

Az intrathoracalis légutak szerepe az Obstruktív alvási apnoe patomechanizmusában

Doktori értekezés

Kunos László

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Bikov András, Ph.D., klinikai szakorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Purebl György, Ph.D. egyetemi docens
Dr. Vizi Éva, Ph.D. osztályvezető főorvos

Szigorlati Bizottság elnöke: Dr. Arató András, MTA doktora, egyetemi tanár,

Szigorlati Bizottság tagjai: Dr. Tory Kálmán, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Szabó László, PhD., osztályvezető főorvos

Budapest

2018

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	5
1. Bevezetés.....	7
1.1 Az obstruktív alvás apnoe (OSA).....	7
1.1.1. Az OSA diagnosztikája	8
1.2. Az OSA klinikai következményei	9
1.2.1. Szív- és érrendszeri szövődmények.....	9
1.2.1.1. Szisztémás hipertonia	11
1.2.1.2. Pulmonalis hipertonia (PH)	11
1.2.1.3. Szívritmuszavarok, kardiovaszkuláris mortalitás	12
1.2.1.4. Szívelégtelenség	12
1.2.1.5. Ischaemiás szívbetegség (ISZB), Stroke	13
1.2.2. Metabolikus hatások.....	13
1.2.3 A gastroesophagealis reflux (GERD) és az OSA kapcsolata	14
1.2.4. Az OSA és a COPD, ill. alveolaris hypoventilatio kapcsolata.....	15
1.2.5. Neurokognitív következmények.....	15
1.3 Szisztémás gyulladás és oxidatív stressz obstruktív alvás apnoében	15
1.4 Légúti gyulladás obstruktív alvási apnoében.....	17
1.4.1 A légúti gyulladás vizsgálatának lehetőségei	17
1.4.1.1. Kilégzett monoxidok	18
1.4.1.2. Kilégzett levegő kondenzátum (EBC).....	18
1.4.1.3. Kilégzett illékony anyagok	20
1.4.2. Felső légúti gyulladás	21
1.4.3. Alsó légúti gyulladás	22
1.4.3.1. Kilégzett nitrogén-monoxid és szén-monoxid.....	23
1.4.3.2. Légúti citokinek.....	26

1.4.3.3. Az oxidatív stressz markerei	26
1.4.3.4. A nitrozatív stressz markerei	28
1.4.3.5. A légúti felületi folyadék vegyhatása	28
1.4.3.6. Lipid mediátorok	29
1.4.3.7. Egyéb markerek.....	29
1.4.3.8. Kilégzett illékony anyagok.....	29
1.4.3.9. Az obezitás hatása a légúti gyulladásra	32
1.4.3.10. CPAP terápia hatása a légúti gyulladás markereire.....	33
1.4 A tüdőtérfogatok szerepe OSA-ban.....	34
2. Célkitűzés	36
2.1 Az elektronikus orr alkalmazását befolyásoló metodikai tényezők kilégzett levegő vizsgálata során.....	36
2.2 A légúti gyulladás jellemzőinek vizsgálata obstruktív alvási apnoés betegekben ...	36
2.3 A légzésfunkciós paraméterek változása obstruktív alvási apnoés betegekben	37
3. Módszerek	39
3.1 Az elektronikus orr alkalmazását befolyásoló metodikai tényezők kilégzett levegő vizsgálata során.....	39
3.1.1. A vizsgálat felépítése, vizsgálati alanyok.....	39
3.1.2. Statisztikai elemzés	40
3.2 A légúti gyulladás jellemzőinek vizsgálata obstruktív alvási apnoés betegekben ...	42
3.2.3. A kilégzett levegő gyűjtése.....	43
3.2.4. Alvásvizsgálatok.....	44
3.2.5. Stasztikai analízis	44
3.3 A légzésfunkciós paraméterek változása obstruktív alvási apnoés betegekben	45
3.3.1. A vizsgálat felépítése, vizsgálati alanyok.....	45
3.3.2 Alvásvizsgálatok.....	46
3.3.3 Légzésfunkciós vizsgálatok.....	46
3.3.4. Statisztikai analízis	46

4. Eredmények	48
4.1 Az elektronikus orr alkalmazását befolyásoló metodikai tényezők kilégzett levegő vizsgálata során.....	48
4.1.1. A kilégzési áramlási sebesség, a levegő visszatartási idő és az anatómiai holtteréből származó levegő hatása a kilégzett levegő mintázatára.....	48
4.1.2. A mintagyűjtés körülményeinek hatása az elektronikus orr tüdőrák-detektálási képességére.....	50
4.1.3. A légzésfunkciós paraméterek, az életkor és a dohányzási előzmény hatása a kilégzett levegő mintázatára	51
4.2 A légúti gyulladás jellemzőinek vizsgálata obstruktív alvási apnoés betegeknél ...	52
4.2.1. A kilégzett levegő esti és reggeli mérési eredményeinek összevetése (I. fázis)...	52
4.2.2. Az esti mérés során gyűjtött kilégzett illékony anyagok mintázatainak összehasonlítása az OSA-s és nem-OSA-s SDB pácienseknél	54
4.2.3. Az SDB csoport tagjai és a kontroll résztvevők közötti eltérések (II. fázis).....	54
4.3. A légzésfunkciós paraméterek változása obstruktív alvási apnoés betegeknél.....	56
4.3.1. A résztvevők demográfiai jellemzői, az OSA-s és kontroll páciensek összehasonlítása.....	56
4.3.2. A légzésfunkciós értékek változása és az OSA súlyossága közötti összefüggés .	58
4.3.3. A légzésfunkciós értékek változása az éjszaka során.....	59
4.3.4. A vérnyomás- és pulzus-értékekben bekövetkezett alvás alatti változások	61
5. Megbeszélés	62
5.1 Az elektronikus orr alkalmazását befolyásoló metodikai tényezők kilégzett levegő vizsgálata során.....	62
5.2 A légúti gyulladás jellemzőinek vizsgálata obstruktív alvási apnoés betegeknél ...	66
5.3 A légzésfunkciós paraméterek változása obstruktív alvási apnoés betegeknél	69
6. Következtetések	73
6.1 Az elektronikus orr alkalmazását befolyásoló metodikai tényezők kilégzett levegő vizsgálata során.....	73
6.2 A légúti gyulladás jellemzőinek vizsgálata obstruktív alvási apnoés betegeknél ...	73

6.3 A légzésfunkciós paraméterek változása obstruktív alvási apnoés betegekben	73
7. Összefoglalás	74
7. Summary	75
8. Irodalomjegyzék	76
9. Saját publikációk jegyzéke	99
9.1. Disszertációhoz kapcsolódó publikációk.....	99
9.2. Disszertációtól független publikációk, könyvfejezetek és összefoglaló közlemények	99
10. Köszönetnyilvánítás.....	102

Rövidítések jegyzéke

AHI	apnoe - hipopnoe index
ALF	légúti felületi folyadék (airway lining fluid)
ANOVA	variancia-analízis
ARB	angiotenzin-receptor blokkoló
AV	atrioventricularis
BALF	bronchoalveolaris folyadék
BMI	testtömeg index (body mass index)
CG-MS	gázkromatográfia-tömegspektrometria
CIH	krónikus intermittáló hipoxia
CO	szén-monoxid
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség
CPAP	folyamatos pozitív légúti nyomást biztosító terápia (continuous positive airway pressure therapy)
CV	kardiovaszkuláris
EBC	kilégzett levegő kondenzátum (exhaled breath condensate)
EDS	parancsoló napközbeni aluszékonyság (excessive daytime sleepiness)
EEG	elektroencefalográfia
EKG	elektrokardiográfia
ELISA	enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálat (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EMG	elektromyográfia
EOG	elektrookulográfia
FENO	kilégzett nitrogén-monoxid frakció
FEF50	forszírozott kilégzés során a kilégzett volumen 50%-nál mért áramlási sebesség
FEV1	a kilégzés első másodpercében forszírozottan kilégzett levegővolumen
FIF50	forszírozott belégzés során a belégtett volumen 50%-nál mért áramlási sebesség
FVC	forszírozott vitálkapacitás
GERD	gastroesophagealis reflux
H2O2	hidrogén-peroxid
HgbA1c	hemoglobin A1c
Hgmm	higanymilliméter
ICAM	intercelluláris adhéziós molekula
IL	interleukin

iNOS	indukálható nitrogén-monoxid szintetáz
ISZB	ischaemiás szívbetegség
LTB4	leukotrién B4
LTOT	hosszútávú otthoni oxigén terápia
ml	milliliter
ml/sec	milliliter/másodperc
MMP	mátrix metalloproteináz
MS	tömegspektrometria
NF-kB	nukleáris faktor kappa B
nM	nanomol
NO	nitrogén-monoxid
NREM	gyors szemmozgással nem járó alvásfázis (non-rapid eye movement phase)
NT	N-terminális pro B-típusú nátriuretikus peptid
ODI	oxigén-desaturációs index
OGTT	orális glükóz tolerancia teszt
OSA	obstruktív alvási apnoe
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor 1
PC	főkomponens
PCA	főkomponens analízis
PF	pitvarfibrilláció
pg	pikogramm
PTR	proton-transzfer reakció detektálás
RDI	légzészavar-index (respiratory disturbance index)
REM	gyors szemmozgással járó alvásfázis (rapid eye movement phase)
RNS	reaktív nitrogén származékok (reactive nitrogen species)
ROS	reaktív oxigén származékok (reactive oxygene species)
SDB	alvás alatti légzészavar (sleep disordered breathing)
SD	standard deviáció
SEM	az átlag szórása (standard error of the mean)
SIFT	szelektív ionáramlás-mérés
TNF alfa	tumor nekrozis faktor alfa
VEGF	vaszkuláris endotélialis növekedési faktor
VOC	illékony szerves anyagok

1. Bevezetés

1.1 Az obstruktív alvás apnoe (OSA)

A felső légutak összetett funkcióval rendelkeznek. A légáramlás biztosítása mellett részt vesznek a hangok megformálásában, illetve a szilárd és folyékony táplálék továbbításában, lenyelésében is. Sokrétű szerepvállalásuk döntő befolyással bírt szerkezetük kialakulására is. A gyors, kifejezett méretváltozások igénye kizárta a légutak egyéb részeire jellemző merev váz létét, kollapszusra hajlamossá téve ezt a szakaszt.

Alvás alatt az emberi test izomzatának tónusa csökken. Az izomaktivitás csökkenése a gyors szemmozgással nem járó (NREM) fázisokban is megfigyelhető, kifejezette azonban a gyors szemmozgással járó (REM) alvófázisban kialakuló, még kifejezettebb motoneuron-gátlás során válik (1). A garat átjárhatóságát biztosító garatizmok ellazulása, a felső légutak lumenét szűkítő anatómiai eltérések, a nyaki obezitás miatt megnövekedett kollapszushajlam, illetve esetenként a légzésszabályozás instabilitásából eredő centrális apnoék is a garat változó mértékű szűkületét, illetve elzáródását eredményezhetik (2). A fellépő légútszűkület mértékétől függően mindez számos tünetegyüttest képes létrehozni, a horkolástól a súlyos alvási apnoéig.

Obstruktív alvási apnoés betegek vizsgálata során a garat területén a légzészavar súlyossági fokával összefüggést mutató szenzoros, majd motoros neuropathiát és lokális denervációt ill. reinnervációt írtak le. A garat beidegzési károsodásának hátterében leginkább az éveken át fennálló horkolással járó vibrációs károsodást, illetve a krónikus, repetitív hipoxia és következményes lokális gyulladás hatásait feltételezik (3). A garatizomzat beidegzésének megváltozása mellett OSA-s pácienseknél az izomszövet változó mértékű remodellálódása is megfigyelhető, mely a beidegzés károsodása mellett – feltehetően kisebb mértékben - szintén szerepet játszhat a légzészavar kialakulásában (4).

Az obstruktív légzési események során a fent említett okok miatt döntően belégzésben, a garat szintjén a felső légutak jelentős mértékű szűkülete, vagy teljes elzáródása következik be, mely az intraluminaris légáramlás kifejezett csökkenéséhez, vagy megszűnéséhez vezet, súlyos esetben akár éjszakánként több száz alkalommal (5). Az epizódok során egyre növekvő mértékű, eredménytelen légzőmozgások (gyakran paradox hasi-mellkasi kitérésekkel) figyelhetőek meg. Az esemény során a légútszűkület mértékétől és időtartamától függő oxigén deszaturáció és hiperkapnia léphet fel. A légzési

események terminációját mikroébredés (arousal) eredményezi. Az epizódok során fellépő vagotonia bradycardizálódást, vérnyomáscsökkenést eredményez, míg a légáramlás visszatértekor a mikroébredést kísérő szimpatikus tónusfokozódás eredményeként kifejezett tachycardizálódás és rövid időtartamú, jelentős vérnyomáskiugrás tapasztalható (5).

A légzészavar miatt kialakuló sorozatos mikroébredések az alvás fragmentációjához vezetnek, amely felelőssé tehető az alvás alatti légzészavarok jellemző tüneteinek, úgymint a parancsoló nappali aluszékonyság, teljesítőképesség-csökkenés és kognitív funkciózavarok kialakulásáért (5).

A közepsúlyos és súlyos OSA gyakorisága a felnőtt, 30 és 70 év közötti populációban férfiak esetében 13%-ra, míg nőknél 6%-ra tehető (6), előfordulása az életkor emelkedésével jelentősen fokozódik, prevalenciáját pedig számos jellemző - például a testtömeg-index (BMI) illetve a nyakkörfogat értéke –szignifikánsan növeli (6-8).

Összességében az obstruktív alvási apnoéra olyan betegségként kell tekinteni, mely még a fejlett egészségügyi ellátórendszerrel rendelkező országokban is jellemzően jelentősen aluldiagnosztizált, kezeletlen esetben pedig egyértelműen ronthatja a betegségben szenvedő páciens életminőségét, teljesítőképességét és kognitív funkcióit, emellett fokozza a hipertonia és más kardiovaszkuláris betegségek, illetve a diabetes mellitus kialakulásának kockázatát (7, 9).

1.1.1. Az OSA diagnosztikája

Az obstruktív alvási apnoe diagnosztikája a betegségre jellemző tünetek, a légzészavarra hajlamosító, illetve annak szövődményeként kialakuló betegségek, fizikális jellemzők értékelésével, majd a magas kockázatú pácienseknél eszközös vizsgálat elvégzésével történhet (10).

Az alvás alatti légzészavarok diagnosztikájának alapvető eszközös vizsgálata az alváscentrumban, szakszemélyzet folyamatos felügyelete mellett végzett teljes éjszakás poligráfias mérés, az úgynevezett polyszomnográfia (PSG). A vizsgálat során 2, vagy 4 csatornás elektroencefalográfia (EEG), elektrookulográfia (EOG), elektromyográfia (EMG) és egy csatornás elektrokardiográfia (EKG) monitorozás történik. Emellett oronazális légáramlásmérő, mellkas-, has- és lábmozgás detektor, pozícióérzékelő, horkolás-mikrofon, pulzoximéter (esetenként kapnográf) és folyamatos infrakamerás monitorozás alkalmazása segíti a diagnózis felállítását.

Amennyiben a tünetekre, társbetegségekre illetve fizikális jellemzőkre vonatkozó, szomnológus által végzett felmérés alapján az OSA fennállása valószínűsíthető, PSG helyett diagnosztikus vizsgálatként elfogadható a jóval kisebb költségigényű, a beteg otthonában is elvégezhető mérést biztosító, hordozható diagnosztikus eszköz alkalmazása is (10). A hordozható diagnosztikus eszköznek detektálnia kell legalább két respiratorikus jellemzőt (pl. mellkasmozgás és légáramlás), egy keringési jellemzőt (pl. EKG, vagy pulzus), illetve az oxigén szaturációt (pulzoximéter) (11).

Az eszközös vizsgálat alapján határozhatóak meg a légzészavar típusának jellemzésére, súlyosságának meghatározására alkalmazható változók. Legfőbb jellemzőként az apnoe-hipopnoe index (AHI) szolgál, amely az alvásóránként megfigyelhető, 10 másodpercet meghaladó időtartamú légzésszünetek (apnoék), illetve a légáramlás 30%-ot meghaladó - oxigén deszaturációval vagy mikroébredéssel (arousal) társuló – csökkenésével járó események (hypopnoék) száma. Az úgynevezett légzészavar-index (RDI) az apnoék és hypopnoék mellett tartalmazza a hipopnoe kritériumait el nem érő, de mikroébredést eredményező légzési események számát is. A légzészavar oxigénszintre gyakorolt hatásának alapvető jellemzője az oxigén deszaturációs index (ODI), amely az alvásóránként megfigyelt, 3%-ot elérő oxigén deszaturációk számát mutatja. Hasonlóan fontosnak tűnő és a légzészavar számos következményével összefüggést mutató jellemző az alvás során 90% alatti oxigén saturatio mellett töltött idő is.

1.2. Az OSA klinikai következményei

1.2.1. Szív- és érrendszeri szövődmények

Az obstruktív apnoés/hypopnoés epizódok repetitív hypoxiával majd reoxigenizációval, az intrathoracalis illetve kis- és nagyvérköri nyomás, a vazomotor tónus és a szívfrekvencia kifejezett ingadozásával és következményes alvásfragmentációval járnak. Feltehetően ezek a jelenségek szolgálnak alapjául az OSA-s betegcsoportban megfigyelt kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás emelkedésnek (12).

A zárt, vagy jelentősen beszűkült felső légutak melletti légvétel-kísérletek során a betegeknél bradycardizálódás (esetenként atrioventricularis (AV) blokk kialakulása figyelhető meg) és hypotonia lép fel. A fokozódó negatív intrathoracalis nyomás következtében a szív telődése kezdetben javul, majd a nagy thoracalis vénák kiürülnek és a cardiac output jelentősen csökken. A jobb kamrai nyomás emelkedik, a septum balra

diszlokálódik akut cor pulmonale képének megfelelően. A légáramlás visszatértekor az mikroébredéssel társuló szimpatikus tónusfokozódás eredményeként kifejezett tachycardizálódás és jelentős vérnyomáskiugrás tapasztalható (1).

OSA-s betegek esetében még kardiovaszkuláris megbetegedés hiányában is kimutatható – nappali, normoxiás körülmények között – a szimpatikus alaptónus emelkedése, illetve a kardiovaszkuláris (CV) megbetegedések alapvető rizikófaktoraként számon tartott kóros mértékű pulzus és vérnyomás-variabilitás (12). Számos vizsgálat eredménye igazolja a prothrombotikus hatások erősödését, a leukocita adhézión faktorok szintjének emelkedését, a vazodilatátor nitrogén-monoxid alacsonyabb és a vazopresszor hatással rendelkező endotelin szérumszintjének emelkedett voltát (12). OSA-s betegek esetében kimutatott az áramlás, illetve a lokális szabályozásban szerepet játszó kémiai anyagok (pl. acetilkolin) által mediált vazodilatáció zavara, ami az endotél diszfunkció fennállását támasztja alá (12).

Jelentősen hozzájárulhat a légzészavar szövődményeinek kialakulásához a visszatérő hypoxiás-reoxigenizációs epizódok során fellépő fokozott oxidatív stressz is, ami többek között a nukleáris faktor kappa-B (NF-kB) aktivációját okozza, és így számos inflammációs kaszkád elindításához, illetve az oxidatív stressz öngerjesztő fokozódásához járulhat hozzá (13). A gyulladást mediátorok CV szövődmények kialakulásában betöltött szerepét támasztja alá a tumor nekrozis faktor (TNF) alfa és interleukin (IL)-6 szintjének szoros, önálló összefüggése az OSA súlyosságával, mivel ezek a faktorok fontos szerepet töltenek be többek között az atherosclerosis kialakulásában és progressziójában is (14). Az INTERHEART vizsgálat kardiovaszkuláris kockázat-analízissel végzett elemzése alapján OSA fennállása esetén szignifikánsan magasabb a jövőben kialakuló kardiovaszkuláris események kialakulásának kockázata (15).

Az OSA effektív terápiája a legtöbb vonatkozó vizsgálat és metaanalízis alapján hatékonyan csökkentheti a szövődményes kardiovaszkuláris betegségek kialakulását, illetve progresszióját (16-18). A negatív eredmények (19, 20) hátterében az OSA által kiváltott és esetlegesen a CPAP terápia által már nem, vagy csak részlegesen rendezhető gyulladást folyamatok mellett a CPAP terápiához való nem megfelelő adherencia is állhat (18, 20, 21).

1.2.1.1. Szisztémás hipertonia

A vaszkuláris és szisztémás gyulladáshoz vezető folyamatok következtében fellépő endotél diszfunkció mellett a krónikus intermittáló hipoxia a carotis kemoreceptorok elhúzódnak fokozott aktivitását okozva növeli a szimpatikus tónust. A CIH emellett önmagában fokozza a mellékveséből történő katekolamin kiáramlást is, tovább fokozva a szisztémás hipertonia kialakulásának valószínűségét (22).

A Wisconsin Sleep Cohort Study eredményei alapján összefüggést mutattak ki az apnoe-hipopnoe index értéke és a nappali szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek emelkedése között (23). Már a közepes OSA (AHI 15-30 közötti) is kétszeresére emeli a szisztémás hipertónia kialakulásának kockázatát (23). Az „esszenciális” hipertóniával kezelt betegek között az OSA előfordulása jóval magasabb, mint az OSA-ban nem szenvedő pácienseknél, míg a gyógyszeres terápiára rezisztens esetek több, mint 80 százalékánál igazolható a betegség fennállása (12).

A légzésszavarban szenvedő hipertóniások jellemzően az egészséges egyéneknél megfigyelhető éjszakai vérnyomáscsökkenést nem mutató, ún. „non-dipper” csoportba tartoznak. CPAP terápia mellett a szimpatikus tónusfokozódás és az éjszakai vérnyomásértékek jellemzően szignifikáns csökkenését igazolták. A nappali tenzióértékek csökkenését illetően ez a hatás jóval mérsékeltebb, de szintén szignifikáns (12).

1.2.1.2. Pulmonalis hipertonia (PH)

A rendelkezésre álló vizsgálati eredmények adatai alapján pulmonalis hipertenzió az obstruktív légzésszavarban szenvedő betegek 17-52 százalékában áll fenn (12). A pulmonalis hipertonia kialakulásában szerepet játszhat a megnövekedett ventiláció-perfúzió egyenlőtlenség, illetve a repetitív hipoxia okozta endotél diszfunkció és vaszkuláris remodelling. Folyamatos pozitív nyomású kezelés (continuous positive airway pressure, CPAP) mellett a pulmonalis nyomás szignifikáns csökkenését mutatták ki több, egy esetben placebo-kontrollált (szubterápiás CPAP kezelés), randomizált vizsgálatban is (24, 25).

1.2.1.3. Szívritmuszavarok, kardiovaszkuláris mortalitás

A súlyos, kezeletlen OSA egyértelmű összefüggést mutat a halálos és halállal nem végződő kardiovaszkuláris események kialakulásának fokozott kockázatával és a bármely okból bekövetkező halálozás nagyobb esélyével (26).

Az obstruktív légzésvizsgálatban szenvedő betegek közel 50 százalékánál lépnek fel enyhébb, ill. súlyosabb ritmuszavarok (supraventricularis és kamrai extrasystolék, kamrai tachycardia, AV-blokk, kamrai ectopiás ritmus, pitvarfibrilláció (PF)) (12, 27). A ritmuszavarok kialakulásának kockázata a Sleep Heart Health Study eredményei alapján a súlyosabb légzésvizsgálatban szenvedőknél (magasabb AHI) szignifikánsan magasabb. Mindezekkel magyarázható az a megfigyelés is, hogy az apnoe-hipopnoe index értéke szorosan korrelál az éjfél- és hajnali 6 óra között bekövetkezett hirtelen szívhalál relatív kockázatával (12).

CPAP kezeléssel a rendelkezésre álló adatok alapján a kamrai ritmuszavarok gyakorisága és súlyossága csökkenthető (27). Az új PF kialakulásában nem tisztázott egyértelműen az obstruktív alvási apnoe szerepe. Az ezirányú vizsgálatok némelyike nem találta gyakoribbnak az OSA-s betegek között a PF előfordulását, míg mások ezzel ellentétes eredményre jutottak (27). A ritmuszavar fellépte OSA-s betegek esetében 75%-ban az éjszakai órákra esett és Apoor az éjszakai oxigén deszaturációk mértékét önálló rizikófaktornak írta le a PF tekintetében. Szintén meggyőző módon alátámasztott adat, hogy cardioversio után kezeletlen OSA mellett gyakrabban tér vissza a ritmuszavar, míg CPAP-kezelés ezt a kockázatnövekedést megszünteti.

1.2.1.4. Szívelégtelenség

Számos közös rizikófaktoruk, testsúllyal és korrallal való hasonlóan szoros összefüggésük okán is, a szívelégtelenségben szenvedő, és az OSA-s populáció jelentős átfedést mutat (28). Az obezitás és a paroxizmális ritmuszavarok jelentős rizikófaktorai a szívelégtelenség kialakulásának, ugyanakkor az obstruktív apnoe kapcsán kialakuló kardiális megterhelés szintén jelentős kóroki szereppel bírhat. A vonatkozó epidemiológiai vizsgálatok alapján a kezeletlen OSA közel háromszorosára emeli a szívelégtelenség kialakulásának kockázatát (26, 29).

A szívelégtelenség mortalitása az egyre bővülő terápiás lehetőségek mellett sem mutat csökkenést (28). Ennek okán is egyre inkább előtérbe kerül az alvás alatti

légzészavarokkal való kapcsolatának, illetve a légsínterápiás kezelés ezirányú effektusának vizsgálata.

OSA állhat a balkamrai szisztolés és diasztolés funkciózavar hátterében is, feltehetően főként az általa okozott hipertonia, repetitív hipoxia és a kifejezett intrathoracalis nyomásváltozások révén. A légzészavar adekvát kezelésével a bal kamrai funkciózavar egyes közlemények szerint mérsékelhető (30), hosszútávú követés során azonban a mortalitási eredmények nem ennyire biztatóak (31). Szívelégtelenségben szenvedő mérsékelt, illetve súlyos OSA-s pácienseknél CPAP terápia mellett az N-terminális pro-B-típusú nátriuretikus peptid (NT-proBNP) szintje szignifikánsan csökkent, a Troponin-T értékei azonban nem változtak (32). Az ellentmondásos vizsgálati eredmények alapján a két betegség összefüggéseinek és a CPAP terápia hatásainak tisztázása céljából további kontrollált vizsgálatok elvégzése szükséges, számításba véve azt a tény is, hogy a terápiás hatékonyság megítélését a szívelégtelenség esetén szintén gyakran megjelenő centrális alvási apnoe is befolyásolhatja.

1.2.1.5. Ischaemiás szívbetegség (ISZB), Stroke

ISZB tekintetében a középsúlyos és súlyos OSA önálló rizikófaktornak tekinthető, kétszeres kockázatemelő hatással a szívinfarktus tekintetében. Többéves követéses vizsgálatok során igazolták, hogy ISZB-s betegek esetében a kezeletlen OSA jelentősen emeli a kardiovaszkuláris mortalitást az alvás alatti légzészavarban nem szenvedő páciensek kilátásaihoz viszonyítva (37,5% vs 9,3%), emellett 10 feletti AHI érték kétszeresére, 36 feletti AHI pedig 3,3-szeresére emeli a stroke incidenciáját (12, 26). Az OSA önálló rizikófaktor a coronariasclerosis progressziójának tekintetében is. Hayashi vizsgálatai igazolták, hogy a koronária rizikófaktorok közül az éjszakai oxigén deszaturációs index (ODI) – a 3 százalékot meghaladó oxigén deszaturációk óránkénti száma erős önálló kockázati tényezőnek bizonyult a coronariastent-restenosis kockázatának tekintetében (33).

1.2.2. Metabolikus hatások

Egyre nő azon közleményeknek, klinikai vizsgálatoknak a száma, melyek az OSA metabolikus hatásait elemzik, követik. Mára nyilvánvalóvá vált, hogy az OSA fennállása testsúlytól függetlenül növelheti az inzulinrezisztencia kialakulásának kockázatát (34) és így elősegítheti kettes típusú diabetes mellitus kialakulását. A Sleep Health Study 2656 beteg vizsgálata alapján egyéb tényezőktől független, erős összefüggést talált az

OSA súlyossága és mind az éhomi, mind az OGTT során mért 2 órás vércukorszintek emelkedése között. Epidemiológiai vizsgálatok alapján kezeletlen OSA a II-es típusú diabetes kialakulásának önálló rizikófaktora (13). Figyelemreméltó, hogy normál BMI esetén is számos vizsgálat igazolta a horkolás és a csökkent glükóz tolerancia összefüggését.

A cukorbetegségben szenvedő OSA-s betegek 2-3 hónapos CPAP kezelése csökkentette a HgbA1C szintjét és a páciensek posztprandiális vércukorértékeit, a terápiás hatás pedig összefüggést mutatott a CPAP készülékek napi alkalmazási időtartamával (35). A CPAP terápia hatékonyságával kapcsolatos fontos megfigyelés, hogy hatékonyságot csak megfelelő adherencia (több, mint 4 órás átlagos napi készülékhasználat) esetén lehet kimutatni.

A szénhidrát-háztartás és az OSA közötti összefüggés pontos háttere nem tisztázott. Egérben intermittáló hypoxiával inzulin rezisztencia és emelkedett éhomi inzulin szint provokálható, a következményes szimpatikus aktiváció kiiktatása esetén is (13, 36). Számos humán vizsgálat eredménye alapján önmagában a 6 óránál kevesebb átlagos alvásidő, illetve a gyakran megzavart alvás is összefüggésben áll az inzulin rezisztencia és a cukorbetegség kialakulásának nagyobb kockázatával. Mindezek alapján a két betegség kapcsolatában feltehetően egyaránt fontos szerepet játszik a légzészavar következtében kialakuló intermittáló hipoxia, az alvásfragmentáció, illetve a fokozott oxidatív stressz és az aktiválódó inflammációs kaszkádok (13).

1.2.3 A gastroesophagealis reflux (GERD) és az OSA kapcsolata

Mind az OSA, mind a GERD gyakori krónikus megbetegedés, melyek fontos közös rizikófaktora az obezitás. A GERD előfordulása OSA-ban szenvedő betegeknél szignifikánsan magasabb, mint az átlag populációban, ugyanakkor a GERD tüneteit mutató betegek között igen jelentős számban fordul elő alvási apnoe (37), a szignifikáns összefüggés a két betegség megjelenése között pedig az obezitás, mint közös rizikófaktor kizárása után is fennáll (38). A két betegség közötti kapcsolatot magyarázza, hogy az apnoés események során fokozódó negatív intrathoracalis nyomás az alsó oesophagus sphincter nyomásának csökkenéséhez vezethet, ezáltal megkönnyíti éjszakánként a savas váladék nyelőcsőbe való regurgitációját. Az éjszaka jelentkező savas reflux megléte emellett tovább fokozhatja a meglévő garatszűkület mértékét.

