

PhD theses

**COPD as chronic lung injury: search for a severity indicator
and screening optimization**

Zsuzsanna Szalai MD.



Supervisors:

Prof. Tamás Molnár F, MD. PhD. DSc

Prof. Dénes Lőrinczy, PhD. DSc

Head of the Doctoral Program: Prof. Tamás Molnár F, MD. PhD. DSc

Head of the Doctoral School: Prof. Gabor Kovács L, MD, PhD, DSc

University of Pécs, Faculty of Medicine, Pécs

2016

Abbreviations

Alb	Albumin
ATS	American Thoracic Society
°C	grade Celsius
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
C_p	heat capacity for constant pressure
ΔH	calorimetric enthalpy
$\Delta H / Jg^{-1}$	calorimetric enthalpy normalized for mass
DSC	Differential Scanning Calorimetry
ERS	European Respiratory Society
FEV1	forced expiratory volume in one second
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
mMRC	modified Medical Research Council Dyspnea Scale
PFT	pulmonary lung function test
SD	standard deviation
T_m	maximal temperature of denaturation
$T/^\circ C$	maximal denaturation temperature in Celsius
WHO	World Health Organisation

1. Introduction: topic at a municipal hospital, and the clinical research at Pécs

Throughout my carrier I had a chance to observe how Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) has become the 'celebrity of pulmonology', turning from the diagnostical and even more the therapeutical nihilism into one of the main clinical research areas.

COPD by definition is a preventable and treatable disease, characterized by persistent airflow limitation that is usually progressive. It is associated with an enhanced chronic inflammatory response in the airways and the lung to noxious particles and gases (most common smoking). COPD affects 6% of the adult population and is a major global health burden, with a perspective of becoming the third cause of death by 2030. COPD is underdiagnosed worldwide. In Hungary the registered prevalence was below 1% in 2004 and was 1,8% in 2014, far below the estimated 500.000 patient number. The mild COPD has its importance due to the accelerated disease progression, and for being an ideal target for early intervention.

Biomarker research has been the one of the main topics in COPD research, but we are still far from finding the perfect indicator that could characterize every aspect of the disease. Routine clinical research have changed from the previous GOLD I–IV (based on spirometry data) to the present GOLD A–D staging system (based on combined risk assessment), but objectivity of staging is less than desired. There is no tight correlation between the pathophysiological background and the clinical phenotype. Lack of sufficiently specific and properly sensitive biomarkers are responsible for a deeper understanding of inflammatory theory and for poor identification of individual phenotypes.

Going back to the topics of the research, in 2004, as a result of structural reformation of health care institutions, the 90-bed Department of Pulmonology at *Újronafő* moved into the *Karolina Hospital* center at Mosonmagyaróvár. As a result of this obligate marriage between pulmonary medicine and the departments of cardiology and internal medicine (matrix system), COPD has been discovered by

these related professions. After a consensual-decision making, we started COPD screening among internal (mainly cardiology) inpatients between 2005 and 2011. We published our *observations achieved by COPD screening* in national forums. Achievements of this project, comparison of results with other national and international screenings, and my suggestions concerning COPD screening are summarized in this thesis.

Since the adoption of the new GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease) staging system in 2011, my attentions turned to the COPD severity stages, and as biomarker research reached a peak in that time, I became more interested in the research for new indicators of severity stages and risk factors. The theoretical background was already laid down by former researches of *Professor Tamás F. Molnár* [Szanto Z, Kovacs Gy, Nagy V, Roth E, Molnar TF, Horvath OP: Differential scanning calorimetric examination of the tracheal cartilage after primary reconstruction with differential suturing techniques. *Thermochimica Acta* 2006; 445(2):190-194]. With the leadership of *Professor Dénes Lőrinczy*, an internationally acknowledged expert of methodics at the Department of Biophysics, Medical School of University of Pécs, we started to extend thermoanalytical measurements performed by *differential scanning calorimetry (DSC)* to COPD. Therefore I had a chance to firstly apply this method for the analysis of this barely examined disease, and explore the thermodynamic parameters representing the different severity stages of COPD. The blood samples for DSC measurements were collected from the patients with COPD at Karolina Hospital. Since 2013, I have been working at *Petz Aladár County Teaching Hospital*, so I have continued my research along with the bibliographic work there. I have working as a pulmonologist for 30 years and as Head of Department for 18 years, but still I think that the top of my career is marked by my research that could build a bridge between the work at the municipal hospital and the fundamental clinical research at the university.

2. Aims

The theses of the research are:

- 1. Thermonalysis of blood serum of patients at different stages of COPD with Differential Scanning Calorimetry (DSC) method and evaluation the feasibility of the method.**
- 2. Evaluation of applicability of the DSC method for distinguishing COPD stages.**
- 3. Analysis of the serum denaturation parameters representing different stages of the disease depending on smoking status of the patients.**
- 4. Organising a case-finding COPD screening programme in cardiology inpatients and evaluation of efficacy.**
- 5. Comparing effectiveness of national COPD screening tests.**
- 6. Suggestions for optimization of national COPD screening tests.**

3. Patients and methods

3.1. DSC of blood serum in staging COPD

Thermal analysis is a method by which physical or chemical properties of a sample are measured during heating (or cooling) process. In the study SETARAM Micro DSC-II calorimeter was used. The *calorimetric enthalpy* (ΔH) and *the maximal temperature of denaturation* (T_m) of the sera were monitored. 20 GOLD I-IV COPD patients and 5 smoking and 5 never smoked healthy controls were enrolled in the pilot study. Based on those results, 74 GOLD A-D COPD patients' samples, smokers and ex-smokers, in the main study were analysed.

3.2. COPD screening

Case finding (opportunistic) screening program using spirometry after general medical examination was performed among Cardiology inpatients in Karolina Hospital Mosonmagyaróvár between 2005 and 2011. Our results were compared with the results of an *organised* COPD screening program, linked to the national lung screening program in Moson county, between 2009-2012.

4. Results

4.1. Results: DSC in staging COPD

The **pilot study** demonstrates the significant difference in the calorimetric enthalpy and the maximal denaturation temperatures, when comparing early and severe COPD (stage and IV) from each other and controls in smokers and ex-smokers (*Figures 1 and 2*).

