



**A.P.A.P.S.A.M.S.**  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculara Spinală  
**IMPREUNA INVINGEM SMA!**

---

## ARTICOL DE ANALIZĂ

**REZUMAT:** Bolile cronice neuromusculare pot afecta toate grupurile de mușchi respiratori principali, inclusiv grupurile de mușchi inspiratori, expiratori, și bulbari, iar complicațiile respiratorii reprezintă principala cauză a morbidității și mortalității. Netratate, multe dintre aceste boli duc în mod implacabil la insuficiență respiratorie hipercapnică, precipitată în unele cazuri de aspirație cronică și de retenția secreției sau de pneumonie, care are legătură cu afecțiunea tusei și a mecanismelor de înghițire. Multe măsuri sunt utile inclusiv inhibarea salivării, tehnicile de asistare a tusei, dispozitivele de intensificare a comunicării și terapia fizică. În plus, asistența ventilatorie este o parte importantă a managementului bolilor pentru pacienții cu boli neuromusculare avansate. Datorită avantajelor sale de confort, ușurință și portabilitate, ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă (VNI) a devenit modalitatea de primă alegere pentru majoritatea pacienților. Pacienții care urmează să primească VNI ar trebui să fie selectați folosind referințe consensuale, iar inițierea ar trebui să fie graduală pentru a maximiza șansele de succes. Trebuie acordată atenție preferințelor individuale pentru interfețe și identificarea timpurie a afecțiunilor tusei ce necesită utilizarea dispozitivelor de asistare a tusei. Pentru pacienții considerați necorespunzători pentru ventilație non-invazivă, trebuie luat în considerare ventilația mecanică invazivă, dar numai după o discuție sinceră, dar plină de compasiune, între pacient, familie, doctor și alți asistenți personali de îngrijire.

Mușchi și Nervi 29: 5-27, 2004

## COMPLICAȚIILE PULMONARE ALE BOLILOR NEUROMUSCULARE CRONICE ȘI MANAGEMENTUL ACESTORA

CHRISTOPHE PERRIN, MD, JOHN N. UNTERBORN, MD,  
CAROLYN D' AMBROSIO, MD, și NICHOLAS S. HILL, MD

Divizia de Medicină pulmonară, terapie intensivă și medicina somnului, Tufts-New England Medical Center, Universitatea Tufts Școala de medicină, 750 Washington Street, Boston, Massachusetts 02111-1526, SUA

Acceptat în 23 iulie 2003

Varietatea vastă de boli neurologice cronice ce cuprind funcția respiratorie poate fi clasificată în tulburări neuropatice (inclusiv boli neurodegenerative) și tulburări miopatice.<sup>135</sup>

### **BOLI NEUROPATICE CE AFECTEAZĂ FUNCȚIA RESPIRATORIE**

**Leziunea colanei vertebrale.** Leziunea acută a coloanei vertebrale este un eveniment devastator care apare la o rată de 28-50 de leziuni la un milion de persoane pe an în Statele Unite.<sup>40,116</sup> Cele mai multe leziuni sunt legate de accidente auto, atletice sau industriale.<sup>116</sup> Complicațiile pulmonare sunt principala cauză a decesului, cele mai multe decese respiratorii fiind atribuite pneumoniei.<sup>116</sup> Leziunea acută accentuată a coloanei vertebrale cervicale provoacă un compromis respirator profund. Leziunile la segmentele C-3 până la C-5 sau deasupra acestora implică nervii frenici și provoacă paralizie hemidiafragmatică bilaterală parțială sau completă.<sup>98</sup> În plus, paralizia mușchului intercostal datorată leziunilor caudale până la cele cervicale limitează expansiunea normală spre exterior a cutiei toracice la partea

[www.pacientisma.ro](http://www.pacientisma.ro)  
[contact@pacientisma.ro](mailto:contact@pacientisma.ro)



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREGNA INVINGEM SMA!

mediană și superioară, compromițând în continuare inspirația.<sup>98,116</sup> Mușchii abdominali sunt de asemenea paralizați, reducând în mare măsură eficacitatea tusei.<sup>110</sup> Funcționarea mușchiului sternocleidomastoidian, scalen și trapez continuă leziunile superioare ale coloanei cerebrale, iar eficiența este redusă în mare măsură.<sup>98</sup> Cvadriplegii cervicali superiori (C-1-3) nu sunt capabili să genereze o capacitate vitală adecvată datorită funcției mușchiului inspirator și expirator sever reduse. Hipoxemia este frecventă și rezultă atât din hipoventilație cât și din microatelectază.<sup>157</sup>

---

Abrevieri: AHI, indice apnee-hipopnee; BMD, distrofie musculară Becker; BMI, indice de masă corporală; CPAP, presiune continuă pozitivă a căilor respiratorii; DMD, distrofie musculară Duchenne; EMG, electromiografie; ERV, volum expirator de rezervă; FEV1, volum expirator forțat într-o secundă; FRC, capacitate funcțională reziduală; FVC, capacitate vitală forțată; MG, miastenia gravis; NPPV, ventilație non-invazivă cu presiune pozitivă; NREM, mișcare non-rapidă a ochilor în timpul somnului; Pdi, presiune transdiafragmatică; PEmax, presiune expiratorie maximă; PImax, presiune inspiratorie maximă; REM, mișcare rapidă a ochilor în timpul somnului; RV, volum rezidual; SNIP, presiune maximă inspiratorie nazală; TLC, capacitate totală a plămânilor; VC, capacitate vitală.

Cuvinte cheie: ventilație mecanică; afecțiune neuromusculară; ventilație non-invazivă; complicații pulmonare; mușchi respiratori; tulburări ale somnului  
Correspondență către: N. S. Hill; e-mail: nhill@tufts-nemc.org

© 2003 Wiley Periodicals, Inc.

În poziția culcată, hipoventilarea este exacerbată deoarece conținutul abdominal împinge cefaladul diafragmei flacide, scăzând volumele pulmonare funcționale.<sup>35</sup> Apneea obstructivă în timpul somnului și capacitatea de reacție diminuată de CO<sub>2</sub> sunt de asemenea observate în cazul leziunilor măduvei spinării și a predispoziției la hipoventilație.<sup>73</sup> Pacienții cvadriplegici cu leziuni la nivelul măduvei spinării inferioare (C-4 - 6), ai căror nervi frenici sunt complet sau cel puțin parțial intacti, își pot contracta diafragma într-o măsură variabilă.<sup>40</sup> Cu toate acestea, le lipsește activitatea musculară intercostală necesară pentru a stabiliza cutia toracică.<sup>7</sup> Ca urmare a acestui fapt, funcția lor inspiratorie este compromisă de lipsa mișcării peretelui toracic,<sup>98,116</sup> sau peretele toracic poate chiar să se miște în mod paradoxal.<sup>98,116</sup> Poziția poate avea un efect profund asupra ventilației pentru acești pacienți. Aceștia pot fi bine saturați cu oxigen în timp ce se află în poziția culcat dar devin dispneici și hipoxemici în timp ce stau în poziția șezut, deoarece gravitația aplatizează hemidiafragma, plasându-i într-o poziție dezavantajoasă din punct de vedere mecanic diminuându-le abilitățile de a dezvolta o tensiune maximă.<sup>40</sup> Ca și în cazul cvadriplegicilor de nivel superior, acești pacienți pierd funcția abdominală și alte funcții ale mușchilor expiratori. Combinația dintre deficiența expiratorie și cea inspiratorie îi împiedică să tușească și să elimine corect secrețiile, plasându-i la un pericol mare de infecție a tractului respirator.<sup>40,98,116</sup> Deși pacienții cu leziuni cervicale superioare (C-1-3) necesită, de obicei, asistență ventilatorie mecanică pe termen lung,<sup>10,23</sup> cvadriplegicii de nivel inferior (C-4-6) nu necesită o astfel de ventilație, cu excepția cazului în care au traumatisme toracice asociate, edem pulmonar sau pneumonie.<sup>40</sup>

**Boala neuromotorie. Scleroză laterală amiotrofică.** Scleroza laterală amiotrofică este o boală progresivă continuă a neuronilor motorii superiori și inferiori, conducând în mod inevitabil la moarte. Deși etiologia este necunoscută, au fost propuse un număr mare de cauze potențiale, inclusiv expunerea la agenți neurotoxici, boli genetice sau autoimune, deficiențe ale factorilor de creștere ai nervilor și infecții virale.<sup>34,42,151-153</sup> Boala se prezintă cu o frecvență egală la membrele superioare și inferioare (~40%) și mai puțin frecvent (~20%) cu implicare musculară bulbară.<sup>124</sup> Deși boala nu are efect direct asupra plămânilor, aceasta are efecte devastatoare asupra funcției mecanice a sistemului respirator. Această boală afectează toate grupele majore de mușchi respiratori: (1) mușchii expiratori; (2) mușchii inspiratori; și (3) mușchii superiori ai căilor aeriene. Dispneea poate să apară treptat în timp, iar acest debut insidios poate întârzia diagnosticul. Medicii trebuie să caute semne subtile de hipoventilație nocturnă, care pot apărea atunci când funcția mușchilor respiratorii este ușor afectată și schimbul de gaze pe timpul zilei este normal.<sup>34</sup> Simptomele și semnele de hipoventilație nocturnă sunt variate și includ foamea de aer, sforăitul, sufocarea, ortopneea, cianoza,

[www.pacientisma.ro](http://www.pacientisma.ro)  
[contact@pacientisma.ro](mailto:contact@pacientisma.ro)



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrfie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMAI

neliniștea, insomnia, hipersomnolența în timpul zilei, durerile de cap dimineața, somnolența, oboseala, depresia și tulburările de cunoaștere.<sup>6,34,71</sup> Cu implicarea bulbară, care apare în cele din urmă la mai mult de 80% dintre pacienții cu scleroză laterală amiotrofică, înghițirea devine afectată iar ingerarea unei alimentații adecvate devine imposibilă. Se produce o pierdere rapidă în greutate, necesitând plasarea unui tub gastric.<sup>96</sup> Implicarea timpurie a bulbarilor conferă un pronostic nesatisfăcător aferent unei nutriții afectate și a riscului crescut de aspirație.<sup>123,148</sup> Performanța respiratorie compromisă este principalul determinant al supraviețuirii limitate medii pentru acești pacienți, aproximativ 4 ani după diagnosticare.<sup>77</sup>

*Sindromul post-polio.* Poliomielita, provocată de un enterovirus, poate afecta funcția respiratorie nu numai în stadiul său acut, ci și ca o sechelă târzie, multe decenii mai târziu.<sup>146</sup> Infecția cu poliovirus a neuronilor motorii spinali sau a nucleelor celulelor trunchiului cerebral are ca rezultat o distribuție largă variabilă a slăbiciunii musculaturii osoase sau bulbare, lăsând persoanele afectate cu sechele variabile permanente după recuperarea maximă.<sup>146</sup> Continuitatea afectării include slăbiciunea sau deformarea minoră a membrilor afectate, deficite funcționale în ambulanță sau auto-îngrijire și cvadruplegie cu necesitatea suportului respirator continuu.<sup>130</sup> Sindromul post-polio afectează supraviețuirii cu poliomielită timp de 20-30 de ani după boala acută și se caracterizează printr-un complex de simptome difuze, incluzând oboseală, durere, bufeuri la rece și rece și pierdere progresivă înceată a funcției și slăbiciune a mușchilor afectați anterior.<sup>56</sup> Semnele și simptomele respiratorii includ dispneea, durerile de cap dimineața, hipersomolența în timpul zilei sau insuficiența respiratorie sinceră cu hipoventilarea în timpul zilei și mișcarea abdominală paradoxală.<sup>54,59</sup> Afectiunea se distinge de scleroza laterală amiotrofică prin lipsa semnelor superioare ale neuronului, a antecedentelor de poliomielită și progresia foarte lentă care permite supraviețuirea prelungită, chiar și după apariția insuficienței respiratorii.<sup>80</sup> Este posibilă înrăutățirea funcției respiratorii la pacienții la care au fost implicați mușchii respirației în timpul episoadelor inițiale; afectarea fără implicare inițială este mai puțin frecventă.<sup>56,80</sup>