1.2.4. Az OSA és a COPD, ill. alveolaris hypoventilatio kapcsolata

A krónikus obstruktív tüdőbetegség és az obstruktív alvási apnoe-hipopnoe szindróma együttes fennállását overlap szindrómának nevezzük. Számos korábban végzett epidemiológiai vizsgálat erősítette a feltevést, hogy a COPD-s betegek között fokozott az obstruktív alvás alatti légzészavarok előfordulása, alaposabb epidemiológiai vizsgálatok azonban ezt a gyanút nem támasztották alá (39, 40).

A meglévő krónikus, diffúz alsó légúti szűkülettel járó tüdőbetegségek, illetve a következményes hypoventilatio jellemzően fokozzák az apnoék során kialakuló oxigén deszaturációk mértékét és társuló hiperkapnia kialakulásához vezethetnek (40). Ezen jellemzők a tünetek súlyosbítása mellett jelentősen megnehezíthetik az OSA-s betegek hatékony kezelését.

1.2.5. Neurokognitív következmények

A betegek 76 százalékában mutatható ki a kognitív funkciók zavara (gondolkodás-, percepció-, memóriazavarok, kommunikációs problémák, új információk rögzítésének nehézsége) (41). Az alvásfragmentáció következtében fellépő nappali aluszékonyság, teljesítőképesség-csökkenés jelentősen rontja az életminőséget és alapvető szerepet játszhat az egyes vizsgálatok alapján e betegcsoportban gyakran fellépő depresszió és szorongásos kórképek kialakulásában. A percepció zavara, illetve a reakcióidő növekedése többszörösére emeli a közlekedési balesetek kockázatát (42, 43). Effektív CPAP terápia mellett a közlekedési balesetek kockázata normalizálható (44), míg a kognitív funkciózavarok leginkább a fokozott nappali aluszékonyságtól is szenvedő OSA-s betegeknél mérsékelhetők (45).

1.3 Szisztémás gyulladás és oxidatív stressz obstruktív alvás apnoében

Az obstruktív alvási apnoe két alapvető következménye a krónikus intermittáló hipoxia (CIH) és az alvásfragmentáció kialakulása, melyek feltehetően közösen vezetnek az ismert szövődényes megbetegedések és tünetek kialakulásához.

Az OSÁ-ra jellemző krónikus, repetitív hipoxia a reperfüziós károsodásnak megfelelő módon felelős az oxidatív stressz kiváltásáért. A reaktív oxigén származékok (ROS), mint a szuperoxid anion (O_2^-), a hidrogén-peroxid (H_2O_2) és a hidroxilgyökök (OH \cdot) fokozott keletkezése oxidatív stressz kialakulásához vezetnek. Mindemellett a sejtek oxidatív folyamatait erősítik a reaktív nitrogén származékok (RNS) is. Az így fellépő nitrozatív

stressz szempontjából a peroxinitrit (ONOO^-) áll a folyamatok középpontjában, mely nitrogén-monoxid és szuperoxid gyökök kölcsönhatásából keletkezik (46).

A vaszkuláris és szisztémás gyulladáshoz, endotél diszfunkcióhoz vezető szisztémás inflammációs kaszkádok aktivációjának jeleként OSA-s pácienseknél BMI illesztett kontrollokhoz viszonyítva fokozott NF-kappaB aktivitás mellett emelkedett C-reaktív protein (CRP), IL-6, TNF-alfa és adhéziós molekula-szinteket detektáltak, magasabb Pentraxin-3 koncentráció mellett. Utóbbi molekulát a neutrofil granulociták, makrofágok, illetve simaizom- és endotél sejtek termelik IL-1, vagy TNF-alfa stimuláció hatására és szerepet játszik a komplement rendszer aktiválásában. Újabb megfigyelésként súlyos OSA-s betegeknél a cerebrovaszkuláris betegségek predisponáló markereként ismert fibrinogén emelkedett szintjét írták le (46).

CIH jelenléte esetén a hipoxia indukálta faktor (HIF)-1 transzkripciója, illetve életideje is fokozódik. A CIH által aktivált, reaktív oxigén származékok termelődéséért nagyrészt felelős NADPH-oxidáz (Nox) enzim fokozott aktivitása szükséges a HIF-1 fokozott működéséhez, emellett azonban egy előreecsatoló mechanizmus révén a HIF-1 fokozott jelenléte tovább erősíti a Nox enzim szerepét (22). Feltehetően leginkább ez a mechanizmus tehető felelőssé azért, hogy a krónikus hipoxiában adaptív mechanizmusok kialakulását elősegítő HIF-1 intermittáló hipoxia esetén pro-oxidáns molekulaként működik. A potens antioxidáns enzimek (pl. szuperoxid-diszmutáz) transzkripcióját szabályozó HIF-2 aktivitása CIH hatására lecsökken, tovább csökkentve az oxidatív stressz elleni celluláris védekezés lehetőségeit. Állatmodelleken a HIF-1 és HIF-2 mennyiségének optimalizálásával jelentősen mérsékelhetőnek bizonyult a CIH által indukált fokozott carotis kemoreceptor-aktivitás illetve megnövekedett katekolamin-kiáramlás is, így ezen folyamatok feltehetően jelentős szerepet játszanak a OSA kardiovaszkuláris szövődményeinek kialakulásában (22).

Az alvásfragmentáció a leptin-receptoron keresztül szabályozott hipotalamicus rendszer működészavarát okozva csökkenti a jóllakottság-érzést és fokozza a magas energiatartamú táplálékok bevitelét. Állatmodelleken a krónikus alvásfragmentáció döntően oxidatív-stressz által mediált gyulladást indukál a zsírszövetben, mely végeredményben a zsírsejtek mind számbeli, mind méretbeli növekedésével a zsírszövet progresszív proliferációjához vezet (47).

A kezeletlen OSA-s betegeknél megfigyelhető szisztémás inflammációs markerekre vonatkozó vizsgálatok eredményei jelentős eltéréseket mutatnak. Hasonló variabilitás figyelhető meg a CPAP terápia ezirányú, illetve szövődményes betegségekre kifejtett

hatásait vizsgáló kutatások eredményeiben is. Mindezek háttérében felmerülnek olyan, ezidáig még fel nem tárt faktorok, melyek jelentősen befolyásolják az OSA és a szisztémás gyulladási folyamatok közötti kapcsolatot (46).

1.4 Légúti gyulladás obstruktív alvási apnoében

Obstruktív alvási apnoés betegekben a fent ismertetett szisztémás gyulladás mellett fokozott felső- és alsó légúti gyulladás is megfigyelhető. A szisztémás és légúti gyulladás kapcsolatának, időbeli kialakulásának és egymásra hatásának vizsgálata alapvető fontosságú az obstruktív alvási apnoe patomechanizmusának és a szövődményes betegségek kialakulásának pontosabb megértéséhez.

1.4.1 A légúti gyulladás vizsgálatának lehetőségei

A gyulladás és az oxidatív stressz mértékének mérése a légutakban nem rutinszerűen megoldható feladat. A szisztémás mintavételek, mint a vér- vagy vizeletvizsgálat nem reprezentálják megfelelően a légutakban zajló folyamatokat, ezért a légutakból történő közvetlen mintavételre van szükség. A bronchoscóppal történő vizsgálatok (bronchus nyálkahártya biopszia és bronchoalveolaris lavage) potenciális szövődményekkel bíró invazív beavatkozások, melyek maguk is gyulladást generálhatnak (48).

Az indukált köpet vizsgálata ígéretes, szemi-invazív módszer a légutak vizsgálatára. Számos vizsgálat mutatott ki OSA-s betegek indukált köpet mintáiban gyulladásra és oxidatív stresszre utaló emelkedett biomarker-szinteket (49-52).

Mindazonáltal ismertek a köpetindukció limitáló tényezői is. Megfelelő mintákat csak jó állapotú és együttműködő betegektől lehet gyűjteni, az eredményeket pedig gyakran számottevően befolyásolja a nyál-, ill. orális kontamináció.

Mindezek mellett a mintavétel folyamata önmagában enyhe légúti gyulladást válthat ki és ritkán bronchusgörcsöt provokálhat, így a mintavételek csak több, mint 24 órás várakozási idő után ismételtethők (53).

Az előző technikával ellentétben a kilégzett levegő vizsgálata teljesen veszélytelen, neminvazív módszert biztosít a légutak vizsgálatára. A mintavételek egyszerűen, rövid időközönként is elvégezhetők akár akut betegségben szenvedők, vagy gyermekek esetében is. A módszer így többek között lehetőséget biztosít alvás előtti és azt követő mintavételekre is az alvás során bekövetkező változások vizsgálatára például obstruktív alvási apnoében (54-58). Emellett leírtak egy, a kilégzett illékony szerves anyagok (VOC) speciálisan alvás alatt történő vizsgálatára szolgáló mintavételi technikát is (59).

A kilégzett biomarkerek három csoportba oszthatók klinikai és fizikai jellemzőik alapján. Az első csoportba a hordozható eszközökkel is rutinszerűen detektálható kilégzett monoxidok tartoznak. A detektálható markerek második csoportjába a kilégzett levegőben cseppeket formázó, légúti felületi folyadékból (airway lining fluid; ALF) származó vízdoldékony partikulák tartoznak, melyeket az úgynevezett kilégzett levegő kondenzátum (EBC) gyűjtésével és elemzésével vizsgálhatunk. A harmadik csoportba tartoznak a gáznemű molekulák, melyek nano- vagy pikomoláris koncentrációban találhatók a humán kilégzett levegőben. Ezen anyagok mérésére direkt (tömegspektrometria) és indirekt (elektronikus orr) módszerek állnak rendelkezésre.

1.4.1.1. Kilégzett monoxidok

A kilégzett monoxidok (pl. nitrogén-monoxid és szén-monoxid) mérésére validált technikák állnak rendelkezésre, melyek klinikai alkalmazása rutinszerűen történik. A kilégzett NO frakció (FENO) napjainkban már a mindennapi klinikai gyakorlatban is használt biomarker. A FENO és a köpet eozinofil sejtszáma közötti szoros összefüggés a FENO mérését az asztma kontroll, illetve a várható szteroid-válasz megítélésének eszközévé teszi. A szén-monoxid detektálása szintén jól validált, hordozható, a klinikai gyakorlatban rutinszerűen alkalmazható eszközökkel történik, melyek jellemzően kemolumineszcens eljárással, széles tartományban képesek a kilégzett gáz detektálására.

1.4.1.2. Kilégzett levegő kondenzátum (EBC)

Az EBC vizsgálat alapja, hogy normál térfogatok melletti légzés során az ALF-ből apró cseppek szakadnak le és keverednek az alveoláris térből származó levegővel. A cseppeket a légutak megnyílásakor fellépő turbulens áramlás szabadítja fel, így a főként obstruktív ventilációs zavart okozó kórképekben jellemző heterogén áramláslimitáció jelentősen növelheti az EBC variabilitását (60).

Ha a kilégzett levegőt egy lehűtött csövön áramoltatjuk át, a pára lecsapódik és az ALF-ből származó molekulák kondenzátumként összegyűjthetők (61). A gyűjtött folyékony kondenzátum azonnal vizsgálható, vagy későbbi elemzés céljából tárolható.

Az EBC gyűjtésének és feldolgozásának metodikai vonatkozásait először az ERS és ATS Task Force-ok vonatkozó, 2005-ben publikált beszámolójában (61) összegezték, a közelmúltban történt metodikai előrelépéseket pedig a 2017-ben megjelent ajánlás tárgyalja (62). Jelen értekezésben néhány, speciális módszertani jellemző áttekintésére kerül sor az OSA-s alanyoknál végzett EBC detektálást illetően.

Elsőként, mivel a kilégzett levegő a szájüregen halad át, felmerülhet az aggály, hogy az EBC nem kizárólag az alsó légutak jellemzőit reprezentálja. Ez a probléma különösen fontos lehet OSA-s páciensek vizsgálata során, mivel a kórképpel kapcsolatban fokozott szájüregi gyulladási folyamatokról számoltak be (63, 64). Ezzel a potenciális problémával kapcsolatban igazolt, hogy megfelelő metodika esetén a kondenzációhoz használt eszköz típusától függetlenül az EBC-ben mérhető nyál-kontamináció minimális szintű, melyet az amiláz EBC-ben mérhető elenyésző koncentrációja igazol (65, 66). Mindazonáltal a szájüregi kontamináció két okból is fontos faktor marad, főként az EBC pH mérések esetén. Egyik oldalról az EBC pH-t meghatározó illékony bázis, az ammónia jelentős mennyiségben termelődik a szájüregben (67). Másrészt, a gyomorból származó savas páracseppek szintén itt keveredhetnek a kilégzett levegővel, csökkentve az EBC pH-t (68).

Másik fontos, de az EBC mérések során gyakran számításba nem vett tényező a dilúciós faktor. Mivel az alveoláris, ill. légúti folyadékmennyiség aránya változó és előre nem megbecsülhető, dilúciós indikátor alkalmazása szükséges az egyes molekulák légúti koncentrációjának EBC-szintekből történő számításához. Ilyen indikátorként olyan anyag szolgálhat, melynek szintje az EBC-ben megbízhatóan detektálható és a légutakban ismert koncentrációban van jelen. Az EBC urea (69) és teljes ionkoncentráció-szintje (70) a dilúció lehetséges markerei, mivel az urea szabadon diffundál át a bronchiális gáton, emellett ismert, hogy az ALF izotóniás. Alternatív megoldásként a dilúció mértéke megbecsülhető a liofilizált (71), vagy vákuumban porlasztott (72) kondenzátum-minták vezetőképességének mérésével. Sajnálatos módon az ezidáig publikált, OSA-s páciensek EBC-vizsgálatával foglalkozó kutatások egyike sem alkalmazott dilúciós faktort, ez pedig számos publikált eredmény tekintetében bizonytalansági tényező lehet. Mindazonáltal megjegyzést érdemel, hogy nem igazoltak eltérést a dilúció mértékét illetően egészséges és légúti betegségben – beleértve az asztmát (72) és COPD-t (65) – szenvedő páciensek esetében, így az OSA-s és egészséges alanyok mediátor-koncentrációi között mért szignifikáns eltérések feltehetően patológiás változásokat reprezentálnak.

Az EBC elemzésével kapcsolatos harmadik fontos tényező, hogy az EBC nagymértékben hígított folyadék, így a mediátorok koncentrációi gyakran a jelenlegi technikával detektálható értékek alsó határainál vannak. Mindezek mellett a mérések során használt technikák, mint az ELISA nem EBC-mérések céljából kifejlesztett és speciálisan erre a metodikára validált módszerek. A nem-validált mintákban az ELISA technikával történő

citokin-mérések során a mátrix-effektus (a minta egyéb alkotóelemei befolyásolhatják az antitest-kötődést, illetve a jel-zaj arányt) fals pozitív eredményekhez vezethet (73).

Végül, a kondenzátum gyűjtéséhez és tárolásához használt eszköz anyaga magában is szignifikánsan befolyásolhatja az EBC összetételét (74, 75), így ez az effektus minden biomarker esetében külön tesztelést igényel.

Az EBC-mérés említett korlátai ellenére – megfelelő módszertan, illetve a szájüregi kontamináció és dilúciós hatások figyelembevétele mellett – lehetőséget biztosít a légutakban zajló folyamatok neminvazív vizsgálatára.

1.4.1.3. Kilégzett illékony anyagok

A kilégzett levegőben több ezer VOC található, melyek mennyisége összefüggésbe hozható a légutak és a szervezet egészének metabolikus folyamataival és az oxidatív stressz mértékével is (76). A kilégzett VOC-ok detektálására és mérésre olyan kifinomult technikák állnak rendelkezésre, mint a tömegspektrometria (MS), gázkromatográfia-tömegspektrometria (GC-MS), szelektív ionáramlás-tömegspektrometria (SIFT-MS) vagy a proton-transzfer reakció tömegspektrometria (PTR-MS) (77). Ezek a módszerek elektron (pl. MS) vagy kémiai (pl. PTR-MS) ionizációt használnak a VOC-ok pontos azonosítására. Mindazonáltal ezek a módszerek magas költségigényűek és speciális tapasztalattal rendelkező szakembert igényelnek a megbízható eredmények eléréséhez.

A detekció másik lehetséges megközelítése több illékony molekula együttes mérésén alapul. Mára felismerésre került, hogy a betegségek jellemzően számos, egymással összefüggő folyamatot érintenek, mely rendszerek nem feltétlenül vizsgálhatók az egyes molekulák elemzésének szintjén.

Az elektronikus orr érzékelők sorát és egy beépített processzort tartalmaz. Az eszköz működése a biológiai olfaktorikus receptorokhoz hasonló, amennyiben az érzékelők nem egy adott ligandra szelektívek, hanem a hozzájuk kötődő anyagok összessége eredményezi a jelmintázat kialakulását (78).

Az adott eszközök analitikai lehetőségei jelentős mértékben függenek az érzékelők anyagától (79). Mivel az elektronikus orr eszközök nem képesek az egyes individuális anyagok elkülönítésére, ellenben alkalmasak összetett molekuláris mintázatok jellemzésére és összehasonlítására, a megfelelő statisztikai megközelítés alkalmazása elengedhetetlen az eszközök által szolgáltatott adatok feldolgozásakor (80).

Továbbá, mivel számos élettani, és a minták levételével kapcsolatos metodikai tényező befolyásolhatja a kilégtett illékony anyagok mintázatát (79), független kohorsz bevonásával végzett validáció szükséges ahhoz, hogy a kapott eredmények megbízhatóságáról és validitásáról meggyőződjunk (81). A direkt VOC mérésre alkalmas eszközzel (pl. GC-MS) történő párhuzamos mérés szintén hasznos lehet mind az eredmények validálása, mind a VOC mintázatok háttérében álló konkrét patofiziológiai eltérések részletesebb elemzése céljából.

A VOC elemzésekor számos metodikai és technikai megfontolást kell figyelembe vennünk. A kilégtett illékony anyagok összetételét jelentősen befolyásolják korábbi exogén ágensekkel történt érintkezések (pl. étkezés, dohányzás vagy gyógyszerek), melyek ismerete elengedhetetlen (82). Másodsorban számos mintavételi faktor szignifikánsan befolyásolhatja a VOC koncentrációit, így a mérések során történő szigorú ellenőrzésük szintén nem nélkülözhető (83). Végül, a mintavételi eszköz anyaga, a minták szállítása és tárolása szintén érdemben befolyásolhatja a VOC szinteket (84).

Több kutatás foglalkozott már mind a VOC egyes alkotóelemeinek, mind a gázkeverékek jellemzőinek vizsgálatával OSA-ban. Általánosságban elmondható, hogy sajnálatos módon a fent említett tényezőket jellemzően nem, vagy alig vették figyelembe a publikált vizsgálatok elvégzése során. Mindezek mellett a kilégtett VOC bizonyos elemei összefüggést mutatnak a BMI értékével (85), melyet - különösen OSA-s betegek vizsgálata során – szintén nem szabad figyelmen kívül hagyni.

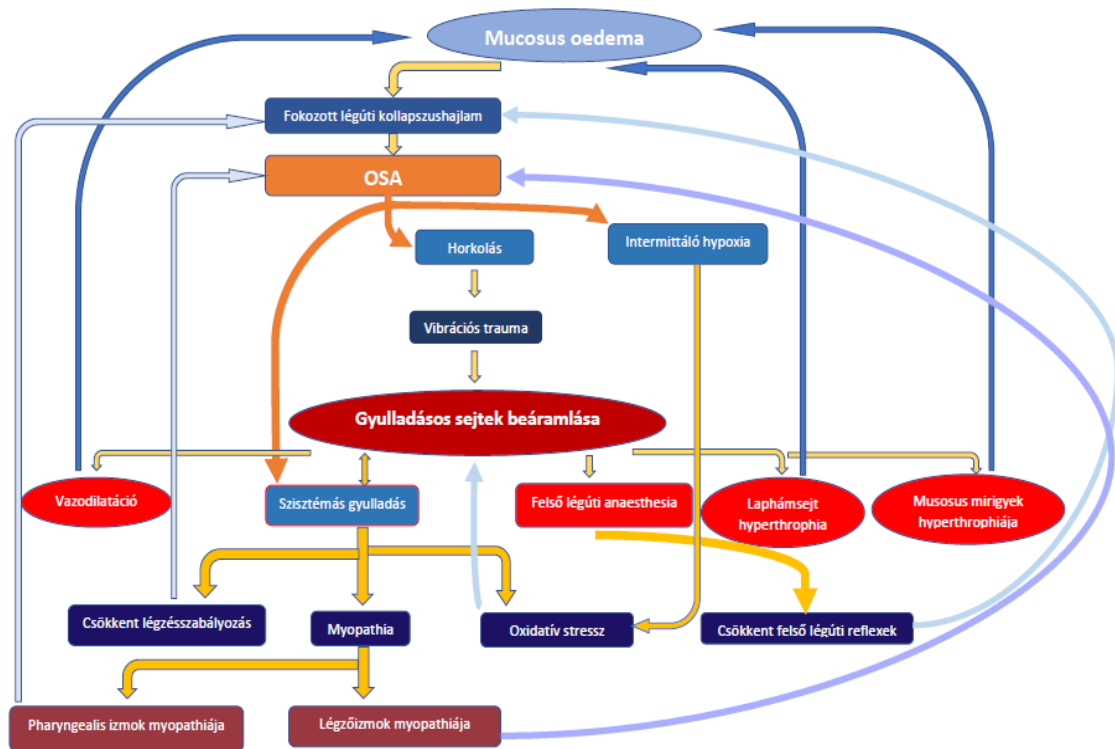
1.4.2. Felső légúti gyulladás

Mind az alvás során fellépő intermittáló hipoxia, mind a vibrációs trauma felelős lehet a felső légutak gyulladós folyamatainak kiváltásáért illetve súlyosbításáért (86). Ezen folyamatok markerei az orrmosó folyadékban kimutatható neutrofilia (87, 88) és a pharyngealis öblítőfolyadékban mérhető lymphocytosis (89, 90). Mindezek mellett OSA-ban igazolt az orrjáratok fokozott bradykinin és vazóaktív intestinalis peptid-szintje (88), melyek ismert hatása a vazodilatáció és mucus-szekréció fokozása. A gyulladós sejtek migrációjának és citokin-kibocsátásának következményes növekedése a vazodilatáció fokozása mellett a laphámsejtes metapláziát és a mucosus mirigyek hypertrophiáját válthatja ki. Mindezek mellett a felső légúti gyulladás helyi anesthesiát okozva csökkentheti a fiziológiás dilator reflex működését fokozva a garat kollapszushajlamát. A lokális, illetve szisztémás gyulladás emellett pharyngealis neuropathiát eredményezhet és befolyásolhatja a felső légúti izmok központi idegrendszeri szabályozását is (86).

Mindezek alapján a felső légúti gyulladás mind kóroki, mind következményes tényezőként is szerepelhet obstruktív alvási apnoében. (1. Ábra).

1 Ábra. Felső légúti gyulladás obstruktív alvási apnoében.

A horkolás és az intermittáló hipoxia gyulladással járó folyamatokat és strukturális változásokat indukál a felső légutakban (lásd az ellipszisekben). A mucosus oedema csökkenti a pharynx belső átmérőjét. Mindezek mellett a felső légúti gyulladás a felső légúti dilátor izmok csökkent aktivitásával jár a redukált reflexek és következményes myopathia okán, illetve fokozza a szisztémás gyulladással járó folyamatokat.



1.4.3. Alsó légúti gyulladás

A vibrációs trauma feltehetően kevésbé játszik szerepet az alsó légutak gyulladással járó folyamataiban, a krónikus intermittáló hipoxia (CIH) által okozott oxidatív stressz azonban az intrathoracalis légutak számottevő részét érinti (91).

In vitro vizsgálatok eredményei alapján az intermittáló hipoxia a matrix metalloproteináz-2 (MMP-2), MMP-9, interleukin (IL)-8, thrombocytá-növekedési faktor-A és a vaszkuláris endotélialis növekedési faktor (VEGF) termelésének emelkedéséhez vezet a légúti epitél sejtekben - VEGF tekintetében a bronchialis simaizom sejtekben is -, emellett növeli a neutrofil sejtek kemotaxisát (92). A lokális gyulladással járó folyamatok kiváltása és fenntartása mellett a MMP-2 és MMP-9 a bronchialis remodelling illetve

alveolaris károsodás kialakulásában is fontos szerepet játszhat (93). A krónikus intermittáló hipoxia egerek tüdejében *in vivo*, illetve OSA-s betegek monocytáiban *in vitro* aktiválja a NF- κ B-t, növelve a tumor nekrozis faktor (TNF)-alfa, IL-6, IL-8, IL-18 és az intercelluláris adhéziós molekula (ICAM)-1 termelődését (94). Ovalbumin-szenzitizált patkányokban a CIH Th1-típusú légúti gyulladást és légútszűkületet váltott ki (95).

Az OSA másik jellemző következménye az alvásszerkezet megváltozása. Egerekben az alvásmegvonás endotoxinnal kezelt egyedek szérum és BAL mintáiban is fokozott leukocitózist, TNF-alfa, IL-6 és interferon-gamma szinteket eredményezett (96, 97), ami az alvásfragmentáció szerepére utalhat a légúti gyulladás létrejöttében illetve fokozódásában.

Indukált köpet vizsgálatával felnőtt (49-52, 87, 98-100) és gyermek (101) OSA-s pácienseknél légúti neutrofil- és limfocitaszám mellett. A köpetben található oldékony mediátorok és kilégzett levegő kondenzátum (EBC) minták vizsgálata alapján IL-6 (102-106), IL-8 (50-52, 99, 100), TNF- α (103-105, 107), ICAM (51), 8-izoprosztán (54, 102-106, 108, 109), H₂O₂ (109, 110), húgysav (111), nitrát (109), leptin (49), leukotrién B₄ (109-112) és cysteinyl leukotrién (112) emelkedett szintjét, illetve légúti acidózist (100, 104, 109) és az IL-10 (103, 105) és sirtuin-1 (107) csökkent szintjét mutatták ki. Mindazonáltal más vizsgálatok nem találtak változást a légúti pH (113), cysteinyl leukotrién (112), PGE₂ (112) és erythropoetin (114) szintekben.

1.4.3.1. Kilégzett nitrogén-monoxid és szén-monoxid

A kilégzett nitrogén-monoxid döntően indukálható nitrogén-monoxid szintetáz (iNOS) által termelődik a légúti epithél sejtjeiben ill. alveoláris makrofágokban. Főként a NF- κ B aktivációja kapcsán termelődő gyulladáscitokinek hatására termelődése jelentősen megemelkedik, így a kilégzett levegőben mérhető szintje bizonyos légúti gyulladáscitokinek aktivitásának fontos markere. Értékét számos vizsgálatban mérték OSA-s betegeknél – ellentmondásos eredményekkel. Jellemzően emelkedett (50, 56, 57, 100, 109, 115, 116), vagy változatlan (55, 58, 117-119) FENO értékeket találtak OSA-s betegekben egészséges kontrollokkal összevetve. Két vizsgálat kivételével – melyekben jelentősen magasabb (109), illetve nem kontrollált áramlási sebességnél (55) történtek a mérések – a vizsgálatok a standard mérési metodika miatt összevethetőek. A

rendelkezésre álló mérési eredmények alapján általánosságban elmondható, hogy a FENO értékek OSA esetén magasabbnak adódtak, mint egészséges egyéneknél. A tapasztalt fokozott légúti NO-termelés háttérében az indukálható nitrogén-monoxid szintetáz (iNOS) megövekedett expresszióját írták le OSA-s pácienseknél légúti a neutrofil sejtekben és makrofágokban (50). A fokozott expresszió kiváltója valószínűsíthetően az IL-1, interferon gamma és TNF-alfa okozta stimuláció (120).

Eltérő áramlási sebességeknél történő mérés esetén a kilégzett NO szintek felbonthatók alveolaris és bronchialis eredetű kompartmentekre (121). Egy, az alveolaris eredetű NO mérésével foglalkozó vizsgálatban alacsonyabb NO értékeket találtak, melyek szignifikáns emelkedést mutattak CPAP terápia mellett (119). Egy másik vizsgálatban a bronchialis eredetű NO szintek magasabbnak, az alveolaris szintek alacsonyabbnak adódtak OSA esetén, CPAP terápia mellett pedig csak az alveolaris eredetű NO szintje mutatott emelkedést (115). Ebben a vizsgálatban inverz korrelációt mutattak ki az alveolaris NO szintje és az apnoe-hipopnoe index (AHI), azaz az OSA súlyossága között. Mindezekkel ellentétben egy közelmúltban publikált vizsgálat emelkedett alveolaris NO-szintet mért OSA-s páciensekben, míg a bronchialis eredetű NO értékében nem talált eltérést (119). Továbbá pozitív összefüggést írtak le az alveolaris NO és az AHI értéke, illetve a BMI között. Ugyanebben a vizsgálatban az alveolaris NO szintje szignifikáns emelkedést mutatott estéről reggelre OSA-s betegek esetén (119).

Az alvás FENO szintjére gyakorolt hatásai nem egyértelműek, a publikált adatok ellentmondásosak. Néhány vizsgálatban a FENO éjszakai emelkedését mutatták ki OSA-s betegekben (55, 56), míg más vizsgálatokban ezt a változást csak obez pácienseknél igazolták (58). Mindezek mellett Olopade és munkatársai hasonló változást igazoltak egészséges egyéneknél is (55). További vizsgálatokban még OSA-s pácienseknél sem igazoltak szignifikáns változást a FENO szintjében (57, 119). Gyermekeknél nem találtak eltérést a reggel ill. délután mért FENO értékek között (122).

Néhány vizsgálatban a FENO direkt összefüggést mutatott az AHI értékével (50, 100, 115), egy másik vizsgálat eredményei azonban nem erősítették meg ezt az összefüggést (117). CPAP terápia mellett a FENO értéke szignifikáns csökkenést mutatott néhány (56, 109, 115), de nem az összes (118) vonatkozó vizsgálatban.

Az obezitás az OSA önálló rizikófaktora, és nagy valószínűséggel önmagában képes fokozni a légúti gyulladás mértékét (123). A FENO és a BMI összefüggését vizsgáló, egészséges és asztmás egyének bevonásával végzett kutatások egymásnak ellentmondó

eredményekkel zárultak. Egészséges egyéneknél mind negatív (124), mind pozitív (125-128) összefüggésről beszámoltak a FENO és a BMI értékek között, míg asztmás pácienseknél nem mutattak ki korrelációt (126). Más vizsgálatokban a FENO értékek pozitív összefüggést mutattak a vizsgált egyének magasságával (129, 130) és testsúlyával (129-131). Szignifikánsan emelkedett FENO szinteket találtak obez nem-OSA-s pácienseknél nem-obeaz nem-OSA-s egyénekekkel összevetve (50, 100). Egy másik vizsgálatban nem találtak eltérést az obez és nem-obeaz kontroll egyéneknél mért értékekben és szignifikánsan magasabb FENO szinteket mértek OSA-s pácienseknél mind az obez kontroll egyéneknél (109). Ezzel ellentétben két, azonos szerzőktől származó publikációban az OSA-s pácienseknél mért FENO szintek csak a nem-obeaz kontroll csoporthoz viszonyítva voltak magasabbak (50, 100). OSA-s és horkoló obez gyermekeknél magasabb FENO értékeket mértek a normál testsúlyú, illetve túlsúlyos, nem-OSA-s páciensekhez képest (122). Összességében elmondható, hogy a klinikai gyakorlatban nem szükséges a FENO mérés során a BMI, mint befolyásoló tényező figyelembevétele.

