

Légzésrehabilitáció 2020

ÚJ MÓDSZEREK ÉS EREDMÉNYEK

Dr. med. habil. Varga János Tamás

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

Az Európai Légzési Társaság (European Respiratory Society, ERS) 2019. szeptember 28. és október 2. között Madridban rendezett kongresszusán különösen nagy hangsúlyt kapott az ambuláns tüdőgyógyászati rehabilitáció megteremtése a tagországok körében. Elsősorban a költséghatékonyság, a betegségre fordított költségek és a támogatás kiáramlás csökkentése okán.

A GOLD ajánlás szerint a rehabilitációval szembeni elvárás a váladék eltávolítása (a nyákoldás, a nyákürítés és a mukociliáris klírenszt javítása), a fizikai tréning és a légzőizmok erősítése, valamint az oxigenizáció javítása. Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) esetén kulcsfontosságú a váladék eltávolítása, aminek előfeltétele, hogy az kellően oldott legyen, és ehhez a beteg részéről megfelelő mennyiségű folyadékbevitel szükséges. A váladék eltávolítására több módszer alkalmazható, ilyen a pozicionálás, az autogén drenázs, az aktív légzéciklus technika (Active Cycle of Breathing Technique, ACBT), az aeroszol terápia és a rendszeres expectorációs eszköz használat. Leggyakrabban először fiziológiás sóoldatot porlasztunk inhalátorral, majd ezt követően kerül sor az expectorációs eszköz használatára. A jogszabály megengedi, hogy a kórházi bentfekvés ideje alatt receptre felírjuk a gyógyászati segédeszközöket. A fizikai tréning lehet terheléses tréning (az alsó és a felső végtag terhelésével), erőfejlesztő tréning (az izomzat statikus, mozdulatismétléssel történő fejlesztésével), valamint légzőizom-tréning (a rekeszizom és a bordaközi izmok erősítésével).

Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet légzésrehabilitációs munkacsoportja az ERS 2019. évi kongresszusán hat poszterrel vett részt az alábbi témakörökből:

- pre- és poszt-tüdőtranszplantációs rehabilitáció
- BIPAP lélegeztetés és tréning
- légzőizom-erősítés COPD-ben a légzésrehabilitációs program részeként
- a mellkasi hiperinfláció keringésélettani következményei COPD-ben
- a mikrobiom és a tüdőrák, illetve a COPD kapcsolata, összefüggés a CAT pontszámmal
- biomarkerek vizsgálata a COPD akut exacerbációjára

Pre- and post-lung transplant pulmonary rehabilitation between 2012 and 2019 in Hungary

Varga J¹, Kelemen K¹, Bohacs A², Czebe K³, Madurka I⁴, Renyi-Vamos F⁵, Lang Gy⁶ (¹National Koranyi Institute of Pulmonology, Department of Pulmonary Rehabilitation; ²Semmelweis University, Department of Pulmonology and ⁶Department of Chest Surgery, Budapest; ³Deak Jenő Chest Hospital, Tapolca, Hungary; ⁵National Institute for Oncology, Department of Intensive Care Unit, Budapest)

70 beteg (46 COPD FEV₁: 21±5 ref%, 19 IPF TLC: 42±13 ref%, 4 bronchiectasis FEV₁: 28±4 ref%, 1 alveolitis fibrotisans TLC: 31 ref%) vett részt a pre- és 15 beteg (elsődleges diagnózis: 10 COPD, 5 IPF) a poszt-tüdőtranszplantációs rehabilitációs programban. A program a következő elemekből állt: mellkasfal stretching, kontrollált légzési technikák, egyénre szabott edzésprog-

ram napi 2-3 alkalommal végzett 20-30 perces kerékpár és futószőnyeg tréninggel 4 hétig. Mértük a légzésfunkciót, a mellkaskitérést (CE), a légzésvisszatartási időt és a kézi szorítóerőt, 6 perces járásteszt (6MWD) történt, és meghatároztuk a COPD Assessment Test (CAT), valamint a módosított Medical Research Council Dyspnea skála (mMRC) értéket.