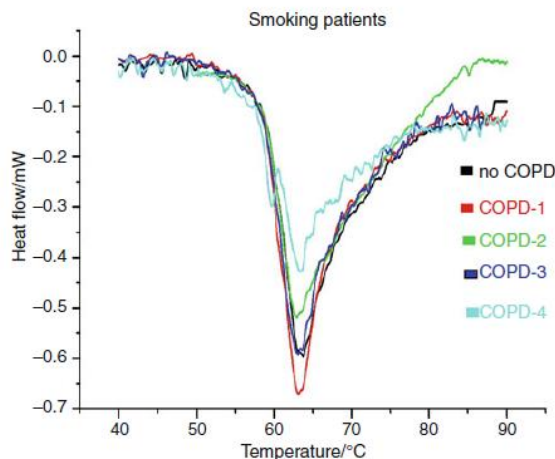


Figure 1.

DSC scans of blood serum of smoking COPD I-IV COPD patients and healthy smoking controls (pilot study)

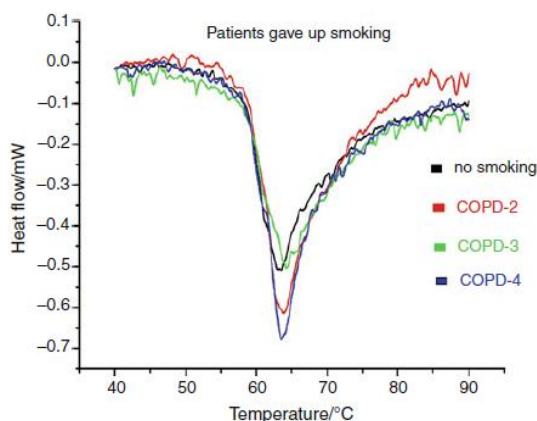


Figure 2.

DSC scans of blood serum of ex-smoker COPD I-IV COPD patients and healthy never smoking controls (pilot study)

In healthy controls no significant differences depending on smoking status were found either. As *Figure 3.* shows there are difference between the maximum of the heat flow of the two subgroups, but healthy controls do not differ significantly from each other according to their smoker vs. non-smoker status in melting temperature or calorimetric entaply.

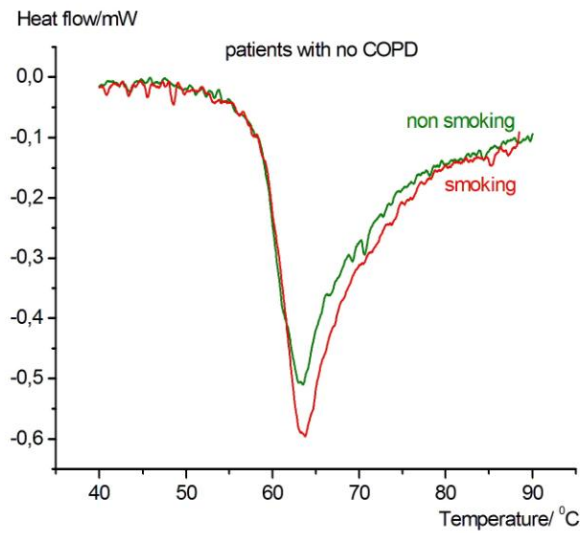


Figure 3.

DSC scans of blood serum of healthy smokers and never smoked control subjects

In the **main study** 63 samples of 74 were studied, as sera of 11 patients due to power outage were dropped out. *Table 1.* summarize patients demographics and smoking habits.

Group	Patient number	Age	Man/ Woman	Smoker/ex-smoker
GOLD A	18	60.6 ± 6.5	10/8	10/8
GOLD B	17	64.0 ± 5.4	10/7	7/10
GOLD C	16	63.4 ± 7.2	10/6	10/6
GOLD D	12	65.8 ± 6.1	7/5	5/7
Total	63	61.6 ± 7.9	37/26	32/31

Table 1.

Demographics and smoking habits of patients from different GOLD stages

Taking together the smoker and ex-smoker subgroups, *Table 2.* shows the combined COPD assessment and patient's GOLD A-D clinical features.

Groups (n)	Dyspneic/ Less symptoms ¹	≥2 /<2 exacerbations/ year	Lung function matching GOLD I-IV stages ²	Se Albumin g/L*
GOLD A (18)	0/18	0/18	GOLD I/other 18/0	36.2±2.9
GOLD B (17)	7/10	0/15	GOLD II/other 15/2	36.5±3.0
GOLD C (16)	4/12	1/15	GOLD III/other 16/0	37.3±0.9
GOLD D (12)	11/1	8/4	GOLD IV/other 9/3	32.6±2.5
Total (63)	22/41	9/52	58/5	NA

Table 2.

Combined COPD assessment and patients features

¹ Dyspnea based on mMRC ≥ 2 points. ² FEV1 values: GOLD I > 80%, GOLD II: 50-80%, GOLD III: 30-50%, GOLD IV < 30% *serum Alb normal values: 32,4-52,8 g/l

Table 3. shows the DSC thermal parameters according to the strata, i.e. smoker and ex-smoker COPD and controls.

Samples of smokers	Number	Thermal parameters		Samples of ex- smokers	Number	Thermal parameters	
		$T_m/^\circ\text{C}$	$\Delta H/\text{Jg}^{-1}$			$T_m/^\circ\text{C}$	$\Delta H/\text{Jg}^{-1}$
control	4	63.6 ± 0.2	1.29 ± 0.06	control	5	63.3 ± 0.2	1.29 ± 0.06
GOLD A	10	64.0 ± 0.2	1.51 ± 0.07	GOLD A	8	63.8 ± 0.2	1.54 ± 0.08
GOLD B	7	64.2 ± 0.2	1.42 ± 0.07	GOLD B	10	64.6 ± 0.2	1.48 ± 0.07
GOLD C	10	63.6 ± 0.2	1.42 ± 0.07	GOLD C	6	64.2 ± 0.2	1.37 ± 0.06
GOLD D	5	64.1 ± 0.2	1.29 ± 0.06	GOLD D	7	64.6 ± 0.2	1.40 ± 0.07
Total	36			Total	36		

Table 3.