*Atrofia musculară spinală.* Cele trei forme clasice de atrofie musculară spinală, în ordinea severității, sunt forma infantilă, cunoscută și ca boala Werdnig-Hoffmann tip 1; tipul copilăriei, de asemenea, denumit de tip Werdnig-Hoffmann 2; și tipul juvenil (tip 3) sau boala KugelbergWelander.<sup>80,159</sup> Tipul 1 este o formă gravă, cu debut în cea mai timpurie copilărie și moarte până la vârsta de 2 ani.<sup>135,183</sup> Copiii cu boală de tip 2 au o slăbiciune mai moderată și hipotonie în perioada copilărie și se dezvoltă destul de normal până la vârsta de 6 - 8 luni. Majoritatea în cele din urmă învață să stea în șezut, dar puțini merg, iar moartea are loc de obicei la vârsta de 20 de ani.<sup>135,198</sup> Tipul 3 este mai puțin sever și este prezent în copilărie sau la adolescența timpurie cu o slăbiciune proximală similară cu cea a distrofiilor musculare la nivelul membrilor-centură. Abilitatea de a merge singur este întârziată. Cifoscolioza și fasciculațiile limbii apar cu efect întârziat, iar moartea, de obicei, nu se produce decât după a treia sau chiar a cincea decadă.<sup>135</sup> Complicațiile respiratorii sunt inevitabile la copiii cu atrofie musculară spinală de tip 1, care apar într-o măsură variabilă în tipul 2 și sunt rare în tipul 3.<sup>167</sup> Mușchii intercostali sunt implicați sever, astfel încât inspirația este dependentă de diafragmă.<sup>167</sup> Acest fapt determină recesiunea coastei și un perete caracteristic pieptului, însoțite de deformarea pieptului. Majoritatea copiilor de tip 1 dezvoltă infecții toracice și tulburări respiratorii în primele câteva luni de viață și aproape toți mor de insuficiență respiratorie până la vârsta de 2 ani, cu excepția cazului în care este asigurat un sprijin ventilator.<sup>37</sup>

*Neuropatiile periferice.* Accentul acestei revizuirii se face pe boala neuromusculară cronică, astfel încât polineuropatiile demielinizante inflamatorii, cum ar fi sindromul Guillain-Barré, nu vor fi discutate. Totuși, unele neuropatii cronice sunt dobândite în cursul unei boli critice, de obicei ca o



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

consecință a septicemiei, probabil legată de o leziune indusă de citokine.<sup>93</sup> Acestea pot provoca disfuncții ale nervului frenic și slăbiciune a diafragmei, la fel ca și răniurile reci ale nervilor frenici (degerături frenice), care pot fi văzute după cardioplegie prin intervenții chirurgicale pe cord deschis. Aceste leziuni, de obicei, dar nu întotdeauna, se rezolvă pe o perioadă de săptămâni până la luni.<sup>74</sup> Alte cauze ale leziunii nervului frenic și paralizie unilaterală sau bilaterală a diafragmei includ manipularea gâtului în timpul anesteziei generale, a leziunilor traumatice ale gâtului sau ale pieptului și invazia tumorală; unele cazuri sunt idiopatice.

*Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică.* Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică este o polineuropatie senzitiv-motorie, similară dar mai susținută cu poliradiculopatia demielinizantă inflamatorie acută, fiind o boală autoimună.<sup>196</sup> Ea poate fi destul de severă încât compromise respirația și poate duce la insuficiență respiratorie, dar mai des, duce la slăbirea difuză progresivă, pierderea senzorială, ataxia și durerea, cu debilitări și dizabilități ulterioare, de obicei fără insuficiență respiratorie.<sup>196</sup>

*Boala Charcot-Marie-Tooth.* Boala Charcot-Marie-Tooth este un grup eterogen genetic din neuropatiile cronice care împart același fenotip clinic și uneori compromise funcția pulmonară.<sup>138</sup> Acestea sunt caracterizate de pierderea și slăbirea musculaturii membrelor distale (în special a compartimentului peronier), adesea cu pierderi distal-senzoriale, deformări scheletice și reflexe scăzute sau absențe ale tendonului.<sup>138</sup> Debutul este de obicei în primele decenii de viață, cursul este foarte lent progresiv, iar severitatea este foarte variabilă, chiar și în cadrul aceleiași înrudiri, rareori ducând la afectări severe.<sup>138</sup> Ocazional, apar complicații respiratorii, incluzând paralizia cordonului vocal, slăbiciunea laringiană care duce la stridor inspirator și slăbirea musculaturii intercostale și a diafragmei, progresând până la insuficiența respiratorie.<sup>66</sup>

## TULBURĂRI ALE JONȚIUNII NEUROMUSCULARE

Tulburările jonționii neuromusculare, cum ar fi miastenia gravis, pot manifesta complicațiile pulmonare în timpul crizelor acute. Astfel de complicații sunt importante, dar nu sunt în centrul revizuirii actuale și nu vor fi discutate.

## MIOPATIILE CE AFECTEAZĂ FUNCȚIA RESPIRATORIE

Bolile musculare sunt numeroase și variate. Ele pot fi împărțite în: boli dobândite, moștenite și congenitale. **Cauze dobândite ale miopatiei.** Printre miopatiile dobândite se numără miopatiile inflamatorii, polimiozita și dermatomiozita.<sup>57</sup> Complicațiile pulmonare apar la aproximativ 10% dintre pacienți și includ restricții datorate peretelui toracic, slăbiciune musculară a diafragmei și afecțiuni pulmonare interstițiale.<sup>80</sup> Mielopatiile post-paralizie pot fi văzute în unitățile de terapie intensivă după perioade lungi de insuficiență respiratorie tratate cu paralizic și steroizi și, de obicei, sunt lent reversibile.<sup>68</sup>

**Miopatiile moștenite.** *Distrofia musculară Duchenne.* Distrofia musculară Duchenne (DMD) este cea mai frecventă miopatie progresivă moștenită, afectând până la 1 din 3300 de nașteri de băieți vii.<sup>135</sup> DMD este cauzată de lipsa de distrofină.<sup>51</sup> O genă de pe cromozomul X (p21) codifică distrofină, ducând la un model de moștenire recesivă legat de cromozomul X.<sup>26,51</sup> Caracteristicile întârzierii motorului determină diagnosticul în aproximativ 20% din cazuri până la vârsta de 2 ani și 75% până la vârsta de 4 ani.<sup>167</sup> Slăbiciunea progresivă, pierderea mersului, incapacitatea de a efectua sarcini cu extremitățile superioare și implicarea ocazională a mușchilor faciali, precum și complicațiile ortopedice, pulmonare și cardiace cresc în anii de școală elementară și se pot observa



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

tulburări intelectuale.<sup>135</sup> Pierderea mersului are loc de obicei la vârsta de 10 sau 11 ani.<sup>135</sup> Insuficiența respiratorie este cauza principală a decesului la pacienții cu DMD.<sup>8,27</sup> Insuficiența respiratorie devine clinic manifestată în stadiile avansate ale bolii, de obicei la sfârșitul anilor de adolescență.<sup>27</sup> Moartea este cauzată de pneumonie, secreții reținute, atelectază sau, eventual, de oboseală și eșec al mușchilor respiratori.<sup>27</sup> Anomaliile ventilatorii în timpul somnului ce rezultă din hipoventilația nocturnă legată de mișcarea rapidă a ochilor (REM) pot fi, de asemenea, asociate cu dezvoltarea insuficienței respiratorii și cor pulmonal.<sup>100,169</sup> Tulburarea de somn legată de respirație apare până la două treimi din pacienți în timpul adolescenței timpurii, asociată cu căderi tranzitorii hipoxice.<sup>100</sup> Deși aceste evenimente nocturne la pacienții mai tineri sunt caracterizate în principal prin apnee și hipopnee obstructivă, pot apărea 100 de hipopnee centrale la pacienții vârstnici.<sup>25</sup> Un volum expirator forțat în 1 secundă (FEV1) mai mic de 40% prezis, un PaCO<sub>2</sub> ≥45 mm Hg și un exces de bază mai mare 4 mmol / l sunt factori care indică dezvoltarea respirației dezordonate în somn în DMD.<sup>92</sup> Numeroase studii au arătat că, fără suport ventilator, speranța medie de viață la DMD este de aproximativ 20 de ani.<sup>167</sup>

*Distrofia musculară Becker.* Distrofia musculară a lui Becker (BMD) este o formă cu debut tardiv de distrofie musculară legată de cromozomul X.<sup>127</sup> Probleme semnificative pot apărea în timpul copilăriei pentru unii subiecți BMD, dar majoritatea bolilor sunt relativ ușoare înainte de maturitate.<sup>135</sup> Simptomele precoce includ slăbiciunea proximală a extremităților inferioare și, la unele subiecți, slăbiciunea flexorilor gâtului.<sup>118</sup> Conracțiile nu sunt de obicei o problemă până la trecerea la un scaun cu roțile, iar scolioza este relativ rară.<sup>44</sup> Boala pulmonară restrictivă apare ca o complicație tardivă într-un procent mic de cazuri de DMO, dar severitatea bolii pulmonare nu se apropie de cea observată la DMD.<sup>118</sup> Cardiomiopatia în DMO tinde să fie disproporționat de severă în raport cu gradul de boală pulmonară restrictivă,<sup>118,173</sup> și cazuri rare au fost raportate cu simptome și semne de insuficiență cardiacă care au precedat debutul observat al miopatiei scheletice.<sup>118</sup> Natura progresivă lentă a acestei miopatii distrofice, care este compatibilă cu mulți ani de mobilitate funcțională și longevitate, face ca acești pacienți să fie candidați adecvați pentru un transplant cardiac dacă apare o insuficiență cardiacă în stadiul final.<sup>49</sup>

*Distrofia musculară facio-scapulo-humerală.* Distrofia musculară facio-scapulo-humerală este o miopatie progresivă lentă, cu moștenire dominantă autosomală, remarcabilă pentru implicarea timpurie a musculaturii faciale.<sup>192</sup> Slăbiciunea musculară este relativ ușoară, cu un ritm lent de scădere a rezistenței. Mușchii proximali ai extremităților inferioare sunt de obicei implicați.<sup>101</sup> Conracțiile membrelor sunt rare, iar deformarea coloanei vertebrale este limitată în primul rând la hiperlordoză.<sup>135</sup> Deteriorarea funcției pulmonare tinde să fie ușoară, complicată de o tendință spre apnee obstructivă de somn legată de slăbiciunea musculară a căilor respiratorii superioare.<sup>101</sup> Deși poate apărea o implicare respiratorie care duce la decompensarea ventilatorie,<sup>167</sup> prognosticul pentru cei mai afectați indivizi este destul de bun, deoarece nu există implicare cardiacă asociată sau dizabilitate de învățare.<sup>63,101,135</sup>

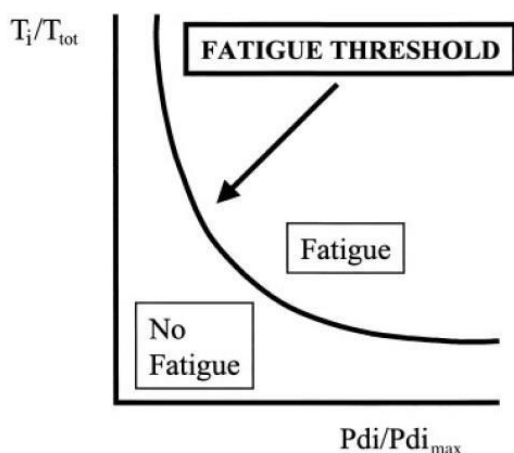
*Distrofia miotonică.* Distrofia miotonică este o afecțiune multisistemică dominantă autosomală, caracterizată prin pierderi musculare, miotonie, cataractă, tulburări intelectuale și defecte de conducție cardiacă, cu un model caracteristic al atrofiei temporale și calviției frontale.<sup>120</sup> Implicarea respiratorie apare în perioada vârstei mijlocii, cu un model restrictiv progresiv fiind cea mai frecventă anomalie a funcției pulmonare.<sup>167</sup> Cu toate acestea, manifestările sunt destul de variabile, la unii pacienți ce dezvoltă paralizia diafragmei și alții care au în principal tulburări de somn, cu



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREGNAREA INVINGEM SMAI

apnee obstructivă sau centrală, sau hipoventilație franc centrală.<sup>43,186</sup> Indicele apnee-hipopnee (AHI) și gradul de desaturare nocturnă sunt mai mari decât în cazul bolii neuromusculare non-miotonice, pentru un grad similar de slăbiciune musculară respiratorie.<sup>72</sup> Pacienții tind să fie mai grei decât cei cu alte forme de boală neuromusculară, iar gradul de desaturare nocturnă este legat de indicele de masă corporală (IMC).<sup>72</sup> La majoritatea pacienților cu distrofie miotonică, somnolența nu poate fi atribuită în mod clar hipercapniei, tulburării de somn legată de respirație sau perturbării arhitecturii somnului,<sup>187</sup> fiind sugerate influențe centrale.<sup>186</sup> O formă congenitală timpurie a distrofiei miotonice este însoțită de o simptomatologie mult mai dramatică, cu mortalitate (adesea secundară complicațiilor pulmonare) ce se apropie de 25% până la vârsta de 18 luni.<sup>135</sup> Cei care supraviețuiesc perioadei neonatale demonstrează o întârziere a dezvoltării motorii continue și de multe ori suferă de insuficiență mentală semnificativă.<sup>80</sup>