Egy közelmúltban publikált vizsgálat következtetése alapján a FENO limitált potenciállal rendelkezik az alvás alatti légzésszavarok szűrésében (132). Mindazonáltal a BMI, életkor, carboxi-hemoglobin szaturáció, FEF50/FIF50, nyakkörfogat és FENO értékekből származtatott index értéke prediktívnek bizonyult OSA fennállását illetően (133). Gyermekeknél mind az OSA-s ill. nem-OSA-s habituális horkolóknál magasabb FENO értékek mérhetők (122).

A kilégzett szén-monoxid (CO) a légúti oxidatív stressz másik gyakran használt markere. A szervezetben termelődő CO fő forrása a hemoglobin lebomlása. A kilégzett levegőben mérhető CO egyik forrása a keringésből az alveolusokon át a légutakba jutó szén-monoxid, másrészt azonban a légutakban is keletkezhet a hemoxigenáz-1 izoenzim működése által, melynek működését lokális gyulladáshoz vezető folyamatok, illetve oxidatív stressz is indukálhatja. Emelkedett kilégzett CO-szintet mértek egészséges dohányos és krónikus légúti betegségben szenvedő egyéneknél (109, 134). A két, eddig a témában publikált vizsgálatban OSA-s egyéneknél a kilégzett levegőben magasabb CO koncentrációt mértek, mely jellemző nem mutatott összefüggést az obezitással. CPAP terápia alkalmazása mellett a kilégzett levegő CO-szintje az egyik vizsgálatban nem mutatott érdemi változást (109), a másikon viszont 3 hónapos terápiát követően a kontroll pácienseknél mérhető értékre csökkent (135). A kilégzett CO-szintje szignifikáns

összefüggést mutatott az éjszakai hipoxia mértékével, míg a vérből vett minták CO-szintje nem korrelált egyik alvás során detektálható paraméterrel sem, így a szerzők véleménye szerint az OSA által okozott oxidatív stressz markereként a kilégzett CO-szint jobban alkalmazható a vérből történő méréssel összevetve.

1.4.3.2. Légúti citokinek

Számos citokin jellemző szintjeit meghatározták már OSA-s páciensektől nyert kilégzett levegő kondenzátumban (EBC). Mind OSA-s felnőttek, mind gyermekek részvételével végzett vizsgálatokban emelkedett interleukin-6 (IL-6) proinflammatorikus citokin-szinteket mértek (102-106), emellett közvetlen összefüggést mutattak ki az EBC IL-6 szintje és a betegség AHI értékkel jellemzett súlyossága (102, 105), illetve a nyakkörfogat mérete (102) között. CPAP kezelés mellett több (103, 136), de nem az összes (137) vizsgálat adatai szerint csökkent az IL-6 koncentrációja. OSA-ban terápiás célból végzett felső légúti műtéteket követően nem csökken az EBC IL-6 szintje, habár összesen 9 páciens adatai alapján alkothatunk véleményt (137). Más vizsgálatok eredményei alapján az immunszuppresszáns hatású IL-10 EBC-koncentrációja csökken (103, 105), míg a tumor nekrozis faktor (TNF)-alfa (103-105), az IL-8 és az intercelluláris adhéziós molekula (ICAM) koncentrációi (51) magasabbak voltak OSA-s páciensek esetén. Mindazonáltal az IL-8 és ICAM-szintek emelkedései az obezitás következményei is lehetnek, mivel nem-OSA-s obez páciensek esetében hasonló EBC citokin-profilrt írtak le (51). Ettől függetlenül, a TNF-alfa (105) és ICAM (51) mért szintjei direkt pozitív összefüggést mutattak az AHI értékével, míg az IL-10 (105) ugyanitt negatív korrelációt mutatott. CPAP terápia mellett az IL-10 értékek szignifikáns emelkedést (103), míg a TNF-alfa értékek szignifikáns csökkenést (103, 136) mutattak.

A rendelkezésre álló eredmények alapján összességében elmondható, hogy az OSA proinflammatorikus állapottal jellemezhető. Megjegyzést érdemel, hogy egyik idézett vizsgálatban sem számoltak a dilúció illetve a mátrix-hatás tényezőivel.

1.4.3.3. Az oxidatív stressz markerei

A 8-izoprosztán a lipid peroxidáció stabil végterméke, így az EBC-ben mérhető szintjét széles körben alkalmazzák a légúti oxidatív stressz jellemzésére (138). Mind felnőtt (54, 100, 102, 105), mind gyermek (106) OSA-s pácienseknél emelkedett EBC 8-izoprosztán szinteket mértek, emellett szignifikáns összefüggést figyeltek meg a 8-izoprosztán szintek és az AHI (54, 102, 105, 109), illetve a nyakkörfogat mérete (54, 102) között. OSA-s

betegknél az EBC 8-izoprosztán szintjének szignifikáns emelkedését mutatták ki estéről reggelre (54), CPAP kezelés mellett pedig a vonatkozó vizsgálatok többségében (54, 103, 136), habár nem mindegyikben (109) csökkent a molekula koncentrációja. Mindazonáltal a rendelkezésre álló adatok óvatos interpretációja javasolt annak fényében, hogy azonos mintagyűjtési és analitikai módszertan mellett az egyik vizsgálatban egészséges egyénekénél mért EBC-szintek ($6,7 \pm 0,2$ pg/ml) nagyon hasonlóak voltak a másik vonatkozó vizsgálatban OSA-s pácienseknél detektált értékekhez ($7,4 \pm 0,7$ pg/ml). Habár nem írtak le érdemi eltérést az analitikai módszertanban, a két vizsgálatban mért átlagértékekben megfigyelhető eltérés az egészséges ($5,0 \pm 0,3$ pg/ml ill. $6,7 \pm 0,2$ pg/ml) és az OSA-s csoportokban ($7,4 \pm 0,7$ pg/ml ill. $9,5 \pm 1,9$ pg/ml) is figyelemre méltó (54, 102).

Az oxidatív stressz másik ismert markereként a hidrogén-peroxid (H_2O_2) emelkedett EBC-szintjeit mérték felnőtt OSA-s pácienseknél (109), emellett az EBC H_2O_2 -szintje és az AHI értéke közötti direkt összefüggésről is beszámoltak (109). Mindazonáltal CPAP terápia mellett a H_2O_2 szintje nem mutatott szignifikáns csökkenést (109). Gyermekekenél csak közepes és súlyos OSA esetén igazoltak emelkedett H_2O_2 szinteket, míg enyhe OSA-ban a mért értékek nem mutattak eltérést az egészségeseknél mértékekhez viszonyítva (110). A H_2O_2 szintek változásai szignifikáns összefüggést mutattak az AHI értékével, illetve a 95% alatti oxigén szaturáció mellett töltött alvásidő hosszával (110). Megjegyzést érdemel, hogy az EBC H_2O_2 szintje szignifikáns mértékben függ a légzésmintától (139), amit a korábbi vizsgálatokban nem kontrolláltak (109, 110). Emellett megfontolást igényel az a megfigyelés is, hogy az obezitás szignifikáns mértékben csökkenti az EBC H_2O_2 koncentrációját (109).

A húgysav az emberi szervezet egyik fő antioxidánsa, a molekula emelkedett szintje pedig a fokozott oxidatív stressz markere lehet (140). OSA-s gyermekek vizsgálata során emelkedett EBC húgysavszintet mértek. Hasonló emelkedés a szérumban nem volt megfigyelhető, így a nagyobb mennyiségű húgysav feltehetően a légutakban termelődött (111). Megjegyzést érdemel, hogy a gyűjtött EBC mennyisége alacsonyabb volt az OSA-s betegekben, így az sem zárható ki, hogy a kapott eredmény a csökkent dilúció következménye és nem valós húgysav-koncentráció növekedés (111).

1.4.3.4. A nitrozatív stressz markerei

Krónikus légúti gyulladással járó betegségekben az oxidatív stressz mellett a nitrozatív stressz fokozódását is leírták (141). Az obezitástól függetlenül megjelenő, magasabb nitrát szintet írtak le OSA-s betegek vizsgálata során, az EBC nitrát szintje pedig szignifikáns, pozitív összefüggést mutatott az AHI értékével (109). Az EBC nitrit és nitrát szintjeinek együttes mérése esetén nem találtak szignifikáns eltérést az OSA-s pácienseknél (110), CPAP terápia pedig nem csökkentette az EBC nitrát szintjét (109, 137). Mindazonáltal CPAP terápia mellett az EBC nitro tirozin szintje szignifikáns csökkenést mutatott (136). Az OSA-s betegekben a légutakat érintő nitrozatív stressz mértékével kapcsolatos, ellentmondó eredmények ismeretében további vizsgálatokra lenne szükség a folyamat pontos jellemzése céljából.

1.4.3.5. A légúti felületi folyadék vegyhatása

Az EBC pH értéke alapján elméletileg meghatározható a légutak vegyhatása. Számításba kell vennünk azonban, hogy – gastroesophagealis reflux esetén kifejezettebb módon – a gyomorból származó savas vegyhatású cseppek csökkenthetik a detektált EBC pH-t (68). Számos, az EBC pH értékét befolyásoló élettani és mérésmetodikai tényezőt azonosítottak (72).

Az obezitás EBC pH-ra gyakorolt hatása nem egyértelmű. Egészséges egyéneknél nem igazoltak szignifikáns hatást (100, 109, 142), míg asztmás betegeknél a magasabb BMI értékek alacsonyabb EBC pH értékkel jártak (143). OSA-s páciensek esetében csökkent EBC pH-ról számoltak be számos (100, 104, 109, 142), de nem az összes (113) vonatkozó vizsgálatban. Az obezitás mindenesetre befolyásolhatja a kapott eredményeket, mivel egy vizsgálat során nem találtak szignifikáns eltérést az OSA-s és nem-OSA-s obez páciensek EBC pH értékei között (100). Egy vizsgálat publikált eredményei alapján az EBC pH értéke fordított összefüggést mutatott az AHI értékével és a nyakkörfogattal (100), míg egy másik vizsgálat nem igazolt hasonló összefüggést (113). Hasonló módon, egy vizsgálat során az EBC pH értéke szignifikáns emelkedést mutatott CPAP terápia mellett (109), míg két másik kutatás során nem találtak hasonló összefüggést (113, 137). A rendelkezésre álló adatok alapján az OSA-s betegeken végzett, terápiás felső légúti műtétek nem módosítják az EBC pH értékeit (137).

Összességében elmondható, hogy a releváns vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, a pozitív adatok alapján viszont lehetséges, hogy a légutak vegyhatása savas irányba

tolódik el OSA esetén. Az azonban bizonytalan, hogy a tapasztalt változást valóban a fokozott légúti gyulladás és oxidatív stressz váltja-e ki, vagy a gastroesophagealis reflux eredménye, mely gyakori társbetegség az OSA-s, különösen az OSA-s obez betegcsoportban.

1.4.3.6. Lipid mediátorok

A leukotriének a lipoxigenáz enzim termékei, melyek fontos szerepet töltenek be a krónikus légúti megbetegedések patomechanizmusában (144). Úgy tűnik, hogy mennyiségükre nem bír jelentős hatással az obezitás, legalábbis asztmás egyéneknél nem módosította az EBC leukotrién B₄ (LTB₄) (145) és ciszteinil leukotrién (142) szintjeit. OSA-s pácienseknél magasabb EBC LTB₄ szinteket detektáltak, míg az obez és nem-obez nem-OSA-s páciensek értékei között nem volt szignifikáns eltérés (109). Hasonló módon, gyermekeknél is magasabb EBC LTB₄ és ciszteinil leukotrién szinteket igazoltak OSA esetén a kontroll csoporthoz viszonyítva, míg a prosztaglandin E₂ koncentrációban nem mutatkozott érdemi különbség (112). Egy vizsgálat eredményei alapján direkt pozitív összefüggésről számoltak be az EBC LTB₄ szintje és az AHI értéke között (109), CPAP kezelés mellett azonban az LTB₄ szintje nem mutatott csökkenést (109).

1.4.3.7. Egyéb markerek

Az EBC leptin koncentrációja emelkedett fennálló OSA esetén, különösen obez páciensek esetében (49).

Az eritropoetin szintjében nem mutatkozott érdemi eltérés az egészséges, COPD-s és OSA-ban szenvedő páciensek vizsgálatára során (114).

1.4.3.8. Kilégzett illékony anyagok

A kilégzett levegő több ezer illékony molekulát tartalmaz, melyek mennyiségét a légúti és szisztémás gyulladáshoz és metabolikus folyamatok is befolyásolják (79). A kilégzett illékony anyagok mintázatát széleskörűen vizsgálták OSA-ban elektronikus orr használatával (146). Számos vizsgálatban kimutatták a kilégzett organikus anyagok jellemzőinek változását mind felnőtteknél (113, 147), mind gyermekeknél (148) OSA-s pácienseknél.

Mindezek mellett egy közelmúltban publikált vizsgálat eltérést talált az OSA-s, COPD-s és COPD-OSA overlap szindrómában szenvedő betegek kilégzett illékony anyag jellemzőiben (149). A változások mértéke mind felnőtteknél (113), mint gyermekeknél (148) pácienseknél összefüggést mutatott a betegség súlyosságával. A kilégzett molekulák

jellemzőit szignifikánsan befolyásolja a CPAP terápia (113, 150), habár a CPAP kezelés mellett észlelhető változások jelentősen függenek a fennálló társbetegségektől (150).

Az elektronikus orr működési mechanizmusából adódóan az OSA és a CPAP terápia által indukált változásokért felelős molekulák ezzel a mérési technikával pontosan nem azonosíthatók. Emelkedett kilégzett butanol (151), toluén, ethylbenzén, p-xylén, fenilacetát, hexán, heptán, oktán, nonán, dekán, aceton és izoprén (152) szinteket igazoltak OSA-ban, emellett az éjszaka során emelkedő kilégzett pentán koncentrációt (55). Mindezek mellett a CPAP terápia megvonása szintén jellemző változásokat okoz a kilégzett levegő jellemzőiben (153).

A kilégzett illékony anyagok azonosítására is alkalmas technikákkal (GC-MS) végzett vizsgálat során súlyos OSA-s (AHI>30) pácienseknél magasabb aromás szénhidrogén (toluén, etilbenzén, p-xylén és fenilacetát), míg az AHI>60 csoportban a kilégzett telített szénhidrogén (hexán, heptán, oktán, nonán és dekán) koncentrációkat mértek (152). A kilégzett izoprén koncentrációja már közepesúlyos OSA-s (AHI>15) csoportban is emelkedettnek bizonyult, míg az aceton szintje a legsúlyosabb csoportban mutatott emelkedett értéket (152). Az etilbenzén, p-xylén, fenilacetát és nonán koncentrációk az AHI, illetve a 90% alatti oxigén szaturációval töltött idő értékével szignifikáns összefüggést mutattak. CPAP terápia mellett a kilégzett izoprén és aceton koncentrációja szignifikáns csökkenést mutatott (152).

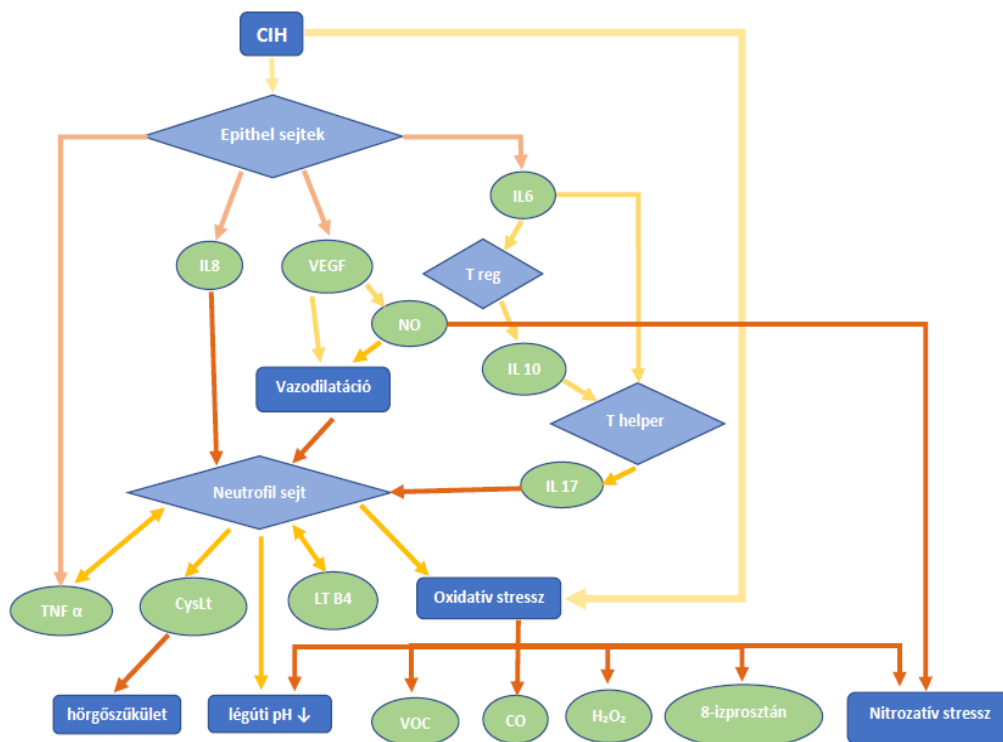
Számos vizsgálat foglalkozott a légúti gyulladás jellemzőivel OSA-ban és COPD-ben egyaránt szenvedő pácienseknél. Egyes vizsgálatokban overlap szindróma esetén a bronchoalveolaris folyadék (BALF) vizsgálatával a légúti neutrofilia további emelkedését írták le az OSA-ban nem szenvedő COPD-s páciensekhez képest (154). Egy másik vizsgálatban azonban hasonló neutrofilszámot találtak a két betegcsoporttól nyert indukált köpet mintákban (98). Az eredmények közötti eltéréseket az utóbbi vizsgálat alacsony betegszáma magyarázhatja, mivel az overlap szindrómás csoportban a neutrofil szám tendenciózusan magasabbnak bizonyult ($74,33\% \pm 14,8$) a COPD-s mintákkal összevetve ($63,33\% \pm 13,22$) (98). A BALF mintákban mérhető citokinek tekintetében COPD-OSA overlap szindrómás pácienseknél magasabb TNF- α és IL-8 szintek mérhetők a COPD-s betegetől származó mintákkal összevetve (154). Súlyos asztmában szenvedő pácienseknél társuló OSA esetén emelkedett IL-8 és köpet neutrofil szintet igazoltak (155).

A felső légutakhoz hasonlóan, a tüdőben kialakuló gyulladás is feltehetően nem csak következménye a krónikus intermittáló hypoxiának és vibrációs ártalomnak, de szerepet játszhat a betegség patofiziológiájában is (2. Ábra). A helyi gyulladás a keringésen keresztül részt vehet az OSA-ban ismert fellépő, jellemzően mérsékelt szisztémás gyulladás kialakulásában (156). A vaszkuláris permeabilitás-index a betegség súlyosságával összefüggést mutató mértékben megnő OSA-ban (157). Ezzel összhangban, a 8-izoprosztán keringésben és kilégzett levegőben mérhető szintje azonos mértékben mutat változást (54), habár más vizsgálatban nem találtak összefüggést a mediátorok keringésben és köpetben mérhető szintjei között (157). Összességében további vizsgálatok elvégzése szükséges a légúti gyulladás kóroki szerepének megértésének céljából. Másrészt a légúti gyulladás légútszűkületet indukálhat, melynek fennállását OSA-s betegeknél a közelmúltban igazolták (157). A légúti gyulladás mértéke és az OSA súlyossága között pedig szignifikáns összefüggés mutatható ki (50, 51, 54, 100, 102, 105, 107-110, 115).

2. Ábra. A légúti gyulladás összetevői obstruktív alvási apnoében.

A krónikus intermittáló hipoxia (CIH) proinflammatorikus citokinek termelődését idézi elő, beleértve az interleukin-6 (IL6), IL-8, tumor nekrosis faktor (TNF) alfa és vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) képződését. Mindez a neutrofil sejtek és limfociták beáramlását indukálja potencírozva az oxidatív és nitrozatív stresszt, a légúti pH csökkenését és pozitív feedback mechanizmusokon keresztül is növeli a légúti gyulladás mértékét.

Mindezek mellett a VEGF és nitrogén-monoxid fokozott termelése bronchialis vasodilatációhoz vezet. Ez pedig nemcsak a keringő gyulladásos sejtek beáramlását fokozza, de elősegíti a helyi gyulladásos

**1.4.3.9. Az obezitás hatása a légúti gyulladásra**

Az obezitás önmagában fokozhatja a légúti gyulladásos folyamatok aktivitását. Mindazonáltal az obezitásban fennálló légúti gyulladás vizsgálata során jellemzően nem veszik figyelembe az OSA lehetséges hatásait. A nem-OSA-s obez és nem-OSA-s nem obez páciensek indukált köpetmintáinak sejtjes jellemzői között nem talált érdemi eltérést a témában publikált vizsgálat (98). Megjegyzést érdemel, hogy az obez páciensek neutrofil sejttszáma tendenciózusan magasabb volt ($43,5\% \pm 17,49$) a nem-obeze betegeknél mérténél ($32,04\% \pm 12,26$) (98). OSA-s páciensekben szignifikáns összefüggés mutatkozott a BMI értéke és a köpet IL-6 szintje között (157). Ezzel összhangban két

vizsgálatban is légúti neutrofilia és emelkedett FENO szinteket mutattak ki obese, nem-OSA-s betegeknel kontroll csoporttal összevetve (50, 100). Mindazonáltal mindkét vizsgálat konklúziója alapján az OSA addicionális hatása volt véleményezhető a légúti gyulladás tekintetében, ha a résztvevőket OSA-s és nem-OSA-s csoportra osztották. Másrészt habár az obezitás magasabb EBC IL-8 és ICAM-1 szintekkel jár nem-OSA-s pácienseknél, OSA fennállásakor nem igazolták ezen mediátorok további emelkedését (51).

Végül, emelkedett EBC leptin szinteket mértek obese nem-OSA-s pácienseknél a nem-obese résztvevőkhöz viszonyítva (49).

1.4.3.10. CPAP terápia hatása a légúti gyulladás markereire

Nem teljesen tisztázott, hogy az OSA kezelése milyen mértékben van hatással a légúti gyulladásra. BALF mintákban CPAP terápia mellett szignifikánsan csökkent a neutrofil sejtszám, illetve a TNF- α és IL-8 szintek is COPD-OSA overlap szindrómában, habár utóbbi páciensek inhalációs kortikoszteroidot is használtak, ami befolyásolhatta az eredményeket (154). Ezzel ellentétben a köpet neutrofil sejtszáma nem mutatott változást CPAP terápia mellett (87, 99).

Az oldékony mediátorokat illetően CPAP terápia mellett a kilégtett levegő IL-6 (103, 136), 8-izoprosztán (54, 103, 108, 136) TNF-alfa (103, 107, 136) és nitrotirozin (136) szintjei szignifikánsan csökkentek, míg az IL-10 (103) és sirtuin-1 koncentrációk (107) és a pH emelkedtek (109). Mindazonáltal más vizsgálatok eredményei alapján CPAP kezelés mellett nem változtak szignifikánsan a kilégtett levegőben mérhető CO (109), EBC IL-6 (137), H₂O₂ (109), 8-izoprosztán (109), nitrát (109, 137), LTB₄ (109) és pH (113, 137) értékek. A FENO értéke CPAP terápia mellett alacsonyabbnak bizonyult néhány (56, 109, 115), de nem az összes (99, 118) vonatkozó vizsgálatban, míg a kilégtett CO-szintjét 3 hónapos CPAP terápia szignifikánsan csökkentette (135).

Az egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmények magyarázata lehet, hogy a CPAP terápia önmagában képes légúti gyulladást kiváltani az okozott mechanikai trauma által, ami a légúti túlérzékenységre kifejtett hatásával is összhangban van (99, 158, 159). CPAP terápia esetén fűtött párasító alkalmazása megoldást jelenthet, miután így szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a légúti (99) és nazális (160) gyulladás csökkentésében. A felső légúti műtéti beavatkozások nem módosították szignifikánsan az EBC IL-6 és pH értékét (137).

1.4 A tüdőterfogatok szerepe OSA-ban

Mostanra ismertté vált, hogy a csökkent tüdőterfogatok összefüggést mutatnak az OSA súlyosságával függetlenül attól, hogy a páciens szenved-e légúti, vagy parenchymás tüdőbetegségben. Ezt az összefüggést mind spirometria (161) mind testplethysmográfia (162-165) alkalmazásával igazolták. Negatív összefüggés mutatkozott az OSA apnoe-hipopnoe index (AHI) vagy légzészavar index (RDI) által jellemzett súlyossága és a kilégzési rezerv volumen (162-165), funkcionális reziduális kapacitás (163, 164), illetve a forszírozott kilégzés első másodpercében kilégzett volumen (FEV_1) (161) között. Ezzel összhangban szignifikáns összefüggés volt megfigyelhető OSA-s páciensek esetén a csökkent tüdőterfogatok és az össz-halálozás között (166), habár a tüdőterfogat-vesztés mértékének hatása alacsonyabb volt az alvás alatti légzészavarban szenvedők esetén, mint a kontroll csoportnál (6 vs. 11%, minden 200 mL csökkenésre a FEV_1 értékében).

A csökkent tüdőterfogatok és megnövekedett légúti ellenállás, illetve az OSA súlyosságának kapcsolatát kellő megfontoltsággal kell értékelni annak ismeretében, hogy a BMI érték elvileg hatással bírhat az összefüggésekre. Az obezitás főként háton fekvő pozícióban csökkenti a funkcionális reziduális kapacitást (167) és szoros összefüggést mutat az OSA súlyosságával (167). Mindazonáltal erős érvek támasztják alá, hogy a tüdőterfogatok és az OSA súlyossága közötti kapcsolat az obezitástól függetlenül is fennáll (161, 165). OSA-s betegekben a tüdőterfogatok csökkent volta és a légúti ellenállás emelkedése a BMI-illesztett kontrollokhoz viszonyítva is megfigyelhető volt, emellett az AHI és a kilégzési rezerv térfogat közötti összefüggés a BMI értékre történt korrekció esetén is megmaradt (163). Emellett az OSA nagyon magas gyakoriságú a restriktív tüdőbetegségben szenvedő páciensek között (168). Harmadrészt, a csökkent tüdőterfogatok a felső légutak kollapszusához vezethetnek nem csak OSA-ban, de krónikus obstruktív tüdőbetegségben (169) és egészséges kontrollok esetén is (170, 171).

A tüdőterfogatok és a felső légutak kollapszibilitása közötti összefüggés mechanikai és kémiai faktorokkal is magyarázható. Egyik oldalról a nagyobb tüdőterfogatok kaudális irányba húzzák a mediastinum képleteit, a pharyngealis légút dilatációját eredményezve ezzel (172). Másik oldalról nagyobb tüdőterfogatok esetén a tüdő több oxigént és széndioxidot képes tárolni, puffereelve a vérgáz értékeit a ventiláció változásaitól (173). Az OSA-s betegek egy része kifejezett érzékenységet mutat az intermittáló hypercapniás epizódokat illetően, melyek a magas loop gain következtében további következményes légzészavart okoznak (174).

Ismert, hogy CPAP terápia mellett növekszik a vitál- és funkcionális reziduális kapacitás nem-OSA-s pácienseknél (175). Emellett nagyobb tüdőtérfogatok esetén alacsonyabb nyomásértékekre van szükség a felső légutak nyitva tartásához (170). Úgy tűnik tehát, hogy a CPAP terápia nem csak a felső légutak területén hatva képes megelőzni az apnoés epizódok kialakulását, hanem az alsó légutak térfogataira kifejtett hatásával is.

Megjegyzést érdemel, hogy egy vizsgálat eredménye alapján a hosszútávú CPAP-használat romló légzésfunkciós értékekkel mutat összefüggést, különösen a kislégúti obstruktív légzészavar markereit illetően (176).

Mindössze egy vizsgálat foglalkozott a bronchodilatátor salmeterol potenciális hatásával az AHI értékre OSA-s betegekben, az eredmények azonban placebóval összevetve nem mutattak szignifikáns eltérést (177).

2. Célkitűzés

2.1 Az elektronikus orr alkalmazását befolyásoló metodikai tényezők kilégzett levegő vizsgálata során

A kilégzett levegő több ezer illékony molekulát tartalmaz, melyek mennyisége többek között a sejtek szintjén zajló metabolikus folyamatok és az oxidatív stressz mértékétől függ (76). Bizonyítást nyert, hogy az egyes specifikus molekulák analizálásával szemben az egész gázmintázat egyidejű elemzése hasznos plusz információkat adhat a betegségek kórélettanára vonatkozóan. A molekuláris mintázatok elemzésére alkalmas eszköz az elektronikus orr. Nem meglepő, hogy az elektronikus orrokkal detektálható gázmolekula mintázatok eltérést mutattak a légzőrendszer különböző betegségeiben, mint például tüdőrák (147, 178-183), malignus mesothelioma (184, 185), obstruktív tüdőbetegségek (186, 187), sarcoidosis (188), obstruktív alvási apnoe (113, 148), légúti gyulladással megbetegedések (189, 190) esetén, illetve tüdőtranszplantációt követően (191).

Az elektronikus orral történő kilégzett levegő vizsgálatokat taglaló közleményekben és irányelvekben leírásra került több, a mintavételt befolyásoló faktor, mint a környezeti illékony anyagok jelenléte (192), a levegő páratartalma (193) és a kilégzett levegő tárolásának módja (194, 195).

A kilégzett levegő összetételét befolyásolhatja a levegő benttartásának időtartama (a belégzés és kilégzés között eltelt idő) és a kilégzési áramlási sebesség is (196). Mindezek mellett az alsó légutak vizsgálata esetén az anatómiai holtteréből származó levegő elkülönítése is standardizált módon szükséges. Annak ellenére, hogy a kilégzési áramlási sebesség, a levegő benttartásának időtartama és az anatómiai holtteréből származó levegő befolyásolhatja az egyes molekulák koncentrációját a kilégzett levegőben (83, 193, 197), mindeztidáig csak a kilégzési áramlási sebesség hatását vizsgálták a kilégzett levegő gázmolekuláinak mintázatára, kis számú egészséges alany részvételével.

Mindezek alapján vizsgálatunk célja az volt, hogy meghatározzuk, hogy az eltérő mintagyűjtési technikák hogyan befolyásolják a kilégzett levegő összetételét egészséges egyéneknél és tüdőrákos betegekben.