Thermal parameters ($T_m/^\circ\text{C}$ and $\Delta H/\text{Jg}^{-1}$) in different COPD stages (mean ± SD)

According to the different COPD stages, as *Figure 3.* shows, from A to D, there are clear trends with the increasing severity of the disease expressed either in $\Delta H / \text{Jg}^{-1}$ és $T_m / ^\circ\text{C}$. Enthalpy significantly differs between A and D. Focusing on T_m there is a significant difference between (B, D) and (A, C) stages.

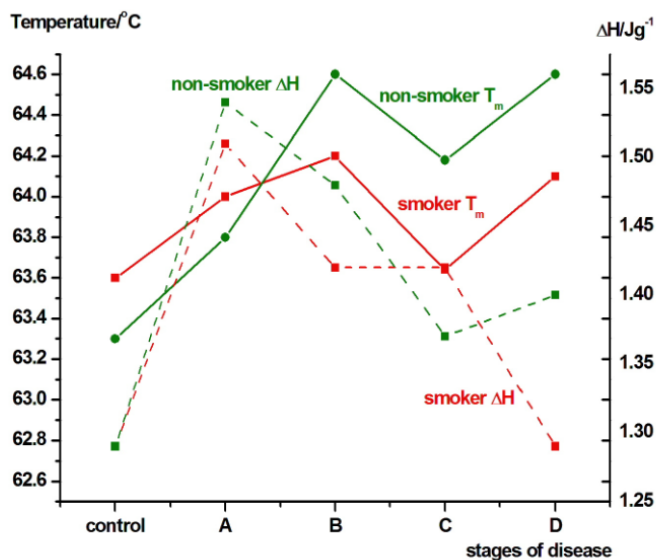


Figure 4.

The change in thermal parameters ($T_m / ^\circ\text{C}$ and $\Delta H / \text{Jg}^{-1}$) in the different severity of COPD in case of smokers and non-smokers (mean values are shown, SD can be seen in Table 3.)

The DSC scans are specific for different pathologies. They serve as a fingerprint for the progression of lung disease in COPD patients. Significant differences of denaturation parameters, eg. between B-D and A-C groups can be seen as it is exhibited in *Figure 5.*

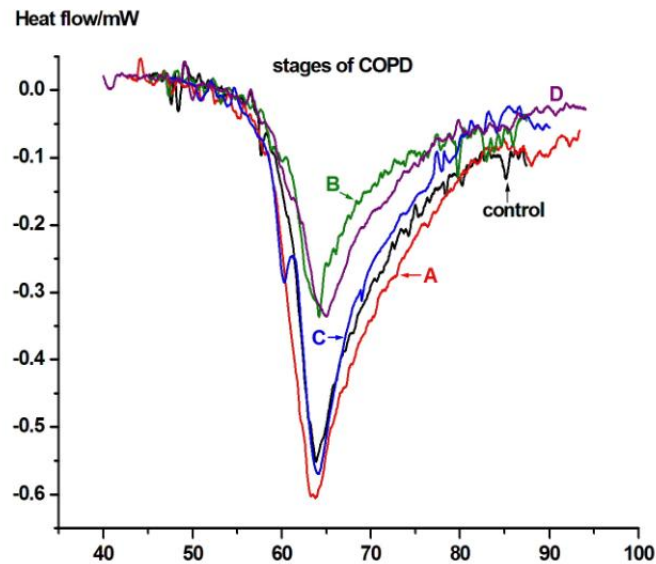


Figure 5.
The heat flow – temperature DSC scans in different severity of COPD samples

4.2. Results: COPD screening

414 Cardiology inpatients were screened using spirometry between 2005 és 2011 között. The „prescreenings” were performed by the cardiologists, during general patient assesment. As result of screening, 37 patient was found asthmatic and 327 having COPD. The 2/3 of COPD patients were older than 60, 3/4 of them were heavy smokers (more than 30-40 pack-year) and 2/3 of them were clasified in GOLD II stage. *Table 4.* summarizes the prevalence and incidence of COPD in Moson county from 2004 to 2011 and the percentage of COPD patients identified with screening.

Year	COPD prevalence	COPD incidence	Incidence of COPD patients from Cardiology	Percentage of COPD patients from Cardiology (%)
2004	128			
2005	349	221	67	30
2006	521	172	54	31
2007	626	105	41	39
2008	839	213	58	27
2009	933	94	31	33
2010	1037	104	32	31
2011	1128	91	44	48
Total	1128	1000	327	33

Table 4.

Prevalence and incidence of COPD in Moson county and the percentage of patients identified with opportunistic screening

Another screening program was studied, the one organised by the national lung screening program staff, between 2009 and 2012, using the WHO COPD symptom test as prescreening tool, followed by lung function testing. 220 of 599 individuals had a negative questionnaire and 72 spirometry measurements were uninterpretable. 39 of 599 were found to have obstructive lung function, and finally 29 were diagnosed of having COPD, as it is exhibited in *Table 5*.

Screening data	2010	2011	2012	Total	%
Patients screened	225	281	93	599	100
Number of obstructive PFT tests	18	15	6	39	6,51
Previously diagnosed asthma/COPD	3	5	4	12	4,00
New COPD	15	12	2	29	4,8
GOLD I	11	10	0	21	
GOLD II	1	1	1	3	
GOLD III	2	1	1	4	
GOLD IV	1	0	0	1	
Patients who require therapy	4	2	2	8	1,3

Table 5.

Results of organised screening program

5. Discussion

5.1. DSC in staging COPD

This was the first time worldwide when COPD GOLD A-D stages were assessed by analysing the thermal parameters of blood sera using DSC method. Based on the results of the pilot and the main experiments, we concluded that thermal parameters of the sera acquired from COPD patients, the *enthalpy change* (ΔH) and the *maximal temperature of denaturation* (T_m), map the severity and risk stages of GOLD A-D, and that these are proportional to the level of severity and independent of the actual smoking habits of the patient. The peak denaturation temperature can differentiate dyspneic (B, D) and asymptomatic (A, C) subgroups, both in smoker and ex-smoker groups. We reached similar conclusions that were published by others in relation to the analysis of plasma or sera of patients with inflammatory diseases or certain types of cancer: DSC curves were well distinguishable and characteristic to the disease and to the different stages of the disease. Our results can be explained by the results of other published DSC analyses: calorimetric changes are not directly related to quantitative changes of the components, but rather to the results of so called „*interactoma*”: certain biomarkers (but not identifiable by this method) of COPD stages, interact with the proteins of the „*proteoma*”.