A tüdőtranszplantáció előtti pulmonális rehabilitáció jelentős ($p < 0,05$) javulást eredményezett a mellkaskitérésben ($3,02 \pm 1,73$ vs. $4,45 \pm 1,06$ cm), a CAT értékben (23 ± 6 vs. 15 ± 6), a légzésvisszatartási időben (17 ± 7 vs. 31 ± 16 sec) és a 6 perces járástávolságban (226 ± 85 vs. 335 ± 99 m). A FEV_1 , a FVC, az mMRC és a kézi szorítóerő nem változott jelentősen. A tüdőtranszplantáció utáni rehabilitáció szignifikáns ($p < 0,05$) javulást eredményezett a mellkaskitérésben ($3,57 \pm 2,46$ vs. $5,53 \pm 2,12$ cm), a CAT értékben (18 ± 6 vs. 7 ± 3), a légzésvisszatartási időben (23 ± 6 vs. 44 ± 15 sec), a FEV_1 értékben (52 ± 26 vs. $74 \pm 25\%$ pred) és az FVC értékben (54 ± 23 vs. $74 \pm 23\%$ pred). A 6 perces járástávolság, az mMRC és a kézi szorítóerő nem változott jelentősen.

Eredményeink aláhúzzák a perioperatív rehabilitáció fontosságát a tüdőtranszplantáció komplex menedzselésében Magyarországon.

The effectiveness of interval training with BIPAP ventilation in patients with severe COPD

Kerti M, Bayer B, Varga J (National Koranyi Institute of Pulmonology, Department of Pulmonary Rehabilitation, Budapest, Hungary)

18 COPD-s beteg (férfi/nő: 10/8, életkor: 65 ± 5 év, FEV_1 : 34 ± 12 ref%, BMI: 22 ± 5 kg/m²) vett részt a vizsgálatban. A betegek háromhetes bentfekvéses rehabilitációs programban vettek részt, amely légzőizom-tréninget, kontrollált légzési technikák megtanulását, mellkasmobilizációt és egyénre szabott intervallum tréninget foglalt magában (az intenzitás 50–70% között változott) BIPAP lélegeztetéssel (IPAP: 12 H₂Ocm, EPAP: 8 H₂Ocm).

A funkcionális nyomonkövetés részeként a rehabilitációs program előtt és után légzésfunkciós (FEV_1 , FVC, IVC, MIP) és spiroergometriás vizsgálat történt, megmértük a mellkaskitérést és a perifériás izomerőt, illetve meghatároztuk az életminőséget (mMRC, CAT).

A terhelés melletti BIPAP lélegeztetés jelentős ($p < 0,05$) javulást eredményezett az FVC (65 ± 12 vs. 75 ± 10 ref%), az IVC (68 ± 10 vs. 75 ± 7 ref%), a mellkaskitérés ($3,24 \pm 1,72$ vs. $5,51 \pm 1,78$ cm), a 6 perces járástávolság (234 ± 52 vs. 289 ± 59 m), továbbá a WR (26 ± 8 vs. 36 ± 5 Watt) és a VO_2 ($8,9 \pm 0,8$ vs. $10,4 \pm 0,7$ mL/kg/min) értékekben. A nehézlégzés jelentősen csökkent, az életminőség jelentősen javult ($p < 0,05$): mMRC ($2,98 \pm 0,78$ vs. $2,04 \pm 0,77$), CAT (28 ± 7 vs. 15 ± 6).

Improvement of inspiratory muscle strength as an effect of complex pulmonary rehabilitation in patients with COPD

Bayer B, Kerti M, Kelemen K, Varga J (National Koranyi Institute of Pulmonology, Department of Pulmonary Rehabilitation, Budapest, Hungary)

197 COPD-s beteg (életkor: $64,2 \pm 8,5$ év; BMI: $27,5 \pm 6,5$ kg/m²; FEV_1 : $49,7 \pm 23,4$ ref%) vett részt a vizsgálatban. A komplex légzésrehabilitációs program magában foglalta a kontrollált légzési technikákat, a mellkasmobilizációt, a belégzőizmok erősítését POWERbreathe® segédesszékkel, valamint egyénre szabott tréninget kerékpár és futószőnyeg kondicionálás formájában napi 2-3 alkalommal 15-20 percen át 3 héten keresztül. A program elején és végén megmértük a légzésfunkciót, a 6 perces járástávolságot (6MWD), a mellkaskitérést (CE), a kézi szorítóerőt (GS), a légzésvisszatartási időt (BHT) és a maximális belégzési nyomást (MIP). Az életminőséget CAT és mMRC teszttel, a betegség súlyosságát a BODE-indexszel (FEV_1 , 6MWD, BMI, mMRC) és az alternatív skálával (FEV_1 , 6MWD, BMI, CAT) határoztuk meg.