2.2 A légúti gyulladás jellemzőinek vizsgálata obstruktív alvási apnoés betegekben

Az elektronikus orr megfelelő metodika alkalmazása esetén reprodukálható módon alkalmas a kilégzett levegő illékony komponenseinek vizsgálatára.

Vizsgálatunk előtt két kutatás során igazolták, hogy az elektronikus orr használata alkalmazható az OSA-s betegek azonosítására felnőttek (113) és gyermekek (148) esetén. Sajnálatos módon mindkét vizsgálat keresztmetszeti felépítésű volt és nem vette figyelembe a mintavételek időzítésének potenciális hatását a kilégzett levegő jellemzőire (113, 148). A kilégzett levegő biomarkereinek szignifikáns változását mutatták ki ébredés után vett mintákban, OSA-s pácienseknél (54, 55, 122). Mindazonáltal az esti és reggeli mintavételek közötti eltérések potenciálisan befolyásolhatják a kilégzett illékony anyagok mérését nem OSA-s páciensek esetében is.

Vizsgálatunk elsődleges célja annak meghatározása volt, hogy azonosítható-e eltérés az este és reggel, ébredést követően levett kilégzett levegő mintákban mérhető illékony anyagok mintázatában alvás alatti légzészavar (SDB) tüneteiről beszámoló, illetve kontroll páciensek esetén.

Másodlagos célunk annak elemzése volt, hogy a kilégzett levegő vizsgálatának napszaki időzítése befolyásolhatja-e a mérés eredményét OSA-s, illetve OSA-ban nem szenvedő kontroll páciensek esetén.

2.3 A légzésfunkciós paraméterek változása obstruktív alvási apnoés betegekben

Az obstruktív alvási apnoe nem kizárólag a felső légutak jellemzőivel összefüggő megbetegedés, hatással bír az intrathoracalis légutakra is. Az alacsony tüdőterfogatok, az alsó légutak csökkent elaszticitása és fokozott ellenállása igazoltan összefüggést mutat a betegség súlyosságával (163, 171, 198, 199). Mindezek mellett a krónikus légúti betegségek, mint az asztma és COPD hatással vannak az OSA lefolyására (39, 200).

Az alsó légúti gyulladás és oxidatív stressz mértéke fokozott OSA-s betegekben, az alsó légúti gyulladás mértéke pedig direkt összefüggést mutat a betegség súlyosságával (146). Feltételezhető mindezek alapján, hogy az OSA befolyásolhatja a légzésmechanika jellemzőit.

A légzésfunkciós paraméterek elméletileg két okból is változhatnak OSA fennállásakor. OSA-s betegekben a bronchialis rendszerre is potenciálisan hatással bíró mediátorok koncentrációjának alvás során megfigyelhető változásáról számoltak be, mely a légzési térfogatok megváltozásával is járhat (54-56, 146, 201). Másrészt az obstruktív alvási apnoe összességében megnövekedett szimpatikus és alacsonyabb paraszimpatikus tónus kialakulásával jár alvás során, főként a halmozott apnoékkal jellemezhető időszakokban

(202-204). Ezen változások szintén módosíthatják a nyugalmi bronchialis tónust (205, 206).

Mindeztáig egy vizsgálatban sem detektálták az alvás során bekövetkező légzésfunkciós változásokat OSA-s betegekben.

Vizsgálatunk célja a légzésfunkciós értékek diurnális változásának vizsgálata volt OSA-s és egészséges kontroll páciensek részvételével. Vizsgálatunk során a OSA patomechanizmusának további vizsgálata mellett azt is meg kívántuk határozni, hogy OSA-s betegek esetében befolyásolhatja-e számottevően a vizsgálati eredményeket a spirometria elvégzésének időpontja.

3. Módszerek

3.1 Az elektronikus orr alkalmazását befolyásoló metodikai tényezők kilégtett levegő vizsgálata során

3.1.1. A vizsgálat felépítése, vizsgálati alanyok

37 egészséges (44 ± 14 év, átlag \pm SD) és 27 tüdőrákban szenvedő (60 ± 10 év) páciens vett részt a vizsgálatban. 27 egészséges páciens sosem dohányzott, 10 fő volt aktív dohányos (31 ± 17 csomagév). Egyik egészséges páciens sem szenvedett krónikus betegségtől, úgymint asztma, COPD, allergia, cukorbetegség, vese- vagy májbetegség. A dohányos résztvevők esetében a COPD fennállását légzésfunkciós vizsgálattal zártuk ki.

A tüdőrákos betegek mindegyike aktív ($n=15$), vagy leszokott dohányos ($n=12$) volt 60 ± 27 csomagév dohányzással. A páciensek bevonása a bronchoscópos vagy transthoracalis mintavétellel nyert kórszövettani diagnózist követően történt. 17 páciensnél diagnosztizáltak adenocarcinomát, 5 esetben laphámrákot, 3 esetben kissejtes daganatot, egy páciensnél nagysejtes karcinomát, egynél pedig sarcomát. 14 beteg közvetlenül a diagnózist követően került kiválasztásra így nem kapott még onkológiai kezelést, míg 13 páciens beválasztásakor kemoterápiában részesült. Egyik tüdőrákban szenvedő páciens sem volt asztmás vagy allergiás, nem volt vese- vagy májbetegségük. 12 pácienszt kezeltek COPD miatt és 4 beteget cukorbetegséggel.

Az összes COPD-s páciens használt hosszúhatású muszkarin-antagonista inhalációs szert, öten pedig inhalációs kortikoszteroidot alkalmaztak hosszúhatású béta-agonista szerrel kombinációban.

Egyik páciens sem esett át légúti fertőzésen a vizsgálat kezdetét megelőző 4 hétben. Minden résztvevő figyelmét felhívtuk rá, hogy ne fogyasszon ételt vagy italt és ne végezzen fizikai megterhelést jelentő tevékenységet a mintavételeket megelőző 2 órában. Az aktív dohányosokat megkértük, hogy a mintavételeket megelőző 6 órában ne dohányozzanak.

A vizsgálat felépítése

Minden résztvevőt négy különböző mintavételi protokoll elvégzésére kértünk. A páciensek VOC-szűrőn keresztül végeztek mély belégzést belégzési kapacitásukig, majd kontrolláltan 50 ml/sec sebességgel lélegeztek ki az áramlási sebesség eszközös ellenőrzése (VenThor, Thor Laboratories, Magyarország) mellett és - a légyszájpad

lezárása céljából – ellenállással szemben (15–20 H₂Ocm). A kilégzett levegő anatómiai holtteret reprezentáló első 500 ml-ét egy alacsony ellenállású T-szelep alkalmazásával távolítottuk el, a további levegőmennyiséget pedig teflon borítású Mylar zsákokba gyűjtöttük. Ezt a módszert eredetileg kilégzett nitrogén-monoxid mérésére alkalmazták (Ecomedics, Dürnten, Switzerland), de VOC analízisre történő alkalmazhatóságát és az eredmények egy napon (207), illetve 8 héten (191) belüli reprodukálhatóságát kutatócsoportunk igazolta.

Az elektronikus orral történő méréseket a mintavételeket követően azonnal elvégeztük. A mérésekhez alkalmazott Cyranose 320 mérőeszköz szenzorai az illékony molekulák kötődésére ellenállásváltozással reagálnak. Auto-scale normalizálást követően a szenzorok jeleit a készülék a következő képlet alapján számítja ki: $dR=(R_s-R)/R$, ahol R_s a vizsgált levegőre adott válasz, R pedig az alapaktivitás. Referencia gázként a VOC-filteren átszűrt szobalevegő szolgált.

A vizsgálat további fázisaiban a kilégzési áramlási sebesség, levegő visszatartási idő és az anatómiai holtter hatásainak vizsgálata céljából a fenti mintavételi eljárást módosítottuk. A kilégzési áramlási sebesség hatásának elemzése céljából az áramlási sebességet 75 ml/sec-ra változtattuk és ennek eredményét vetettük össze az 50 ml/sec-on történt mérésekkel. A levegő visszatartási idő jelentőségének megítélése céljából a páciensek VOC-filteren keresztüli mély belégzést követően 10 másodpercig tartották vissza a levegőt, majd ezt követően lélegeztek ki 50 ml/sec sebességgel. Végül a páciensek az első mérésnél leírt módon végezték a kilégzési manővert, de az anatómiai holtternek megfelelő levegőt nem távolítottuk el a rendszerből, így kevert levegőmintát gyűjtöttünk.

3.1.2. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), GraphPad Prism 5.03 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) és Statistica 8.0 (Stat Soft, Inc., Tulsa, OK, USA) programokkal végeztük. A vízpára esetleges zavaró hatását kivédendő a vízérzékeny szenzorokat (5, 6, 23, 31 szenzorok) kizártuk a mérésből, így összesen 28 szenzor jeleit analizáltuk.

Adatredukció céljából a szenzorjelek főkomponens analízisét végeztük el (PCA). A továbbiakban a legmagasabb Eigen értékű főkomponenseket (PC1, PC2 és PC3) használtuk.

A kilégzett levegő jellemzőit a három főkomponens multivariáns diszkrimináció analízissel történő (Mahalanobis távolság) együttes elemzésével kategorizáltuk, illetve hasonlítottuk össze. Az egyes esetek kategorizálása céljából lépcsőzetes lineáris kanonikus diszkrimináció analízist végeztünk, a szélsőséges esetek kizárása pedig Mahalanobis távolság alkalmazásával történt (208). Az eredmények validálásához kereszt-validációt végeztünk szintén a Mahalanobis-távolság segítségével.

Pearson korrelációt, multivariáns lineáris és logisztikus regressziós analízist végeztünk a főkomponensek és a klinikai jellemzők összefüggéseinek azonosítása céljából.

A vizsgálat elsődleges célja a mintagyűjtéssel összefüggő faktorok – úgymint a kilégzési áramlási sebesség, levegő-visszatartási idő és az anatómiai holttérből származó levegő – mérési eredményekre gyakorolt hatásainak vizsgálata volt egészséges és tüdőrákban szenvedő páciensek esetén.

A főkomponenseket repeated-measures ANOVA teszttel, majd Dunnet post hoc teszt alkalmazásával hasonlítottuk össze a két csoport 4-4 mérésében.

A főkomponensek a szenzor-válaszokból származtatott értékek, így az „effect size” meghatározásához végzett előzetes számításoknál a korábbi vizsgálataink során regisztrált szenzorválaszok adatait használtuk (201, 207). Ezen vizsgálatokban az átlagos standard deviáció/átlag aránya az elemzett ($n=28$ a vízérzékeny szenzorok kizárása után) szenzor-válaszoknak 0,35 volt. Emellett kimutattuk, hogy a kilégzési áramlási sebesség és a levegő visszatartás 12%-os változást okozott a kilégzett levegő VOC értékeiben (83). Ezt a két ténytet figyelembe véve adódott a 0,35-os effect size érték. A 0,35-ös effect size-t, a vizsgált 2 alcsoport 4 mérését és 0,80-as statisztikai erőt figyelembe véve a résztvevők minimális száma $n=44$ -nek adódott (209). Számításba véve a tüdőrákban szenvedő páciensek számottevő csoporton belüli variabilitását, a vizsgálati eredmények várható erejének növelése céljából a minimálisan szükséges betegszámon felül további 20 pácienset válogattunk be.

A vizsgálat másodlagos célja az egészséges és tüdőrákban szenvedő páciensek eltérő mintavételi metodikával nyert eredményeinek összehasonlítása volt. Egy korábbi vizsgálat eredményein (187) alapuló post hoc statisztikai power analízis alapján az egészséges és tüdőrákban szenvedő csoportok pontos klasszifikációjának standard hibája 6% alatt maradt minden összevetésben. $p < 0.05$ p értéket tekintettük szignifikánsnak.

3.2 A légúti gyulladás jellemzőinek vizsgálata obstruktív alvási apnoés betegekben

3.2.1 A vizsgálat felépítése, vizsgálati alanyok

A vizsgálat első fázisában 26, alvás alatti légzészavar tüneteivel jelentkező páciensből (53±15 év, átlag±SD, SDB csoport) és 10 kontroll személytől (37±15 év) történt kilégzett levegő mintavétel alvás előtt (este 19 óra) és ébredést követően (reggel 7 óra). Az SDB csoport tagjai teljes éjszakai polyszomnográfiai vizsgálaton estek át. Közülük négyen szenvedtek COPD-ben, négyen GERD-ben és egy páciensnek volt cukorbetegsége. Két beteg aktívan dohányzott (36 ill. 50 csomagév), egy páciens volt ex-dohányos (30 csomagév), a többi résztvevő sosem dohányzott.

A kontroll csoport résztvevőinél az alvás alatti légzészavar fennállását éjszakai eszközös szűrővizsgálattal zártuk ki (ApneaLink, ResMed Corp, CA, USA). Egy páciens dohányzott aktívan (18 csomagév) és egy volt ex-dohányos (5 csomagév). Egyik páciensnél sem állt fenn COPD, GERD vagy cukorbetegség.

A kutatás második fázisában 26, kóros nappali aluszékonyságban, vagy az alvás alatti légzészavarok bármely más tüneteivel nem rendelkező páciens (48±10 év) vizsgáltunk az SDB csoport kontrolljaiként. Egyik résztvevő kórelőzményében sem szerepelt asztma, COPD, cukorbetegség ill. dohányzás. Ezen pácienseknél csak reggel 7 órakor történt kilégzett levegő mintavétel, melynek eredményét az SDB csoport reggeli és esti méréseivel vetettük össze.

Egyik páciens sem szenvedett légúti fertőzésben a vizsgálatot megelőző 6 hét során. Minden résztvevő figyelmét felhívtuk rá, hogy a mintavételeket megelőzően legalább 2 órával ne fogyasszanak ételt és italt (83), illetve ne végezzenek megterhelő fizikai munkát (210). A résztvevők demográfiai és klinikai adatait a 1. Táblázat foglalja össze.

1. Táblázat A vizsgálatban résztvevők demográfiai és klinikai jellemzői

BMI: testtömeg-index, AHI: apnoe-/hipopnoe index, RDI: légzésszavar index, ODI: oxigén deszaturációs index, TST: teljes alvásidő, Légzési MA: légzési eseményhez köthető mikroébredés, összes MA: összes mikroébredések száma, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, GERD: gastroesophagealis reflux, OSA: obstruktív alvási apnoe, SDB: alvás alatti légzésszavar, ND: nem meghatározott, NA: nem áll rendelkezésre.

	I. rész				II. rész		
	OSA (n=17)	Nem-OSA SDB (n=9)	Kontroll (n=10)	P-érték	SDB (n=26)	Kontroll (n=26)	P-érték
Életkor (évek)	59±13	42±12	37±15	<0,01	53±15	48±10	0,15
Nem (Férfi/Nő)	16/1	7/2	3/7	<0,01	23/3	7/19	<0,01
BMI	31,8±5,6	26,8±4,5	25,2±1,2	<0,01	30,1±5,7	28,1±3,1	0,12
AHI	29,8±25,6	1,9±1,1	2,5±1,2	<0,01	20,2±24,6	ND	NA
RDI	42,8±23,7	12,6±6,6	ND	<0,01	32,4±24,3	ND	NA
ODI	29,3±24,3	2,0±1,2	1,4±0,5	<0,01	19,9±23,6	ND	NA
TST (perc)	396±59	400±61	ND	0,85	397±59	ND	NA
Légzési MA	44,0±16,7	16,4±8,4	ND	<0,01	34,5±19,5	ND	NA
Összes MA	49,9±15,7	22,2±7,9	ND	<0,01	40,3±18,9	ND	NA
COPD (n)	4	0	0	0,08	4	0	0,04
Diabetes (n)	1	0	0	0,56	1	0	0,31
GERD (n)	3	1	0	0,37	4	0	0,04
Dohányos/ex-dohányos (n)	2/1	0	1/1	0,37	3	0	0,07

3.2.3. A kilégzett levegő gyűjtése

A kilégzett levegőből történő mintavételek során a páciensek egy VOC-szűrőn keresztül 50 ml/sec áramlási sebességgel, 15-20 H₂Ocm ellenállással szemben lélegeztek ki a teljes funkcionális tüdőkapacitás mértékéig (207). A kilégzett levegő első, anatómiai holtteret reprezentáló részét kiemelve a második, alveolaris teret reprezentáló volument teflon borítású Mylar zsákokba gyűjtöttük. A minták elemzését azonnal, elektronikus orr használatával végeztük el. A vizsgálat során használt mintavételi módszer alkalmazásával igazoltan egy napon (207) és 8 héten túl (191) repordukálható eredmények érhetők el.

3.2.4. Alvásvizsgálatok

Az SDB csoport tagjai teljes éjszakás, felügyelt poliszomnográfias vizsgálaton estek át (Somnoscreen Plus Tele PSG, Somnomedics GMBH Germany). A poliszomnográfia során a vonatkozó irányelveknek megfelelően (211, 212) elektroencefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), elektromyogram (EMG), mellkasi és hasi légzőmozgások, intranazális nyomás, légzési hangok, elektrokardiogram (EKG) és folyamatos oxigén szaturáció detektálást végeztünk. Az alvásfázisok, mozgási és kardiopulmonális események elemzése manuálisan, az American Academy of Sleep Medicine (AASM) irányelvének megfelelően történt (211).

A rögzített adatok alapján meghatároztuk a hypnogram szerkezetét, a mikroébredések számát, az apnoe-hipopnoe indexet (AHI), a légzészavar-indexet (RDI) és az oxigén-deszaturációs indexet (ODI).

A vizsgálat első fázisában résztvevő tíz kontroll páciens esetében az alvás alatti légzészavar fennállását szűrőkészülék (ApneaLink, ResMed Corp, CA, USA) alkalmazásával zártuk ki. A vizsgálat során horkolás, intranazális nyomás, pulzus és szaturációmérés történt. Az AHI és ODI értékeit manuálisan határoztuk meg.

Az SDB csoporton belül a poliszomnográfias vizsgálat eredményétől függően két alcsoportot különböztettünk meg, az obstruktív alvási apnoés (AHI>5) és nem OSA-s páciensek részvételével.

3.2.5. Stasztikai analízis

Az adatok elemzését SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statisztikai szoftver használatával végeztük el. A vízpára zavaró hatását kiküszöbölendő csak 28 érzékelő adatait dolgoztuk fel, a négy vízpárára érzékeny szenzor (5,6,23 és 31) jeleit kizártuk az értékelésből.

A szenzorok jeleit (dR) a háttér és a velük kapcsolatba kerülő molekulák által okozott ellenállás-változások alapján dolgoztuk fel, a következő képletnek megfelelően: $dR=(R_s-R)/R$, ahol R_s a vizsgált levegőre adott válasz, R pedig az alapaktivitás. Az érzékelők által rögzített jelek a további analízis céljából adatredukción mentek át (főkomponens analízis). A főkomponenst (PC) a rá vonatkozó kezdeti Eigen érték határozta meg, a továbbiakban pedig a három legmagasabb Eigen értékű PC (PC1, PC2 és PC3) analízisét végeztük el. A PC1 reprezentálta az eredeti adatmennyiség döntő (96,8%) részét, míg a PC2 és PC3 a rögzített adatok 1,4 illetve 0,5%-át. Ennek

megfelelően a PC1 értékei korreláltak leginkább a szenzorok válaszaival (korrelációs koefficiens 0,97 – 0,99). A kilégzett levegő jellemzőit a három főkomponens multivariáns diszkrimináció analízissel történő (Mahalanobis távolság) együttes elemzésével kategorizáltuk, illetve hasonlítottuk össze. A Mahalanobis távolság meghatározása mellett „leave-one-out” keresztvalidációt is végeztünk. A korrekt klasszifikáció standard hibáját (SE) egy korábban publikált módszer szerint végeztük (187). A második fázisban az SDB és a kontroll csoport összehasonlítása során az első részben vizsgált 10 egészséges önkéntes adatait nem használtuk fel tekintettel ezen résztvevők jóval fiatalabb életkorára. A főkomponensek és a klinikai jellemzők összevetésére Pearson korrelációt alkalmaztunk. Az esti és reggeli minták főkomponenseit párosított t-próbákkal vetettük össze. A vizsgálat mintaszámát az alapján határoztuk meg, hogy 0,50-es effekt size-nál magasabb különbséget detektáljuk az esti és a reggeli értékek között 0,80-as statisztikai erősséget figyelembe véve (209). Szignifikánsnak tekintettük a 0,05-nél alacsonyabb p-értéket.

3.3 A légzésfunkciós paraméterek változása obstruktív alvási apnoés betegekben

3.3.1. A vizsgálat felépítése, vizsgálati alanyok

A vizsgálatban 115 felnőtt páciens vett részt (47 férfi, 51 ± 15 életkor, BMI 27.1 ± 5.8 kg/m²). Asztma ill. COPD fennállását a kórelőzmény részletes felvételével és légzésfunkciós vizsgálat elvégzésével zártuk ki. Utóbbi vizsgálat eredménye alapján minden páciens kizártunk a vizsgálatból, akinél a reggel vagy este mért FEV₁/FVC arány 0,70 alatti volt, illetve, ha a páciens krónikusan fennálló vagy időszakosan jelentkező sípoló légzésről, fulladásról, mellkasi szorító érzésről vagy köhögésről számolt be. Bronchialis provokációs tesztet ill. reverzibilitási tesztet nem végeztünk. Kizártuk a vizsgálatból azon pácienseket is, akik nem tudtak értékelhető és/vagy reprodukálható légzésfunkciós vizsgálati eredményeket produkálni.

A résztvevő páciensek a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika alváslaboratóriumában vizsgálatra érkező (n=32), illetve interneten megjelent hirdetésre jelentkező (n=83) személyek közül kerültek kiválasztásra. Korábban egyik résztvevőnél sem diagnosztizáltak alvás alatti légzészavart, ennek megfelelően egyikük sem részesült sosem CPAP kezelésben. 13 páciens volt aktív vagy korábbi dohányos. 42 páciens volt hipertóniás, 15 főt kezeltek cukorbetegséggel, 28 főt dyslipidémiával és 26 egyént

allergiás rhinitis miatt. A betegek a vizsgálatot megelőző egy hónapban nem estek át légúti fertőzésen.

A páciensek a kórelőzmény felvételét követően kitöltötték az Epworth kérdőívet, majd vérnyomás- és pulzusz mérés történt, illetve este 19 és 20 óra között légzésfunkciós vizsgálatra került sor. Ezt követően teljes éjszakás, felügyelt polyszomnográfát végeztünk. A vérnyomás- és pulzusz mérést illetve a légzésfunkciós vizsgálatot másnap reggel 7 és 8 óra között megismételtük.

3.3.2 Alvásvizsgálatok

A polyszomnográfias vizsgálatot a vonatkozó irányelvek (212) alkalmazásával végeztük Somnoscreen Plus Tele PSG eszközök segítségével (Somnomedics GmbH, Germany). Az OSA fennállásának és súlyosságának megítélése céljából minden esetben manuális értékeléssel határoztuk meg az apnoe-hipopnoe indexet (AHI), a légzészavar-indexet (RDI) és az oxigén deszaturációs indexet (ODI).

3.3.3 Légzésfunkciós vizsgálatok

A légzésfunkciós vizsgálatokat az Otthon készülékkel végeztük (Thor Medical Systems, Budapest, Hungary) a European Respiratory Society irányelveinek (213) megfelelően. Legalább három, technikailag megfelelő mérést (a két legmagasabb mért FVC és FEV₁ érték közötti különbség 150 ml-nél alacsonyabb) végeztünk minden páciensnél. Az FVC és FEV₁ értékekből a legmagasabb mért eredményt vettük számításba. A vérnyomásmérést a bal felkarra helyezett mandzsettával, higanyos vérnyomásmérő használatával végeztük.

3.3.4. Statisztikai analízis

A statisztikai analízishez GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, US) és Statistica 12 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, US) programokat használtunk. Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel elemeztük, mely a FEV₁ és FVC tekintetében nonparametrikus, a FEV₁/FVC tekintetében parametrikus eloszlást mutatott. Nem párosított t teszt, Mann-Whitney és χ^2 tesztek alkalmazásával vetettük össze az OSA és a kontroll csoport klinikai jellemzőit. Az este és reggel mért légzésfunkciós paramétereket Wilcoxon teszt használatával hasonlítottuk össze, és Δ = reggeli érték - esti érték számításával adtuk meg. A légzésfunkciós értékek és klinikai jellemzők összefüggéseit

Spearman teszttel értékeltük. A potenciálisan befolyásoló változók hatásának elemzésére többszörös logisztikus regressziót alkalmaztunk.

4. Eredmények

4.1 Az elektronikus orr alkalmazását befolyásoló metodikai tényezők kilégtett levegő vizsgálata során

4.1.1. A kilégtési áramlási sebesség, a levegő visszatartási idő és az anatómiai holttérből származó levegő hatása a kilégtett levegő mintázatára

A kilégtési áramlási sebesség, a levegő visszatartása és az anatómiai holttérből származó levegő szignifikánsan befolyásolta az egészséges egyének kilégtett levegő mintázatát, tüdődaganatban szenvedőknél azonban ugyanez nem igazolódott (3. ábra).

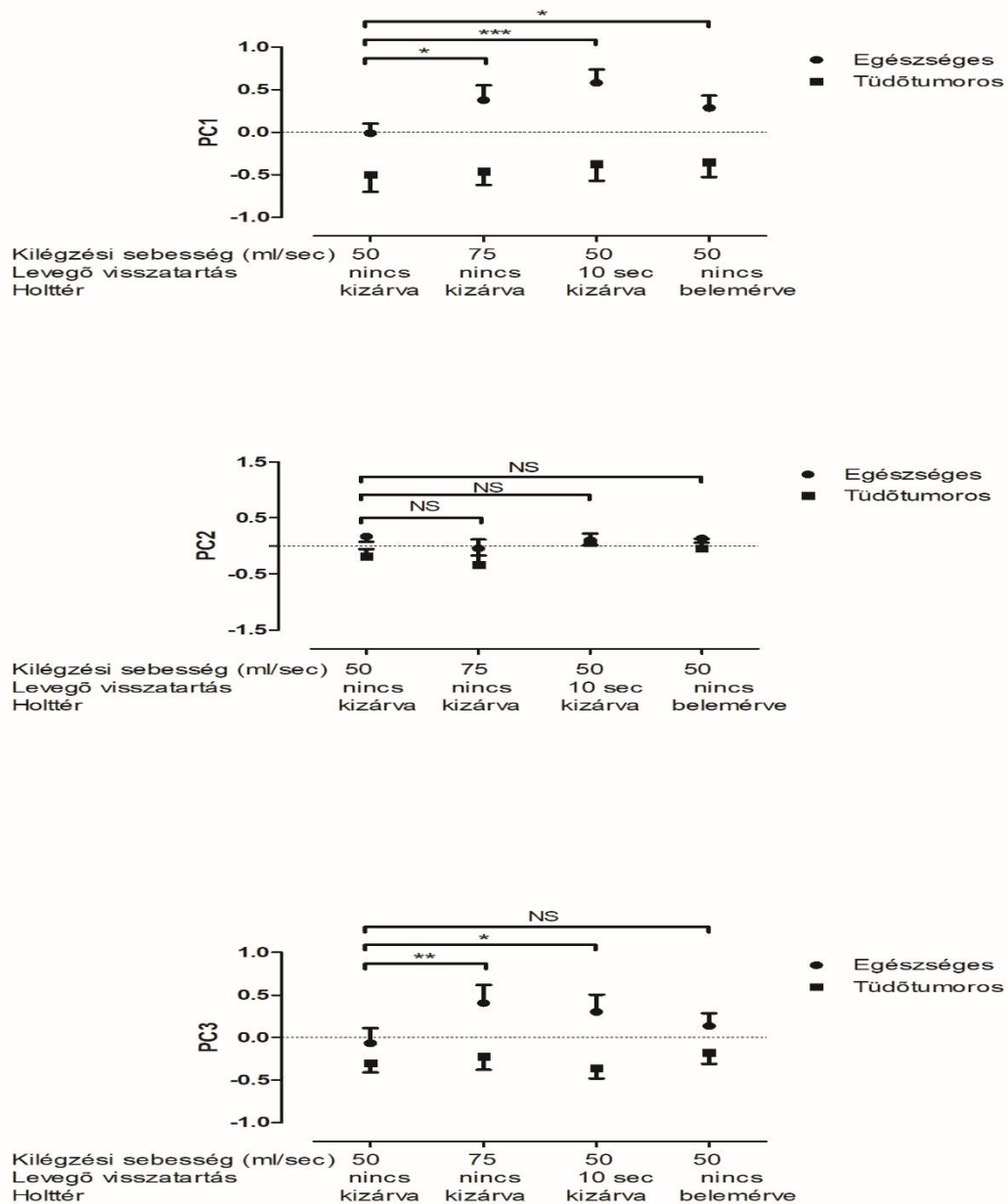
A kilégtési áramlási sebesség minden szenzor válaszait befolyásolta a 2, 3, 7, 9, 19, 23, 27 és 32 számú érzékelők kivételével.

A levegő visszatartási idő megnyújtása az összes szenzor válaszait módosította, míg az anatómiai holttérből származó levegő a 1, 12 és 13 szenzor kivételével az összes érzékelő válaszait módosította.

A tüdőrákban szenvedő pácienseknél a levegő visszatartásának ideje csak a 29-es szenzor jeleit befolyásolta, míg az anatómiai holttérből származó levegő a 27-es és 29-es szenzor válaszait érintette.

3. Ábra A kilégzési áramlási sebesség, a levegő visszatartás és az anatómiai holttér hatásai a főkomponensekre.

A mintagyűjtés tényezőinek módosítása szignifikáns eltéréseket eredményezett az egészséges alanyoknál ($p < 0,05$), a módosító hatás azonban nem volt szignifikáns a tüdőrákban szenvedő résztvevőknél ($p > 0,05$). A kiindulási értékekkel összevetve mind a kilégzési áramlási sebesség, mind a levegő visszatartása szignifikáns változásokat okozott mindhárom főkomponensben (PC1, PC2, PC3), míg az anatómiai holttérből származó levegő csak a PC1-et befolyásolta. Az adatokat átlag \pm SD adtuk meg. *- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$, NS-nem szignifikáns.