5.2. COPD screening

Our model is the first and up till now the only published *opportunistic* COPD screening model in cardiac inpatients in Hungary. With this method the screening efficiency of obstructive respiratory disease was outstanding, 87.9 %. Using the selected criteria, the 'hit rate' of COPD patients was also outstandingly high, 78.9%. Medical pre-screening by a doctor (in this case a cardiologist) is efficient, even though in this particular patient group the symptoms can be masked by the symptoms of cardiac diseases. Using our model, the screening rate exceeded the rates found in

the literature. The other reviewed model, *organised screening* linked to national lung screening, is the counterexample with its many defaults, and shows how screening should not be organised and performed. Main defects of this type of screening are the inaccurate survey of the patient group (loosely defined interpretation of the questionnaires), the overweight of the young (according to the disease) population and the bad quality of lung function testing. These together resulted in a very low, 1,3 % screening efficiency along with the wasting of resources. *Population COPD screening* is not recommended by any of the professional organisations. The situation is different with *opportunistic (case-finding)* screening tests. Many positive examples are known worldwide, and it has become clear now that the key to success is to appropriately design the screening.

5.2.1. Suggestions for optimization of COPD screening

Summarizing data from international literature, considering peculiarities of the Hungarian pulmonology care, and the experiences from national and our own screening program, the following evidence-based recommendations can be stated towards the professionals and the policy-makers regarding optimization of national COPD screening, i.e. finding patients.

- a. COPD screening is recommended only in opportunistic (case finding) form, that can be ad hoc or campaign-like.
- b. Suggestions for selecting the patients: at least 40 years old men and women, smokers or ex-smokers, with a history of at least 10 package years of smoking. Hit rate can be increased and resource cost decreased if the age limit is raised to 50 years and smoking packyears to 20.
- c. The most effective pre-screening is the medical examination, therefore it is very important to emphasize the significance of continuous education for doctors working in related professions (general practitioners, internists, cardiologists), and their motivation in forming the patient's path.

- d. The use of pre-screening questionnaires is optional, and only validated questionnaires should be used. Questionnaires that are not sensitive enough and overvaluation of symptoms increase the number of needless spirometries. Moreover, questionnaires not specific enough or only adequate for estimating symptoms, may exclude the discovery of patients without symptoms.
- e. The quality of the lung function test is crucial, therefore the rules of the profession (ERS/ATS guidelines) must be respected and quality control must be performed throughout the whole screening process.
- f. Spirometric screening linked to population lung screening may be effective only if the target group is appropriately chosen.
- g. COPD screening in cardiac patients proved to be extremely effective, therefore we recommend to introduce this in hospitals where more professions are merged.
- h. COPD screening is also a good opportunity to promote smoking cessation.

6. New results and conclusions of the theses

- 1. This was the first case worldwide when thermal parameters of blood sera of COPD patients at GOLD A-D stages were analysed by differential scanning calorimetry method (DSC). DSC was proved to be a reliable and feasible method in COPD research.**
- 2. COPD severity stages can be distinguished with DSC. Significant differences were found between enthalpy changes (ΔH) and in the maximal temperature of denaturation (T_m) of the mild (A) and the severe, high risk, often exacerbating (D) groups. Significant differences were found in the T_m between less dyspneic (GOLD A, C) and dyspnoeic (GOLD B, D) patient groups.**

- 3. Changes in thermal parameters are not significantly affected by actual smoking in the samples of healthy people and COPD patients at GOLD A-B stages. Smoking-dependent differences were found in T_m within the GOLD C and D groups. The reverse enthalpy change in the group of smokers at stage GOLD D can be a sign of 'burnout' of the disease.**
- 4. This was the first time when COPD screening was performed in cardiac patients in Hungary, and the method proved to be extremely effective, sufficiently specific and sensitive, based on the high hit rate. The reason of high hit rate was the medical 'pre-screening' preceding spirometry.**
- 5. Population COPD screening is not supported by our results, that is consistent with data from literature. It can be stated that COPD screening is recommended only in a case finding, opportunistic form.**
- 6. Summarizing data from our research, national experiences and international literature, evidence-based recommendations were phrased regarding optimization of national COPD screening and discovering patients with the disease.**

7. Acknowledgement

First of all, I express my thank to *Professor Tamás Molnár F*, who guided me towards the scientific career, encouraged and then criticized me, but taught me the bases of scientific thinking and research. I am grateful that I had a chance to observe his infinite creativity, broad-mindedness, sarcasm and sense of humour.

My thanks also goes to *Professor Dénes Lőrinczy*, who performed DSC measurements and helped in their evaluation. I am grateful for his supporting patience that helped me through the difficulties.

I thank to the cardiologists of the Karolina Hospital in Mosonmagyaróvár, *dr. Ferenc Poór, dr. Zoltán Várallyai, dr. Krisztina Hati and dr. János Takács*, for their enduring work in finding the accurate patients for COPD screening.

I express my thanks to *Edit Szántainé Nagy*, the head nurse, and of the assistant *Jánosné Sándor*, for their contribution in performing blood tests and for performing the lung function tests according to the professional rules and with utmost care and precision.

I express my thanks to those *74 COPD patients* who gave their blood samples, and for their supporting attitude without expecting any compensation and with sincere interest and devotion. I also thank for the blood samples of the *10 healthy acquaintances of mine*, who undertook the inconveniences of blood tests selflessly, as a favor.

At last but not least, I thank to *all my colleagues* at Petz Aladár County Teaching Hospital, for their supporting attitude that helped me in this almost 4 years of research work.

SETARAM (France) Micro DSC-II calorimeter was supported by OTKA (Hungarian Scientific Research Found) CO-272, for Professor D. Lőrinczy.