Jelentősen ($p < 0,05$) javult a mellkasi hiperinfláció (FVC, IVC), valamint a 6MWD, a GS és a MIP ($57,57 \pm 5,12$ vs. $62,23 \pm 5,36$ H₂Ocm). A CAT és a mMRC pontszámok is lényegesen ($p < 0,05$) jobbak lettek, hasonlóan a BODE-index ($3,41 \pm 1,99$ vs. $2,61 \pm 1,75$) és az alternatív skála ($3,6 \pm 2,01$ vs. $2,76 \pm 1,74$) értékekhez.

Relationship between changes in dynamic hyperinflation and cardiovascular parameters during exercise in patients with COPD

Lukacsovits J¹, Mathe Cs¹, Losonczy Gy¹, Varga J². (¹Semmelweis University, Department of Pulmonology, ²National Koranyi Institute of Pulmonology, Budapest, Hungary)

A dinamikus hiperinfláció (DH) gyakori oka a COPD-s betegek korlátozott fizikai terhelhetőségének. Az áramlási korlátozottság és a légzésszám emelkedése növelheti a DH-t, ami mellkasi nyomásemelkedéshez vezethet. Korábbi vizsgálatok alapján a mellkasi nyomás emelkedése rontja a vénás visszaáramlást, ez-

által csökken a verőtér fogat (stroke volume, SV) és a perctér fogat (cardiac output, CO). Nem egyértelmű, hogy a terheléssel összefüggő DH lényeges hatással van-e az SV és a CO értékre COPD esetén.

Ennek tisztázására vizsgálatot végeztünk 33 COPD-s betegnél (20 férfi, 13 nő; átlagéletkor: $65,36 \pm 1,19$ év; FEV_1 : $40,82 \pm 2,23\%$, BMI: $27,12 \pm 1,17$ kg/m²). A kardiopulmonális terheléses vizsgálat alatt nem-invazív eszközzel (Finometer-pro, Finapres Medical Systems, Netherland) két percenként mértük a kardiovaszkuláris paramétereket, és megbecsültük a DH belégzési kapacitással (IC) összefüggő változását a spontán légzés során. 21 betegnél észleltünk dinamikus hiperinflációt (DH csoport), 12-nél nem (nem-DH csoport). A vizsgálati eredményeket a spontán légzés alatt mért értékek %-ában adtuk meg. A maximális terhelés alatt mért relatív belégzési kapacitás lényegesen ($p < 0,001$) kisebb volt a DH-csoportban, mint a nem-DH csoportban (DH $75,93 \pm 2,59\%$ vs. nem-DH $128,80 \pm 6,38\%$). A maximális terhelés alatt mért verőtér fogat és a perctér fogat %-os értékek szignifikánsan magasabbak voltak a nem-DH csoportban, mint a DH-csoportban (SV% max load: nem-DH $129,10 \pm 10,29\%$ vs. DH $95,13 \pm 4,59\%$, $p < 0,01$; CO% max load: nem-DH $165,70 \pm 12,81\%$ vs. DH $119,60 \pm 4,69\%$, $P < 0,001$).

Megállapítható, hogy a dinamikus hiperinfláció nemcsak a légzésmechanikát rontja, hanem a kardiovaszkuláris paramétereket is.

