrollált és otthoni (nem kontrollált) dinamikus tréning COPD-s betegek rehabilitációjában. Fiatalok Tudományos Fóruma, XII. Cserháti István Emlékülés, Szeged, 2003. 39. p.
- II. **Varga J**, Somfay A: Kontrollált és otthoni (nem kontrollált) dinamikus tréning COPD-s betegek rehabilitációjában. A Magyar Tüdőgyógyász Társaság 53. Nagygyűlése, Debrecen, 2004. 20.p.

- III. Barnai M, Domján A, **Varga J**, Somfay A. Az állóképesség fejleszthetősége idős korban. Magyar Gerontológiai Társaság Kongresszusa, Szeged, 2004. március 26-27.
- IV. **Varga J**, Boda K, Somfay A: Folyamatos (kontrollált vs. nem kontrollált) és intervallum dinamikus tréning COPD-s betegek rehabilitációjában. A Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzőszathatológiai szekciójának tudományos ülése, Balatonfüred, 2005.10. p.
- V. Barnai M, Domján A, **Varga J**, Somfay A, Jeney K, Sárka N, Verebély B, Horváth Gy: Az akaratlagos apnoe idő és a nyolcvan évesek állóképességének vizsgálata. Magyar Élettani Társaság LXIX. Vándorgyűlése, Budapest, 2005. június 2-4.
- VI. **Varga J**, Boda K, Somfay A: Comparison of controlled and uncontrolled lower extremity training in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Society Annual Meeting, Copenhagen, 2005; Eur Respir J 2005; 26: Suppl. 49, 70s
- VII. **Varga J**, Porszasz J, Boda K, Casaburi R, Somfay A: Effectiveness of supervised high intensity continuous and interval training compared with self-controlled exercise training in COPD. American Thoracic Society Annual Meeting, San Diego, May 20-24, 2006, 3: A 813.

- VIII. **Varga J**, Shuyi M, Hecht A, Hsia D, Casaburi R, Porszasz J: Detection of Dynamic Airway Compression during Exercise in COPD by Breath by Breath Analysis of Spontaneous Flow-Volume Loops. European Respiratory Society Annual Meeting, Sep 2-6, 2006, Eur Respir J 2006; Suppl. 204s:P1224
- IX. Barnai M, Domján A, **Varga J**, Somfay A, Nagy E, Horváth Gy: Exercise capacity of the 80 age-old people. microCAD. 2006 International Scientific Conference, Miskolc, 2006. marcius 16-17.
- X. **Varga J**, Ma S, Hecht A, Hsia D, Somfay A, Casaburi R, Porszasz J: Dinamikus légúti kompresszió és dinamikus hyperinfláció vizsgálata COPD-ben és egészségesekben. A Magyar Tüdőgyógyász Társaság 55. Nagygyűlése, Balatonfüred, 2008, P 185.