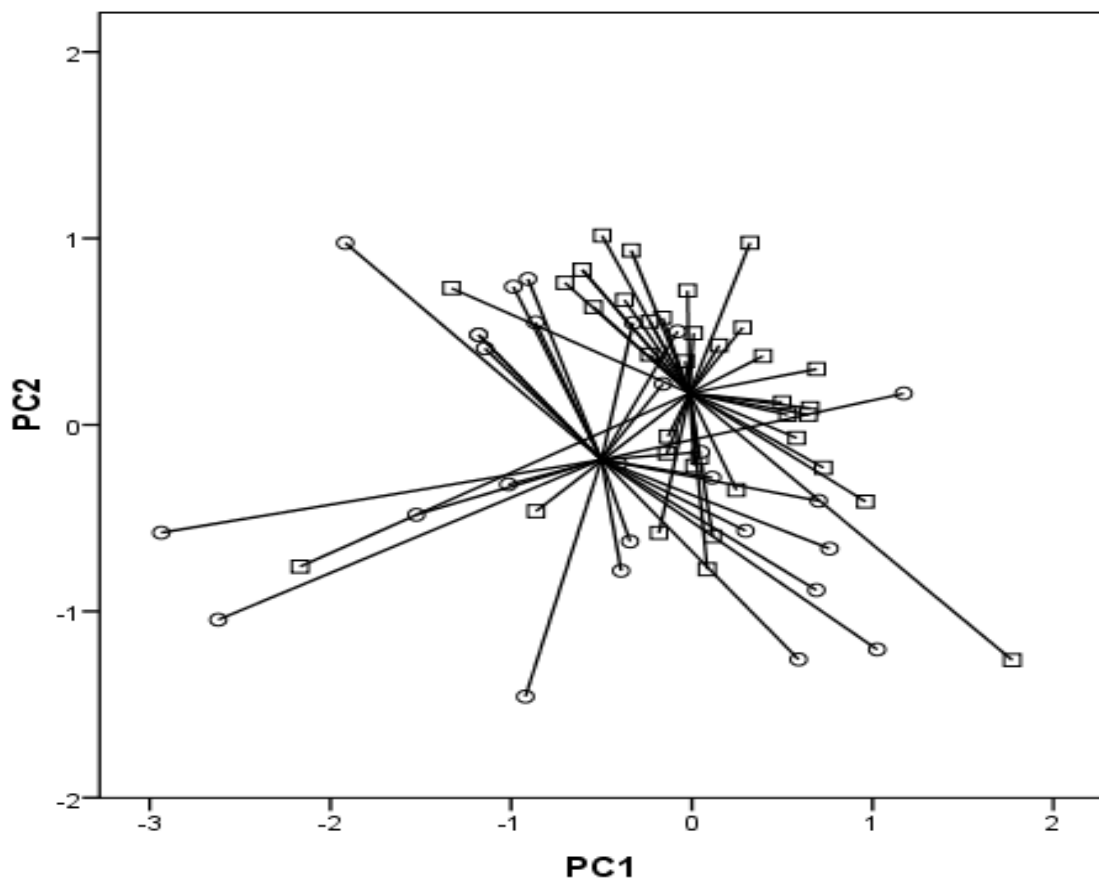


4.1.2. A mintagyűjtés körülményeinek hatása az elektronikus orr tüdőrák-detektálási képességére

Szignifikáns eltérést találtunk a tüdőrákban szenvedő és az egészséges egyének kilégzett levegő mintázatában a korábban standardizált mintagyűjtési metodika használatával (50 ml/sec, nincs levegő-visszatartás, az anatómiai holtter kizárva, $p=0,02$, 4. Ábra).

4. Ábra. A főkomponens analízis kétdimenziós ábrázolása egészséges (négyzetek) és tüdőrákos (körök) pácienseknél.

Az elektronikus orr 72%-os klasszifikációs pontossággal volt képes különbséget tenni a két csoport között a korábban standardizált mintavételi eljárás mellett. A csoportok közötti eltérés szignifikáns volt ($p=0,02$).



Az elektronikus orr különbséget tudott tenni a két csoport között 72%-os klasszifikációs pontossággal, mely a kereszt-validációt követően 70%-ra módosult. A szenzitivitás 63%, a specificitás 78%, a pozitív prediktív érték 63%, a negatív prediktív érték 78% volt. Az egészséges, dohányzó résztvevők és a tüdőrákban szenvedő páciensek eredményeinek összevetése esetén az eltérés szignifikáns maradt ($p=0,01$, klasszifikációs pontosság 81%,

szenzitivitás 96%, specificitás 40%, pozitív prediktív érték 81%, negatív prediktív érték 80%). Az egészséges, sosem dohányzók és a tüdőrákban szenvedők eredményei között szintén szignifikáns ($p < 0,001$) eltérés mutatkozott (klasszifikációs pontosság 74%, szenzitivitás 67%, specificitás 81%, pozitív prediktív érték 78%, negatív prediktív érték 71%).

Magasabb kilégzési áramlási sebesség mellett az egészséges és tüdőrákban szenvedő páciensek eredményei közötti eltérés szignifikáns maradt (klasszifikációs pontosság 78%, keresztvalidációs pontosság 78%, szenzitivitás 81%, specificitás 76%, pozitív prediktív érték 71%, negatív prediktív érték 85%).

10 másodperces levegő-visszatartást követően szintén szignifikáns eltérés volt detektálható (klasszifikációs pontosság 70%, keresztvalidációs pontosság 70%, szenzitivitás 78%, specificitás 65%, pozitív prediktív érték 62%, negatív prediktív érték 80%).

Habár az eredmények közötti eltérés szignifikáns maradt az anatómiai holttérből származó levegő kizárása nélkül is, a diszkriminációs erő ebben az esetben volt a legalacsonyabb (klasszifikációs pontosság 70%, keresztvalidációs pontosság 69%, szenzitivitás 67%, specificitás 70%, pozitív prediktív érték 64%, negatív prediktív érték 75%).

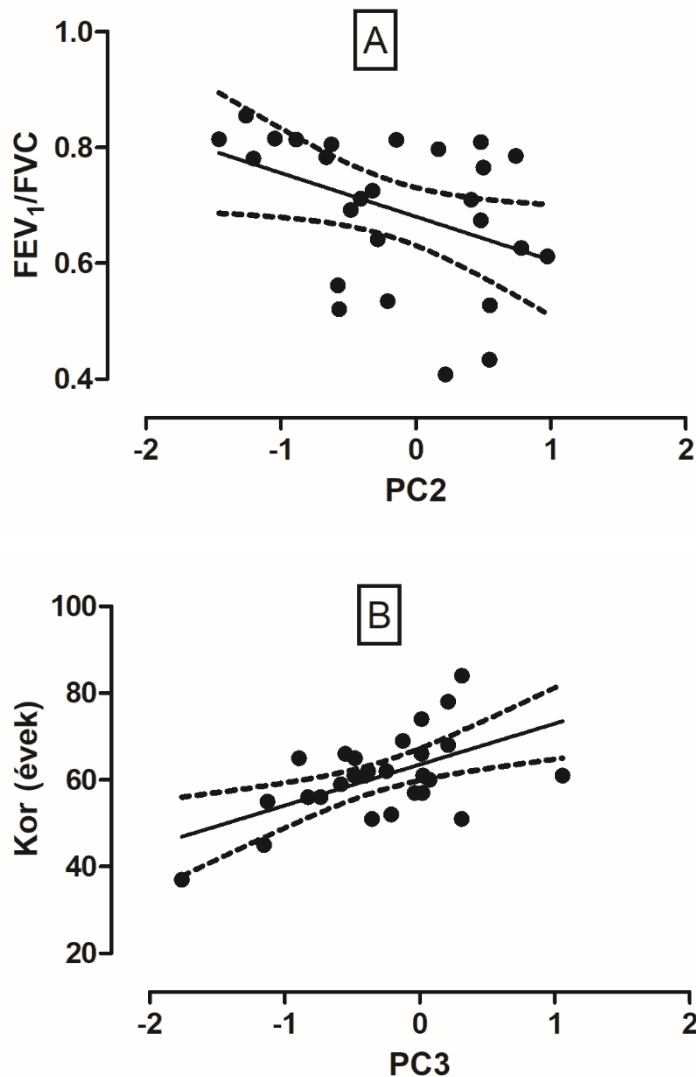
4.1.3. A légzésfunkciós paraméterek, az életkor és a dohányzási előzmény hatása a kilégzett levegő mintázatára

Szignifikáns összefüggést találtunk a főkomponens 2 (PC2) és a FEV_1 , illetve a PC2 és FEV_1/FVC értékei között ($r = 0,50$ és $r = 0,41$, $p < 0,05$, 5A Ábra) és a PC3 illetve az életkor között ($r = 0,56$, $p < 0,05$, 5B ábra) a tüdőrákban szenvedő páciensek esetében. Ezzel ellentétben, egészséges egyéneknél hasonló összefüggést nem tudtunk igazolni a kilégzett levegő mintázata és a légzésfunkciós értékek, illetve az életkor között.

Az egyes érzékelők jeleit vizsgálva egyik csoportnál sem találtunk szignifikáns összefüggést a szenzorválaszok és a légzésfunkciós értékek, az életkor, illetve a dohányzási előzmény között. A COPD lehetséges befolyásoló hatásának kizárása céljából az egészséges és tüdőrákban szenvedő csoportok eredményeit oly módon is összevetettük, hogy csak a nem-COPD-s, tüdőrákos résztvevők adatait vettük figyelembe, a csoportok közötti különbségek azonban így is szignifikánsnak bizonyultak ($p = 0,03$, 60% szenzitivitás, 63% specificitás). Az egészséges dohányzók kilégzett levegő

mintázata szignifikánsan különbözött az egészséges, sosem dohányzott résztvevőktől ($p = 0,01$). A csomagévvvel jellemzett kumulált dohányzásmennyiség egyik vizsgálati csoportban sem mutatott összefüggést a kilégzett levegő mintázatával.

5. Ábra. Összefüggés a levegő mintázata és a FEV₁/FVC illetve az életkor között. Szignifikáns összefüggés mutatkozott PC2 és a FEV₁/FVC ($p = 0,03$, $r = 0,41$, A rész) illetve a PC3 és az életkor között ($p = 0,002$, $r = 0,56$, B rész).



4.2 A légúti gyulladás jellemzőinek vizsgálata obstruktív alvási apnoés betegekben

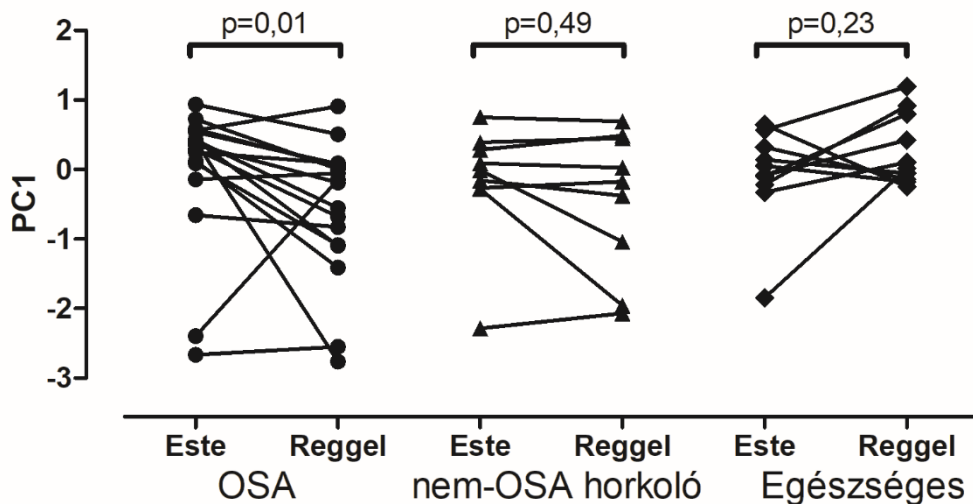
4.2.1. A kilégzett levegő esti és reggeli mérési eredményeinek összevetése (I. fázis)

Az este és reggel detektált kilégzett illékony anyagok mintázatai szignifikáns eltérést mutattak az SDB csoport betegeinél ($n=26$, PC1, $p<0.01$). Mindazonáltal a reggeli és esti

kilégzett levegő mintázata csak az OSA-s betegeknél mutatott eltérést (N=17, PC1, $p=0,01$, 6. Ábra), a nem-OSA-s al csoportban nem (N=9, $p=0,49$). Az esti és reggeli jellemzők közötti eltérés azt követően is szignifikáns maradt, hogy a GERD, COPD ill. cukorbetegségben szenvedő OSA-s pácienseket kizártuk az elemzésből ($n=11$, $p=0,02$). A kontroll személyek esetén nem volt mérhető szignifikáns eltérés a reggel és este kilégzett levegő jellemzőiben ($p=0,23$). Az eredményeket az 2. Táblázatban foglaltuk össze.

6. Ábra. Az este és reggel gyűjtött kilégzett levegő illékony anyag-mintázata közötti különbségek OSA-ban.

A kilégzett illékony anyagok 1-es főkomponens (PC1) által jellemzett mintázata szignifikáns eltérést mutatott a két mérési időpont között ($p=0,01$), míg a nem-OSA-s horkoló ($p=0,49$) illetve a kontroll ($p=0,23$) páciensek esetében nem megfigyelhető érdemi változás.



2. Táblázat. Főkomponensek közötti eltérések az esti és reggeli mérési eredmények alapján (I. rész)

A kilégzett illékony anyagok főkomponensekkel jellemzett mintázata szignifikáns változást mutatott reggelre az OSA-s pácienseknél.

		Este	Reggel	P-érték
OSA (n=17)	PC1	-0,01±1,04	-0,57±0,98	0,01
	PC2	-0,08±1,04	0,34±1,18	0,08
	PC3	0,18±0,77	0,23±1,01	0,42
Nem-OSA SDB (n=9)	PC1	-0,16±0,86	-0,43±1,03	0,49
	PC2	-0,63±1,46	-0,19±0,35	0,81
	PC3	0,09±1,05	-0,06±0,80	0,49
Kontroll (n=10)	PC1	-0,23±1,29	0,23±0,51	0,23
	PC2	0,03±1,08	-0,03±0,97	0,91
	PC3	-0,43±0,73	0,43±1,08	0,10

4.2.2. Az esti mérés során gyűjtött kilégzett illékony anyagok mintázatainak összehasonlítása az OSA-s és nem-OSA-s SDB pácienseknél

Nem volt szignifikáns eltérés az este gyűjtött kilégzett levegő jellemzőiben az OSA-s és nem-OSA-s habituális horkoló páciensek között. ($p>0,05$). Az OSA-s betegek esetében a kilégzett levegő jellemzői nem mutattak összefüggést az AHI, ODI, RDI értékekkel, a mikroébredések számával, a teljes alvásidő hosszával vagy a BMI értékkel ($p>0,05$). Meglepő módon szignifikáns összefüggést tapasztaltunk az életkor és az este gyűjtött kilégzett levegő jellemzői között (PC3, $p=0,04$, $r=-0,48$).

4.2.3. Az SDB csoport tagjai és a kontroll résztvevők közötti eltérések (II. fázis)

Nem találtunk szignifikáns különbséget az SDB csoport (ill. ennek alcsoportjai) esti és a 26 kontroll páciens reggel gyűjtött kilégzett levegő mintáinak jellemzőiben ($p>0,05$). Mindazonáltal az SDB csoport tagjainál reggel mért kilégzett levegő-jellemzők szignifikáns eltérést mutattak az azonos időpontban, a kontroll csoport tagjainál tapasztalt jellemzőkkel összevetve ($p<0,001$). A Mahalanobis távolság alkalmazásával az elektronikus orr 77 %-os pontossággal volt képes az egyes esetek pontos

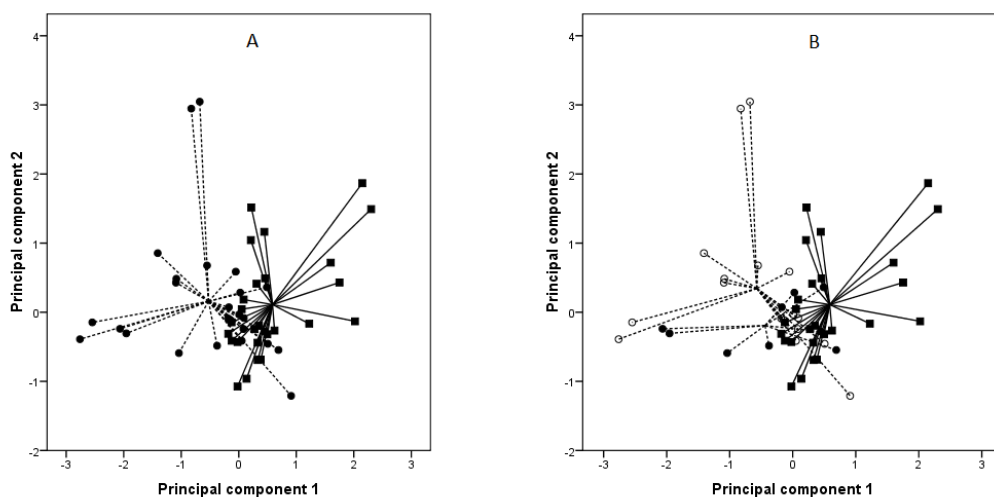
klasszifikációjára. A pontos klasszifikációra vonatkozó SE 5,83 %-nak adódott. (7.A ábra).

A reggeli kilégzett levegő jellemzői az OSA-s alcsoportban is eltérést mutattak a kontrollokhoz viszonyítva ($p < 0,001$). A levegőminták 81%-os pontossággal voltak pontosan klasszifikálhatók, a pontos klasszifikációra vonatkozó SE 5,98 %-nak adódott (7.B ábra).

A reggeli levegőminták jellemzőinek tekintetében szintén szignifikáns eltérést mutatott az elektronikus orral történt vizsgálat a nem-OSA-s SDB-alcsoport és a kontroll páciensek között (II.fázis, $p < 0,001$) 86%-os klasszifikációs pontosság és 5,86 %-os SE mellett.

7. A, B Ábra. A reggeli kilégzett illékony anyagok mintázatának összehasonlítása egészséges és alvás alatti légzésvizsgálatban szenvedő (SDB) pácienseknél.

Az 1-es főkomponens a 2-es főkomponens függvényében került ábrázolásra. Szignifikáns különbséget találtunk a kilégzett illékony anyagok mintázatában az egészséges (négyzetek) és SDB (körök) páciensek között ($p < 0,001$, A ábra). Az eltérés az egészséges és OSA-s (nyitott körök, $p < 0,001$) illetve nem-OSA-s (kitöltött körök, $p < 0,001$) páciensek eredményeinek összevetésekor is szignifikáns maradt (B ábra).

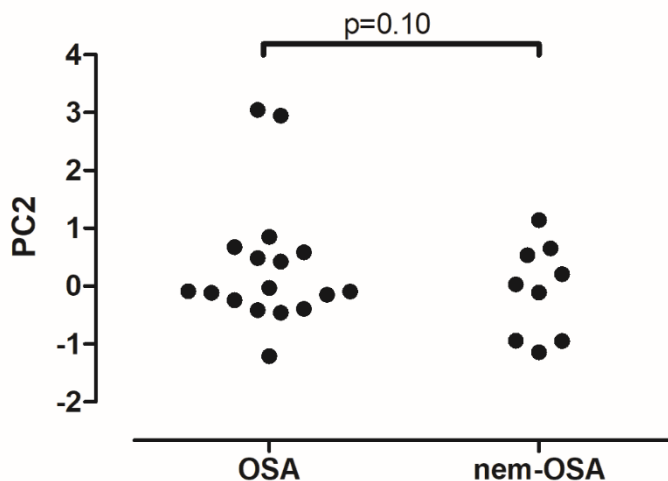


Nem mutatkozott szignifikáns eltérés az OSA-s és nem-OSA-s alcsoport pácienseitől nyert reggeli levegőminták jellemzői között ($p > 0,05$, Mahalanobis távolság). Mindazonáltal a főkomponensek szelektív elemzése során a PC2 főkomponens jellemzőiben tendenciózus eltérés volt megfigyelhető ($p = 0,10$) (8. Ábra).

Nem találtunk szignifikáns összefüggést a reggeli kilégzett levegő minták jellemzői és a mért AHI, RDI és ODI értékek, illetve a mikroébredések száma, a teljes alvásidő és a BMI érték között ($p>0,05$).

8. Ábra. A reggeli kilégzett illékony anyagok mintázatának összehasonlítása OSA-s és nem-OSA-s pácienseknél.

Tendenciózus eltérés volt megfigyelhető a reggeli kilégzett illékony anyagok mintázatában az OSA-s és nem-OSA-s páciensek között ($p=0,10$).



4.3. A légzésfunkciós paraméterek változása obstruktív alvási apnoés betegekben

4.3.1. A résztvevők demográfiai jellemzői, az OSA-s és kontroll páciensek összehasonlítása

42 páciensnél diagnosztizáltunk OSÁ-t ($AHI>5$), 73 páciens kontroll személyként vett részt a vizsgálatban ($AHI<5$). Az OSA-s betegek között arányaiban több férfi volt, az átlagos BMI és az életkor magasabb volt. Obezitás ($BMI>30 \text{ kg/m}^2$) az OSA-s csoportban 23, míg a kontroll páciensek közül 13 főnél volt igazolható. A társbetegségek - beleértve a hipertonia és dyslipidemia fennállását – szintén gyakrabban fordultak elő. A restriktív ventilációs zavar (FVC és $FEV_1<80\%$ és $FEV_1/FVC>70\%$) előfordulása nem mutatott szignifikáns különbséget az obez OSA-s (61%) és kontroll (46%, $p=0,39$) páciensek között. Az OSA-s páciensek nagyobb arányban részesültek sztatin, kalcium-csatorna blokkoló, angiotenzin-konvertáz gátló és angiotenzin-receptor blokkoló kezelésben ($p<0,01$), mindazonáltal a béta-blokkoló gyógyszer használatában nem volt szignifikáns eltérés ($p=0,72$; 3. Táblázat). Szintén nem mutattak eltérést a FEV_1 , FVC illetve

FEV₁/FVC értékek a két csoport között egyik mérési időpontban sem (összes jellemzőre p>0.05; 4. Táblázat).

3. Táblázat. A vizsgálatban résztvevők klinikai jellemzőinek összehasonlítása

Szignifikáns eltérés mutatkozott a csoportok között az életkor, nem, BMI tekintetében, a hipertónia és dyslipidemia előfordulásában, a kalcium csatorna blokkoló és ACE-gátló illetve ARB kezelés gyakoriságában, emellett az AHI, ODI és RDI értékekben. A parametrikus adatokat az átlag± standard deviáció, a nem-parametrikus adatokat median /-tól -ig/ formában adtuk meg.

	OSA	Kontroll	P
Életkor (évek)	64 /36-74/	46 /20-74/	<0,01
Nem (férfi/nő)	23/19	24/49	0,02
BMI kg/m²	31.1±6,3	24,8±4,0	<0,01
Hipertónia (n)	25/17	17/56	<0,01
Diabetes (n)	8/34	7/66	0,14
Dyslipidemia (n)	19/23	9/64	<0,01
Allergiás rhinitis (n)	6/36	20/53	0,09
Gyógyszeresedés (igen/nem)	11/31	1/72	<0,01
<i>Sztatinok</i>	8/34	2/71	<0,01
<i>Kalcium csatorna blokkolók</i>	14/28	7/66	<0,01
<i>ACE-gátlók vagy ARB</i>	8/34	12/61	0,72
<i>Béta-blokkolók</i>			
Dohányzási előzmény (dohányzott/sosem dohányzott)	5/37	8/65	0,87
Dohányzási csomagév	0 /0-30/	0 /0-33/	0,16
Epworth álmosági skála	5 /0-14/	6 /0-14/	0,10
AHI (1/óra)	17,0 /5,2-93,3/	0,9 /0,0-4,8/	<0,01
ODI (1/óra)	18,8 /0,0-119,4/	1,0 /0,0-18,3/	<0,01
RDI (1/óra)	27,0 /14,2-103,5/	10,5 /0,6-24,2/	<0,01

4. Táblázat. Este és reggel mért légzésfunkciós értékek

Az este és reggel mért FEV₁ és FVC valamint FEV₁/FVC arányok az OSA-s és a kontroll pácienseknél. A FEV₁ és FVC értékeket átlag /-tól -ig/ az FVC átlag ± standard deviáció módon tüntettük fel.

FEV ₁ (L)			
	OSA	Kontroll	P
Este	2,18 /1,54-4,46/	2,75 /1,45-5,81/	0,12
Reggel	2,26 /1,42-4,63/	2,77 /1,52-5,61/	0,19
P	0,02	0,74	
FVC (L)			
	OSA	Kontroll	P
Este	2,60 /1,83-5,32/	3,28 /1,79-6,51/	0,17
Reggel	2,71 /1,77-5,64/	3,17 /1,79-5,91/	0,23
P	0,19	0,97	
FEV ₁ /FVC			
	OSA	Kontroll	P
Este	0,84±0,05	0,85±0,07	0,26
Reggel	0,84±0,06	0,86±0,07	0,11
P	0,78	0,54	

4.3.2. A légzésfunkciós értékek változása és az OSA súlyossága közötti összefüggés

Indirekt összefüggés volt igazolható az este mért FEV₁ érték (a várt érték százalékában kifejezve) és az AHI (p = 0,02, r = -0,34), az ODI (p = 0,02, r = -0,35) és az RDI (p = 0,01, r = -0,39) értékei között. Szintén szignifikáns összefüggés volt igazolható az este mért FVC (várt érték százalékában) és az AHI (p = 0,04, r = -0,31; 9. Ábra), ODI (p = 0,04, r = -0,31) és RDI (p=0,01, r = -0,39) értékek között.

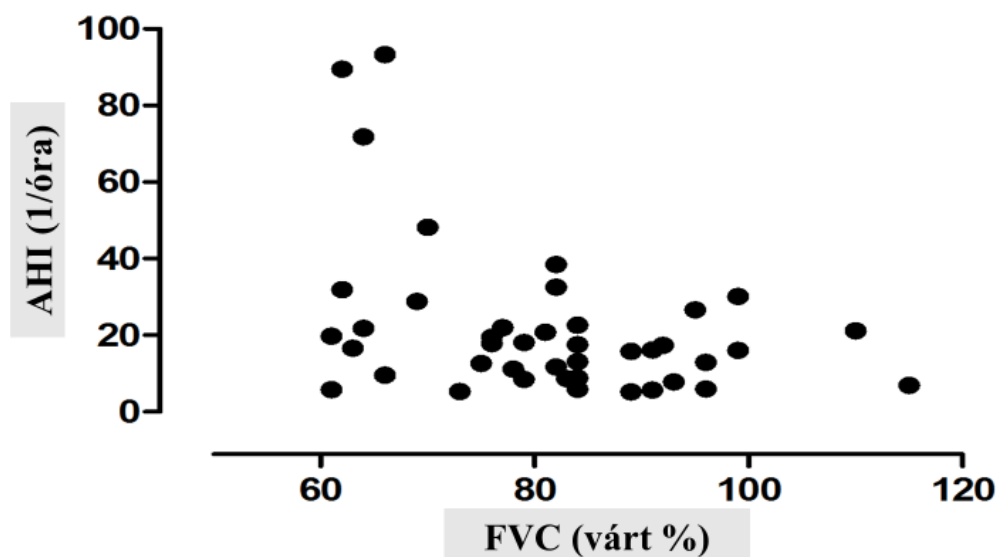
A reggel mért FEV₁ érték inverz összefüggést mutatott az RDI (p = 0,03, r = -0,33) értékével, a szintén reggel detektált FVC pedig negatív összefüggést mutatott az AHI (p = 0,03, r = -0,33) és az RDI (p = 0,01, r = -0,38) értékével. Sem a FEV₁/FVC arány, sem az abszolút tüdőterfogatok nem mutattak összefüggést az OSÁ-t jellemző paraméterekkel. Mindezek mellett nem mutatkozott szignifikáns összefüggés az Epworth skálán elért pontszám és a légzésfunkciós értékek között (p>0,05).

Az OSA súlyossága és a légzésfunkciós értékek közötti kapcsolatot potenciálisan befolyásoló egyéb tényezők (életkor, nem, obezitás, társbetegségek, gyógyszerhasználat és dohányzás) hatásainak pontosabb megítélése céljából az OSA csoportot három alcsoportra bontottuk: enyhe (AHI 5–14.9 1/óra, n = 17), közepes (AHI 15–29.9 1/óra, n = 17) és súlyos (AHI 30 1/óra, n = 8) alcsoportokra. Az elvégzett többszörös logisztikus regressziós analízis alapján a BMI érték, a hipertónia, cukorbetegség, dyslipidemia fennállása; sztatin, ACE-inhibitor, ARB és béta-blokkoló gyógyszer

szedése szignifikáns befolyásoló tényezőnek bizonyult (minden esetben $p < 0,05$). Mindezzel ellentétben az életkor, a nem, dohányzási státusz, fennálló allergia és a kalicum-csatorna blokkoló gyógyszer szedése nem befolyásolta az összefüggést (minden esetben $p > 0,05$).

9. Ábra. Összefüggés a forszírozott vitálkapacitás és az apnoe-hipopnoe index között OSA-ban.

Szignifikáns összefüggés mutatkozott az OSA súlyosságát jelző apnoe-hipopnoe index (AHI) és a forszírozott vitálkapacitás (FVC) között az esti mérések során ($p = 0,04$, $r = -0,31$)



4.3.3. A légzésfunkciós értékek változása az éjszaka során

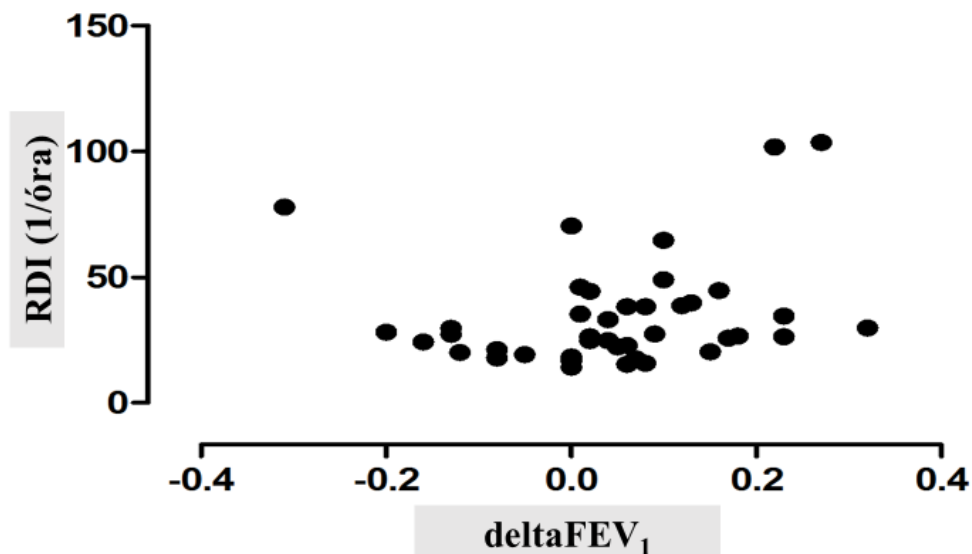
OSA-s betegekben a FEV_1 érték szignifikáns emelkedése volt megfigyelhető estéről reggelre ($p = 0,02$), miközben a FVC ($p = 0,19$) és a FEV_1/FVC arány ($p = 0,78$) nem mutatott szignifikáns változást. A kontroll csoportban az este és reggel mért FEV_1 ($p = 0,74$), FVC ($p = 0,97$) és FEV_1/FVC arány ($p = 0,54$; 4. Táblázat) nem mutatott szignifikáns változást. Az OSA-s betegekben megfigyelt légzésfunkciós változásokhoz társuló egyéb faktorok elemzése során szignifikáns összefüggést találtunk a FEV_1 -változás mértéke és a testmagasság ($p = 0,02$, $r = 0,35$), dohányzási státusz ($p < 0,01$, $r = -0,44$) és a dohányzott csomagévek ($p < 0,01$, $r = -0,44$) között, emellett tendenciózus pozitív összefüggés mutatkozott az RDI értékével ($p = 0,05$, $r = 0,30$; 10. Ábra).