*Distrofia musculară congenitală.* Distrofia musculară congenitală descrie sugari ce prezintă la naștere sau în primele luni de la naștere trăsături distrofice pe biopsie musculară și hipotonie, artrogripoză asociate și contracții.<sup>167</sup> Progresia slăbiciunii musculare cu vârsta nu este marcată, dar ventilația poate fi compromisă la sfârșitul copilăriei printr-un ciclu vicios de agravare a scoliozei toracice și a hipoventilării nocturne.<sup>167</sup> Deoarece boala progresează încet, iar implicarea bulbară și cardiacă este rară, prognosticul pacienților după începerea ventilației non-invazive este relativ bun.<sup>166</sup>



Legendă: fatigue threshold - limita obosealii

fatigue - oboseală, no fatigue - lipsa obosealii

FIGURA 1. Relația dintre  $T_i/T_{tot}$  și  $P_{di}/P_{di_{max}}$ . Linia reprezintă o valoare a indicelui de izopresiune-timp pentru diafragmă de aproximativ 0,15. Modelele de respirație care se încadrează în partea dreaptă a curbei provoacă oboseală diafragmatică.  $P_{di}$ , presiune medie transdiafragmatică;  $P_{di_{max}}$ , presiunea maximă transdiafragmatică;  $T_i$ , timp inspirator;  $T_{tot}$ , timpul total pentru ciclul respirator

## CAUZE ȘI MECANISME ALE INSUFICIENȚEI RESPIRATORII ÎN BOLILE NEUROMUSCULARE

**Slăbiciune musculară respiratorie și oboseală.** Slăbiciunea musculară respiratorie, definită ca incapacitatea mușchilor respiratorii odihniți de a genera niveluri normale de presiune și flux în timpul inspirației și expirației,<sup>36,133</sup> este un eveniment frecvent în multe boli neuromusculare.<sup>62</sup> Deoarece peretele toracic și conformarea pulmonară sunt reduse în cazul bolilor neuromusculare, încărcarea mecanică pe mușchii respiratori slăbiți este crescută.<sup>168</sup> Un dezechilibru între încărcare și capacitate duce la oboseală musculară și insuficiență respiratorie.<sup>94,188</sup> Pentru mușchii scheletici inclusiv diafragma, oboseala musculară este definită ca incapacitatea unui mușchi de a continua să genereze o tensiune dată ca răspuns la un stimul constant.<sup>150</sup> Mușchii scheletici pot dezvolta



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofia  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

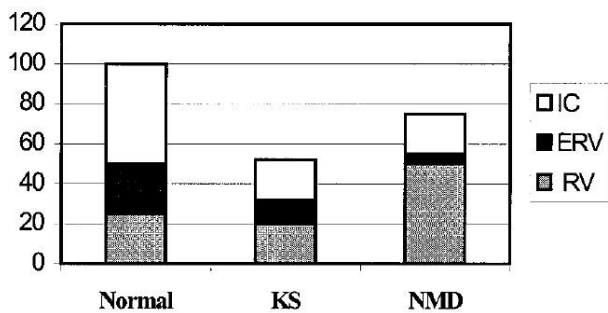
oboseală dacă contracția continuă este dusă dincolo de un anumit prag de tensiune.<sup>31,32</sup> La subiecții normali, pragul de oboseală al diafragmei poate fi atins atunci când indicele timpului de presiune determinat de  $T_i/T_{tot}$  înmulțit cu media  $P_{di}$  (exprimat ca o fracțiune din  $P_{dimax}$ ) depășește o valoare critică de 0,15, unde  $T_i$  este timpul de inspirație,  $T_{tot}$  este timpul total pentru ciclul respirator, media  $P_{di}$  este presiunea medie transdiafragmatică și  $P_{dimax}$  este presiunea maximă transdiafragmatică<sup>31,32</sup> (Fig. 1). Cu alte cuvinte, deoarece diafragma se contractează în principal în timpul inspirației, ea ar trebui să se obosească mai rapid dacă la o anumită tensiune presiunea maximă diafragmatică scade sau proporția timpului de inspirație pe durata ciclului de respirație total ( $T_i/T_{tot}$ ) crește.<sup>31</sup> În bolile neuromusculare, un  $PaCO_2$  mai mare a fost asociat cu o scădere a timpului de inspirație, un volum tidal mai mic și cu o creștere a încărcării elastice a plămânului.<sup>108,125</sup> Având în vedere că creșterea timpului de inspirație și  $P_{di}$  pot fi foarte importante pentru menținerea unui  $PaCO_2$  normal, strategiile necesare pentru a menține ventilația la pacienții cu boli neuromusculare cresc riscul oboselii musculare respiratorii. Trebuie subliniat faptul că pragul de oboseală pentru diafragmă, calculat de Bellemare și Grassino,<sup>31,32</sup> a fost obținut la subiecții normali și la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică; pacienții cu boală neuromusculară pot fi diferiți. Într-adevăr, Nava și colab. au demonstrat că pragul de oboseală al diafragmei pentru cvadriplegici a fost de aproximativ 0,10-0,12, cu mult sub pragul de oboseală de 0,15, descris la subiecții normali.<sup>131</sup> Astfel, aceste concepte se aplică fără îndoială bolii cronice neuromusculare, iar afectarea mușchilor non-diafragmatici poate predispuce anterioare oboseala diafragmei.

**Impactul slăbiciunii musculare inspiratorii.** Mușchii inspiratorii includ diafragma, mușchii intercostali externi și mușchii auxiliari. Slăbirea acestor mușchi modifică mecanica ventilatorului, determinând restricționarea cutiei respiratorii și, în cele din urmă, retenția de  $CO_2$  și insuficiența respiratorie francă.<sup>62,168</sup>

*Modificarea mecanicii respiratorii.* Aferentă incapacității de a realiza o inhalare completă datorită slăbiciunii musculare inspiratorii, încărcarea elastică a peretelui toracic crește treptat în cazul bolilor neuromusculare, contribuind la creșterea efortului de respirație și la eventuala insuficiență ventilatorie.<sup>33,36,62</sup> Neîntrebuințarea oricărei părți a sistemului musculo-scheletic este însoțită de o serie de modificări structurale, inclusiv atrofie musculară, osteoporoză ca urmare a inactivității, contracții extra-articulare, și adeziuni intra-articulare, ce progresează către degenerarea obliterantă a cartilajului articular.<sup>39,70</sup> Efectele suplimentare ale acestor procese la adulții cu boală neuromusculară par să sublinieze rigidizarea peretelui toracic.<sup>137</sup> Cifoscolioza, asociată frecvent cu bolile neuromusculare, contribuie, de asemenea, la rigiditatea peretelui toracic și crește activitatea de respirație.<sup>33</sup> Cifoscolioza este însoțită de deformarea cutiei toracice care crește în continuare rigiditatea peretelui toracic și produce o aliniere mecanică a mușchilor respiratori, diminuând astfel capacitatea lor de a funcționa eficient împotriva creșterilor elastice și rezistive crescute.<sup>36</sup>



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!



**FIGURA 2.** Capacitatea pulmonară totală (TLC) și subdiviziunile sale în boala neuromusculară (NMD). Histogramele volumului pulmonar sunt comparate cu subiecții figurativi normali și cu cifoscolioză (KS) pentru a ilustra modelul de distribuție a subdiviziunilor în cadrul TLC (modificat din Bergofsky, 36 cu permisiune). Capacitatea de inspirație, IC; volumul rezervei de expirație, ERV; volumul rezidual, RV.

**Restricționarea volumului plămânilor.** Afecțiunile nervilor și mușchilor afectează funcția de pompare și ventilare prin limitarea capacității de reducere a presiunii intratoracice și prin umflarea plămânilor<sup>61</sup>, producând bine cunoscutul tipar de restricție observat în cadrul testelor de funcție pulmonară la pacienții cu afecțiuni neuromusculare.<sup>45,61,62</sup> Capacitatea pulmonară totală (TLC) și capacitatea vitală (VC) sunt reduse,<sup>36,45</sup> în timp ce capacitatea reziduală funcțională (FRC), volumul de repaus al sistemului respirator este normal ori scăzut.<sup>36,62</sup> Această restricție reflectă atât efectele directe (pierderea presiunii dispersante), cât și cele secundare (modificări ale caracteristicilor pasive ale plămânilor și ale peretelui toracic) ale slăbiciunii mușchilor respirator asupra funcției pulmonare.<sup>62</sup>

Atunci când gradul de implicare a mușchilor respiratori variază între mușchi, modificările funcției pulmonare pot fi utile în scopul diagnosticării. De exemplu, o scădere a capacității vitale de 25% sau mai mult între poziția ridicat și culcat a fost considerată a fi un indicator mai sensibil al slăbiciunii diafragmei decât sunt doar măsurătorile capacității vitale și ale capacității pulmonare totale în poziția ridicat.<sup>75</sup> Această modificare are o specificitate și o sensibilitate de 90%, respectiv 79%, pentru diagnosticarea slăbiciunii diafragmei.<sup>75</sup> Caracteristicile volumului pulmonar la subiecții normali, cu cifoscolioză și la pacienții cu afecțiuni neuromusculare sunt prezentate în Figura 2. Debitul de expirație forțată este redus la pacienții cu slăbiciune neuromusculară, de obicei proporțional cu reducerea FVC, astfel încât raportul FEV<sub>1</sub>/FVC este normal sau chiar ridicat.<sup>84</sup>

**Afectarea schimbului de gaze.** În cazul slăbiciunii ușoare până la moderată a mușchilor respiratori, activitatea ventilatoare crește, ducând la hiperventilație, la un pH normal sau ridicat și o tensiune arterială redusă a CO<sub>2</sub>.<sup>61</sup> Tensiunea PaO<sub>2</sub> și a oxigenului alveolar-arterial (gradientul p(A-a)O<sub>2</sub>) trebuie să fie normale.<sup>36</sup> Cu toate acestea, câteva procese pot crește gradientul p(A-a)O<sub>2</sub>, cum ar fi obstrucția căilor respiratorii (secreții reținute, dopuri de mucus) ori implicarea parenchimului pulmonar (pneumonie, atelectazie).<sup>61</sup> Pe măsură ce mușchii respiratori slăbesc mai mult, tensiunea arterială a CO<sub>2</sub> crește. Cu toate acestea, gradul de hipercapnie cronică poate fi mai mare decât ar fi de așteptat doar văzând valorile măsurate ale slăbiciunii musculare.<sup>28,45</sup> Acest lucru sugerează că alți factori decât slăbiciunea musculară contribuie la retenția CO<sub>2</sub>.<sup>30</sup> Unii dintre aceștia au fost deja discutați, cum ar fi atelectazia și rigiditatea crescută a peretelui toracic.<sup>30,62</sup> Elasticitatea dinamică crescută (un parametru care reflectă sarcina elastică a plămânului pe unitatea de putere maximă de inspirație a mușchilor) s-a dovedit a fi cel mai puternic predictor al variației PaCO<sub>2</sub>.<sup>125</sup> Sarcina elastică crescută și slăbiciunea musculară respiratorie<sup>30</sup> sunt considerate a fi responsabile pentru un tipar de respirație rapidă, superficială.<sup>108,125</sup> Acest tipar de respirație rapidă, superficială poate





A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREGUNA INVINGEM SMAI

reduce efortul elastic pentru respirație, tensiunea musculară și percepția dispneei, în ciuda efortului de creștere a ventilației spațiului nefuncțional și contribuției la retenția CO<sub>2</sub>.<sup>108,125</sup>

Afectarea schimbului de gaze poate fi agravată în timpul somnului (a se vedea mai jos) sau de activități cum ar fi activitățile fizice moderate și alterarea controlului respirației.<sup>36,190</sup> Aceasta din urmă poate fi compusă prin atenuarea mișcărilor de ventilație hipocapnice și hipoxice prin reținerea progresivă a CO<sub>2</sub> sau prin alte mecanisme.<sup>61</sup> Observațiile clinice sugerează că mecanismele centrale neuronale pot, de asemenea, să joace un rol în evenimentele care duc la insuficiența respiratorie acută.<sup>3126,172</sup> Modelele experimentale indică faptul că se poate produce o reducere a mișcării neuronale sau o încetinire a frecvenței respiratorii după impunerea unor sarcini respiratorii mari și precedă semnele oboselei musculare.<sup>95,154</sup> Mai mult, mecanismul acestei modificări a mișcărilor respiratorii, denumit uneori „oboseală centrală”, pare să fie independent de dispneea, hipercapnia sau hipoxemia percepute.<sup>95,154</sup> Acest lucru a dus la speculația că, în timpul dezvoltării insuficienței respiratorii, este posibil ca respirația mai lentă și mai superficială să limiteze efortul, întârziind sau evitând oboseala reală a mușchilor respiratori, chiar dacă ventilația este afectată și hipercapnia se agravează.<sup>95</sup>

**Impactul slăbiciunii mușchilor expiratori.** O tuse normală necesită o inspirație completă înaintea tusei, urmată de închiderea glotei și o rezistență suficientă a mușchilor expiratori pentru a genera presiuni intratoracice care sunt adecvate pentru a obține fluxuri expiratorii tranzitorii ridicate (sau fluxuri de expirație maximă a tusei).<sup>17,18,170</sup>

În cazul afecțiunilor neuromusculare, chiar și atunci când mușchii expiratori sunt puternic slăbiți, pot fi generate debite adecvate dacă se păstrează volumul inspirat și refulul elastic al sistemului respirator.<sup>36,143</sup> Cu toate acestea, atunci când sunt combinate cu afectarea funcției glotei sau slăbiciunea mușchilor inspiratori, funcționarea inadecvată a mușchilor expiratori în afecțiunile neuromusculare provoacă o afectare severă a capacității de a curăța secrețiile din căile respiratorii.<sup>18</sup> Secrețiile reținute cresc apoi rezistența căilor respiratorii și modifică mecanica respiratorie.<sup>33</sup> În plus, deoarece mușchii expiratori slăbiți nu pot reduce volumul toracic substanțial sub capacitatea reziduală funcțională, volumul rezervei de expirație (ERV) este redus, iar volumul rezidual (RV) este mărit (Fig. 2).<sup>45,84,103</sup>

Eliminarea secrețiilor din căile respiratorii este o problemă permanentă și cu potențial risc asupra vieții pentru pacienții cu afecțiuni neuromusculare și hipersecreție bronșică, disfuncție bulbară ori slăbiciune severă a mușchilor inspiratori sau expiratori, necesitând intervenție terapeutică pentru a atenua această problemă.