Associations of gut microbiota and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) score in chemotherapy treated lung cancer patients with COPD

Lohinai Z¹, Heshiki Y², Loos D², Nagy D³, Dulka E³, Kugler Cs¹, Varga J¹, Sommer MO⁴, Panagiotou M², Weiss GJ⁵ (¹National Koranyi Institute of Pulmonology, Budapest, Hungary; ²Systems Biology and Bioinformatics, Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology, Hans Knöll Institute, Jena, Germany; ³County Hospital of Pulmonology, Torokbalint, Hungary; DTU Novo Nordisk Foundation Center for Biosustainability,

Lyngby, Denmark; ⁵Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School, Boston, United States of America)

A tüdőrák mellett gyakoribb a COPD, és számos adat utal a légúti mikrobiom és a tüdőbetegségek kapcsolatára. A légúti dysbiosis befolyásolja a COPD súlyosságát és az exacerbációk gyakoriságát. Hiányosak az ismereteink a COPD patogenezise tekintetében, és a fenotípusok kialakulásában jelentős variabilitást látunk. A gasztrointesztinális (GI) mikrobiom szerepe a COPD patogenezisében még nem kellően tisztázott. A jelenlegi adatok arra utalnak, hogy a bél-tüdő tengely regulálja a szisztémás immunfunkciót, és a GI mikrobiom összetétele korai életkorban hatással van a későbbi asztma rizikóra. Továbbá specifikus bélbaktériumok hatással lehetnek a tüdőrák terápiára adott válaszra. Ezek alapján célul tűztük ki a GI mikrobiom és COPD Assessment Test (CAT) skála közötti összefüggés vizsgálatát kemoterápiával kezelt COPD-s, tüdőrákos betegeknél.

98 tüdőrákos (48 adenocarcinoma, 24 laphámsejtes carcinoma, 15 kissejtes tüdőrák, 11 más szövettani típus, közülük 59 COPD-s, 39 nem COPD-s) betegtől székletmintát vettünk. A bél mikrobiom, a CAT pontszám, a FEV_1 és a kemoterápiára adott válasz kapcsolatát vizsgáltuk *shotgun metagenomic sequencing* technikával, a bél mikrobiom és a különböző változók kapcsolatát Spearman-féle rangkorrelációval elemeztük.

A *Lachnospiraceae* baktérium előfordulása pozitív, az *Acidaminococcus intestini* és az *Eubacterium dolichum* negatív korrelációt mutatott a CAT pontszámmal. A kemoterápiára nem reagáló csoport CAT pontszáma jelentősen ($p < 0,05$) magasabb volt (vs. terápiára reagálók, 23 vs. 13). Nem volt azonban összefüggés a csomagév dohányzás és a kemoterápiára adott válasz között. Trendszerűen hosszabb volt a túlélés nem COPD-s betegeknél (vs. COPD, átlagos túlélés 11,0 vs. 7,3 hónap).

Analysis of cytokine gene expression after treatment and pulmonary rehabilitation of acute exacerbation in COPD

Paska Cs, Barta I, Kelemen Zs, Kelemen K, Varga J, Antus B (National Koranyi Institute of Pulmonology, Budapest, Hungary)

Korábbi antitest vizsgálatokkal jelentős eltérés mutatkozott 12 citokin szintjében a stabil állapotú és az akut exacerbációban lévő COPD-s betegek között. Jelen vizsgálatban összehasonlítottuk ezeknek a citokineknek az mRNA expresszióját stabil COPD és akut exacerbáció esetén, valamint az exacerbációból való felépülés különböző stádiumaiban. Köpetmintákat vettünk 26 már nem dohányzó COPD-s betegtől stabil állapotban és 31 betegtől akut exacerbáció alkalmával a kórházba kerülés-kor és távozás-kor; 6 héttel a korai rehabilitációt követően, valamint 3 hónappal a hazabocsátás után.

A BMP4, BMP6, IL1 α , IL1R, IL6, IL8, M-CSF, MIG, Gro- α , CCL23, Rantes és osteoprotegerin mRNA szinteket real-time PCR módszerrel határoztuk meg, housekeeping géneként PPIA-t és GNB2L1-t használva. Relatív génextpressziót számítottunk páros fixált reallokációs randomizációs teszttel.