8. Appendix: publications and presentations

8.1. Relevant articles grounding the thesis

1. **Szalai Z**, Molnar FT, Lorinczy D. Role of Differential Scanning calorimetry (DSC) in the staging of COPD: A new approach to an old definition problem. *J Thermal Anal Calorim* 2016. DOI: 10.1007/s10973-016-5495-6. **IF: 2,042**
2. **Szalai Zs**, Molnár FT. Gondolatok a COPD szűrésről: pro és kontra. *IME* 2016; 15(3):35-41.
3. Szász Z, Szász A, **Szalai Zs**. Krónikus légzőszervi betegségek és a tüdőrák kockázata. *Amega* 2015; 22:21-26.
4. **Szalai Zs**, Rendeki Sz, Szántó Z, Zsoldos P, Bártfai Z, Molnár FT. A COPD különböző súlyossági stádiumainak pásztázó kalorimetriás analízissel (Differential Scanning Calorimetry/DSC) történő vizsgálata. *Medicina Thoracalis* 2014; 67(5): 326-333.
5. **Szalai Z**, Molnár TF, Lőrinczy D. Differential Scanning Calorimetry (DSC) of blood serum in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a new diagnostic tool ahead? *J Therm Anal Calorim* 2013. doi:10.1007/s10973-013-2999-1. **IF: 2.206**
6. Szanto Z, Sarszegi Z, Reglodi D, Nemeth J, Szabadfi K, Kiss P, Varga A, Banki E, Csanaky K, Gaszner B, Pinter O, **Szalai Z**, Tamas A. PACAP Immunoreactivity in Human Malignant Tumor Samples and Cardiac Diseases. *J Mol Neurosci* 2012; 48(3): 667-673. **IF: 2.891**
7. **Szalai Zs**, Várallyai Z, Hati K, Poór F. A COPD szűrés kardiológiai beteganyagban, *Tüdőgyógyászat* 2012, 3:2-7.
8. **Szalai Zs**. COPD: szűrjünk (és hogyan?), vagy ne szűrjünk? Egy szűrési program tanulságai. *Tüdőgyógyászat* 2012 (6) 11: 2-8.
9. Galambos E, **Szalai Zs**, Vermes T. A tüdőszűrés hasznossága a költségek függvényében. *IME, Képkalkoló Diagnosztika Különszám* 2008. 98(7): 34-37.
10. Galambos E, **Szalai Zs**, Vermes T. A tüdőszűrés hasznossága a költségek függvényében. *Tüdőgyógyászat* 2008; 2(11): 6-9.
11. Galambos E, **Szalai Zs**, Vermes T. A tüdőszűrés hasznossága a költségek függvényében. *Egészségügyi Gazdasági szemle* 2008; 46(6): 18-20.

8.2. Relevant presentations grounding the thesis

1. **Szalai Z**, Molnar FT, Lőrinczy D. Differential Scanning Calorimetry (DSC) of blood serum in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (poszter). 11th Conference on Calorimetry and Thermal Analysis CCTA 11, Zakopane, Poland, 2012.
2. **Szalai Zs**, Várallyai Z, Hati K, Poór F. COPD szűrés kardiológiai beteganyagban. *MTT Kardiopulmonológiai Szekciója, Bikács*, 2011.
3. **Szalai Zs**, Várallyai Z, Hati K, Poór F. COPD szűrés kardiológiai betegek között. *Magyar Hypertónia Társaság XVIII Kongresszusa*, Budapest, 2010.
4. **Szalai Zs**, Várallyai Z, Hati k, Poór F. COPD szűrés kardiológiai osztályon (poszter). *MTT Nagygyűlése, Balatonfüred*, 2008.
5. **Szalai Zs**. A COPD diagnózisa, a szűrés jelentősége. *Háziorvosi Akkreditált Továbbképzés*, Budapest, 2005.

8.3. Other publications

Book chapter:

1. **Szalai Zs.** Rovarméreg allergiák. Klinikai Immunológia, szerkesztette Czirják László, Medicina Kk Zrt 2006 és 2012.
2. **Szalai Zs.** Akut súlyos allergia. Családorvosok kézikönyve, szerkesztette: Csaly László. Anonymus Kk 2010.
3. **Szalai Zs.** Házi oxigénkezelés: Egészségügyi Szakdolgozók tüdőgyógyászati kézikönyve, szerkesztette Magyar-Bárfai-Pálfyné, Medicina Kk Rt. 2006.

Book:

4. **Szalai Zs,** Rónai Z. Inhalációs eszközök használata tüdőbetegségekben, SpringMed, 2008.

English publications:

1. Lindberg A, **Szalai Z,** Pullerits T, Radechky E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology.* 2007; 12(5): 732-9. **IF: 1.849**

Hungarian publications:

2. **Szalai Zs.** A nazális szteroidok az allergia kezelésének hatékony eszközei. Háziorvostovábbképző Szemle 2015; 20: 271-274.
3. Dézsi CsA, Kullmann T, Issekutz Á, Zsoldos Péter, Fi Zsolt, Szabó A, Knausz M, Szentes V, Molnár F. Tamás, **Szalai Zs.** Empyemát, haemorrhagiás pericarditist és acalculous cholecystitist okozó *Eikenella corrodens* szepszis, *Orvosi Hetilap,* 2013, 154 (47): 1873-1876.
4. **Szalai Zs,** Szántainé NA, Csókáné TSZ, Sándor J. Inhalációs eszközök ellenőrzése asztmás és COPD-s betegeinknél. *Amega* 2013; 2: 29-31
5. **Szalai Zs.** Néhány gyakorlati kérdés és válasz az asztmáról, *Medicus Anonymus* 2013. 21(3): 23-25.
6. Jakab L, Szántó Z, Benkő I, **Szalai Zs,** Potó L, Molnár FT. A spontán primér légmell aetiopathogeneziséhez. *Marihuána: ok vagy bűnbak?* *Magyar Sebészet* 2012; 65(6): 421-425.
7. **Szalai Zs,** Láng J. Őszi allergiák, *Medicus Anonymus különszám* 2012.
8. **Szalai Zs.** Inhalációs szteroidok hatása a cukorbetegségre és progressziójára, review, *Medicina Thoracalis* 2011; 14(4): 238-244.
9. **Szalai Zs.** Szezonális légúti allergiák. *Medicus Anonymus* 2010; 18 (3-4): 39-42.
10. **Szalai Zs,** Radechky É. Milyen gyorsan alakul ki a budesonid/formoterol, a fluticason/salmeterol és a salbutamol bronchodilatator hatása reverzibilis COPD betegeknél (review). *Tüdőgyógyászat* 2009; 3(3): 10-13.