**Impactul slăbiciunii mușchilor căilor respiratorii superioare.** Implicarea musculaturii căilor respiratorii superioare (bulbare) afectează vorbirea și înghițirea.<sup>61</sup> În cazul unei implicări bulbare severe, ingerarea alimentelor adecvate devine imposibilă și astfel apare pierderea în greutate.<sup>34</sup> Afectarea înghițirii este o cauză majoră de sialoree (salivare) la pacienții cu disfuncție a căilor respiratorii superioare.<sup>123</sup> La acești subiecți, întrucât mecanismul de înghițire se deteriorează, vorbirea este invariabil afectată, iar pacienții pot necesita o tehnologie de asistență pentru a comunica în mod eficient. Panourile de alegere și dispozitivele de vorbire asistată de calculator sunt disponibile pentru pacienții cu dificultăți de vorbire cauzate de afecțiuni neuromusculare.<sup>96</sup> Mai mult, disfuncția buzelor, a limbii, a mușchilor faringieni și laringieni crește riscul de aspirație și cauzează dificultăți la închiderea glotei care este necesară funcției eficiente a tusei.<sup>34</sup> Slăbiciunea mușchilor căilor respiratorii superioare contribuie, de asemenea, la obstrucția căilor respiratorii în timpul somnului și predispune la tulburări de respirație legate de somn în timpul utilizării ventilatoarelor corporale cu presiune negativă.<sup>14,43,90</sup>



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

**Protecția inadecvată a căilor respiratorii ca o consecință a slăbiciunii mușchilor respiratori.** O tuse normală necesită o cale senzorială intactă pentru a detecta iritarea și secrețiile căilor respiratorii și integritatea tuturor grupurilor majore de mușchi respiratori.<sup>17,18,34</sup> În afecțiunile neuromusculare, tusea poate fi afectată de implicarea oricărui grup major de mușchi respiratori, inclusiv: (1) mușchii inspiratori, conducând la o reducere a forței necesare pentru a genera o inspirație profundă; (2) mușchii bulbari, cauzând incapacitatea de a închide complet glota în timpul fazei de compresie; și (3) mușchii expiratori, cauzând incapacitatea de a comprima și expulza gazul intratoracic.

Slăbiciunea laringiană și tusea ineficientă complică funcția de înghițire afectată.<sup>135</sup> Funcția necoordonată sau slăbiciunea laringelui poate duce la penetrarea conținutului oral (lichide și alimente solide mai mult decât semisolide, împreună cu secrețiile nazofaringiene și orale) în căile respiratorii, care predispon la pneumonia de aspirație.<sup>168</sup> Episoadele de sufocare sunt frecvente și pot fi declanșate de salivă. Eliminarea secreției poate fi o problemă deosebit de tulburătoare în afecțiunile neuromusculare, deoarece secrețiile devin mai vâscoase atunci când hidratarea este necorespunzătoare.<sup>34</sup> În plus, tonusul scăzut și slăbiciunea mușchilor oro-faciali contribuie la salivare, care este adesea considerată deranjantă din punct de vedere social.<sup>55</sup> Salivarea este un indicator al unui mecanism de înghițire slab coordonat, care expune pacienții la problema mai severă reprezentată de aspirație.<sup>55,168</sup>

**Infecțiile toracice.** La pacienții cu afecțiuni neuromusculare, peste 90% din cazurile de pneumonii sunt declanșate de infecții ale tractului respirator superior.<sup>20</sup> Infecțiile toracice reprezintă o amenințare gravă pentru pacienții vulnerabili cu slăbiciune musculară și o tuse slabă.<sup>168</sup> Este necesar tratament imediat prin fizioterapie, drenaj postural, antibiotice și ventilație asistată adecvată.<sup>167,168</sup>

**Afectarea controlului respirației.** Atunci când bolile neuromusculare afectează funcția mușchilor respiratori, reacția ventilatoare la hipercapnie sau hipoxemie este redusă din cauza slăbiciunii mușchilor respiratori și modificării mecanicii peretelui toracic.<sup>168</sup> Cu toate acestea, sensibilitatea chemoreceptorilor se menține și fluxul central măsurat prin presiunea de ocluzie, P<sub>0.1</sub> (presiunea din cavitatea bucală măsurată la 0,1 secunde după întreruperea fluxului de aer la începutul inspirației)<sup>191</sup> este normală sau ușor crescută.<sup>28</sup> Respirația este de obicei rapidă și superficială din cauza mecanicii respiratorii anormale și a fiziologiei musculare, după cum s-a discutat anterior.<sup>29</sup> De exemplu, în distrofia musculară, slăbiciunea mușchilor respiratori este însoțită de modificări degenerative ale axului muscular.<sup>179,180</sup> Studiile electrofiziologice au demonstrat reflexe de întindere reduse de la axele musculare și reflexe ale tendoanelor scăzute sau absente.<sup>28</sup> Tulburările de reacții de la receptorii mușchilor respiratori pot afecta modularea contracției mușchilor respiratori și pot provoca tulburări în reglarea respirației în distrofia musculară.<sup>28</sup> Cu toate acestea, o componentă a hipoventilării centrale legate de controlul respirator anormal a fost suspectată de mult timp în distrofia miotonică, pe baza tendinței de retenție a CO<sub>2</sub> care nu este adecvată pentru gradul disfuncției mușchilor.<sup>30,168,186</sup>

**Somnul și respirația în afecțiunile neuromusculare. Respirația normală în timpul somnului.** În timpul somnului fără mișcări oculare rapide (NREM), ventilația scade brusc și este asociată cu o respirație mai rapidă, mai superficială și regulată, rezultând o creștere a presiunii parțiale a CO<sub>2</sub>.<sup>65</sup> Ventilația înregistrează doar o scădere ușoară în continuare pe măsură ce somnul devine stabil.<sup>43</sup> Spre deosebire de ventilație, rezistența căilor respiratorii superioare crește brusc la debutul somnului datorită activității reduse a mușchilor dilatatori faringieni și crește în continuare odată cu creșterea activității delta în electroencefalogramă în timpul somnului cu unde lente.<sup>97</sup> Subiecții cu traheostomie înregistrează modificări similare cu subiecții normali în timpul somnului.<sup>129</sup> Astfel, schimbările de ventilație din timpul somnului sunt cel mai probabil legate de o reducere a



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMAI

mișcării ventilatorii datorită chemosensibilității afectate <sup>53,128</sup>, mai degrabă decât de creșterea rezistenței căilor respiratorii superioare. O creștere a activității mușchilor genioglos în timpul somnului NREM, după căderea inițială la debutul somnului, poate fi importantă pentru menținerea permeabilității căilor respiratorii.  
182

În timpul somnului cu mișcări oculare rapide (REM), există o reducere generalizată marcată a tonusului musculaturii scheletice, cu excepția diafragmei și a mușchilor extra-oculari. <sup>65</sup> Astfel, în timpul tranziției de la somnul fără mișcări oculare rapide la somnul cu mișcări oculare rapide, se înregistrează o scădere suplimentară a volumului plămânilor (datorată contribuției cutiei toracice), a ventilației minime și fluxului mediu de inspirație. <sup>65</sup>

La subiecții normali, aceste schimbări ale ventilației și ale tiparului respirației provoacă doar modificări minore în schimbul de gaze. Cu toate acestea, schimbările în schimbul de gaze sunt sporite la cei cu slăbiciune a mușchilor respiratori, mai ales dacă diafragma este implicată în mod semnificativ. **Respirația neregulată în timpul somnului în cazul afecțiunilor neuromusculare.** Respirația neregulată este frecvent întâlnită în afecțiunile neuromusculare cronice, cum ar fi scleroza laterală amiotrofică, distrofia musculară și distrofia miotonică. <sup>43</sup> Slăbiciunea mușchilor respiratori, deformările cutiei toracice și ale coloanei vertebrale, slăbiciunea mușchilor căilor respiratorii superioare, obezitatea, anomaliile cranio-faciale și anomaliile de control al ventilației apar toate în afecțiunile neuromusculare și cresc probabilitatea apariției respirației neregulate în timpul somnului. <sup>43,141</sup> Dovezi puternice subliniază importanța diagnosticării și tratării respirației neregulate în somn în tratarea pacienților cu afecțiuni neuromusculare pentru a îmbunătăți calitatea vieții <sup>115</sup> și, eventual, pentru asigurarea longevității. <sup>21,134,165</sup>

Natura respirației neregulate în somn la pacienții cu afecțiuni neuromusculare reflectă distribuția implicării mușchilor respiratori. <sup>141</sup> Când pacienții au disfuncție de diafragmă severă, suprimarea mușchilor intercostali și a mușchilor asociați în timpul somnului REM conduce la hipoventilație. <sup>6190</sup> Cu toate acestea, dacă rezistența diafragmei este intactă, dar mușchii căilor respiratorii superioare sau intercostali sunt slabi, atunci este mai probabil să apară apneea obstructivă sau hipopneea. <sup>141</sup> În unele forme de afecțiuni neuromusculare, cum ar fi poliomielita și distrofia miotonică, anomaliile primare în controlul ventilației pot, de asemenea, să contribuie la respirația neregulată, adesea complicată de hipoventilația nocturnă sau chiar diurnă. <sup>141,186</sup>

**Hipoventilația nocturnă.** Cea mai comună formă de respirație neregulată în timpul somnului la pacienții cu slăbiciune a mușchilor respiratori este hipoventilația datorată volumului redus al plămânilor, în special în timpul somnului cu mișcare rapidă a ochilor, și a fost bine descrisă în paralizia diafragmatică izolată, scleroza laterală amiotrofică și distrofia miotonică. <sup>71,72,77,190</sup>