Nem találtunk szignifikáns összefüggést a légzésfunkciós értékek változása és az Epworth skálán elért pontszám között ($p > 0,05$). Szignifikáns FEV_1 változás csak férfiaknál ($p = 0,03$) volt megfigyelhető, női pácienseknél nem ($p = 0,25$). Mindezek mellett FEV_1 növekedés csak olyan OSA-s betegeknél volt mérhető, akik nem álltak sztatin ($p = 0,02$) vagy béta blokkoló ($p = 0,03$) kezelés alatt. Nem volt mérhető szignifikáns FEV_1 változás a sztatin szedő ($p = 0,97$) vagy béta-blokkoló kezelésben részesülő ($p = 0,54$) pácienseknél. A kalcium-csatorna blokkoló terápia, ACE-inhibitor vagy ARB hatóanyag alkalmazása nem befolyásolta a légzésfunkciós változásokat.

Az OSA-s csoportot obesez ($n = 23$) és nem-obesez ($n = 19$) alcsoportra bontottuk. Az alcsoportok különálló értékelése során igazolódott, hogy a reggeli FEV_1 érték növekedése csak az túlsúlyos pácienseknél volt szignifikáns mértékű ($p = 0,03$), a nem-obesez csoportban nem ($p = 0,33$). A kontroll csoportban sem az obesez ($p = 0,90$), sem a nem-obesez ($p = 0,63$) alcsoportban nem volt igazolható szignifikáns FEV_1 változás.

10. Ábra. Összefüggés az éjszaka során fellépő FEV_1 -változás és a légzészavar-index (RDI) között OSA-ban.

Tendenciózus összefüggés mutatkozott a légzészavar-index (RDI) és az éjszaka során fellépő FEV_1 -változás mértéke között ($p = 0,05$, $r = 0,30$)



4.3.4. A vérnyomás- és pulzus-értékekben bekövetkezett alvás alatti változások

OSA-s betegeknél nem volt szignifikáns változás detektálható az esti, illetve reggeli értékek között a szisztolés (estéről reggelre: 140/100–190 ill. 140/110–190 Hgmm, $p = 0,97$) és diasztolés (80/70–120 ill. 85/60–120 Hgmm, $p = 0,97$) vérnyomásértékek között. Mindazonáltal a pulzusszám reggelre emelkedést mutatott (74/56–91 ill. 79/60–94/1/perc, $p = 0,01$). Ezzel ellentétben a kontroll pácienseknél reggelre szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető mind a szisztolés (125/90–170 ill. 120/100–160 Hgmm, $p=0,01$), mind a diasztolés (80/65–110 ill. 75/60–100 Hgmm, $p=0,01$) vérnyomásértékekben, míg a pulzusszám nem mutatott érdemi változást (76/44–96 ill. 76/51–97/perc, $p = 0,24$).

A vérnyomás- illetve pulzusértékeket illetően sem az abszolút értékek, sem a változások mértéke nem mutatott szignifikáns összefüggést a légzésfunkciós értékekkel, illetve azok éjszakai változásával.

5. Megbeszélés

5.1 Az elektronikus orr alkalmazását befolyásoló metodikai tényezők kilégzett levegő vizsgálata során

Az elektronikus orr potenciálisan a tüdőrák korai diagnosztizálása mellett számos egyéb légúti betegség diagnosztikájában nyújthat neminvazív mérési lehetőséget. Vizsgálatunkban a mintagyűjtéssel kapcsolatos főbb metodikai tényezők módosításának hatásait értékeltük, megpróbálva ezzel is lépést tenni a javasolható módszertani standardok megállapítása felé.

A kilégzési áramlási sebesség befolyásolhatja a konduktív légutakból származó molekulák mennyiségét. Az állandó axiális diffúzióval rendelkező illékony molekulák, mint a nitrogén-monoxid szintje magasabb áramlási sebesség mellett csökkenhet (196, 214). Ezzel ellentétben ha egy illékony anyag oldódik a légúti szövetekben, a magasabb áramlási sebességek kisebb mértékű diffúziót engednek meg a szövetek és erek felé, így magasabb VOC-szintet eredményeznek a kilégzett levegőben (197). Megjegyzést érdemel mindezek mellett, hogy a konduktív légutak területén a légutakba jutott molekula másodlagos forrásaként szolgálhatnak az alveolusok is. Bizonyos kilégzett illékony anyagok mennyiségének áramlás-függését már több vizsgálatban igazolták (83, 193, 197, 215). Mindazonáltal a különböző illékony anyagok légúti kinetikája nem teljesen tisztázott.

A nitrogén-monoxiddal végzett experimentális vizsgálatokból ismert, hogy a kilégzési áramlási sebesség és a kilégzett illékony anyagok szintje közötti összefüggés hiperbolával szemléltethető (214). Ennek megfelelően magasabb kilégzési áramlási sebességeknél a kilégzett illékony anyagok szintjében az elektronikus orr által esetlegesen nem, vagy csak alig mérhető, marginális eltérések lépnek csak fel. Mindezek miatt döntöttünk úgy, hogy vizsgálatunkban két, relative alacsony kilégzési áramlási sebesség hatásait hasonlítunk össze. Emellett a tervezett alacsonyabb áramlási sebességek nagy biztonsággal kivitelezhetőek voltak minden résztvevő által, ellentétben a magasabb sebességekkel, melyek fenntartása (>200 ml/sec) rosszabb állapotú betegeknél sokszor túlzottan megterhelő lehet.

A kilégzett levegő illékony anyag-mintázatának áramlásfüggését vizsgálatunk előtt mindössze egy kísérleti kutatásban elemezték. A vizsgálatban 100-200 ml/sec és 300-500 ml/sec kilégzési áramlási sebességek hatását mérték 10 egészséges, nemdohányzó páciensek részvételével, érdemi eltérést azonban nem detektáltak. A korábban leírtak

alapján azonban a sebességek közötti nem detektálható eltérés lehetett a magas kilégzési áramlási sebességek következménye.

Az egészséges és kóros légutakban termelődő VOC kinetikájának részletes megértéséhez természetesen több, mint két kilégzési áramlási sebesség vizsgálata szükséges, a VOC-szintek precíz mérésére alkalmas eszköz használatával (pl. GC-MS). A rendelkezésre álló mérési technika korlátainak ismeretében jelen vizsgálatunk célja a VOC mérések során alkalmazott kilégzési áramlási sebesség-kontroll fontosságának demonstrálása volt.

Általánosságban elmondható, hogy amennyiben a pácienseket nem instruáljuk részletesen, a kilégzett levegő mintákat változó időtartamú levegő-visszatartást követően adják le (193). Az acináris/alveoláris térben képződő, illetve az alveolusok falán keresztül diffundáló molekulák szintjét befolyásolja a levegő visszatartás időtartama. Minél hosszabb időtartamú a levegő-visszatartás időtartama, a molekulák akkumulációja miatt annál magasabb lesz a mennyiségük a kilégzett levegőben (83, 193, 196, 197, 216).

Az anatómiai holttérből származó levegő hatásai kétirányúak. Az alsó légutakban képződött molekulák koncentrációja csökkenhet a holttérből származó levegővel való hígulás következtében. Másrészt azonban a felső légutakban termelődő anyagok is befolyásolhatják a mérési eredményeket (217). Mindezek miatt az alveoláris (holttér kizárva) és a kevert levegő (holttérből származó levegővel) minták összehasonlítása felfedheti a detektált illékony anyagok eredetét (218, 219).

Az anatómiai holttér okozta probléma megoldására kétféle megoldási lehetőséget dolgoztak ki. Az egyik lehetőség a kilégzett levegő első részének T-szelep segítségével történő idő-, vagy térfogatkontrollált szeparálása (217). Másik lehetőség a kilégzett CO₂ koncentrációjának monitorozása és az alveoláris CO₂-plató elérésének mérése (CO₂-plató által kontrollált szeparáció) (219). A két mérési módszert összehasonlító vizsgálat eredménye alapján a CO₂-kontrollált metodika pontosabb mérési eredményt biztosít (218), mindazonáltal a vizsgálatunkban is alkalmazott idő- vagy volumenkontrollált szeparáció egyszerűbb és könnyebben kivitelezhető.

Vizsgálati eredmények alapján a kilégzési áramlási sebesség befolyásolhatja az acetone (215), ethanol (83), izoprén (193, 197) és pentán (197) szinteket, míg az elnyújtott levegő visszatartás növelheti az izoprén (193, 197), methanol (197, 215) és acetone (83, 215) koncentrációt. Az anatómiai holttérből származó levegő megtartása az acetone szintjét befolyásolhatja (218).

Mindezek alapján nem meglepő, hogy a fenti metodikai tényezők szignifikánsan befolyásolták a kilégzett levegő detektált jellemzőit. A szenzorok adatainak elemzése

során igazolódott, hogy a mintagyűjtés metodikai tényezői különböző szenzorok válaszait befolyásolták, így hatásuk feltehetően más és más illékony komponens mennyiségét módosította. Érdekes módon ezek a hatások csak az egészséges egyének vizsgálataiban voltak megfigyelhetőek. Számos vizsgálatban kimutatták, hogy tüdőrákban szenvedő pácienseknél a kilégzett illékony anyagok mennyisége csökkenést mutat az egészségeseknél mérhető szintekkel összevetve (178, 180). Mindez azt eredményezheti, hogy a VOC-szintek az elektronikus orr mérési küszöbe (0,1 ppm) alá esnek, így a mérhető változás hiánya mögött nem csak fiziológiai, hanem technikai ok is meghúzódhat. Másrészt azonban egy korábbi vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a VOC szintek kilégzési áramlási sebességtől való függése nem feltétlenül figyelhető meg minden esetben. A kilégzett ethanol koncentrációját az egészséges egyéneknél mérhető nagyon alacsony bázisértékeknél nem befolyásolja a gyorsabb kilégzési áramlási sebesség. Emellett a tüdőrákban szenvedő páciensek közül többen COPD-vel is küzdöttek, mely esetekben a betegség okozta áramlási limitáció befolyásolhatta az illékony anyagok termelődésének kinetikáját. Mindezek közrejátszhattak a tüdőrákban szenvedő betegekben kapott negatív eredményekben.

Mindezek mellett a mintagyűjtés metodikai faktorai nem csak a kilégzett levegő mintázatát befolyásolták egészséges egyéneknél, hanem a két csoport közötti eltéréseket is. Nevezetesen az egészséges és tüdőrákban szenvedő páciensek csoportjai között mért eltérés növekedett magasabb kilégzési áramlási sebesség mellett. Mindez rávilágít a mintavételi módszertan standardizálásának fontosságára, emellett lehetőséget biztosíthat az elektronikus orr klasszifikációs pontosságának további javításához. A különböző mintavételi beállítások diszkriminációs képességeit „leave-one out” keresztvalidációs eljárással vizsgáltuk. Ennek a módszernek vannak bizonyos korlátai, mivel a kiindulási és a validációs csoport azonos volt. Mindezek miatt a nagyobb diszkriminációs képesség vak tesztelése szükséges további, új páciensek bevonásával végzett vizsgálatokban.

Sajnálatos módon nincs konszenzus az elektronikus orr használatával gyűjtött adatok klasszifikációjának statisztikai megközelítéséről. Egy közelmúltban publikált vizsgálat rávilágított, hogy a vizsgálatunkban is alkalmazott lineáris diszkriminációs analízis más statisztikai módszerekhez - képest magasabb predikciós pontosságot, szenzitivitást és specificitást biztosít (80).

Elméletileg a kilégzett illékony anyagok áramlási sebesség-, levegő visszatartás- és anatómiai holtter-függése alapján valószínűsíthető lehet a keletkezésük anatómiai helyét (pl. konduktív légutak, alveolusok vagy a szájüreg). Az elektronikus orr a molekulák

mintázatát képes analizálni, melyet nagy valószínűséggel a légutak számos területéről származó anyagok alakítanak ki. A jelen vizsgálatunkban alkalmazott elektronikus orr nem képes a kilégzett illékony anyagok elkülönítésére, így további, GC-MS-rel történtő vizsgálatokra van szükség annak megállapítására, hogy specifikusan mely biomarkerek felelősek a mintavétel módszertanával összefüggő változásokért.

Korábban publikált vizsgálatokkal (220) megegyező módon szignifikáns eltérést találtunk egészséges és tüdőrákban szenvedő páciensek kilégzett levegő mintázatában. Mindazonáltal ezen eltérések hátterében az alapbetegség mellett egyéb faktorok is szerepet játszhatnak. Több tényező mellett például az életkor és a dohányzási státusz befolyásolhatja a kilégzett levegő mintázatát (187, 195, 221). Szignifikáns összefüggést mutattunk ki az életkor és a kilégzett levegő mintázata között tüdőrákban szenvedő betegeknél, így nem zárható ki annak a lehetősége sem, hogy az egészséges és tüdőrákban szenvedő páciensek csoportjai közötti életkorbeli eltérés érdemben befolyásolta az eredményeinket. Említést érdemel, hogy korábbi vizsgálatok nem találtak befolyásoló tényezőnek az életkort egészséges, illetve obstruktív légúti betegséggel rendelkező páciensek vizsgálataiban (187).

A dohányzás szintén módosíthatja a kilégzett levegő mintázatát (221), de tüdőrák tekintetében önmagában nem csökkenti a kilégzett illékony anyagok diszkriminációs potenciálját (222). A korábbi vonatkozó eredményeket (221) megerősítve szignifikáns eltérést találtunk az aktív és nemdohányzó páciensek eredményei között. Kiemelendő, hogy – korábbi vizsgálatok eredményeihez hasonlóan (222) – az egészséges és tüdőrákban szenvedő páciensek eredményei közötti különbség szignifikáns maradt függetlenül attól, hogy a kontroll csoportban dohányzó, vagy nemdohányzó pácienseket tartalmazott. Mindazonáltal a dohányzás potenciális hatásának pontosabb kizáráshoz négy vizsgálati csoport (pl. dohányzó egészséges, nemdohányzó egészséges, dohányzó és nemdohányzó beteg) vizsgálatára lenne szükség.

A légzésfunkciós eredmények és a kilégzett levegő mintázata közötti összefüggés nem teljesen tisztázott. Szignifikáns összefüggést találtunk a légzésfunkciós paraméterek és a kilégzett levegő mintázata között tüdőrákban szenvedő pácienseknél, más szerzők ezzel ellentétben nem találtak korrelációt a légúti kaliber akut változásai és a kilégzett illékony anyagok mintázata között (223). A kilégzett levegő mintázata és a légzésfunkciós értékek közötti kimutatható összefüggés hiányát egészséges páciensek esetén a légzésfunkciós értékek nagyon kismértékű eltérése magyarázhatja.

További vizsgálatok tárgya lehet a különböző hisztológiai típusok, az aktív kemoterápia és társbetegségek szerepének elemzése. Korábban publikált vizsgálatok során a kórszövettani típustól függetlenül írtak le eltéréseket a tüdőrákban szenvedő és egészséges páciensek kilégzett levegő mintázatai között (181, 220). A vizsgálatban résztvevő betegek egy része kemoterápiás kezelés alatt állt. Egy korábbi vizsgálathoz hasonlóan (181) az elektronikus orr a gyógyszeres kezelésektől függetlenül képes volt a tüdőrákban szenvedő betegek elkülönítésére, miközben a kezelt és kezelés alatt nem álló páciensek eredményei között nem találtunk szignifikáns eltérést. Mindazonáltal vizsgálatunkat nem a kemoterápia VOC mintázatra gyakorolt hatásainak megítélésére terveztük meg, így arra nem is volt alkalmas.

A COPD gyakran szerepel társbetegségként tüdőrákban szenvedő páciensek esetében, a kilégzett levegő mintázatát pedig önmagában képes módosítani (187). Korábbi vizsgálatok eltérést mutattak ki tüdőrákban szenvedő és COPD-s páciensek kilégzett levegő mintázatai között (181, 220). Összességében megállapítható, hogy tüdőrák minél biztosabb elkülönítéséhez minél homogénebb betegcsoportok összevetése szükséges. Az elektronikus orr tüdőrák-szűrésben betöltendő potenciális szerepét, illetve az eredményeket befolyásoló egyéb tényezők azonosítását illetően további vizsgálatok elvégzése szükséges.

5.2 A légúti gyulladás jellemzőinek vizsgálata obstruktív alvási apnoés betegekben

Az obstruktív alvási apnoe szisztémás és légúti gyulladással járó megbetegedés. Ennek megfelelően elektronikus orr használatával történő mérés során OSA-s betegeknél megváltozhat a kilégzett illékony anyagok molekuláris mintázata, melyek a légúti és szisztémás gyulladás markerei lehetnek (113, 148). Mindezek ellenére vizsgálatunkban az elsők között elemeztünk kilégzett biomarkerek mintázatának változását alvás előtt és után (55, 122).

Verhulst és munkatársai nem találtak eltérést az ébredést követően mért nitrogén-monoxid szintjeiben OSA fennállása esetén (122), míg Olopade és szerzőtársai OSA-s betegeket vizsgálva emelkedett nitrogén-monoxid koncentrációt mértek a reggeli kilégzett levegőben (55). Emellett ébredés után levett kilégzett levegő kondenzátumban a lipid peroxidáció fokozódására utaló emelkedett 8-izoprosztán (54) és pentán (55) szinteket detektáltak. A kilégzett illékony anyagok összetétele is reagál az oxidatív stressz esetén fellépő légúti és szisztémás gyulladásra, így az emelkedett 8-izoprosztán szint és

a kilégzett levegő mintázatának vizsgálatunkban észlelt változásai az oxidatív stressz betegség patomechanizmusában betöltött szerepére utalhatnak.

Igazoltuk, hogy a kilégzett illékony anyagok mintázata OSA-s betegekben megváltozik alvást követően, habár a kontroll és nem-OSA-s résztvevők relatíve alacsony száma miatt elképzelhető, hogy a vizsgálat nem volt megfelelő a további csoportokban bekövetkező, esetlegesen mérsékeltebb változások felismerésére. Eredményeink ismételten kiemelik, hogy a jövőbeli vizsgálatok esetén a kilégzett levegőből történő mintavételek időpontjának standardizálására lenne szükség.

Szintén csoportok közötti eltéréseket találtunk a reggel mért kilégzett illékony anyag mintázatokban. Ezen eltérések jóval kevésbé voltak egyértelműek, amikor az SDB és a kontroll csoportok esti mintáit hasonlítottuk össze. Ez a megfigyelés nem teljesen meglepő, mivel például a 8-izoprosztán szint EBC mintákban mért emelkedése szintén a reggeli mintavételeknél volt csak igazolható, az estieknél nem (54). Emelett az alvást követően mért kilégzett pentán szintje csak OSA-s páciensekben mutatott emelkedést, az egészséges kontroll csoportnál nem (55).

Az elektronikus orr relatíve könnyen elérhető és technikailag egyszerűen elvégezhető mérési módszere a kilégzett illékony anyagok vizsgálatának. A készülékek között mindazonáltal jelentős eltérések vannak az elemzési és elkülönítési képességekben, melyek az illékony anyagok detektálási módszerétől függenek. A vizsgálatunkban alkalmazott elektronikus orr szénpolimer érzékelősort tartalmaz, ami a poláris vegyületekre, különösen a szerves savakra, alkoholokra, észterekre, alkánokra, illékony kéntartalmú anyagokra és ammóniára érzékeny, a levegő páratartalmától függően 0,1-100 ppm detektációs limittel (224).

Számos vizsgálat igazolta az elektronikus orr diszkriminációs képességét különböző légúti betegségekben, beleértve a tüdőrákot, obstruktív légúti betegségeket és a tüdőtranszplantációt (181, 187, 191, 220, 225). Mindezek mellett két vizsgálatban demonstrálták, hogy elektronikus orr használatával nagy biztonsággal elkülöníthetők az OSA-s és kontroll páciensek mind felnőttek (113), mind gyermekek (148) esetén. Vizsgálatunkban a korábban publikált eredményhez (113) hasonló diszkriminációs potenciál mellett igazoltunk szignifikáns eltéréseket a kilégzett levegő mintázatában OSA-s és kontroll résztvevőknél.

Az elektronikus orr egyértelmű hátránya a gázkromatográfiás tömegspektrometriához (GC-MS) képest az egyes, - bizonyos esetekben a kórállapotokhoz köthető változásokért felelős - kémiai anyagok pontos azonosítási képességének hiánya. Az első vizsgálatban, melyben specifikusan próbálták azonosítani OSA-s betegekben a kilégzett illékony anyagokat, emelkedett pentán szintek igazoltak (55). Mára számos további anyagot azonosítottak, melyek szintén felelősek lehetnek az elektronikus orral detektálható változásokért.

A kilégzett illékony anyagok mintázatának változását az illékony anyagok minőségi, vagy mennyiségi változása is okozhatja, így további, GC-MS eszköz használatával végzett vizsgálatok szükségesek a detektált eltéréseket okozó molekulák pontos azonosításához.

Vizsgálatuk eredményei alapján a kilégzett illékony anyagok mintázata már a nem-OSA-s, habituális horkolók esetében megváltozik, ami fokozott gyulladós folyamatokra utalhat már ebben a betegcsoportban is. Ezzel összefügghet az a korábbi vizsgálati eredmény, mely szerint a habituális horkolás OSA fennállása nélkül is összefüggést mutat a kardiovaszkuláris morbiditás emelkedésével (226). A gyulladós folyamatokkal ill. oxidatív stresszel összefüggő változások már horkolás esetén megfigyelhető, bizonyos mértékű jelenlétét az is erősíti, hogy sem az esti, sem a reggeli mérések eredményeiben nem találtunk érdemi eltérést az OSA-s és nem-OSA-s horkoló csoport jellemzőiben. Megjegyzést érdemel, hogy a vizsgálatot nem a horkoló páciensek vizsgálatára terveztük, ami ezen megállapítások erejét csökkenti.

Néhány metodikai probléma megfontolást igényel. Szignifikáns összefüggést találtunk a páciensek életkora és a kilégzett levegő mintázata között - igaz eltérő mérési időpontokban - mind az OSA-s, mind a kontroll páciensek esetében. A kilégzett alkánok (227) és izoprének (228) szintjei az életkorral ismertén változást mutatnak, így magyarázhatják a vizsgálatunkban ezirányban észlelt összefüggéseket. Mindazonáltal az SDB és a kontroll csoport tagjai életkor tekintetében megfeleltek egymásnak (2. szakasz), így az életkorral összefüggő változások nem magyarázhatják az OSA-s csoportban észlelt változásokat.

A nemek eloszlásának tekintetében szignifikánsan eltértek egymástól a csoportok. Ezen eltérés jelentősége nem teljesen ismert, mivel ezidáig nem végeztek vizsgálatot a nemek és a szenzorválaszok közötti esetleges kapcsolat tisztázására.

Az alvászavarban szenvedő páciensek körül hárman korábban dohányoztak. A dohányzás befolyásolhatja a kilégzett levegő mintázatát (221), mindez azonban nem módosítja például az elektronikus orr tüdőrák-detektálási képességét.

Az OSA-s páciensek közül néhányan COPD-ben (187), cukorbetegségben illetve GERD-ben (229) is szenvedtek, melyek szintén befolyásolhatják a kilégzett levegő mintázatát. Mindazonáltal az OSA-s pácienseknél este és reggel észlelt eltérések a társbetegségektől függetlenül szignifikánsnak bizonyultak. Összeségében azonban a dohányzás és a társbetegségek kilégzett levegőre való hatásainak további vizsgálatai szükségesek OSA-s betegekben is. További vizsgálatok elvégzését indokolná az is, hogy vizsgálatunk során egy alvászvizsgálatot végeztünk, az alvás alatti légzészavar mértéke pedig bizonyos mértékben változhat éjszakáról éjszakára.

A kilégzett illékony anyagok alvás alatti pontos kinetikájának meghatározása szintén további vizsgálatokat igényel. A megnövekedett oxidatív stressz és deszaturációk mellett az apnoék és hypopnoék következtében kialakuló kóros légzésmechanika szintén befolyásolhatja az OSA-s betegekben megfigyelhető kilégzett levegő mintázatát. Ezt az elméletet erősíti, hogy a kilégzési paraméterek módosítása változást eredményezhet bizonyos kilégzett illékony anyagok szintjében (83).

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a kilégzett levegőben található illékony anyagok mintázata változást mutat estéről reggelre, mely változás befolyásolja az elektronikus orr diszkriminációs képességeit. További, GC-MS eszközzel történő vizsgálatok szükségesek a tapasztalt változásokért felelős molekulák pontos azonosítása céljából. Vizsgálatunk felhívja a figyelmet az alvás kilégzett levegőre gyakorolt hatására OSA-s páciensek esetében.

5.3 A légzésfunkciós paraméterek változása obstruktív alvási apnoés betegekben

Annak ellenére, hogy az OSA és a tüdőtérfogatok összefüggéseit vizsgáló első kutatási eredményeket több, mint 30 éve publikálták (199), az intrathoracalis légutak OSA patomechanizmusában betöltött szerepét ezidáig érdemben nem vizsgálták tovább. Vizsgálatunk volt az első, melyben kimutattuk bizonyos légzésfunkciós paraméterek diurnális változását egy jól karakterizált, OSA-s betegcsoportban. Eredményeinkből patofiziológiai és klinikai következtetések is levonhatók.

Vizsgálatunkban a FEV₁ szignifikáns, 80 ml-es növekedését találtuk estéről reggelre OSA-s pácienseknél, mely változás feltehetően összefüggésbe hozható az éjszakai apnoés epizódokkal.

A kilégzésvégi tüdőterfogatok csökkenése a felső légutak fokozott kollapszushajlamával járhat (171). Ennek megfelelően a csökkent tüdőterfogatok, fokozott légúti ellenállás és az OSA fokozott súlyossága között összefüggést már korábban igazolták (163, 198, 199). Ezen vizsgálatokkal összhangban jelen méréseink során is szignifikáns összefüggést találtunk egyes légzésfunkciós értékek és az OSA súlyossági foka között. Ismert, hogy az obezitás restriktív ventilációs zavarhoz vezethet, de emellett egyre inkább növekszik az OSA és a csökkent tüdőterfogatok közötti direkt összefüggést erősítő evidenciák száma, szükségessé téve a restriktív tüdőbetegségben szenvedő betegek rutinszerű vizsgálatát az alvás alatti légzészavarok irányában.

Szignifikáns, inverz összefüggést találtunk bizonyos légzésfunkciós értékek és a dohányzási státusz között. A dohányzás még nem-COPD-s betegekben is negatív légzésmechanikai hatásokkal bír (230). Vizsgálatunk alapján a dohányzó, nem-COPD-s OSA-s pácienseknél a FEV₁ érték csökkenése figyelhető meg az éjszaka során, ami a krónikus légúti betegségek jellemző velejárója (231).

A vizsgálatunk során kimutatott légzésfunkciós változások pontos háttere további tisztázást igényel. A tüdőfunkciók változásának hátterében potenciálisan állhat broncho-reaktív mediátorok éjszakai fokozott felszabadulása. A potenciálisan bronchus konstriktíót okozó 8-izoprosztán (54) és a bronchodilatátor hatással bíró nitrogén-monoxid (55, 56) fokozott mennyiségét írták le éjszakai kilégzett levegő mintákban, OSA-s pácienseknél. Ezen mediátorok koncentrációjának változása felelős lehet a vizsgálatunkban tapasztalt változásokért. Másik lehetséges magyarázat az OSA-s pácienseknél alvás során megfigyelhető fokozott szimpatikus tónus (202, 203). Habár emlősöknél a bronchusok döntően paraszimpatikus beidegzéssel bírnak (205, 232), a keringő adrenalin a humán szervezetben is potens bronchodilatátor (206). Az apnoés időszakok során a paraszimpatikus tónus csökken (233), a repetitív mikroébredések pedig a szimpatikus tónus kifejezett növekedésével járnak (234). Ezek a változások szintén bronchodilatációt eredményezhetnek.

A szimpatikus és paraszimpatikus rendszer közötti egyensúly felborulása éber állapotban is megfigyelhető lehet (204, 235). Vizsgálatunkban ezt a ténytet erősíti a fiziológiás vérnyomáscsökkenés hiánya és a pulzusszám emelkedése. Habár vizsgálatunkban nem

mértük a keringő katekolamin-szinteket, korábbi vizsgálatokban igazolták a vér adrenalin-szintjének éjszaka során megfigyelhető emelkedését OSA-s betegekben (236), ami a bronchodilatáció hátterében is állhat (237).

Vizsgálatunkban szignifikáns eltérések voltak az életkor, a nem, a BMI, a társbetegségek és a páciensek által szedett gyógyszerek tekintetében a beteg és kontroll résztvevők között. A résztvevők életkora nem befolyásolta az eredményeinket, a FEV₁ változás azonban csak férfi páciensek esetén volt igazolható. A tapasztalt nemek közötti eltérések pontos háttere nem ismert, de a zsírszövet eloszlásában, a felső légutak anatómiájában, illetve a légzésszabályozás és hormonális rendszer területén tapasztalható különbségek szerepe feltételezhető (238).

A légzésfunkciós jellemzők és az OSA súlyossága közötti összefüggés tekintetében a BMI kovariáns szerepe igazolódott. Emellett az OSA-s betegeknél estéről reggelre megfigyelhető FEV₁ növekedés csak az obesez pácienseknél volt megfigyelhető. Az obezitás, mind állat-, mind humán vizsgálatok eredményei alapján elősegítheti légúti túlérzékenységek kialakulását (123). A jelenség hátterében mind mechanikai (magnövekedett hasi és mellkasfali szövetvastagság), mind humorális (keringő gyulladáscitokinek és hormonok, pl. leptin és adiponektin) tényezők állhatnak (123). Mindazonáltal az obezitás önmagában nem magyarázza a vizsgálatunk során talált változásokat, mivel az obesez nem-OSA-s páciensek esetében nem mutatkozott szignifikáns változás a légzésfunkciós értékekben.

A vizsgálatunkban résztvevő OSA-s betegek gyakrabban részesültek a légutak vezetőképességét potenciálisan érintő gyógyszeres kezelésben. A sztatin és béta-blokkoló gyógyszerek használata szignifikánsan csökkentette az estéről reggelre kialakuló FEV₁-növekedést. Ismert tény, hogy a krónikusan alkalmazott sztatin (239) és béta-blokkoló (240) terápia csökkenti a légúti hiperreaktivitást. Emellett feltételezhető a béta-blokkoló által kifejtett szimpatikus tónuscsökkentés hatása a FEV₁-változás mérséklésében. Megjegyzést érdemel, hogy habár a nem, az obezitás és a gyógyszeres kezelések az eredményeinket illetően módosító faktoroknak bizonyultak, vizsgálatunkat nem ezen faktorok összefüggéseinek vizsgálatára terveztük, így ezen hatások tisztázása további célzott kutatást igényel.