11. **Szalai Zs**, Csog K. Infekciókontroll a bronchoscopiában. *Tüdőgyógyászat* 2008; 2(12): 27-35.
12. **Szalai Zs**. Enyhe perzisztáló asztma esetén rohamoldásra használt, egy készülékből alkalmazott beclomethasone és albuterol (review) *Tüdőgyógyászat* 2008; 2(1): 10-14.
13. **Szalai Zs**. Inhalációs flutikazon hatásának összehasonlítása intravénás hydrokortizonnal felnőttkori akut asztmás roham kezelésében (review). *Tüdőgyógyászat* 2007; 1(3):16-18.
14. **Szalai Zs**: Az antihisztaminok szerepe az asthma bronchiale kezelésében, *Tüdőgyógyászat*. 2007; 1(3): 10-13.
15. **Szalai Zs**: Akut allergiás kórképek. *Medicus Anonymus*, 2006; 14(9):10-12.
16. **Szalai Zs**. Méh- és darázs csípés allergia. *Családorvosi Fórum*, 2005.
17. **Szalai Zs**. Szezonális légúti allergiák LAM, 2005; 15(8):670-673.
18. **Szalai Zs**. Krónikus obstruktív tüdőbetegség és tápláltsági állapot, *Nutricia* 2004; 3(1-2): 26-29.
19. **Szalai Zs**. Az egységes légutak közös allergiái és kezelésük, *Medicus Anonymus ALLERGO* különszám, 2003.
20. **Szalai Zs**, Fónay K. Légúti allergiás beteg nyáron, *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2002; 7: 316-319.
21. **Szalai Zs**, Nagy E. Az allergiás rhinitis és asztma kapcsolatának vizsgálata Mosonmagyaróvár és vonzáskörzete felnőtt beteganyagában, *Medicina Thoracalis*, 2002.
22. **Szalai Zs**. Minőségbiztosítás az allergológiában. *Amega* 2002; 3:34-36.
23. **Szalai Zs**. Antihisztaminok régi- új szerepben, *Amega* 2002; 3:24-26.
24. **Szalai Zs**. Házi oxigén kezelés. *Amega*, 2001; 2:11-14.
25. **Szalai Zs**. Az elhúzódó köhögés okai, a terápia lehetőségei. *Medicina Thoracalis*, 2000; 53:85-88.
26. **Szalai Zs**. Az elhúzódó köhögés okai, a terápia lehetőségei. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 1999; 4 (6): 396-399.
27. **Szalai Zs**, Juhász G. Immunterápiával szerzett tapasztalataink az asthma bronchiale, rhinoconjunctivitis allergica és rovarcsípés allergia kezelésében. *Medicina Thoracalis* 1990; 43:432-435.
28. **Szalai Zs**, Juhász G. Méh- és darázs csípés allergia diagnózisa és kezelése, *Közlemények Győr-Moson-Sopron Megye Kórházaiból*, 1991.
29. **Szalai Zs**, Juhász G. Budesonide kezelés súlyos, szteroid-dependens asthmában, *Közlemények Győr-Moson-Sopron Megye Kórházaiból*, 1991.
30. **Szalai Zs**. Hyposzenzibilizációs kezeléssel szerzett tapasztalataink a légúti allergiás megbetegedésekben, *Közlemények a Győr-Sopron Megye Kórházaiból*, 1990.

9.4. Other presentations

International presentations

1. **Szalai Zs**. All that Wheezes is not Asthma, International Conference for Asthma and Allergy, Dubrovnik, Oct 2010.
2. Vargha A, **Szalai Zs**, Horváth Zs: The first year experience with the radiologist-pulmonologist consulting team, Management in Radiology Congress, Budapest, Oct 2006.

3. Lindberg A, **Szalai Z**, Pulletis T: Fast onset of effect of budesonide/formoterol compared with salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with COP, ERS, Stockholm, Sep 2006.
4. Vargha A, **Szalai Zs**, Horváth Zs: Establishing a radiologist-pulmonologist consulting team for a more efficient and cost-effective patient care, European Congress of Management in Radiology, Copenhagen, Oct 2005.
5. **Szalai Zs**: Food Allergy and Sensitization to Airborne Allergens, 9th International Symposium on Immunological, Chemical and Clinical Problems of Food Allergy, Budapest, Apr 2004.
6. **Szalai Zs**: Incidence and prevalence of asthma among adults in Mosonmagyaróvár county, Hungary, from 1989 to 2002 and their relation to hay fever, EAACI Summer School, Vilnius, LT, Aug 2003.
7. **Szalai Zs**: The chronic cough in the allergology practice, RAACI & EAACI Joint Meeting, Cluj, Apr 2003.
8. **Szalai Zs**: The link between allergic rhinitis and asthma, RAACI & EAACI Joint Meeting, Bucharest, Apr 2002.
9. **Szalai Zs**, Nagy E: Incidence and prevalence of asthma among adults in Mosonmagyaróvár county, Hungary, from 1989 to 1999 and their relation to hay fever, National Congress of Romanian Allergology and Clinical Immunology, Targu-Mures, Apr, 2001.
10. **Szalai Zs**: The patient with chronic cough and gastroesophageal reflux disease, a report of twenty cases, World Bronchology Congress, Budapest, Jun 1998.

Hungarian presentation

11. **Szalai Zs**. Idiopáthiás Tüdőfibrózis: the state of the art. 7. Modrovich Emil Kazuisztikai Fórum, Balatonfüred, 2015.
12. **Szalai Zs**. Az esékény sérült utókezelésének kérdései: pulmonológiai szövődmények. Szent Sebestyén Napok, Pécs, 2014.
13. **Szalai Zs**, Cebo-Pólik E. Neurosarcoidosis, Modrovich Emil Emlékkülés, Balatonfüred, 2013.
14. **Szalai Zs**, Várallyai Z. Asthma exacerbatió, szívinfarktus vagy valami más? (esetbemutató), Magyar kardiológus Társaság és Magyar Tüdőgyógyász Társaság Kardiopulmonáris Munkacsoportja Tudományos Továbbképző Konferenciája, Visegrád, 2012.
15. **Szalai Zs**. Idős sérült légzőszervi szövődményei. Szent Sebestyén Napok, Pécs, 2012.
16. **Szalai Zs**. Terápiás konzekvenciák az obstruktív tüdőbetegségek kezelésében, Magyar Tüdőgyógyász Társaság (MTT) 57. Nagygyűlése, 2012.
17. Szántainé NE, Csókáné TSz, Sándor J, **Szalai Zs**. Inhalációs eszközök ellenőrzése tüdőgyógyászati gyakorlatban. MTT 57. Nagygyűlése, Budapest 2012.
18. **Szalai Zs**. Hogyan csökkenthetjük az exacerbáció rizikóját a Tüdőgondozói gyakorlatban MTT 57. Nagygyűlése, 2012.
19. **Szalai Zs**. Langerhans Histiocytosis, Modrovich Emil Dunántúli Kazuisztikai Fórum, Tapolca, 2011.
20. **Szalai Zs**. Jelen- és jövőbeni kockázat: a terápia ára. MTT Allergológiai és Légzésphysiológiai Kongresszusa, Eger, 2011.