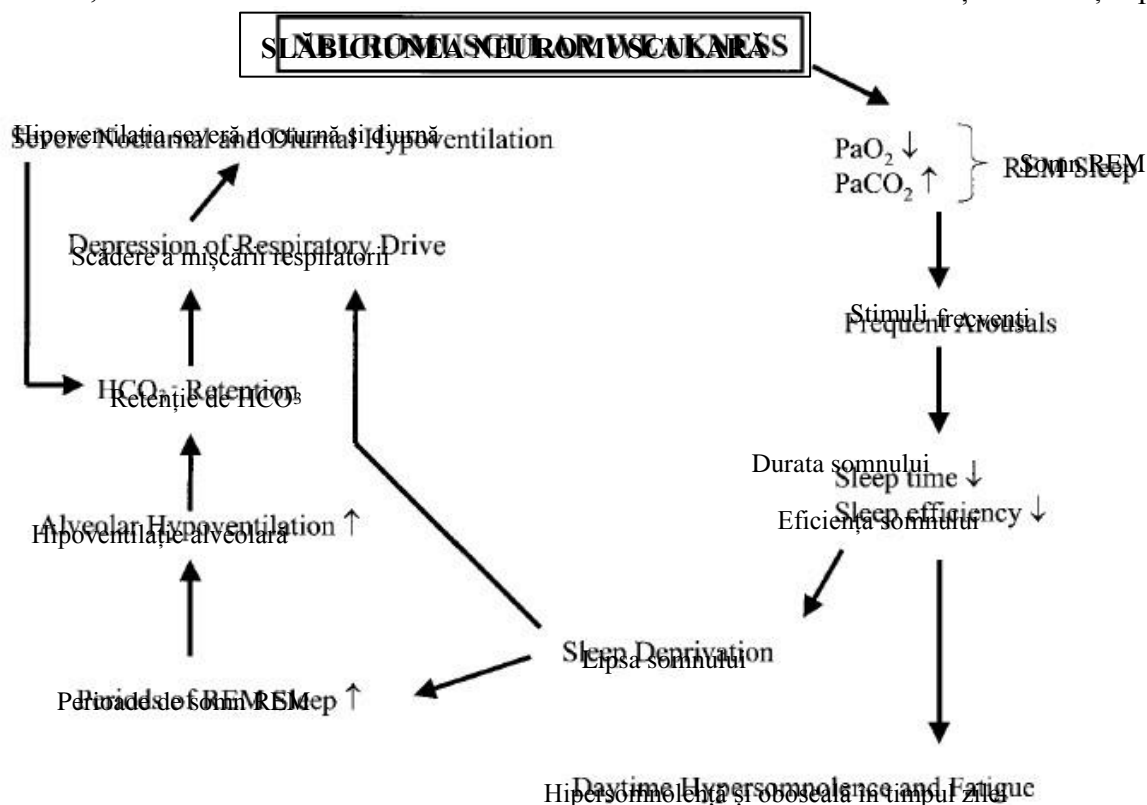
Slăbiciunea neuromusculară agravează episoadele de respirație normală care apar în timpul somnului REM, agravând anomaliile de schimburi de gaze, în special la pacienții cu slăbiciune diafragmică. <sup>43,92</sup> Hipoventilația contribuie la stimulări frecvente, reducând durata somnului și eficiența somnului <sup>71</sup> și are ca rezultat apariția simptomelor în timpul zilei și lipsa somnului. <sup>71,190</sup> Reacția la stimulare limitează amploarea scăderii tensiunii SaO<sub>2</sub> și a creșterii tensiunii CO<sub>2</sub> prin modificarea stării de somn, creșterea tonusului muscular postural, creșterea activității căilor respiratorii superioare și a activității mușchilor respiratori și permițând restabilirea ventilației. <sup>6190</sup> Astfel, stimulii pot reprezintă un mecanism de protecție pentru a reduce la minimum modificările gazelor din sânge. Cu toate acestea, stimulii contribuie, de asemenea, la o calitate slabă a somnului și la simptomele obișnuite ale hiper-somnolenței și oboselii.

În timp, chemosensibilitatea ventilatoare poate să se adapteze schimbărilor de gaze din sânge, permițând nu numai perioade mai lungi de somn REM, dar și perioade mai lungi de hipoxie. <sup>140,189</sup> Hipoventilația poate deveni și mai prelungită, favorizând retenția bicarbonatului și stagnarea



în continuare a mișcărilor respiratorii.<sup>83,87,139</sup> Acest lucru creează un cerc vicios care duce în cele din urmă la hipoventilație severă, nu numai în timpul somnului REM, ci și în timpul zilei (fig. 3)<sup>141</sup> și, dacă nu este întreruptă, poate duce chiar la deces.

*Apneea în somn obstructivă.* Evenimentele obstructive în timpul somnului sunt frecvente în cazul afecțiunilor neuromusculare, în special la pacienții care sforăie, au un indice de masă corporală (IMC) mare sau au anomalii anatomice cum ar fi retrognatie sau macroglosie.<sup>25,106</sup> Astfel de evenimente anormale în somn au fost raportate în special la pacienții cu distrofie musculară Duchenne, scleroză amiotrofică laterală sau distrofie miotonică.<sup>72,77,100</sup> Chiar și în absența apneei,



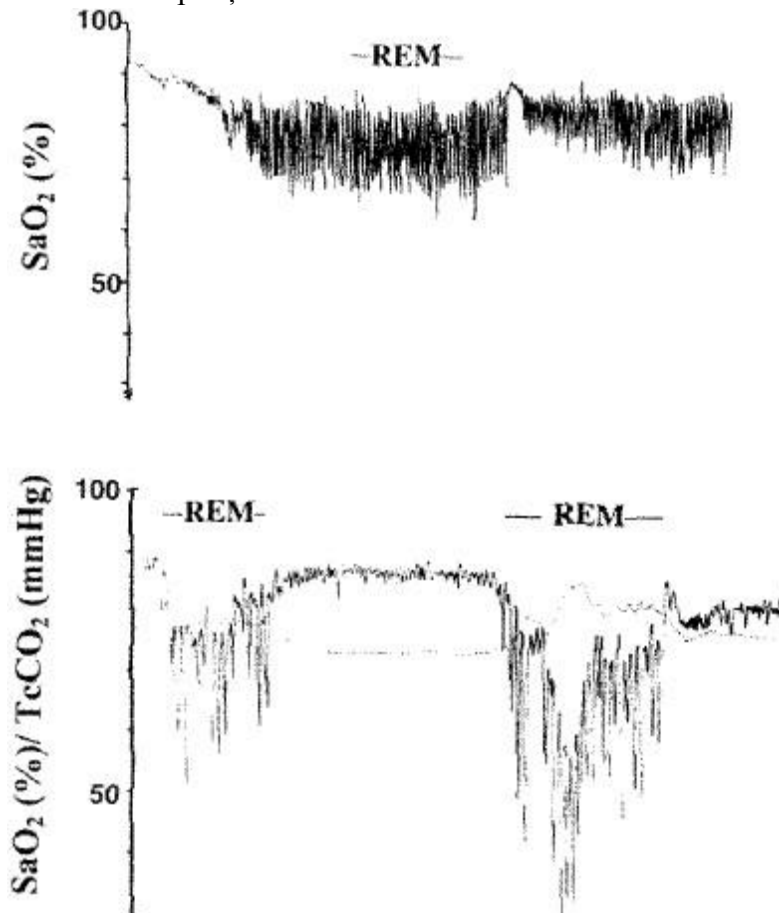
rezistența crescută a căilor respiratorii superioare în timpul somnului REM poate contribui la afecțiunile neuromusculare hipopneea obstructivă.<sup>100</sup> Slăbiciunea mușchilor faringieni sau laringieni afectează funcția de stabilizare normală a mușchilor faringieni, precum și mecanismele de reflexe locale care previn colapsul căilor respiratorii în timpul inspirației.<sup>60</sup>

Au fost raportate discrepanțe mari între studii în ceea ce privește prevalența evenimentelor obstructive în timpul somnului la pacienții cu aceleași stări de bază și cu funcții respiratorii similare.<sup>43</sup> Aceste discrepanțe pot fi determinate de diferențele în ceea ce privește modul de clasificare a evenimentelor sau modul în care este monitorizat somnul.<sup>169</sup> În mod obișnuit, evenimentele obstructive se deosebesc de cele centrale prin mișcarea continuă sau accentuată a peretelui toracic în absența fluxului de aer. La pacienții cu mușchi inspiratori slăbiți sever, mișcarea



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

peretelui toracic poate să nu fie detectabilă în timpul evenimentelor obstructive, cel puțin prin tehnici standard de pletismografie, determinând interpretarea evenimentului ca fiind unul central, în ciuda efortului continuu de inspirație.<sup>169</sup> Deși acest lucru nu se face în mod obișnuit în majoritatea laboratoarelor de somn din SUA, manometria esofagiană este o modalitate mai sensibilă de a detecta aceste eforturi de respirație diminuate.



**FIGURA 4.** Înregistrări de oximetrie peste noapte care ilustrează tiparele diferite de saturație nocturnă cu oxigen ( $\text{SaO}_2$ ) asociate cu respirația neregulată în somn în afecțiunile neuromusculare. (**În partea de sus**) Episoade repetitive de desaturare a oxihemoglobinei tipice apneei obstructive în somn. (**În partea de jos**) Hipoventilație tipică severă în somnul REM (reproducere realizată cu permisiunea Piper<sup>141</sup>).

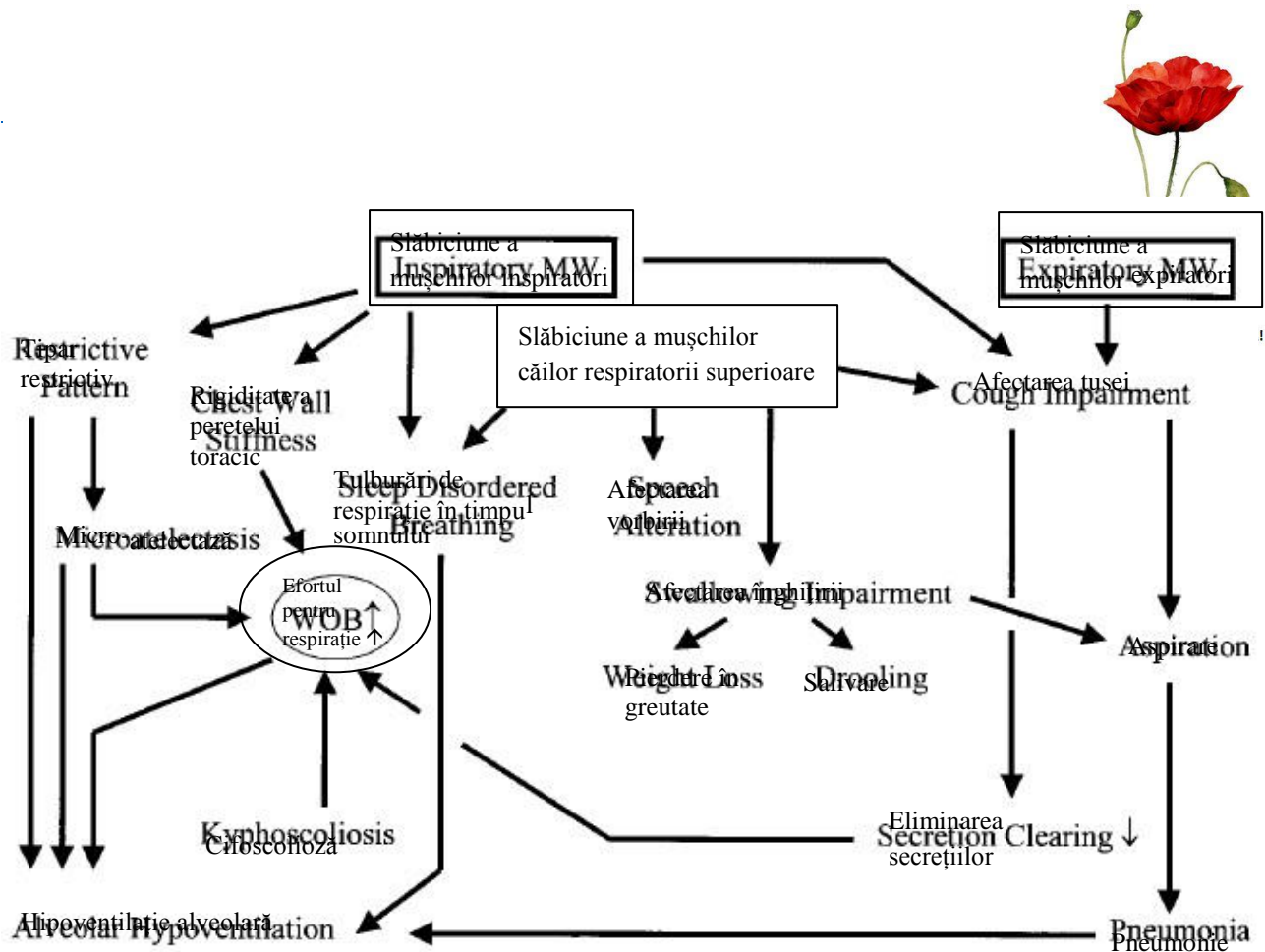


FIGURA 5. Reprezentare schematică a legăturilor patologice în afecțiunile neuromusculare. Slăbiciunea mușchilor inspiratori, slăbiciunea căilor respiratorii superioare, slăbiciunea mușchilor expiratori, efortul de respirație.

Nivelele de saturație a oxigenului peste noapte care exemplifică hipoventilația și apneea obstructivă sunt prezentate în Figura 4.