Vizsgálatunk korlátait jelentik a relatíve alacsony mintaszám és a bronchialis hiperreaktivitás eszközös mérésének hiánya. A mintaszámot a légzésfunkciós paraméterek OSA-s és kontroll csoportok közötti eltéréseinek azonosítását megelőzve

határoztuk meg. Habár beszámoltunk azokról a szignifikáns eltérésekről, melyeket a csoportok további – nem, obezitás és gyógyszerhasználat alapján történő – bontásakor tapasztaltunk, az alcsoportok alacsony betegszáma korlátozta ezen tényezők hatásainak pontos megítélését.

A légzésfunkciós paraméterek bizonyos mértékű diurnális variabilitást mutatnak egészséges és krónikus légúti betegségben szenvedő egyéneknél is (231, 241). Ismert, hogy a nem-asztmás (pl. COPD, allergiás rhinitis) krónikus légúti betegségben szenvedő, de még az egészséges egyének is mutathatják bronchialis túlérzékenység bizonyos mértékű jeleit (242), az obezitás pedig önmagában hajlamosíthat hiperreaktivitásra az asztma egyéb tünetei nélkül (123). Bronchialis reverzibilitási vagy provokációs tesztet nem végeztünk. Mindazonáltal mivel az asztma definíciója szigorúan meghatározza a szükséges tüneteket, a kórelőzmény megfelelő rögzítésével véleményünk szerint az asztma bronchiale fennállását megbízható módon kizártuk. Az obez OSA-s páciensek légúti túlérzékenységének vizsgálata ezzel együtt további vizsgálatok tárgyát képezhetné. Továbbá, mivel a légzésfunkciós értékek változékonysága még egészséges egyéneknél is ismert tényező, további este, illetve reggel végzett mérések szolgálhatnak erősebb evidenciával eredményeinket illetően.

Végül, habár a FEV_1 gyakrabban használt érték a légúti obstrukció mérésére, mint a légúti/légzési ellenállás mérése, további, testpletizmográfia vagy oszcillációs technikával végzett vizsgálatok szolgálhatnak addicionális információkkal.

Összességében elmondható, hogy kezeletlen OSA-s betegeknel a FEV_1 érték növekedése figyelhető meg estéről reggelre, a változás mértéke pedig közvetlen összefüggést mutat az OSA súlyosságával. A megfigyelt változásokat az alvás alatti légzészavar által kiváltott megnövekedett szimpatikus tónus, vagy a bronchodilatátor hatással rendelkező mediátorok megnövekedett szintje magyarázhatja. A FEV_1 érték szignifikáns növekedését bizonyos páciensek esetében (pl. súlyos OSA) számításba kell venni a légzésfunkciós leletek értékelése során. A leírt változások pontos hátterének feltárásra céljából további vizsgálatok elvégzése szükséges.

6. Következtetések

6.1 Az elektronikus orr alkalmazását befolyásoló metodikai tényezők kilégzett levegő vizsgálata során

1. A kilégzett levegő elektronikus orral történő vizsgálata során számos tényező, többek között a kilégzési áramlási sebesség, a levegő visszatartás időtartama és az anatómiai holtteréből származó levegő szignifikánsan befolyásolhatja a kilégzett levegő detektált mintázatát.

2. A mérést jellemző metodikai tényezők befolyásolják az elektronikus orr klasszifikációs pontosságát a kóros állapotok egészségestől történő elkülönítésében. A mintagyűjtés módszertanának standardizálása a diszkriminációs potenciál növekedéshez vezethet.

6.2 A légúti gyulladás jellemzőinek vizsgálata obstruktív alvási apnoés betegekben

1. Obstruktív alvási apnoéban szenvedő betegeknél szignifikáns eltérés figyelhető meg az esti és az alvás után detektálható kilégzett illékony anyagok mintázatában, ami a légúti gyulladás jellemzőinek megváltozására utalhat.

2. A kilégzett levegő elektronikus orral történő vizsgálata csak az alvás utáni órákban végzett mintavétel esetén alkalmas az OSA elkülönítésére.

6.3 A légzésfunkciós paraméterek változása obstruktív alvási apnoés betegekben

1. Kezeletlen obstruktív alvási apnoés betegekben az éjszaka során a FEV₁ értékében szignifikáns emelkedés figyelhető meg.

2. A FEV₁ reggelre történő növekedésének mértéke tendenciózus összefüggést mutat az OSA RDI értékkel jellemzett súlyosságával.

3. Az OSA-s pácienseknél az éjszaka során fellépő FEV₁-növekedést – főként súlyos OSA esetén – számításba kell venni a légzésfunkciós vizsgálatok időbeli tervezésénél, illetve a vizsgálati eredmények értékelésénél.

7. Összefoglalás

Az obstruktív alvási apnoe gyakori, súlyos szövődményekkel járó megbetegedés, melynek patomechanizmusában a légúti gyulladós folyamatok jelentős szerepet játszhatnak.

A légúti gyulladás vizsgálatára nyújt nem-invazív, könnyen elvégezhető és reprodukálható eredményeket adó mérési módszert a kilégzett levegő vizsgálata. A módszer legfőbb előnyei közé tartozik az invazivitás hiánya mellett az a tény, hogy a mintagyűjtés önmagában nem befolyásolja a vizsgált metabolikus és patológiás folyamatokat. A kilégzett levegő vizsgálatainak rutin diagnosztikában való további elterjedésének egyik fő gátját a vizsgálatok többségére vonatkozó metodikai standardok hiánya jelenti.

PhD értekezésem egyik fő célja az OSA vizsgálatában alkalmazható kilégzett levegő vizsgálatok tárgyalása volt, különös tekintettel a metodikai tényezők jelentőségére. Vonatkozó vizsgálataink során megerősítettük, hogy az alsó légutakból származó kilégzett illékony anyagok mintázatának vizsgálata során alapvető fontosságú többek között az anatómiai holttérből származó levegő kizárása emellett a levegő áramlási sebességének, illetve a levegő-visszatartás időtartamának szoros kontrollja.

Értekezésem másik fő célja az obstruktív alvási apnoe kapcsán megfigyelhető, légúti gyulladós folyamatokat és légzésfunkciós paramétereket érintő változások vizsgálata volt.

A kilégzett levegő elektronikus orral történt vizsgálataival igazoltuk, hogy obstruktív alvási apnoében a kilégzett illékony anyagok mintázata az éjszaka során megváltoznak és reggelre tendenciózus eltérést mutatnak a nem-apnoés populációban detektálható jellemzőkhöz viszonyítva. A tapasztalt, éjszaka során bekövetkező, OSA-s páciensekben megfigyelhető változás feltétlenül megfontolást igényel, amennyiben a kilégzett illékony anyagokat obstruktív alvási apnoés pácienseknél kívánják elemezni.

A légzésfunkciós paraméterek vizsgálata során elsőként igazoltuk, hogy a FEV₁ értéke szignifikáns emelkedést mutat OSA-s betegeknél estéről reggelre, a növekedés mértéke pedig közvetlen összefüggést mutat az OSA súlyosságával. A légzésfunkciós paraméterek kimutatott változását -főként súlyos OSA-s pácienseknél – számításba kell vennünk a légzésfunkciós vizsgálati eredmények értékelésénél.

7. Summary

Obstructive sleep apnea is a common disorder which is associated with potential severe comorbidities. Inflammatory airway processes may correspond to the disease pathomechanism.

Exhaled breath analysis is a non-invasive and relatively easily performable method to investigate airway inflammation. The most important advantages of the technique are its non-invasiveness and the fact that the sampling does not affect the studied metabolic and pathologic processes. However, the clinical use is limited mainly due to the lack of methodical standards.

The first objective of my PhD thesis was to describe methodological factors which may modify exhaled breath mediator concentration. It was confirmed by study that the strict control on the expiratory flow rate, time of breath hold and the exclusion of air originated from the anatomic dead space are essential when studying exhaled volatile compounds patterns.

The second aim of the thesis was to study the changes affecting the airway inflammatory processes and lung volumes in obstructive sleep apnea. It was confirmed that the exhaled volatile compounds pattern changes during sleep in obstructive sleep apnea patients and shows tendentious difference in the morning compared to the results that can be detected in non-apneic subjects. The confirmed changes that occur during the night require consideration when exhaled volatile compounds are studied in obstructive sleep apnea patients.

It was demonstrated for first time that FEV₁ increases significantly from evening to morning in OSA patients and the rate of increase is in a direct relationship with the severity of the disorder. This change should be taken into consideration when assessing spirometric results in – most importantly in case of severe disorder – sleep apneic patients.

8. Irodalomjegyzék

1. W. Kryger, Roth, Dement (1994). Principles and Practice of Sleep Medicine. 2 edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company
2. White DP (2005). Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172(11): 1363-1370.
3. Tsai YJ, Ramar K, Liang YJ, Chiu PH, Powell N, Chi CY, Lung TC, Wen-Yang Lin W, Tseng PJ, Wu MY, Chien KC, Weaver EM, Lee FP, Lin CM, Chen KC, Chiang RP (2013). Peripheral neuropathology of the upper airway in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 17(2): 161-168.
4. Eckert DJ, Saboisky JP, Jordan AS, Malhotra A (2007). Upper airway myopathy is not important in the pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 3(6): 570-573.
5. Eckert DJ, Malhotra A (2008). Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5(2): 144-153.
6. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 177(9): 1006-1014.
7. Punjabi NM (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5(2): 136-143.
8. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL (2008). Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 5(2): 185-192.
9. Mokhlesi B, Ham SA, Gozal D (2016). The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database. *Eur Respir J* 47(4): 1162-1169.
10. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 5(3): 263-276.
11. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R (2007). Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 3(7): 737-747.

12. Golbin JM, Somers VK, Caples SM (2008). Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 5(2): 200-206.
13. Tasali E, Ip MS (2008). Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 5(2): 207-217.
14. Zickler D, Luecht C, Willy K, Chen L, Witowski J, Girndt M, Fiedler R, Storr M, Kamhieh-Milz J, Schoon J, Geissler S, Ringdén O, Schindler R, Moll G, Dragun D, Catar R (2017). Tumour necrosis factor-alpha in uraemic serum promotes osteoblastic transition and calcification of vascular smooth muscle cells via extracellular signal-regulated kinases and activator protein 1/c-FOS-mediated induction of interleukin 6 expression. *Nephrol Dial Transplant*. doi: 10.1093/ndt/gfx316
15. Cheung YY, Tai BC, Loo G, Khoo SM, Cheong KY, Barbe F, Lee CH (2017). Screening for Obstructive Sleep Apnea in the Assessment of Coronary Risk. *Am J Cardiol* 119(7): 996-1002.
16. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD (2005). Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 60(9): 781-785.
17. de Vries GE, Wijkstra PJ, Houwerzijl EJ, Kerstjens HAM, Hoekema A (2018). Cardiovascular effects of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 40:55-68.
18. Khan SU, Duran CA, Rahman H, Lekkala M, Saleem MA, Kaluski E (2018). A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J*. 39(24):2291-2297.
19. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, Neal B (2017). Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 318(2): 156-166.
20. Abuzaid AS, Al Ashry HS, Elbadawi A, Ld H, Saad M, Elgendy IY, Mahmoud AN, Mentias A, Barakat A, Lal C (2017). Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes With Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol* 120(4): 693-699.
21. Truong KK, De Jardin R, Massoudi N, Hashemzadeh M, Jafari B (2018). Nonadherence to CPAP Associated With Increased 30-Day Hospital Readmissions. *J Clin Sleep Med* 14(2): 183-189.

22. Prabhakar NR, Semenza GL (2012). Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev* 92(3): 967-1003.
23. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000). Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 342(19): 1378-1384.
24. Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB (2001). Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 68(6): 566-572.
25. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J (2006). Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 27(9): 1106-13.
26. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Lévy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancina G, McNicholas WT (2013). Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 41(3): 523-538.
27. Gami AS, Somers VK (2008). Implications of obstructive sleep apnea for atrial fibrillation and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 19(9): 997-1003.
28. Carmo J, Araujo I, Marques F, Fonseca C (2017). Sleep-disordered breathing in heart failure: The state of the art after the SERVE-HF trial. *Rev Port Cardiol* 36(11): 859-867.
29. Lin YS, Liu PH, Chu PH (2017). Obstructive Sleep Apnea Independently Increases the Incidence of Heart Failure and Major Adverse Cardiac Events: A Retrospective Population-Based Follow-Up Study. *Acta Cardiol Sin* 33(6): 656-663.
30. Akar Bayram N, Ciftci B, Durmaz T, Keles T, Yeter E, Akcay M, Bozkurt E (2009). Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur J Echocardiogr* 10(3): 376-382.
31. Naughton MT, Kee K (2017). Sleep apnoea in heart failure: To treat or not to treat? *Respirology* 22(2): 217-229.
32. Chang YS, Yee BJ, Hoyos CM, Wong KK, Sullivan DR, Grunstein RR, Phillips CL (2017). The effects of continuous positive airway pressure therapy on Troponin-T and

N-terminal pro B-type natriuretic peptide in patients with obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Sleep Med* 39: 8-13.

33. Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Imamura H, Kinoshita O, Kubo K (2005). Nocturnal oxygen desaturation as a predictive risk factor for coronary restenosis after coronary intervention. *Circ J* 69(11): 1320-1326.

34. Nieto FJ, Peppard PE, Young TB (2009). Sleep disordered breathing and metabolic syndrome. *Wmj* 108(5): 263-265.

35. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T (2005). Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 165(4): 447-452.

36. Fu C, Jiang L, Zhu F, Liu Z, Li W, Jiang H, Ye H, Kushida CA, Li S (2015). Chronic intermittent hypoxia leads to insulin resistance and impaired glucose tolerance through dysregulation of adipokines in non-obese rats. *Sleep Breath* 19(4): 1467-1473.

37. Kim Y, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, Yoon HI, Lee JH, Lee CT, Kim SJ (2018). Associations between obstructive sleep apnea severity and endoscopically proven gastroesophageal reflux disease. *Sleep Breath*. 22(1):85-90.

38. Gilani S, Quan SF, Pynnonen MA, Shin JJ (2016). Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux: A Multivariate Population-Level Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 154(2): 390-395.

39. Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J (2005). There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 72(2): 142-149.

40. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M (2008). Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 5(2): 237-241.

41. Bucks RS, Olaithe M, Rosenzweig I, Morrell MJ (2017). Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? *Respirology* 22(7): 1253-1261.

42. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM (1988). Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 138(2): 337-340.

43. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B (2009). Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 5(6): 573-581.

44. George CF (2001). Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 56(7): 508-512.
45. Zhou J, Camacho M, Tang X, Kushida CA (2016). A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime sleepiness. *Sleep Med* 23: 99-108.
46. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V (2015). Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 16(1): 25-34.
47. Gileles-Hillel A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D (2016). Biological plausibility linking sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Nat Rev Endocrinol* 12(5): 290-298.
48. Balbi B, Pignatti P, Corradi M, Baiardi P, Bianchi L, Brunetti G, Radaeli A, Moscato G, Mutti A, Spanevello A, Malerba M. (2007). Bronchoalveolar lavage, sputum and exhaled clinically relevant inflammatory markers: values in healthy adults. *Eur Respir J* 30(4): 769-781.
49. Carpagnano GE, Resta O, Pergola GD, Sabato R, Foschino Barbaro MP (2010). The role of obstructive sleep apnea syndrome and obesity in determining leptin in the exhaled breath condensate. *J Breath Res* 4(3): 036003.
50. Depalo A, Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R, Cagnazzo MG, Gramiccioni C, Foschino Barbaro MP (2008). Exhaled NO and iNOS expression in sputum cells of healthy, obese and OSA subjects. *J Intern Med* 263(1): 70-78.
51. Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R, Depalo A, Palladino GP, Bergantino L, Foschino Barbaro MP (2010). Systemic and airway inflammation in sleep apnea and obesity: the role of ICAM-1 and IL-8. *Transl Res* 155(1): 35-43.
52. Salerno FG, Carpagnano E, Guido P, Bonsignore MR, Roberti A, Aliani M, Vignola AM, Spanevello A. (2004). Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 98(1): 25-28.
53. Holz O, Richter K, Jorres RA, Speckin P, Mucke M, Magnussen H (1998). Changes in sputum composition between two inductions performed on consecutive days. *Thorax* 53(2): 83-86.
54. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ (2003). 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 124(4): 1386-1392.

55. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler WI, Scheff PA, Rubinstein I (1997). Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 111(6): 1500-1504.
56. Chua AP, Aboussouan LS, Minai OA, Paschke K, Laskowski D, Dweik RA (2013). Long-term continuous positive airway pressure therapy normalizes high exhaled nitric oxide levels in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 9(6): 529-535.
57. Przybylowski T, Bielicki P, Kumor M, Hildebrand K, Maskey-Warzechowska M, Fangrat A, Górska K, Korczynski P, Chazan R (2006). [Exhaled nitric oxide in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Pneumonol Alergol Pol* 74(1): 21-25.
58. JalilMirmohammadi S, Mehrparvar AH, Safaei S, Samimi E, Torab Jahromi M (2014). The association between exhaled nitric oxide and sleep apnea: the role of BMI. *Respir Med* 108(8): 1229-1233.
59. King J, Kupferthaler A, Frauscher B, Hackner H, Unterkofler K, Teschl G, Hinterhuber H, Amann A, Högl B (2012). Measurement of endogenous acetone and isoprene in exhaled breath during sleep. *Physiol Meas* 33(3): 413-428.
60. Kuban P, Foret F (2013). Exhaled breath condensate: determination of non-volatile compounds and their potential for clinical diagnosis and monitoring. A review. *Anal Chim Acta* 805: 1-18.
61. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, Becher G, van Beurden WJ, Corradi M, Dekhuijzen R, Dweik RA, Dwyer T, Effros R, Erzurum S, Gaston B, Gessner C, Greening A, Ho LP, Hohlfeld J, Jöbsis Q, Laskowski D, Loukides S, Marlin D, Montuschi P, Olin AC, Redington AE, Reinhold P, van Rensen EL, Rubinstein I, Silkoff P, Toren K, Vass G, Vogelberg C, Wirtz H; ATS/ERS Task Force (2005). Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 26(3): 523-548.
62. Horvath I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Hogman M, Olin AC, Amann A, Antus B, Baraldi E, Bikov A, Boots AW, Bos LD, Brinkman P, Bucca C, Carpagnano GE, Corradi M, Cristescu S, de Jongste JC, Dinh-Xuan AT, Dompeling E, Fens N, Fowler S, Hohlfeld JM, Holz O, Jöbsis Q, Van De Kant K, Knobel HH, Kostikas K, Lehtimäki L, Lundberg J, Montuschi P, Van Muylem A, Pennazza G, Reinhold P, Ricciardolo FLM, Rosias P, Santonico M, van der Schee MP, van Schooten FJ, Spanevello A, Tonia T, Vink TJ (2017). A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J* 49(4).

63. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I (1996). Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 106(8): 1018-1020.
64. Zakkar M, Sekosan M, Wenig B, Olopade CO, Rubinstein I (1997). Decrease in immunoreactive neutral endopeptidase in uvula epithelium of patients with obstructive sleep apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106(6): 474-477.
65. Lazar Z, Huszar E, Kullmann T, Barta I, Antus B, Bikov A, Kollai M, Horváth I (2008). Adenosine triphosphate in exhaled breath condensate of healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Inflamm Res* 57(8): 367-373.
66. Zweifel M, Rechsteiner T, Hofer M, Boehler A (2013). Detection of pulmonary amylase activity in exhaled breath condensate. *J Breath Res* 7(4): 046007.
67. Effros RM, Casaburi R, Su J, Dunning M, Torday J, Biller J, Shaker R (2006). The effects of volatile salivary acids and bases on exhaled breath condensate pH. *Am J Respir Crit Care Med* 173(4): 386-392.
68. Hunt J (2007). Exhaled breath condensate pH assays. *Immunol Allergy Clin North Am* 27(4): 597-606; vi.
69. Dwyer TM (2004). Sampling airway surface liquid: non-volatiles in the exhaled breath condensate. *Lung* 182(4): 241-250.
70. Effros RM, Hoagland KW, Bosbous M, Castillo D, Foss B, Dunning M, Gare M, Lin W, Sun F (2002). Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am J Respir Crit Care Med* 165(5): 663-669.
71. Effros RM, Biller J, Foss B, Hoagland K, Dunning MB, Castillo D, Bosbous M, Sun F, Shaker R (2003). A simple method for estimating respiratory solute dilution in exhaled breath condensates. *Am J Respir Crit Care Med* 168(12): 1500-1505.
72. Bikov A, Galffy G, Tamasi L, Lazar Z, Losonczy G, Horvath I (2012). Exhaled breath condensate pH is influenced by respiratory droplet dilution. *J Breath Res* 6(4): 046002.
73. Hom S, Walsh B, Hunt J (2008). Matrix effect in exhaled breath condensate interferon-gamma immunoassay. *J Breath Res* 2(4): 041001.
74. Czebe K, Barta I, Antus B, Valyon M, Horvath I, Kullmann T (2008). Influence of condensing equipment and temperature on exhaled breath condensate pH, total protein and leukotriene concentrations. *Respir Med* 102(5): 720-725.
75. Huttmann EM, Greulich T, Hattesoehl A, Schmid S, Noeske S, Herr C, John G, Jörres RA, Müller B, Vogelmeier C, Koczulla AR (2011). Comparison of two devices

and two breathing patterns for exhaled breath condensate sampling. *PLoS One* 6(11): e27467.

76. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P (1971). Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68(10): 2374-2376.
77. Wilson AD (2015). Advances in electronic-nose technologies for the detection of volatile biomarker metabolites in the human breath. *Metabolites* 5(1): 140-163.
78. Rock F, Barsan N, Weimar U (2008). Electronic nose: current status and future trends. *Chem Rev* 108(2): 705-725.
79. Bikov A, Lazar Z, Horvath I (2015). Established methodological issues in electronic nose research: how far are we from using these instruments in clinical settings of breath analysis? *J Breath Res* 9(3): 034001.
80. Gromski PS, Correa E, Vaughan AA, Wedge DC, Turner ML, Goodacre R (2014). A comparison of different chemometrics approaches for the robust classification of electronic nose data. *Anal Bioanal Chem* 406(29): 7581-7590.
81. Marco S (2014). The need for external validation in machine olfaction: emphasis on health-related applications. *Anal Bioanal Chem* 406(16): 3941-3956.
82. Pleil JD, Stiegel MA (2013). Evolution of environmental exposure science: using breath-borne biomarkers for "discovery" of the human exposome. *Anal Chem* 85(21): 9984-9990.
83. Bikov A, Paschalaki K, Logan-Sinclair R, Horvath I, Kharitonov SA, Barnes PJ, Usmani OS, Paredi P (2013). Standardised exhaled breath collection for the measurement of exhaled volatile organic compounds by proton transfer reaction mass spectrometry. *BMC Pulm Med* 13: 43.
84. Kim YH, Kim KH, Jo SH, Jeon EC, Sohn JR, Parker DB (2012). Comparison of storage stability of odorous VOCs in polyester aluminum and polyvinyl fluoride Tedlar(R) bags. *Anal Chim Acta* 712: 162-167.
85. Lin YS, Egeghy PP, Rappaport SM (2008). Relationships between levels of volatile organic compounds in air and blood from the general population. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 18(4): 421-429.
86. Hatipoglu U, Rubinstein I (2003). Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 70(6): 665-671.

87. Lacedonia D, Salerno FG, Carpagnano GE, Sabato R, Depalo A, Foschino-Barbaro MP (2011). Effect of CPAP-therapy on bronchial and nasal inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome. *Rhinology* 49(2): 232-237.
88. Rubinstein I (1995). Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 105(2): 175-177.
89. Hauber HP, Ruller S, Muller E, Hansen E, Zabel P (2011). Pharyngeal lavage lymphocytosis in patients with obstructive sleep apnea: a preliminary observation. *PLoS One* 6(1): e16277.
90. Vicente E, Marin JM, Carrizo SJ, Osuna CS, Gonzalez R, Marin-Oto M, Forner M, Vicente P, Cubero P, Gil AV, Soler X. (2016). Upper airway and systemic inflammation in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 48(4): 1108-1117.
91. Hasleton PS (1972). The internal surface area of the adult human lung. *J Anat* 112(Pt 3): 391-400.
92. Philippe C, Boussadia Y, Pruliere-Escabasse V, Papon JF, Clerici C, Isabey D, Coste A, Escudier E, d'Ortho MP. (2015). Airway cell involvement in intermittent hypoxia-induced airway inflammation. *Sleep Breath* 19(1): 297-306.
93. Greenlee KJ, Werb Z, Kheradmand F (2007). Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiol Rev* 87(1): 69-98.
94. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF (2006). Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 343(2): 591-596.
95. Broytman O, Braun RK, Morgan BJ, Pegelow DF, Hsu PN, Mei LS, Koya AK, Eldridge M, Teodorescu M. (2015). Effects of chronic intermittent hypoxia on allergen-induced airway inflammation in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 52(2): 162-170.
96. Kim JY, Lee YD, Kim BJ, Kim SP, Kim DH, Jo KJ, Lee SK, Lee KH, Baik HW. (2012). Melatonin improves inflammatory cytokine profiles in lung inflammation associated with sleep deprivation. *Mol Med Rep* 5(5): 1281-1284.
97. Lee YD, Kim JY, Lee KH, Kwak YJ, Lee SK, Kim OS, Song DY, Lee JH, Baik TK, Kim BJ, Kim JY, Baik HW. (2009). Melatonin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation in sleep-deprived mice. *J Pineal Res* 46(1): 53-57.
98. Lacedonia D, Salerno FG, Sabato R, Carpagnano GE, Aliani M, Palladino GP, Barbaro MP (2011). Airway cell patterns in patients suffering from COPD and OSAS (Overlap Syndrome). *Respir Med* 105(2): 303-309.

99. Devouassoux G, Levy P, Rossini E, Pin I, Fior-Gozman M, Henry M, Seigneurin D, Pépin JL (2007). Sleep apnea is associated with bronchial inflammation and continuous positive airway pressure-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 119(3): 597-603.
100. Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R, Depalo A, Turchiarelli V, Foschino Barbaro MP (2008). Exhaled pH, exhaled nitric oxide, and induced sputum cellularity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Transl Res* 151(1): 45-50.
101. Li AM, Hung E, Tsang T, Yin J, So HK, Wong E, Fok TF, Ng PC (2007). Induced sputum inflammatory measures correlate with disease severity in children with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 62(1): 75-79.
102. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ (2002). Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 122(4): 1162-1167.
103. Li Y, Chongsuvivatwong V, Geater A, Liu A (2008). Are biomarker levels a good follow-up tool for evaluating obstructive sleep apnea syndrome treatments? *Respiration* 76(3): 317-323.
104. Antonopoulou S, Loukides S, Papatheodorou G, Roussos C, Alchanatis M (2008). Airway inflammation in obstructive sleep apnea: is leptin the missing link? *Respir Med* 102(10): 1399-1405.
105. Li Y, Chongsuvivatwong V, Geater A, Liu A (2009). Exhaled breath condensate cytokine level as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 10(1): 95-103.
106. Biltagi MA, Maguid MA, Ghafar MA, Farid E (2008). Correlation of 8-isoprostane, interleukin-6 and cardiac functions with clinical score in childhood obstructive sleep apnoea. *Acta Paediatr* 97(10): 1397-1405.
107. Lin CC, Liaw SF, Chiu CH, Chen WJ, Lin MW, Chang FT (2016). Effects of nasal CPAP on exhaled SIRT1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 228: 39-46.
108. Fernandez Alvarez R, Rubinos Cuadrado G, Alonso Arias R, Cascon Hernandez JA, Palomo Antequera B, Iscar Urrutia M, eCasan Clara P (2016). Snoring as a Determinant Factor of Oxidative Stress in the Airway of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung* 194(3): 469-473.

109. Petrosyan M, Perraki E, Simoes D, Koutsourelakis I, Vagiakis E, Roussos C, Gratziou C (2008). Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 12(3): 207-215.
110. Malakasioti G, Alexopoulos E, Befani C, Tanou K, Varlami V, Ziogas D, Liakos P, Gourgoulialis K, Kaditis AG. (2012). Oxidative stress and inflammatory markers in the exhaled breath condensate of children with OSA. *Sleep Breath* 16(3): 703-708.
111. Vlastic V, Trifunovic J, Cepelak I, Nimac P, Topic RZ, Dodig S (2011). Urates in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea. *Biochem Med (Zagreb)* 21(2): 139-144.
112. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero LD, Gozal D (2006). Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 130(1): 143-148.
113. Greulich T, Hattesoehl A, Grabisch A, Koepke J, Schmid S, Noeske S, Nell C, Wencker M, Jörres RA, Vogelmeier CF, Köhler U, Koczulla AR (2013). Detection of obstructive sleep apnoea by an electronic nose. *Eur Respir J* 42(1): 145-155.
114. Schumann C, Triantafilou K, Krueger S, Hombach V, Triantafilou M, Becher G, Lepper PM (2006). Detection of erythropoietin in exhaled breath condensate of nonhypoxic subjects using a multiplex bead array. *Mediators Inflamm* 2006(5): 18061.
115. Fortuna AM, Miralda R, Calaf N, Gonzalez M, Casan P, Mayos M (2011). Airway and alveolar nitric oxide measurements in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 105(4): 630-636.
116. Culla B, Guida G, Brussino L, Tribolo A, Cicolin A, Sciascia S, Badiu I, Mietta S, Bucca C (2010). Increased oral nitric oxide in obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 104(2): 316-320.
117. Agustí AG, Barbe F, Togoies B (1999). Exhaled nitric oxide in patients with sleep apnea. *Sleep* 22(2): 231-235.
118. Foresi A, Leone C, Olivieri D, Cremona G (2007). Alveolar-derived exhaled nitric oxide is reduced in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 132(3): 860-867.
119. Hua-Huy T, Le-Dong NN, Duong-Quy S, Luchon L, Rouhani S, Dinh-Xuan AT (2015). Increased alveolar nitric oxide concentration is related to nocturnal oxygen desaturation in obstructive sleep apnoea. *Nitric Oxide* 45: 27-34.
120. Evans TJ, BATTERY LD, Carpenter A, Springall DR, Polak JM, Cohen J (1996). Cytokine-treated human neutrophils contain inducible nitric oxide synthase that produces nitration of ingested bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(18): 9553-9558.