A stabil COPD-hez képest akut exacerbáció esetén szignifikánsan (2,7 \times) több volt a BMP4, míg a BMP6, az IL1 α és a MIG lényegesen (sorrendben 3,1 \times , 2,4 \times és 4,9 \times) kevesebb volt. A kórházi emissziókor 2,4 \times magasabb volt az M-CSF expressziója ($p < 0,05$), a tüdőgyógyászati rehabilitáció után az IL8, az M-CSF, a BMP6, és a MIG volt emelkedett (sorrendben 2,7 \times , 3,1 \times , 3,6 \times és 3,2 \times), 3 hónappal a hazaengedést követően pedig az M-CSF, a CCL23, a BMP6 és a MIG szintek voltak magasabbak (sorrendben 7,0 \times , 5,0 \times , 6,1 \times és 4,7 \times). Exacerbáció során a protein szintek változása párhuzamos volt a génextpresszió változásával, de eltérő időbeli megjelenéssel és amplitudóval. Több citokin szintje 5 hónap alatt sem stabilizálódott, ami az exacerbáció hosszú távú hatását jelzi COPD-s betegekben. ■

IRODALOM

1. Varga JT, et al. Pre- and post-lung transplant pulmonary rehabilitation between 2012 and 2019 in Hungary. *European Respiratory Journal* 2019; 54: PA517; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA517
2. Kerti M, et al. The effectiveness of interval training with BIPAP ventilation in patients with severe COPD. *European Respiratory Journal* 2019; 54: PA650; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA650
3. Bayer B, et al. Improvement of inspiratory muscle strength as an effect of complex pulmonary rehabilitation in patient with COPD. *European Respiratory Journal* 2019; 54: PA649; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA649
4. Lukacsovits J, et al. Relationship between changes in dynamic hyperinflation and cardiovascular parameters during exercise in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2019; 54: PA1633; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA1633
5. Lohinai Z, et al. Associations of gut microbiota and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test (CAT) score in chemotherapy treated lung cancer patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2019; 54: PA380; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA380
6. Páska Cs, et al. Analysis of cytokine gene expression after treatment and pulmonary rehabilitation of acute exacerbation in COPD. *European Respiratory Journal* 2019; 54: PA5235; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA5235

Semmelweis Egyetem „Az orvos-, egészségtudományi- és gyógyszerészképzés tudományos műhelyeinek fejlesztése” című, EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 azonosítószámú projekt-támogatás



PhD Summer School
August 26-27, 2020
Basic Medical Science Center
Semmelweis University
Budapest

Cardiopulmonary interactions, pulmonary rehabilitation and pulmonary circulation

SCIENTIFIC PROGRAMME

26/AUG/2020

9:00 Prof. Richard Casaburi: The importance of physical activity in pulmonary rehabilitation
10:00 Prof. Janos Porszasz: New methodological approaches and physiological insights in clinical exercise physiology
11:00 Dr. Frits Franssen: Cardiopulmonary exercise testing in the selection of different modes of training modalities

12:00-13:00 Lunch break

13:00 Prof. Attila Somfay: The favourable effect of oxygen in pulmonary rehabilitation in COPD
14:00 Prof. Martijn Spruit: The effect of exercise training and acute exacerbations in COPD
15:00 Prof. György Losonczy: Respiratory failure in cardiopulmonary diseases
16:00 Dr. Janos Varga: Perioperative rehabilitation in connection with thoracic surgery

27/AUG/2020

8:00 Prof. Bela Merkely: Mechanical circulation support: When need the right ventricle device?

9:00 Prof. Pierantonio Laveneziana: Intensity and quality of exertional dyspnoea in patients with stable pulmonary hypertension

10:00 Prof. Ferenc Petak: Cardiopulmonary interactions: relationship between pulmonary hemodynamics and lung mechanics

11:00 Prof. Andrea Olschewski: Pathophysiology of pulmonary hypertension – effect of COVID infection on pulmonary circulation

12:00 Dr. Kristóf Karlócai: Comparison of pulmonary hypertension due to arteriopathy with PH of left ventricular origin

13:00-14:00 Lunch break

14:00 Prof. Horst Olschewski: Pulmonary hypertension due to chronic lung disease

15:00 Dr. Gábor Kovács: Exercise pulmonary hypertension

16:00 Prof. Eduardo Bossone: Pulmonary hemodynamic response during exercise in heart failure

17:00 Dr. Ildikó Madurka: The importance of ECMO in cardiopulmonary diseases