*Alte cauze ale tulburărilor respiratorii în timpul somnului.* În cazul anumitor tulburări, cum ar fi distrofia miotonică, somnolența în timpul zilei, hipercapnia, desaturațiile nocturne și hipoventilația diurnă sunt toate frecvente și nu pot fi explicate prin tulburările de respirație în timpul somnului sau tulburările de tip al somnului.<sup>43,186</sup> Acești pacienți pot avea o respirație neregulată în timpul stării de veghe și un somn ușor care nu persistă în timpul somnului cu undă lentă, sugerând faptul că poate exista o anomalie a trunchiului cerebral care afectează controlul respirației.<sup>186</sup>

Pe lângă anomaliile de respirație care perturbă somnul, și alți factori pot fi responsabili pentru calitatea slabă a somnului și somnolența în timpul zilei, observată adesea la pacienții cu afecțiuni neuromusculare. Incapacitatea de a-și schimba poziția poate provoca dureri și disconfort, provocând perturbări frecvente în timpul somnului.<sup>141</sup> De asemenea, dificultatea de eliminare a secrețiilor, anxietatea și depresia sunt alți factori care pot afecta calitatea somnului.<sup>71</sup>

*Anomaliile ortopedice în afecțiunile neuromusculare.* Tulburările neuromusculare progresive, în special distrofia musculară juvenilă și atrofia musculară spinală, predispun la dezvoltarea deformării vertebrale grave și devastatoare.<sup>38,79</sup> Inițial, slăbiciunea extensorilor spinali pune structurile ligamentoase care susțin elementele posterioare ale coloanei vertebrale sub o tensiune constantă. În timpul creșterii rapide a trunchiului, presiunea negativă a gravitației determină înclinarea posterioară a bazinului și scade capacitatea coloanei de a rezista sarcinilor verticale.<sup>5</sup> Cifoscolioza progresivă deschide fațetele articulare posterioare, facilitând îndoirea laterală și rotirea coloanei vertebrale. Inegalitățile dintre forțele laterale care acționează asupra coloanei vertebrale cifotice produc apoi colaps lateral. În stadiile finale, se produce o rotație axială



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMAI

severă a coloanei vertebrale și, uneori, a pelvisului, creând deformări și probleme mai severe și mai complexe decât în cazul pacienților care suferă doar de scolioză idiopatică.<sup>38</sup> Deformările spinale la pacienții cu afecțiuni neuromusculare pot fi dificil de controlat prin fixare și pot progresa chiar și după maturizarea scheletului.

<sup>24</sup> Oblicitatea pelviană predispune la dislocări ale șoldului, echilibru sau capacitatea de a sta în șezut limitate, dureri de spate și, atunci când cifoscolioza este în stare avansată, restricție severă a funcției pulmonare.<sup>178</sup>

O reprezentare schematică a consecințelor patologice ale slăbiciunii neuromusculare progresive care afectează cele trei grupuri majore de mușchi respiratori și peretele toracic este prezentată în Figura 5.

## DETECTAREA INSUFICIENȚEI RESPIRATORII

Dezvoltarea insuficienței respiratorii la pacienții cu afecțiuni neuromusculare este adesea insidioasă, în special atunci când apare incapacitatea de deplasare în tandem cu slăbiciunea mușchilor respiratori. Astfel, clinicienii trebuie să aibă cunoștințe despre indicatorii subtili și un grad de suspiciune ridicat.<sup>144</sup> Simptomele nespecifice cum ar fi oboseala, letargia sau dificultatea de concentrare pot fi primii indicatori ai insuficienței respiratorii.<sup>144</sup> Este posibil să nu apară dispneea, în special în cazul pacienților tetraplegici, deși ortopneea este tipică pentru paralizia izolată a diafragmei, așa cum este lipsa de aer la imersia în apă.<sup>58</sup> Implicarea musculaturii căilor respiratorii superioare poate produce simptome suplimentare, cum ar fi dificultățile de vorbire sau de înghițire și aspirație asociate cu disfonia.<sup>168</sup> Deoarece slăbiciunea musculară contribuie la respirația disfuncțională în timpul somnului, simptomele precum somnul de calitate slabă, somnolența în timpul zilei și cefaleea de dimineață sunt frecvente și, adesea, reflectă retenția CO<sub>2</sub>.

<sup>30,91,190</sup>

Pe măsură ce boala progresează, tahipneea în stare de repaus poate fi o manifestare timpurie asociată cu o scădere a volumului plămânilor.<sup>62</sup> Cu toate acestea, problema mușchilor respiratori adesea nu este vizibilă din punct de vedere clinic până când insuficiența respiratorie nu este în stare avansată, din cauza lipsei de semne clinice specifice slăbiciunii mușchilor respiratori. Unii pacienți prezintă o slăbiciune disproporționată a diafragmei sau a mușchilor intercostali care pot duce la respirație paradoxală. Cu toate acestea, atunci când ambele grupuri majore de mușchi inspiratorii sunt afectate în mod egal, mișcările de respirație vor fi sincrone.<sup>85</sup> Implicarea compensatorie a altor mușchi poate fi un semn util și este detectată prin inspectarea și palparea mușchilor asociați și a mușchilor abdominali.<sup>85</sup> O listă mai completă a simptomelor prezentatoare și a semnelor insuficienței respiratorii în afecțiunile neuromusculare este inclusă în Tabelul 1.

## EVALUAREA PACIENȚILOR CU AFECȚIUNI NEUROMUSCULARE CU SUSPICIUNE DE INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE

Studiile privind funcția pulmonară, inclusiv spirometria și volumul pulmonar, sunt obținute în mod obișnuit în evaluarea pacienților cu afecțiuni neuromusculare și au avantajele de a fi noninvazive și ușor accesibile. Cu toate acestea, rezistența mușchilor respiratori trebuie să fie grav afectată (cu până la 50%) înainte de orice reducere semnificativă a capacității vitale sau a capacității pulmonare totale.<sup>45</sup> Astfel, capacitatea vitală și capacitatea pulmonară totală sunt măsurători insensibile ale slăbiciunii mușchilor respiratori și, din acest motiv, presiunile maxime de inspirație și expirație sunt adesea folosite pentru a evalua puterea mușchilor respiratori.<sup>61,114</sup>

Testele cel mai frecvent utilizate la scară largă pentru evaluarea forței globale a mușchilor inspiratori și expiratori sunt presiunile maxime statice măsurate la nivelul gurii (PI<sub>max</sub> și PE<sub>max</sub>).



**A.P.A.P.S.A.M.S.**  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
**IMPREUNA INVINGEM SMA!**

<sup>47,111</sup> Aceste teste au avantajul de a fi non-invazive, și au fost stabilite valori normale atât la adulți, cât și la copii. <sup>47,76,111</sup> O valoare negativă mare a  $PI_{max}$  (80 cm H<sub>2</sub>O) sau o valoare pozitivă a  $PE_{max}$  (90 cm H<sub>2</sub>O) obținute în cadrul unui test efectuat în mod corespunzător exclud slăbiciunea mușchilor inspiratori sau expiratori semnificativă din punct de vedere clinic. <sup>142</sup> Valorile  $PI_{max}$  și  $PE_{max}$  sunt influențate de vârstă, sex, postură, volumul pulmonar și tipul de piesă bucală. <sup>47,181</sup>

Acestea sunt măsurate, de preferință, în poziția șezut utilizând o piesă bucală standard cu flanșă. <sup>142</sup> În mod convențional, valoarea  $PI_{max}$  este măsurată din volumul rezidual, și valoarea  $PE_{max}$  este măsurată din capacitatea pulmonară totală, cu ajutorul unui clește pentru nas. Presiunea maximă înregistrată menținută timp de 1 secundă reprezintă  $PI_{max}$  sau  $PE_{max}$ . Valorile  $PI_{max}$  și  $PE_{max}$  sunt reduse la pacienții cu afecțiuni neuromusculare în stare avansată.

### **Tabelul 1.** Simptome și semne de insuficiență respiratorie în afecțiunile neuromusculare.

#### Simptome

##### Constituționale

Oboseală generalizată

Slăbiciune

##### Cardio-pulmonare

Dispnee

Edeme ale extremităților inferioare

Ortopnee

Retenție a secrețiilor Sistemul

##### nervos central

Dureri de cap la primele ore ale dimineții

Hiper-somnolență în timpul zilei

Tulburări de dispoziție

Tulburări psihiatrice

##### Somnul

Somnul agitat

Coșmaruri

Incontinență urinară

Stimuli frecvenți

#### Semne

##### Semne vitale

Tahipnee

Tahicardie Respiratorii

Utilizarea mușchilor pieptului și abdomenului

Tipar de respirație paradoxal

Excursie diminuată

##### Cardiace

Venele gâtului umflate

Edem

P2 mărit



## Cianoză



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

Factori precum efortul sub-maximal ori scurgerile de aer în jurul piesei bucale pot determina măsurători eronate, în special la persoanele cu slăbiciune a mușchilor oro-faciali. Din aceste motive, s-au propus manevre simplificate sau măsuri care nu necesită eforturi din partea pacientului ca mijloace alternative de măsurare a rezistenței mușchilor inspiratori. Testul de inspirație maximă este mai ușor de realizat decât manevra  $PI_{max}$  pentru majoritatea subiecților.<sup>121</sup> Astfel, puterea mușchilor inspiratori este adesea mai bine reflectată de presiunea maximă de inspirație (SNIP) decât de manevra  $PI_{max}$ . SNIP este măsurată printr-un dop care blochează o nară în timpul inspirației efectuate prin cealaltă nară<sup>121</sup>. Scurgerile nazale sunt eliminate prin utilizarea unor dopuri cerate atașate manual în jurul vârfului unui cateter din polietilenă. SNIP este măsurată din capacitatea reziduală funcțională și nu din volumul rezidual.<sup>105</sup> Valorile normale ale SNIP au fost stabilite într-un studiu amplu (bărbați - 70 cm H<sub>2</sub>O, femei - 60 cm H<sub>2</sub>O).<sup>185</sup> Deși testele SNIP par mai fiabile în evaluarea rezistenței respiratorii la pacienții cu afecțiuni neuromusculare decât eforturile maxime statice de inspirație,<sup>174</sup> aceste teste măsoară funcția musculară respiratorie globală și nu oferă informații specifice despre rezistența diafragmei.

Presiunea transdiafragmatică (Pdi), diferența de presiune dintre presiunea esofagiană și cea gastrică reflectă tensiunea dezvoltată de diafragmă și este considerată o măsură specifică a acțiunii inspiratorii diafragmatice.<sup>162</sup> Presiunile esofagiene și gastrice sunt măsurate prin baloane manometrice plasate în esofagul mediu și în timpul unei manevre  $PI_{max}$ .<sup>181</sup> Deși măsurătorile Pdi au avantajul de a evalua în mod specific funcția diafragmei, tehnica este invazivă și poate fi puțin tolerabilă sau chiar periculoasă la pacienții cu probleme de înghițire. Fiabilitatea măsurătorilor Pdi poate fi îmbunătățită prin stimularea directă a nervului frenic transcutanat, ori prin impulsuri electrice sau magnetice.<sup>163</sup> Un avantaj major al acestei tehnici este acela că nu necesită nici un efort din partea pacientului, aceasta fiind o caracteristică deosebit de atractivă pentru pacienții cu afecțiuni neuromusculare. Cu toate acestea, un dezavantaj este acela că magnitudinea Pdi în timpul spasmului depinde de impedanța abdomenului și a cutiei toracice.<sup>61</sup>

La pacienții cu insuficiență respiratorie acută care necesită intubație și ventilație mecanică, evaluarea funcției neuromusculare poate fi dificilă.<sup>98</sup> Semnele clare, cum ar fi mișcările abdominale paradoxale, sunt nespecifice și, chiar și în prezența neuropatiei frenice, acestea sunt adesea absente sau trecute cu vederea.<sup>160</sup> Studiile privind transmiterea nervilor motori ori senzoriali, în combinație cu electromiografia cu ace, pot furniza informații utile privind diagnosticarea prezenței și localizării a proceselor neuropatice, în special în faza acută, pentru a evalua funcția nervului frenic<sup>160</sup>, de exemplu, în sindromul Guillain-Barré și miastenia gravis și, de asemenea, în sepsis și leziuni traumatice ale nervilor frenici.<sup>199</sup> La pacienții cu scleroză laterală amiotrofică, care prezintă insuficiență respiratorie, aceste tehnici pot avea nu numai rol de diagnosticare, ci și valoare prognostică, prin diferențierea între denaturarea acută și cronică.<sup>41,136</sup>

**Frecvența monitorizării funcției pulmonare.** Frecvența monitorizării depinde de rapiditatea progresiei sindromului neuromuscular și poate varia de la o dată la 1-2 luni până la o dată pe an.<sup>91</sup> Odată ce capacitatea vitală scade sub 40-50% prognozată, sau presiunea maximă de inspirație (sau SNIP) sub 30% prognozată, trebuie să se verifice gazele sanguine din artere în timpul zilei.<sup>91</sup> Spre deosebire de pacienții cu afecțiuni generalizate ale mușchilor respiratori, cei cu paralizie izolată completă a diafragmei și plămâni normali pot dezvolta insuficiență ventilatoare înainte de a manifesta restricții severe asupra în cadrul testelor funcției pulmonare, cel puțin în poziția șezut.<sup>144</sup> În astfel de cazuri, o reducere semnificativă a capacității vitale în poziția șezut este utilă în detectarea slăbiciunii diafragmatice severe sau predominante.<sup>75</sup> În cazul incertitudinii, măsurarea presiunii transdiafragmatice este cea mai fiabilă modalitate de a evalua natura și gravitatea



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREGUNA INVINGEM SMAI

problemei.<sup>109</sup> Posibilele condiții agravante care pot contribui la hipercapnie, cum ar fi apneea obstructivă în somn, hipotiroidismul, insuficiența cardiacă congestivă sau tulburările electrolitice ( $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $PO_4^{3-}$ ), trebuie luate în considerare de asemenea.<sup>175</sup> Din cauza asocierii comune între afecțiunile neuromusculare și tulburările de respirație în somn, studiile somnului sunt adesea utile pentru evaluare. Indicațiile pentru polisomnografie sunt prezentate în Tabelul 2.