121. Tsoukias NM, George SC (1998). A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol* (1985) 85(2): 653-666.
122. Verhulst SL, Aerts L, Jacobs S, Schrauwen N, Haentjens D, Claes R, Vaerenberg H, Van Gaal LF, De Backer WA, Desager KN. (2008). Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents. *Chest* 134(6): 1169-1175.
123. Shore SA (2010). Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J Appl Physiol* (1985) 108(3): 735-743.
124. Maniscalco M, de Laurentiis G, Zedda A, Faraone S, Giardiello C, Cristiano S, Sofia M (2007). Exhaled nitric oxide in severe obesity: effect of weight loss. *Respir Physiol Neurobiol* 156(3): 370-373.
125. De Winter-de Groot KM, Van der Ent CK, Prins I, Tersmette JM, Uiterwaal CS (2005). Exhaled nitric oxide: the missing link between asthma and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 115(2): 419-420.
126. Kazaks A, Uriu-Adams JY, Stern JS, Albertson TE (2005). No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 116(4): 929-930.
127. Santamaria F, Montella S, De Stefano S, Sperli F, Barbarano F, Valerio G (2005). Relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 116(5): 1163-1164.
128. Kim SH, Kim TH, Lee JS, Koo TY, Lee CB, Yoon HJ, Shin DH, Park SS, Sohn JW (2011). Adiposity, adipokines, and exhaled nitric oxide in healthy adults without asthma. *J Asthma* 48(2): 177-182.
129. Tsang KW, Ip SK, Leung R, Tipoe GL, Chan SL, Shum IH, Ip MS, Yan C, Fung PC, Chan-Yeung M, Lam W. (2001). Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size. *Lung* 179(2): 83-91.
130. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Toren K (2006). Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 130(5): 1319-1325.
131. Maestrelli P, Ferrazzoni S, Visentin A, Marian E, Dal Borgo D, Accordino R, Fabbri LM (2007). Measurement of exhaled nitric oxide in healthy adults. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 24(1): 65-69.
132. Cowan DC, Allardice G, Macfarlane D, Ramsay D, Ambler H, Banham S, Livingston E, Carlin C (2014). Predicting sleep disordered breathing in outpatients with suspected OSA. *BMJ Open* 4(4): e004519.

133. Bucca C, Brussino L, Maule MM, Baldi I, Guida G, Culla B, Merletti F, Foresi A, Rolla G, Mutani R, Cicolin A. (2011). Clinical and functional prediction of moderate to severe obstructive sleep apnoea. *Clin Respir J* 5(4): 219-226.
134. Gajdocsy R, Horvath I (2010). Exhaled carbon monoxide in airway diseases: from research findings to clinical relevance. *J Breath Res* 4(4): 047102.
135. Azuma M, Murase K, Tachikawa R, Hamada S, Matsumoto T, Minami T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. (2017). Relationship between obstructive sleep apnea and endogenous carbon monoxide. *J Appl Physiol* (1985) 122(1): 104-111.
136. Karamanli H, Ozol D, Ugur KS, Yildirim Z, Armutcu F, Bozkurt B, Yigitoglu R (2014). Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep Breath* 18(2): 251-256.
137. Lloberes P, Sanchez-Vidaurre S, Ferre A, Cruz MJ, Lorente J, Sampol G, Morell F, Munoz X (2014). Effect of continuous positive airway pressure and upper airway surgery on exhaled breath condensate and serum biomarkers in patients with sleep apnea. *Arch Bronconeumol* 50(10): 422-428.
138. Loukides S, Kontogianni K, Hillas G, Horvath I (2011). Exhaled breath condensate in asthma: from bench to bedside. *Curr Med Chem* 18(10): 1432-1443.
139. Gajdocsi R, Bikov A, Antus B, Horvath I, Barnes PJ, Kharitonov SA (2011). Assessment of reproducibility of exhaled hydrogen peroxide concentration and the effect of breathing pattern in healthy subjects. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 24(6): 271-275.
140. Kang DH, Ha SK (2014). Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press* 12(1): 1-6.
141. Sugiura H, Ichinose M (2011). Nitrate stress in inflammatory lung diseases. *Nitric Oxide* 25(2): 138-144.
142. Giouleka P, Papatheodorou G, Lyberopoulos P, Karakatsani A, Alchanatis M, Roussos C, Papiris S, Loukides S (2011). Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics. *Eur J Clin Invest* 41(1): 30-38.
143. Liu L, Teague WG, Erzurum S, Fitzpatrick A, Mantri S, Dweik RA, Bleecker ER, Meyers D, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Curran-Everett D, Israel E, Jarjour WN, Moore W, Peters SP, Wenzel S, Hunt JF, Gaston B (2011). Determinants of exhaled breath condensate pH in a large population with asthma. *Chest* 139(2): 328-336.
144. Drazen JM, Austen KF (1987). Leukotrienes and airway responses. *Am Rev Respir Dis* 136(4): 985-998.

145. Leung TF, Li CY, Lam CW, Au CS, Yung E, Chan IH, Wong GW, Fok TF (2004). The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 15(4): 344-350.
146. Bikov A, Hull JH, Kunos L (2016). Exhaled breath analysis, a simple tool to study the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 27: 1-8.
147. Dragonieri S, Porcelli F, Longobardi F, Carratu P, Aliani M, Ventura VA, Tutino M, Quaranta VN, Resta O, de Gennaro G. (2015). An electronic nose in the discrimination of obese patients with and without obstructive sleep apnoea. *J Breath Res* 9(2): 026005.
148. Benedek P, Lazar Z, Bikov A, Kunos L, Katona G, Horvath I (2013). Exhaled biomarker pattern is altered in children with obstructive sleep apnoea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 77(8): 1244-1247.
149. Dragonieri S, Quaranta VN, Carratu P, Ranieri T, Resta O (2016). Exhaled breath profiling in patients with COPD and OSA overlap syndrome: a pilot study. *J Breath Res* 10(4): 041001.
150. Antonelli Incalzi R, Pennazza G, Scarlata S, Santonico M, Vernile C, Cortese L, Frezzotti E, Pedone C, D'Amico A (2015). Comorbidity modulates non invasive ventilation-induced changes in breath print of obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep Breath* 19(2): 623-630.
151. Bayrakli I, Ozturk O, Akman H (2016). Investigation of acetone, butanol and carbon dioxide as new breath biomarkers for convenient and noninvasive diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Biomed Chromatogr* 30(12): 1890-1899.
152. Aoki T, Nagaoka T, Kobayashi N, Kurahashi M, Tsuji C, Takiguchi H, Tomomatsu K, Oguma T, Kobayashi N, Magatani K, Takeda S, Asano K, Abe T. (2017). Editor's Highlight: Prospective Analyses of Volatile Organic Compounds in Obstructive Sleep Apnea Patients. *Toxicol Sci* 156(2): 362-374.
153. Schwarz EI, Martinez-Lozano Sinues P, Bregy L, Gaisl T, Garcia Gomez D, Gaugg MT, Suter Y, Stebler N, Nussbaumer-Ochsner Y, Bloch KE, Stradling JR, Zenobi R, Kohler M. (2016). Effects of CPAP therapy withdrawal on exhaled breath pattern in obstructive sleep apnoea. *Thorax* 71(2): 110-117.
154. Wang Y, Hu K, Liu K, Li Z, Yang J, Dong Y, Nie M, Chen J, Ruan Y, Kang J. (2015). Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med* 16(9): 1123-1230.

155. Taille C, Rouvel-Talleg A, Stoica M, Danel C, Dehoux M, Marin-Esteban V, Pretolani M, Aubier M, d'Ortho MP (2016). Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodelling in Severe Asthma. *PLoS One* 11(3): e0150042.
156. Kohler M (2016). Why should we care about upper airway inflammation in obstructive sleep apnoea? *Eur Respir J* 48(4): 982-983.
157. Aihara K, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Hitomi T, Uno K, Mishima M, Chin K. (2013). Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 17(2): 597-604.
158. Wenzel G, Schonhofer B, Wenzel M, Kohler D (1997). [Bronchial hyperreactivity and nCPAP therapy]. *Pneumologie* 51 Suppl 3: 770-772.
159. Korczynski P, Gorska K, Przybylowski T, Bielicki P, Zielinski J, Chazan R (2009). Continuous positive airway pressure treatment increases bronchial reactivity in obstructive sleep apnea patients. *Respiration* 78(4): 404-410.
160. Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, Karatza M, Magkou C, Kopaka M, Roussos C, Zakynthinos S (2011). Nasal inflammation in sleep apnoea patients using CPAP and effect of heated humidification. *Eur Respir J* 37(3): 587-594.
161. Zerah-Lancner F, Lofaso F, Coste A, Ricolfi F, Goldenberg F, Harf A (1997). Pulmonary function in obese snorers with or without sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 156(2 Pt 1): 522-527.
162. Aihara K, Oga T, Harada Y, Chihara Y, Handa T, Tanizawa K, Watanabe K, Hitomi T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. (2012). Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 16(2): 473-481.
163. Abdeyrim A, Li N, Shao L, Heizhati M, Wang Y, Yao X, Abulikemu S, Zhang D, Chang G, Yin T, Li C, Meng J, Zhao M, Zhou L, Hong J, Zhang Y. (2016). What can impulse oscillometry and pulmonary function testing tell us about obstructive sleep apnea: a case-control observational study? *Sleep Breath* 20(1): 61-68.
164. Abdeyrim A, Tang L, Muhamat A, Abudeyrim K, Zhang Y, Li N, Wang Y, Zhao M (2016). Receiver operating characteristics of impulse oscillometry parameters for predicting obstructive sleep apnea in preobese and obese snorers. *BMC Pulm Med* 16(1): 125.
165. Ozturk L, Metin G, Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Tutluoglu B (2005). FEF(25-75)/FVC measurements and extrathoracic airway obstruction in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 9(1): 33-38.

166. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, Reybet-Degas O, Humeau-Chapuis MP, Alluin-Aigouy F, Fleury B, Jonquet O, Michard P. (2000). Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 15(2): 326-331.
167. Malhotra A, Hillman D (2008). Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax* 63(10): 925-931.
168. Pihtili A, Bingol Z, Kiyani E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z (2013). Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 17(4): 1281-1288.
169. Biselli P, Grossman PR, Kirkness JP, Patil SP, Smith PL, Schwartz AR, Schneider H (2015). The effect of increased lung volume in chronic obstructive pulmonary disease on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol* (1985) 119(3): 266-271.
170. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Patel SR, Jordan AS, Schory K, White DP (2005). Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172(1): 114-117.
171. Owens RL, Malhotra A, Eckert DJ, White DP, Jordan AS (2010). The influence of end-expiratory lung volume on measurements of pharyngeal collapsibility. *J Appl Physiol* (1985) 108(2): 445-451.
172. Van de Graaff WB (1988). Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* (1985) 65(5): 2124-2131.
173. Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W (2001). Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 163(5): 1181-1190.
174. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A (2014). Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 383(9918): 736-747.
175. Lindner KH, Lotz P, Ahnefeld FW (1987). Continuous positive airway pressure effect on functional residual capacity, vital capacity and its subdivisions. *Chest* 92(1): 66-70.
176. Bonay M, Nitenberg A, Maillard D (2003). Should flow-volume loop be monitored in sleep apnea patients treated with continuous positive airway pressure? *Respir Med* 97(7): 830-834.

177. Rasche K, Duchna HW, Lauer J, Orth M, Kotterba S, Bauer TT, Gillissen A, Schultze-Werninghaus G. (1999). Obstructive Sleep Apnea and Hypopnea Efficacy and Safety of a Long-Acting beta2-Agonist. *Sleep Breath* 3(4): 125-130.
178. Phillips M, Gleeson K, Hughes JM, Greenberg J, Cataneo RN, Baker L, McVay WP (1999). Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study. *Lancet* 353(9168): 1930-1933.
179. Ulanowska A, Kowalkowski T, Trawinska E, Buszewski B (2011). The application of statistical methods using VOCs to identify patients with lung cancer. *J Breath Res* 5(4): 046008.
180. Bajtarevic A, Ager C, Pienz M, Klieber M, Schwarz K, Ligor M, Ligor T, Filipiak W, Denz H, Fiegl M, Hilbe W, Weiss W, Lukas P, Jammig H, Hackl M, Haidenberger A, Buszewski B, Miekisch W, Schubert J, Amann A. (2009). Noninvasive detection of lung cancer by analysis of exhaled breath. *BMC Cancer* 9: 348.
181. D'Amico A, Pennazza G, Santonico M, Martinelli E, Roscioni C, Galluccio G, Paolesse R, Di Natale C. (2010). An investigation on electronic nose diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 68(2): 170-176.
182. Gasparri R, Santonico M, Valentini C, Sedda G, Borri A, Petrella F, Maisonneuve P, Pennazza G, D'Amico A, Di Natale C, Paolesse R, Spaggiari L. (2016). Volatile signature for the early diagnosis of lung cancer. *J Breath Res* 10(1): 016007.
183. Hubers AJ, Brinkman P, Boksem RJ, Rhodius RJ, Witte BI, Zwinderman AH, Heideman DA, Duin S, Koning R, Steenbergen RD, Snijders PJ, Smit EF, Sterk PJ, Thunnissen E. (2014). Combined sputum hypermethylation and eNose analysis for lung cancer diagnosis. *J Clin Pathol* 67(8): 707-711.
184. Dragonieri S, van der Schee MP, Massaro T, Schiavulli N, Brinkman P, Pinca A, Carratú P, Spanevello A, Resta O, Musti M, Sterk PJ. (2012). An electronic nose distinguishes exhaled breath of patients with Malignant Pleural Mesothelioma from controls. *Lung Cancer* 75(3): 326-331.
185. Chapman EA, Thomas PS, Stone E, Lewis C, Yates DH (2012). A breath test for malignant mesothelioma using an electronic nose. *Eur Respir J* 40(2): 448-454.
186. Fens N, Roldaan AC, van der Schee MP, Boksem RJ, Zwinderman AH, Bel EH, Sterk PJ (2011). External validation of exhaled breath profiling using an electronic nose in the discrimination of asthma with fixed airways obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 41(10): 1371-1378.

187. Fens N, Zwinderman AH, van der Schee MP, de Nijs SB, Dijkers E, Roldaan AC, Cheung D, Bel EH, Sterk PJ. (2009). Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 180(11): 1076-1082.
188. Dragonieri S, Brinkman P, Mouw E, Zwinderman AH, Carratu P, Resta O, Sterk PJ, Jonkers RE (2013). An electronic nose discriminates exhaled breath of patients with untreated pulmonary sarcoidosis from controls. *Respir Med* 107(7): 1073-1078.
189. Bos LD, de Jong MD, Sterk PJ, Schultz MJ (2014). How integration of global omics-data could help preparing for pandemics - a scent of influenza. *Front Genet* 5: 80.
190. Chambers ST, Scott-Thomas A, Epton M (2012). Developments in novel breath tests for bacterial and fungal pulmonary infection. *Curr Opin Pulm Med* 18(3): 228-232.
191. Kovacs D, Bikov A, Losonczy G, Murakozy G, Horvath I (2013). Follow up of lung transplant recipients using an electronic nose. *J Breath Res* 7(1): 017117.
192. Filipiak W, Ruzsanyi V, Mochalski P, Filipiak A, Bajtarevic A, Ager C, Denz H, Hilbe W, Jamnig H, Hackl M, Dzien A, Amann A. (2012). Dependence of exhaled breath composition on exogenous factors, smoking habits and exposure to air pollutants. *J Breath Res* 6(3): 036008.
193. Thekedar B, Oeh U, Szymczak W, Hoeschen C, Paretzke HG (2011). Influences of mixed expiratory sampling parameters on exhaled volatile organic compound concentrations. *J Breath Res* 5(1): 016001.
194. van der Schee MP, Fens N, Brinkman P, Bos LD, Angelo MD, Nijsen TM, Raabe R, Knobel HH, Vink TJ, Sterk PJ. (2013). Effect of transportation and storage using sorbent tubes of exhaled breath samples on diagnostic accuracy of electronic nose analysis. *J Breath Res* 7(1): 016002.
195. Fens N, van der Schee MP, Brinkman P, Sterk PJ (2013). Exhaled breath analysis by electronic nose in airways disease. Established issues and key questions. *Clin Exp Allergy* 43(7): 705-715.
196. Zetterquist W, Marteus H, Johannesson M, Nordval SL, Ihre E, Lundberg JO, Alving K (2002). Exhaled carbon monoxide is not elevated in patients with asthma or cystic fibrosis. *Eur Respir J* 20(1): 92-99.
197. Larstad MA, Toren K, Bake B, Olin AC (2007). Determination of ethane, pentane and isoprene in exhaled air--effects of breath-holding, flow rate and purified air. *Acta Physiol (Oxf)* 189(1): 87-98.

198. Abdeyrim A, Zhang Y, Li N, Zhao M, Wang Y, Yao X, Keyoumu Y, Yin T (2015). Impact of obstructive sleep apnea on lung volumes and mechanical properties of the respiratory system in overweight and obese individuals. *BMC Pulm Med* 15: 76.
199. Onal E, Leech JA, Lopata M (1985). Relationship between pulmonary function and sleep-induced respiratory abnormalities. *Chest* 87(4): 437-441.
200. Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard PE (2015). Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *Jama* 313(2): 156-164.
201. Kunos L, Bikov A, Lazar Z, Korosi BZ, Benedek P, Losonczy G, Horvath I (2015). Evening and morning exhaled volatile compound patterns are different in obstructive sleep apnoea assessed with electronic nose. *Sleep Breath* 19(1): 247-253.
202. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK (1998). Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 97(10): 943-945.
203. Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, Mirabella A, Bonanno A, Bonsignore MR (1993). Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 103(3): 722-727.
204. Hakim F, Gozal D, Kheirandish-Gozal L (2012). Sympathetic and catecholaminergic alterations in sleep apnea with particular emphasis on children. *Front Neurol* 3: 7.
205. Cabezas GA, Graf PD, Nadel JA (1971). Sympathetic versus parasympathetic nervous regulation of airways in dogs. *J Appl Physiol* 31(5): 651-655.
206. Larsson K (1985). Studies of sympatho-adrenal reactivity and adrenoceptor function in bronchial asthma. *Eur J Respir Dis Suppl* 141: 1-52.
207. Bikov A, Pako J, Kovacs D, Tamasi L, Lazar Z, Rigo J, Losonczy G, Horvath I. (2011). Exhaled breath volatile alterations in pregnancy assessed with electronic nose. *Biomarkers* 16(6): 476-484.
208. Candolfi A, De Maesschalck R, Jouan-Rimbaud D, Hailey PA, Massart DL (1999). The influence of data pre-processing in the pattern recognition of excipients near-infrared spectra. *J Pharm Biomed Anal* 21(1): 115-132.
209. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 41(4): 1149-1160.

210. Bikov A, Lazar Z, Schandl K, Antus BM, Losonczy G, Horvath I (2011). Exercise changes volatiles in exhaled breath assessed by an electronic nose. *Acta Physiol Hung* 98(3): 321-328.
211. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM (2012). Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 8(5): 597-619.
212. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. (2005). Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 28(4): 499-521.
213. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. (2005). Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26(2): 319-338.
214. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlott HG, Hoffstein E, Wakita S, Chapman KR, Szalai JP, Zamel N. (1997). Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 155(1): 260-267.
215. Boshier PR, Priest OH, Hanna GB, Marczin N (2011). Influence of respiratory variables on the on-line detection of exhaled trace gases by PTR-MS. *Thorax* 66(10): 919-920.
216. West RJ (1984). The effect of duration of breath-holding on expired air carbon monoxide concentration in cigarette smokers. *Addict Behav* 9(3): 307-309.
217. Paredi P, Loukides S, Ward S, Cramer D, Spicer M, Kharitonov SA, Barnes PJ. (1998). Exhalation flow and pressure-controlled reservoir collection of exhaled nitric oxide for remote and delayed analysis. *Thorax* 53(9): 775-779.
218. Miekisch W, Kischkel S, Sawacki A, Liebau T, Mieth M, Schubert JK (2008). Impact of sampling procedures on the results of breath analysis. *J Breath Res* 2(2): 026007.

219. Schubert JK, Spittler KH, Braun G, Geiger K, Guttman J (2001). CO₂-controlled sampling of alveolar gas in mechanically ventilated patients. *J Appl Physiol* (1985) 90(2): 486-492.
220. Dragonieri S, Annema JT, Schot R, van der Schee MP, Spanevello A, Carratu P, Resta O, Rabe KF, Sterk PJ. (2009). An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer* 64(2): 166-170.
221. Cheng ZJ, Warwick G, Yates DH, Thomas PS (2009). An electronic nose in the discrimination of breath from smokers and non-smokers: a model for toxin exposure. *J Breath Res* 3(3): 036003.
222. Horvath I, Lazar Z, Gyulai N, Kollai M, Losonczy G (2009). Exhaled biomarkers in lung cancer. *Eur Respir J* 34(1): 261-275.
223. Lazar Z, Fens N, van der Maten J, van der Schee MP, Wagener AH, de Nijs SB, Dijkers E, Sterk PJ. (2010). Electronic nose breathprints are independent of acute changes in airway caliber in asthma. *Sensors (Basel)* 10(10): 9127-9138.
224. Chavez C, Coufal CD, Carey JB, Lacey RE, Beier RC, Zahn JA (2004). The impact of supplemental dietary methionine sources on volatile compound concentrations in broiler excreta. *Poult Sci* 83(6): 901-910.
225. Dragonieri S, Schot R, Mertens BJ, Le Cessie S, Gauw SA, Spanevello A, Resta O, Willard NP, Vink TJ, Rabe KF, Bel EH, Sterk PJ. (2007). An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J Allergy Clin Immunol* 120(4): 856-862.
226. Hu FB, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH, Stampfer MJ. (1999). Prospective study of snoring and risk of hypertension in women. *Am J Epidemiol* 150(8): 806-816.
227. Phillips M, Greenberg J, Cataneo RN (2000). Effect of age on the profile of alkanes in normal human breath. *Free Radic Res* 33(1): 57-63.
228. Lechner M, Moser B, Niederseer D, Karlseder A, Holzknicht B, Fuchs M, Colvin S, Tilg H, Rieder J. (2006). Gender and age specific differences in exhaled isoprene levels. *Respir Physiol Neurobiol* 154(3): 478-483.
229. Timms C, Thomas PS, Yates DH (2012). Detection of gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in patients with obstructive lung disease using exhaled breath profiling. *J Breath Res* 6(1): 016003.

230. Faria AC, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL (2009). Evaluating the forced oscillation technique in the detection of early smoking-induced respiratory changes. *Biomed Eng Online* 8: 22.
231. Borsboom GJ, van Pelt W, van Houwelingen HC, van Vianen BG, Schouten JP, Quanjer PH (1999). Diurnal variation in lung function in subgroups from two Dutch populations: consequences for longitudinal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 159(4 Pt 1): 1163-1171.
232. Canning BJ (2006). Reflex regulation of airway smooth muscle tone. *J Appl Physiol* (1985) 101(3): 971-985.
233. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillipson EA (1995). Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol* (1985) 79(1): 151-162.
234. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM (1993). Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 328(5): 303-307.
235. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, Yu E, Ando S, Kaneko Y, Usui K, Bradley TD, Floras JS (2005). Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 46(6): 1327-1332.
236. Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F, Zucconi M, Cappelli M, Lugaresi E (1991). Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 14(1): 83-86.
237. Barnes PJ, Fitzgerald GA, Dollery CT (1982). Circadian variation in adrenergic responses in asthmatic subjects. *Clin Sci (Lond)* 62(4): 349-354.
238. Kapsimalis F, Kryger MH (2002). Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms. *Sleep* 25(5): 499-506.
239. Zeki AA, Franzi L, Last J, Kenyon NJ (2009). Simvastatin inhibits airway hyperreactivity: implications for the mevalonate pathway and beyond. *Am J Respir Crit Care Med* 180(8): 731-740.
240. Callaerts-Vegh Z, Evans KL, Dudekula N, Cuba D, Knoll BJ, Callaerts PF, Giles H, Shardonofsky FR, Bond RA (2004). Effects of acute and chronic administration of beta-adrenoceptor ligands on airway function in a murine model of asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(14): 4948-4953.
241. Hetzel MR, Clark TJ (1980). Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 35(10): 732-738.

242. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, DiMaria G, Foresi A, Hargreave FE, Holgate ST, Inman M, Lötvall J, Magnussen H, Polosa R, Postma DS, Riedler J; ERS Task Force. (2003). Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 21(6): 1050-1068.

9. Saját publikációk jegyzéke

9.1. Disszertációhoz kapcsolódó publikációk

1. **Kunos L**, Lazar Z, Martinovszky F, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Kovacs D, Forgo B, Horvath P, Losonczy G, Bikov A. (2017) Overnight Changes in Lung Function of Obese Patients with Obstructive Sleep Apnoea. LUNG 195(1): 127-133.

Impakt faktor: 1,915 (2016)

2. **Kunos L**, Bikov A, Lazar Z, Korosi BZ, Benedek P, Losonczy G, Horvath I. (2015) Evening and morning exhaled volatile compound patterns are different in obstructive sleep apnoea assessed with electronic nose. SLEEP AND BREATHING 19:(1) pp. 247-253.

Impakt faktor: 2,332 (2015)

3. Bikov A, Hernadi M, Korosi BZ, **Kunos L**, Zsamboki G, Sutto Z, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Losonczy G, Horvath I. (2014) Expiratory flow rate, breath hold and anatomic dead space influence electronic nose ability to detect lung cancer. BMC PULMONARY MEDICINE 14:(1) 202. 9 p.

Impakt faktor: 2,404 (2014)

Összesített Impakt faktor: 6,651.

9.2. Disszertációtól független publikációk, könyvfejezetek és összefoglaló közlemények

1. Horvath P., Tarnoki D., Tarnoki A., Karlinger K., Lazar Zs., Losonczy G., **Kunos L.**, Bikov A. (2018) Complement system activation in obstructive sleep apnea. JOURNAL OF SLEEP RESEARCH. e12674.

Impakt faktor: 3,259 (2017)

2. Bikov A., Losonczy G., **Kunos L.** (2017) Role of lung volume and airway inflammation in obstructive sleep apnea. RESPIRATORY INVESTIGATION 55:326-333.

3. Bikov A., **Kunos L.**, Pállinger É, Lázár Zs, Kis A, Horváth G, Losonczy G, Komlósi ZI. (2017) Diurnal variation of circulating microvesicles is associated with the severity of obstructive sleep apnea. SLEEP AND BREATHING 21(3):595-600.

Impakt faktor: 2,288 (2016)

4. Bikov A, Hull JH, **Kunos L**. (2016) Exhaled breath analysis, a simple tool to study the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *SLEEP MEDICINE REVIEWS* 27: pp. 1-8.
Impakt faktor: 8,958 (2016)
5. Pako J, Bikov A, Karlocai K, Csoza G, **Kunos L**, Losonczy G, Horvath I. (2015) Plasma VEGF levels and their relation to right ventricular function in pulmonary hypertension. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL HYPERTENSION* 37:(4) pp. 340-344.
Impakt faktor: 1,307 (2015)
6. Benedek P, Lazar Z, Bikov A, **Kunos L**, Katona G, Horvath I. (2013) Exhaled biomarker pattern is altered in children with obstructive sleep apnoea syndrome. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY* 77:(8) pp. 1244-1247.
Impakt faktor: 1,319 (2013)
7. **Kunos L**, Kovats Z, Murakozy G, Sutto Z, Bohacs A, Czebe K, Lang G, Renyi-Vamos F, Klepetko W, Muller V. (2011) Severe mixed sleep apnea after bilateral lung transplantation in a cystic fibrosis patient: a case report. *TRANSPLANTATION PROCEEDINGS* 43:(4) pp. 1292-1293.
Impakt faktor: 1,005 (2011)
8. Tölgyesi G, Molnar V, Semsei AF, Kiszkel P, Ungvari I, Pocza P, Wiener Z, Komlosi ZI, **Kunos L**, Galffy G, Losonczy G, Seres I, Falus A, Szalai CS. (2009) Gene expression profiling of experimental asthma reveals a possible role of paraoxonase-1 in the disease *INTERNATIONAL IMMUNOLOGY* 21:(8) pp. 967-975.
Impakt faktor: 3.403 (2009)
9. **Kunos L**, Varga J, Horváth G. (2012) Krónikus obstruktív tüdőbetegség és obstruktív alvási apnoe szindróma együttes előfordulása: az "overlap" szindróma *ORVOSI HETILAP* 153:(23) pp. 892-897.
12. **Kunos L**, Horváth G, Losonczy G. (2008) Az orális neurokinin-1 (NK1) receptor antagonistá aprépitant szerepe az erősen emetogén kemoterápia okozta hányás és hányinger megelőzésében *MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST)* 61:(6) pp. 333-338.
13. **Kunos L** (2008) Az alvás alatti légzészavarok közlekedésbiztonsági vonatkozásai *MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST)* 61:(5) pp. 265-268.

14. **Kunos L.** (2013) Az acetilcisztein és más mukolitikumok alkalmazási lehetőségei GYERMEKGYÓGYÁSZAT 2013; 64. (6) pp. 308-312.
15. **Kunos L,** Losonczy Gy (2012). Alvási apnoe-hipopnoe szindrómák In: Magyar Pál, Losonczy György (szerk.) A pulmonológia kézikönyve. Medicina, Budapest. pp. 763-776. (ISBN:978 963 226 340 3)
16. **Kunos L.** (2016) Alvás alatti légzészavarok. In: Tulassay Zsolt (szerk.). A belgyógyászat alapjai. Medicina, Budapest. pp. 758-762. (ISBN:978 963 226 554 4).
17. Losonczy G., **Kunos L.** (2017). Obezitás és légzőszervi megbetegedések. In: Bedros J Róbert (szerk.) Klinikai obezitológia. Semmelweis Kiadó, Budapest. pp 381-402. (ISBN:978 963 331 343 5)
18. **Kunos L.** (2017) Alvás alatti légzészavarok vizsgálata. In: Tulassay Zsolt (szerk.) Klinikai belgyógyászat. Medicina, Budapest. pp 214-215.
19. **Kunos L.** (2017) Elzáródásos (obstruktív) alvás apnoe-hipopnoe szindróma. In: Tulassay Zsolt (szerk.) Klinikai belgyógyászat. Medicina, Budapest. pp 233-234.

Eredeti közlemények összesített impakt faktora: 21,147.

10. Köszönetnyilvánítás

Elsőként témavezetőmnek, Dr. Bikov Andrásnak szeretném megköszönni segítségét. Az alvás alatti légzészavarok klinikai ellátásával töltött hosszú éveket követően az ő segítségével tudtam elmélyülni a témával kapcsolatos aktív klinikai kutatásban. Egyedülálló személyisége, tudományos gyakorlati, metodikai útmutatásai és a mindennapok szintén is biztosított aktív segítése is nélkülözhetetlen volt eredményeink elérésében.

Szeretnék köszönetet mondani Losonczy György Professzor Úrnak, aki minden szükséges technikai és lelki támogatást megadott a vizsgálatok elvégzése során.

Szeretnék köszönetet mondani továbbá a Semmelweis Egyetemnek a vizsgálatok közvetlen anyagi támogatásáért (Semmelweis Egyetem Klinikus Kutató Ösztöndíj).

Végül, nem múló hálával tartozom családomnak, feleségemnek és két lányomnak a tudományos fokozatszerzéssel kapcsolatos vizsgálatok és az értekezés összeállításának ideje során tanúsított türelmük és támogatásuk okán, és szüleimnek a munkám során biztosított folyamatos inspirációért.