21. **Szalai Zs.** Wegener Granulomatosis és TBC együttes előfordulása. Modrovich Emil Ny-Dunántúli Kazuisztikai Fórum, Mosonmagyaróvár 2010.
22. **Szalai Zs.** Nem mind asztma, ami sípol. MTT Epidemiológiai Szekció kongresszusa, Budapest, 2009.
23. **Szalai Zs.** Asztma kezelése a mindennapokban. MTT Allergológiai és Légzésphysiológiai Szekció kongresszusa, Hajdusoboszló, 2009.
24. **Szalai Zs.** Szilikózis – ma, esetbemutatás. MTT Nagygyűlése, Debrecen, 2004.
25. **Szalai Zs,** Juhász G. Pollinózis és ételallergia. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság (MAKIT) Kongresszusa, Keszthely, 2004.
26. **Szalai Zs.** Antihisztaminok szerepe az allergiás rhinitis és asztma kezelésében, MTT Allergológiai és Légzésphysiológiai Szekciójának ülése, Szombathely, 2003.
27. **Szalai Zs.** Antihisztaminok szerepe az allergiás rhinitis és asztma kezelésében, MAKIT, Eger, 2003.
28. **Szalai Zs,** Nagy E. Légzésfunkciós vizsgálatok szerepe az asthma és COPD differenciál diagnosztikájában, MTT Allergológiai és Légzésphysiológiai Szekciójának ülése, Szombathely, 2003.
29. **Szalai Zs.** Allergiás rhinitis és asthma prevalenciája és incidenciája Mosonmagyaróvár és környéke beteganyagában: mi a kapcsolat? MTT Allergológiai és Légzésphysiológiai Szekciójának ülése, Sopron, 2001.
30. **Szalai Zs.** COPD gondozása a mindennapi gyakorlatban, MTT Nagygyűlés, Pécs, 2002.
31. **Szalai Zs.** Allergiás rhinitistől az asztmaig, Fialat Pulmonológusok Fóruma, Révfülp, 2002.
32. **Szalai Zs.** A rhinitis allergica kezelésének szerepe az asthma preventióban. MTT Tüdőgyógyász Nagygyűlés, Budapest, 2000.
33. **Szalai Zs.** Trachea stenosis – esetismertetés. Megyei Tüdőgyógyász értekezlet. Csorna, 2001.
34. **Szalai Zs.** Gastrooesophageális reflux miatt kialakult tüdőfibrozis - esetismertetés. Fialat Radiológusok Fóruma, 1997.
35. **Szalai Zs.** A gastrooesophageális reflux és asthma bronchiale együttes előfordulása két betegünkönél, Magyar Tüdőgyógyász Társaság Nyugat-dunántúli Szekciója, Hegyfalva, 1993.
36. **Szalai Zs,** Kecskés L, Juhász G: Bronchológiai és CT diagnózis egy tumoros eset kapcsán, Korányi Frigyes TBC és Tüdőgyógyász Társaság Nyugat-dunántúli Szekciója és a Magyar Tudományos Akadémia Veszprémi Akadémiai Bizottság tudományos ülése, 1992.
37. **Szalai Zs.** A gastrooesophageális reflux és chronikus obstruktív légúti megbetegedés együttes előfordulása. Fialat Pulmonológusok Kazuisztikai Fóruma, Budapest, 1992.
38. **Szalai Zs.** Juhász G. Immunterápiával szerzett tapasztalataink, 5 év tükrében, MAKIT Vándorgyűlés, Győr, 1991.
39. **Szalai Zs.** Budesonide kezelés súlyos, szteroid-dependens asthmában, Győr-Moson-Sopron Megyei Orvosnapok, 1991.
40. **Szalai Zs,** Juhász G. Hyposzenzibilizációs kezeléssel szerzett tapasztalataink a légúti allergiás megbetegedésekben, Magyar Tüdőgyógyász Társaság Légzésélettani Szekciója tudományos ülése, 1990.

Presentations at postgraduate courses:

41. **Szalai Zs.** Területen szerzett pneumonia, regionális pontszerző házi orvosoknak és szakorvosoknak, Győr, 2016.
42. **Szalai Zs.** Újdonságok az allergiás rhinitis kezelésében, Házi orvosi és szakorvosi továbbképzés, Győr
43. **Szalai Zs.** Az allergiás rhinitis korszerű kezelése, Hippokratész Győr, 2016.
44. **Szalai Zs.** Hogyan támogassuk betegeinket a dohányzástól való leszokásban? Házi orvos továbbképzés, Győr, 2015.
45. **Szalai Zs.** Kettős hörgőtágítás a COPD kezelésében, Házi orvosi és szakorvosi továbbképzés, Győr, 2015.
46. **Szalai Zs.** Obstruktív kórképek, Rezidens továbbképzés, Győr, 2015.
47. **Szalai Zs.** A pulmonológia aktualitásai és speciális kérdései. Belgyógyászati kötelező továbbképzés, Győr, 2014.
48. **Szalai Zs.** Meddig szívunk még? Megoldások a dohányzás leszokás támogatásában. Családorvosi Továbbképzés, Győr, 2015.
49. **Szalai Zs.** Az ALK státusz meghatározásának gyakorlati kérdései a klinikus szemszögéből. Pfizer onkopulmonológiai továbbképzés, Szombathely, 2015.
50. **Szalai Zs.** Az EGFR mutáció meghatározás jelentősége nem kis sejtű tüdőrák kezelésében. Roche Onkopulmonológiai szimpózium, Röjtökmuzsaj, 2014.
51. **Szalai Zs.** Tüdőrák szűrés: szűrjünk, vagy ne szűrjünk? Lilly Akadémia, Győr, 2015.03. 30.
52. **Szalai Zs.** Beteg fitness felmérése. Lilly Szimpózium, Herceghalom, 2014.
53. **Szalai Zs.** A tápláltsági állapot jelentősége krónikus tüdőbetegségekben. Kötelező Tüdőgyógyászati Továbbképzés, Pécs, 2014.
54. **Szalai Zs.** A glycopyrrhonium a LAMA-k között. MTT Nagygyűlés, Székesfehérvár, 2014.
55. **Szalai Zs.** Az allergiás rhinitis korszerű kezelése. Berlin-Chemie szimpózium, Győr, 2014.
56. **Szalai Zs.** A tüdőrák kezelés aktuális kérdései. AstraZeneca továbbképzés, Győr, 2013.
57. **Szalai Zs.** COPD management: kérdések és válaszok. Szakorvosi továbbképzés, Bük, 2012.
58. **Szalai Zs.** Alapellátási Szabadegyetem Győr: COPD kezelése a házi orvosi gyakorlatban. 2011.
59. **Szalai Zs.** Asztma kezelés a mindennapok gyakorlatában. Pulmonológiai Hétvége, Velence, 2010.
60. **Szalai Zs.** Tápláltsági állapot és légzőszervi betegségek. Kötelező szintentartó tanfolyam szakorvosoknak, Pécs, 2011.
61. **Szalai Zs.** Asztma kontroll. Alapellátási Szabadegyetem Szakorvosi Továbbképzés, Győr, 2010.
62. **Szalai Zs.** COPD és tápláltsági állapot. Kötelező szintentartó tanfolyam szakorvosoknak, Pécs, 2010.
63. **Szalai Zs.** Tápláltság szerepe a pulmonológiai kórképekben. Kötelező szintentartó tanfolyam szakorvosoknak, Pécs, 2010.
64. **Szalai Zs.** Antihisztaminok az allergia kezelésében. szakorvosi továbbképzés, Győr, 2009.
65. **Szalai Zs.** Ételallergia: kivizsgálás, gondozás. Szakorvosi Továbbképzés, Győr, 2009.
66. **Szalai Zs.** Dohányzás leszoktatás támogatás kérdései. Házi orvosi továbbképzés, Győr, 2008.
67. **Szalai Zs.** A stabil COPD kezelése. Alapellátási Szabadegyetem Házi orvosi Akkreditált Továbbképzés, Győr, 2005.
68. **Szalai Zs.** Asztma kontroll: hogy állunk ma? Szemléletváltás az asztma kezelésében. Házi orvosi tudományos konferencia, Budapest, 2005.

69. **Szalai Zs.** A COPD táplálkozás kiegészítő kezelése. IX. Tavaszi Asztma és Allergia Nap, Pécs, 2005.
70. **Szalai Zs.** A stabil COPD kezelése. IV. Országos Háziiorvosi Napok, Siófok, 2005.
71. **Szalai Zs.** A COPD kezelése a modern irányelvek tükrében. Családorvosi és Tüdőgyógyász Továbbképzés. 2004.
72. **Szalai Zs.** Antihisztaminok szerepe a légúti allergiás kórképekben. DAB-TAIM, Debrecen, 2003.
73. **Szalai Zs.** A stabil COPD kezelése. Háziiorvosi továbbképzés, Tatabánya, 2003
74. **Szalai Zs.** A stabil COPD kezelése. Háziiorvosi továbbképzés, Győr, 2003
75. **Szalai Zs.** SIT szerepe asztmában. Allergia Nap, Budapest, 2003.
76. **Szalai Zs.** Területen szerzett pneumoniák kezelése. Háziiorvos továbbképzés, Győr, 2002
77. **Szalai Zs.** Minőségbiztosítás az allergológiában. MAKIT Allergia Nap, 2002.
78. **Szalai Zs.** A COPD kezelése. Háziiorvosi továbbképzés, Győr, 2002.
79. **Szalai Zs.** A COPD kezelése. MTT Légzésepidemiológiai Szekció Ülése, Dombóvár, 2002.
80. **Szalai Zs.** Házi oxigénkezelés. Győr-Moson-Sopron Megyei Orvosnapok, Mosonmagyaróvár, 1999.
81. **Szalai Zs.** Házi oxigénkezelés. Alapellátási Szabadegyetem, IX/4 évf, 70. tudományos szimpózium, szakmai pontszerző tanfolyam, Győr 1999.
82. **Szalai Zs.** Méh- és darázscsípés allergia diagnózisa és kezelése. Győr-Moson-Sopron Megyei Orvosnapok, 1991.

Award-winning works

1. **Szalai Zs.** Irányelvek és valóság: COPD-s betegek kezelése. Boehringer Ingelheim Pharma és Amega közös pályázata tüdőgyógyászok részére, I. díj, 2001.
2. **Szalai Zs.** A loratidine hatásának vizsgálata szezonális asthma bronchiális betegekben. Schering-Plough pályázat, I. díj, 2000.
3. **Szalai Zs.** Loratadin hatásának vizsgálata allergiás rhinitises betegek asthma prevenciójában. Schering-Plough pályázata, II. díj, 1999.
4. **Szalai Zs.** Méh- és darázscsípés allergia diagnózisa és kezelése. Debreceni Akadémiai Bizottság Tüdőgyógyászati, Allergológiai és Immunológiai Megbetegedések Nemzetközi í pályázata, III. díj, 1992.
5. **Szalai Zs.** Immunterápia a légúti allergiás megbetegedésekben. Debreceni Akadémiai Bizottság Tüdőgyógyászati, Allergológiai és Immunológiai Megbetegedések Nemzetközi Alapítványának pályázata, dicséret, 1990.
6. **Szalai Zs.** Hyposzenzibilizációs kezeléssel szerzett tapasztalataink a légúti allergiás megbetegedésekben. Fiatal pulmonológusok pályázata, III. díj, 1989.