## OPȚIUNI DE TRATAMENT

**Curele de slăbire.** Controlul greutateii este adesea necesar la pacienții cu sindrom miopatic sau post-poliomielită.<sup>168</sup> Pacienții obezi nu numai că pun o greutate suplimentară pe mușchii scheletici deja slăbiți, dar suferă și de efectele dăunătoare ale obezității asupra funcției respiratorii.<sup>168</sup> Mulți pacienți cu afecțiuni neuromusculare devin supraponderali ca urmare a inactivității, reducerii consumului de energie în mușchii afectați și dintr-o dorință greșită de a îmbunătăți volumul muscular prin supraalimentare.<sup>168</sup> În schimb, unii pacienți pierd în greutate excesiv din cauza dificultăților de înghițire sau dorinței de a facilita transferul pentru îngrijitorii lor. Aceasta nu este o strategie mai bună decât a fi supraponderali, din cauza efectului advers al subnutriției asupra funcției musculare. Pacienții sunt de obicei sfătuiți să mențină o dietă bogată în proteine, cu un conținut scăzut de calorii, care urmărește obținerea greutateii ideale, care va fi mai mică decât cea a persoanelor cu o înălțime similară care au o masă musculară normală.<sup>67</sup> Pacienții cu deficiență de înghițire, cum sunt cei cu scleroză laterală amiotrofică, pot dezvolta o depleție nutrițională severă. Sunt recomandate tuburi gastrice (de obicei, introduse percutanat) pentru astfel de pacienți atunci când pierderea în greutate devine semnificativă, dar în mod ideal, înainte ca tulburările respiratorii să devină severe.<sup>37</sup> Constipația este de asemenea o problemă comună la pacienții aflați în scaune rulante, mai ales dacă este compromisă capacitatea lor de a efectua o manevră Valsalva din cauza slăbiciunii mușchilor expiratori. Acest lucru poate provoca o suferință considerabilă și, dacă este severă, poate compromite rezerva de ventilație prin imobilizarea diafragmei.<sup>168</sup> Astfel, se recomandă o schemă de rutină pentru favorizarea activității intestinelor, care constă într-o dietă bogată în fibre, însoțită de emoliente împotriva constipației și laxative, dacă este necesar.

**Gestionarea secrețiilor orale.** Salivarea problematică și persistentă este o problemă obișnuită atunci când funcția bulbară este afectată. Programele menite să îmbunătățească abilitățile motorii orale ar trebui să fie utilizate inițial, însă metoda chirurgicală s-a dovedit a fi necesară la mai mult de jumătate dintre copiii cu această problemă.<sup>55</sup> Aptitudinile motorii orale pot fi consolidate prin programele de terapie administrate de terapeuți ocupaționali sau logopezi.<sup>135</sup> Obiectivele includ poziția îmbunătățită a limbii, închiderea buzelor și poziția maxilarului.<sup>55</sup> Diversele anticolinergice, cum ar fi scopolamina transdermică furnizată printr-un plasture care este înlocuit la fiecare 3 zile, sau prin preparate orale, cum ar fi mesilatul de benzotropină, au avut oarecare beneficii în scăderea slăbiciunii<sup>55,135</sup>; rolul terapiei cu toxină botulinică este neclar. Intervenția chirurgicală este recomandată în cazul copiilor cu sângerări persistente moderate până la severe care nu răspund la cel puțin 6 luni de tratament conservator sau în cazul oricărui copil cu salivare moderată și afecțiuni cognitive cel puțin moderate, care nu ar putea participa la un program de tratament tradițional.<sup>55</sup> Procedurile chirurgicale sunt destinate reducerii producției salivare prin: (1) împărțirea fibrelor secretomotorie parasimpatice (neurectomie transtimpanică); (2) excizia țesuturilor producătoare de salivă (excizia glandelor sub-mandibulare); sau (3) blocarea fluxului de salivă în cavitatea bucală (ligaturarea ductului parotid). Alte proceduri, cum ar fi relocarea conductelor submandibulare sau fistulizarea canalului parotid, facilitează înghițirea salivei prin mutarea punctului de intrare al glandei salivare în faringe. Aceste proceduri chirurgicale sunt sensibile doar pentru tulburările neuromusculare cu evoluție lentă, în care se poate anticipa un



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREGNA INVINGEM SMAI

beneficiu prelungit și sunt rareori utilizate în cazul afecțiunilor cu evoluție mai rapidă, cum ar fi scleroza laterală amiotrofică.

**Fizioterapie. Fizioterapie generală.** Fizioterapia generală este de mare valoare pentru copiii cu afecțiuni neuromusculare pentru menținerea posturii și prevenirea contracturilor, precum și pentru ridicarea moralului.<sup>1</sup> Un program de exerciții de respirație profundă, tuse asistată și manevre de expirație forțată poate îmbunătăți simptomele și poate păstra temporar capacitatea vitală la copiii cu distrofie musculară, însă documentarea acestui din urmă beneficiu este în așteptarea unei evaluări sistematice.<sup>1</sup>

**Antrenarea mușchilor inspiratori.** Una dintre principalele probleme în tratamentul pacienților cu afecțiuni neuromusculare este reprezentată de deteriorarea progresivă care apare în funcția mușchilor inspiratori.<sup>188</sup> Deoarece complianța peretelui toracic și pulmonară sunt reduse în afecțiunile neuromusculare, sarcina mecanică a mușchilor respiratori slăbiți este crescută.<sup>168</sup> Dezechilibru dintre sarcină și capacitatea mușchilor respiratori poate duce la oboseală și insuficiență respiratorie.<sup>133</sup> De aceea, tratamentul mușchilor respiratori bolnavi pentru a le îmbunătăți rezistența reprezintă o mare provocare.<sup>188</sup> S-a raportat că terapia farmacologică cu teofilină întărește mușchii respiratori și îi face mai puțin sensibili la oboseală,<sup>156</sup> dar acest lucru este un efect minor. Repausul periodic al mușchilor respiratori, folosind ventilația non-invazivă, a fost recomandat pentru a preveni scăderea funcției mușchilor respiratori,<sup>27,64</sup> deși acest efect nu a fost niciodată demonstrat în studiile controlate.

Studiile anterioare sugerează că rezistența mușchilor respiratori poate fi îmbunătățită prin programe specifice de antrenare.<sup>86,102,188,195</sup> Folosind un protocol dublu-orb, Topin et al. a arătat că antrenamentul muscular inspirator cu intensitate scăzută la domiciliu poate îmbunătăți rezistența mușchilor respiratori la copiii cu distrofie musculară Duchenne și că eficacitatea antrenării pare să depindă de durata antrenamentului.<sup>184</sup> La adulți nu au fost raportate studii similare controlate și au apărut preocupări că tentativele excesive de antrenare a mușchilor inspiratori la pacienții cu insuficiență severă ar putea accelera de fapt oboseala prin suprasolicitarea mușchilor respiratori deja slăbiți.

Cu toate acestea, atâta timp cât aceste tehnici sunt utilizate la pacienții mai puțin afectați, o

forță și o rezistență sporită pot fi obținute printr-o varietate de metode, incluzând eforturi respiratorii repetitive cu glota închisă, hiperpnee voluntară, hiperventilație voluntară sau o combinație a acestor tehnici.<sup>117,188</sup> Deși discrepanțele dintre studii sunt numeroase, probabil legate de diferențele dintre populațiile de pacienți studiate și de stimulul de antrenament utilizat, numeroase studii au sugerat că antrenamentul cu o sarcină inspiratorie limită (70-80% din presiunea maximală de inspirație pe gură) oferă un stimulent care mărește atât capacitatea de presiune cât și cea a fluxului muscular al respirației și, prin urmare, poate oferi o abordare practică a antrenării mușchilor inspiratori atât la copii, cât și la adulții cu afecțiuni neuromusculare.<sup>102,117,135,184</sup>

**Tratamentul chirurgical al scoliozei.** Tratamentul deformării spinale ca urmare a afecțiunilor neuromusculare reprezintă o mare provocare chirurgicală.<sup>38</sup> Tehnicile au variat considerabil și includ tije de distragere Harrington, cârligele, instrumentele Luque și firele sublaminare.<sup>122</sup> Utilizarea firelor intraspinoase, mai degrabă decât sub-laminare, a dus la reducerea timpului petrecut în sala de operații, precum și pierderile de sânge.<sup>122</sup> Rata complicațiilor chirurgicale/ anestezice ale intervențiilor chirurgicale pentru corecția deformării este de 16% la pacienții cu afecțiuni neuromusculare.<sup>135</sup> O capacitate vitală forțată de 35% prognozată a fost asociată cu un risc de complicații care se apropie de 50%.<sup>122</sup>

Corectarea sau prevenția cifoscoliozei ar putea părea intuitive pentru păstrarea funcției pulmonare și reducerea morbidității.<sup>135</sup> Cu toate acestea, observațiile privind efectele asupra capacității vitale sunt contradictorii.<sup>168</sup> În plus, chiar dacă studiile arată o îmbunătățire



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA ÎNVINGEM SMA!

semnificativă din punct de vedere statistic a capacității vitale măsurate după intervenția chirurgicală la coloana vertebrală<sup>104</sup>, rata generală de scădere în parcursul clinic al pacientului nu este neapărat redusă.<sup>168</sup> În timp ce dezbaterile continuă cu privire la faptul că intervenția chirurgicală pentru corecția sau cel puțin stoparea evoluției scoliozelor îmbunătățește rezultatele pe termen lung, confortul fizic sporit, conservarea capacității de a sta în șezut și beneficiile de ordin estetic sunt alte considerente adecvate care ar trebui să fie puse în balanță cu riscurile asociate intervențiilor chirurgicale.<sup>122</sup> Pe lângă întrebarea dacă trebuie efectuată o intervenție chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale, chestiunea referitoare la momentul intervenției chirurgicale este, de asemenea, discutabilă. Dacă se efectuează, intervenția chirurgicală se efectuează de obicei după evoluția semnificativă a scoliozei, dar înainte ca restricția pulmonară să devină severă (adică înainte de scăderea capacității vitale - 50% prognozată).

**Terapia cu oxigen și alte terapii medicale.** Având în vedere faptul că ventilația alveolară reprezintă principala cauză a insuficienței respiratorii în afecțiunile neuromusculare, utilizarea exclusivă a terapiei cu oxigen pentru tratarea tulburărilor de ventilație acute sau cronice este de obicei neadecvată și poate fi periculoasă.<sup>78.161</sup> Adăugarea terapiei cu oxigen la asistența respiratorie este uneori necesară în timpul episoadelor de pneumonie acută, însă, pentru că oxigenarea ar trebui să fie normală în bolile neuromusculare necomplicate, probabilitatea ca aceasta să fie necesară pe termen lung este mică. Se recomandă monitorizarea atentă a PaCO<sub>2</sub> în cazul utilizării terapiei cu oxigen.<sup>161</sup> Stimulentele respiratorii centrale pot fi uneori utile în bolile neuromusculare asociate hipoventilației centrale. Spre exemplu, agentul derivat de progesteron, megestrol, poate inversa temporar hipercarbia la pacienți cu distrofie miotonică și limitare moderată (N. Hill, observație nepublicată).

**Ventilația mecanică. Argumentarea ventilației mecanice în bolile neuromusculare.** În majoritatea bolilor neuromusculare, impulsul respirator este intrinsec normal, însă poate fi slăbit ulterior, confruntându-se cu anomalii mecanice care generează limitări și în cele din urmă hipoventilație.<sup>161</sup> Un dezechilibru generat de efortul sporit asociat respirației și de capacitatea redusă a mușchilor respiratori conduce la hipercapnie, inițial în timpul somnului REM, însă în cele din urmă în toate etapele somnului și, în final, în starea de trezie.<sup>140</sup> Apariția hipoventilației alveolare pe timpul zilei anunță o progresie către deces, dacă nu se intervine cu măsuri terapeutice.<sup>149</sup> Având în vedere faptul că defectul fiziologic central constă în slăbiciunea mușchilor respiratori, principala intervenție terapeutică este reprezentată de asistența mecanică pentru sprijinirea funcției musculare.

**Tendențe în utilizarea ventilației mecanice.** În prima jumătate a secolului XX, poliomielita era responsabilă de majoritatea cazurilor de disfuncții respiratorii generate de boli neuromusculare.<sup>193</sup> Acești pacienți au fost tratați cu o varietate de așa-numite ventilatoare „corporale”, începând cu „plămâni de fier” sau ventilatoarele tanc și ulterior au fost învățați, dacă acest lucru era posibil, cu dispozitive mai ușor de utilizat, precum balansoarele sau ventilatoarele tip jachetă, sau se întrerupea complet ventilația mecanică.<sup>119</sup> O dată cu creșterea popularității ventilatoarelor cu presiune pozitivă din anii '60, pacienților cu boli neuromusculare li se realizau din ce în ce mai mult traheotomii în cazul în care doreau asistență respiratorie.<sup>119</sup>

Ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă (NPPV - Noninvasive positive-pressure ventilation), administrată nocturn și, la nevoie, pe timpul zilei, s-a utilizat cu succes pentru tratarea pacienților cu boli musculare în câteva centre încă din anii '60.<sup>2</sup> Cu toate acestea, centrele respective utilizau în principal interfețe cu piesă bucală, care nu au fost acceptate și în alte părți.<sup>119</sup> Erau disponibile și



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREGNAREA INVINGEM SMAI

mășți de față, însă acestea, de asemenea, nu au reușit să fie acceptate la scară largă pentru administrarea pe termen lung a ventilației non-invazive, în principal din cauza slabei toleranțe manifestate de pacienți.<sup>119</sup> Schimbarea de semn care a generat proliferarea recentă a ventilației non-invazive a apărut la începutul anilor 1980, prin introducerea măștii nazale cu presiune pozitivă continuă (CPAP - continuous positive airway pressure) pentru tratamentul apneei obstructive în somn.<sup>177</sup> În 1984, Rideau și colegii săi au propus ca aceste măști să fie utilizate cu ventilatoare cu presiune pozitivă, pentru a obține repaosul mușchilor respiratori pe timp de noapte la pacienții cu DMD (distrofia musculară Duchenne), amânând astfel progresia bolii.<sup>147</sup>

La scurt timp după aceea, s-a raportat succesul ventilației nazale nocturne în ceea ce privește ameliorarea tulburărilor de schimb de gaze și a simptomelor pacienților cu insuficiențe respiratorii cronice generate de o serie de boli neuromusculare.<sup>69, 99</sup> De atunci, NPPV a devenit modalitatea preferată de ventilație pentru gestionarea pe termen lung a pacienților cu boli neuromusculare și insuficiențe respiratorii, datorită ușurinței mai mari de administrare, datorită caracterului său portabil, precum și datorită mortalității și costurilor reduse comparativ cu ventilația invazivă.<sup>119</sup> Cu toate acestea, nu toți pacienții cu boli neuromusculare sunt buni candidați pentru NPPV.<sup>119</sup> Este posibil ca selectarea pacienților să aibă în continuare o importanță critică pentru optimizarea șanselor de succes,<sup>161</sup> lucru discutat mai târziu în cadrul acestei lucrări.

**Ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă (NPPV).** NPPV, metoda non-invazivă utilizată cel mai frecvent în prezent, constă într-un ventilator care asigură fluxul de aer la plămâni printr-o mască sau o piesă bucală, aplicate pe nas, pe gură, sau pe ambele. Cel mai potrivit este să abordăm aspectele tehnice în cadrul a două categorii.

**Mășți sau interfețe.** Masca nazală este interfața folosită cel mai frecvent pentru administrarea CPAP sau NPPV pacienților cu insuficiență respiratorie cronică.<sup>119</sup>

Masca nazală standard este un dispozitiv triunghiular sau conic, din plastic transparent, care se potrivește peste nas și utilizează un manșon moale care se sprijină pe piele pentru a realiza o etanșare a aerului.<sup>119</sup> Măștile nazale sunt disponibile de la mulți producători, având multiple dimensiuni și forme. Având în vedere faptul că iritarea pielii reprezintă o problemă frecventă, s-au introdus de curând măștile nazale cu garnituri de gel, care pot spori confortul. De asemenea, s-au dezvoltat „mini-mășți”, care reduc la minim volumul măștii, precum și senzația de claustrofobie.<sup>119</sup> Cu excepția situațiilor de urgență (când timpul nu este suficient), măștile pot fi modelate personalizat. Aceste măști pot fi realizate la comandă după amprente sau mulaje faciale, o tehnică pentru care este nevoie de timp și de competențe tehnice.<sup>149</sup> Măștile realizate la comandă se folosesc rareori în prezent, din cauza numeroaselor tipuri și dimensiuni de măști disponibile în comerț. Pe lângă reacțiile alergice ale pielii, ventilația nazală este restricționată de scăpările de aer prin gură, o problemă care poate fi ameliorată prin utilizarea curelelor aplicate pe bărbie.

Măștile oro-nazale sau pentru întreaga față acoperă atât nasul, cât și gura. Utilizate în principal pentru insuficiența respiratorie acută, sunt acum disponibile măști oro-nazale mai noi care sunt potrivite pentru utilizare pe termen lung. Anumiți pacienți se confruntă cu dificultăți în ceea ce privește tolerarea măștilor care acoperă atât nasul, cât și gura, iar asfixierea poate să reprezinte o problemă în cazul pacienților cu boli neuromusculare care nu pot mișca masca în cazul unei defecțiuni a ventilatorului sau al unei pene de curent.<sup>119</sup> De asemenea, interferența cu vorbirea, cu mâncatul, precum și expectorația; reacțiile claustrofobe; și riscul teoretic de aspirație și de respirație în circuit închis sunt mai mari în cazul măștilor oro-nazale decât în cel al măștilor nazale. Măștile oro-nazale ar trebui să fie prevăzute cu supape care să nu permită respirația în circuit închis și cu curele care să faciliteze o îndepărtare rapidă în cazul insuficienței respiratorii sau al aspirației datorată vărsăturilor.<sup>119</sup> Cu toate acestea, utilizarea măștilor poate fi de preferat la pacienții care au



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

scăpări excesive de aer pe gură în timpul ventilației nazale,<sup>132</sup>, în special la cei cu disfuncție bulbară.

Piese bucale fixate cu garnituri pentru buze se folosesc din anii '60 pentru furnizarea de NPPV timp de până la 24 de ore pe zi pacienților cu insuficiență respiratorie.<sup>9</sup> Piesa bucală are avantajul că este simplă și necostisitoare. În anumite centre sunt disponibile și piese bucale realizate la comandă, care pot spori confortul și eficiența.<sup>2</sup> Pe timpul zilei, pacienții beneficiază de asistență respiratorie printr-o piesă bucală anexată la comenzile scaunului rulant sau fixate cu o clemă în formă de S.<sup>119</sup> Pe timpul somnului, anumiți pacienți utilizează piese bucale personalizate fără curele, iar alții folosesc garnituri pentru gură fixate cu curelușe. Deși scăpările de aer prin gură pot fi reduse la un nivel minim cu ajutorul garniturilor pentru buze, scăpările de aer prin nas pot ridica, totuși, probleme, și pot compromite eficiența ventilației prin piesa bucală.

Ventilatoarele. Sunt disponibile ventilatoare portabile controlate de presiune sau de volum, în vederea utilizării la domiciliu de către pacienții cu boli neuromusculare. Ventilatoarele controlate de volum se folosesc de obicei în modul cu control asistat, pentru a furniza un volum al fluxului relativ mare (10-15 ml/kg) pentru a compensa scăpările din jurul interfeței.<sup>149</sup>

Ventilatoarele portabile controlate de presiune realizează cicluri între două niveluri de presiune pozitivă a aerului, folosind declanșarea în funcție de flux sau de timp (ventilație cu nivel dublu).<sup>176</sup> De asemenea, multe dintre acestea oferă un mod de control asistat, care asigură presiuni inspiratorii și expiratorii în regim de siguranță (backup) cu cicluri realizate în funcție de timp, cu rapoarte inspiratorii/expiratorii reglabile, la o frecvență prestabilită. Aceste ventilatoare sunt cele mai potrivite pentru pacienții care necesită asistență respiratorie doar o parte din timp, de pildă doar pe timpul nopții, fiind necorespunzătoare pentru pacienții care necesită ventilație continuă, cu excepția cazului în care se asigură și alerte adecvate și sunt prevăzute cu baterii de rezervă.<sup>119</sup> Nu dispunem de date controlate care să ofere îndrumări în privința configurării ventilatorului cu presiune prestabilită, însă de multe ori se folosesc presiuni inspiratorii cuprinse între 12 și 22 cm H<sub>2</sub>O. Se folosesc uneori și presiuni mai mari la pacienții cu impedanță respiratorie ridicată, precum cei care suferă de scolioză sau de obezitate. Presiunea expiratorie, cuprinsă de obicei între 3 și 6 cm H<sub>2</sub>O se aplică, de asemenea, în timpul ventilației controlate de presiune, deoarece multe dintre aceste ventilatoare au un singur circuit de ventilație prin tub și este necesar un anumit flux de expirație final pentru a evacua CO<sub>2</sub> și pentru a evita respirația în circuit închis. Pot să fie necesare presiuni expiratorii mai mari la pacienții cu apnee în somn obstructivă la bază. Cu toate acestea, este important să nu uităm că dacă se mărește presiunea expiratorie, presiunea inspiratorie trebuie crescută în mod egal pentru a menține același nivel de rezistență respiratorie (sau de asistență la presiune).

**Tabelul 3.** Indicații pentru ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă în boala neuromusculară cronică (adaptare după o conferință de consens<sup>52</sup>).

1. Simptome (precum oboseala, dispneea, durerile de cap care apar dimineața) și una dintre următoarele:
2. Criterii fiziologice (unul dintre următoarele): (a) PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg (6 kPa)  
(b) Oximetrie nocturnă ce demonstrează o saturație a oxigenului < 88% timp de > 5 minute consecutiv  
(c) În cazul bolilor neuromusculare progresive, presiuni maxime inspiratorii < 60 cm H<sub>2</sub>O sau CVF < 50% din valoarea prezisă



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMAI

CVF - capacitatea vitală forțată.

Ventilatoarele controlate de presiune se folosesc de cele mai multe ori pentru asistența respiratorie pe termen lung a pacienților cu boli neuromusculare pentru că sunt ieftine, bine tolerate și foarte ușor portabile. Cu toate acestea, ventilatoarele controlate de volum pot fi preferate la pacienții cu boli în stadiu avansat, din cauza capacității mai mare de monitorizare a acestora, a bateriilor de rezervă, precum și pentru capacitatea de a „păstra” respirații care să sprijine tusea.

Selectarea pacienților pentru ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă (NPPV). Primul episod al suficienței sau al insuficienței respiratorii ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mm Hg,  $\text{pH} \leq 7.35$ ) la pacienții cu boli neuromusculare poate fi accelerat de o infecție pulmonară acută. Pentru bolile acute, NPPV se poate utiliza pentru a reduce nevoia de intubare sau pentru a facilita renunțarea la asistența respiratorie.<sup>165</sup> Cu toate acestea, pacienții respectivi se confruntă de obicei cu probleme la eliminarea secrețiilor, așadar este posibil să fie necesară intubare inițială pentru controlul secrețiilor, urmată de extubare pentru ventilație non-invazivă.

Consensul actual recomandă utilizarea NPPV la pacienții simptomatici caracterizați de una dintre următoarele: (1)  $\text{PaCO}_2 > 45$  mm Hg (6 kPa) pe timpul zilei; (2)  $\text{SaO}_2 \leq 88\%$  pe timpul nopții timp de  $> 5$  minute consecutiv; or (3) disfuncție pulmonară gravă ( $\text{CVF} < 50\%$  presiunea inspiratorie prezisă sau maximă  $< 60$  cm H<sub>2</sub>O)<sup>52</sup> (Tabelul 3).

Cu toate acestea, cel de-al treilea aspect nu constituie o orientare bazată pe dovezi<sup>91</sup> și, potrivit experienței autorilor, pacienții cu distrofie musculară cu progresie foarte lentă, precum distrofia musculară la nivelul membrelor și al brâului, pot să nu devină simptomatici sau să hipoventileze decât când CVF scade mult sub 50%. În plus, potrivit experienței autorilor, cu excepția cazului în care pacienții sunt motivați de dorința de reducere a simptomelor, probabilitatea de a respecta un regim respirator non-invaziv este foarte mică. Însă aceste criterii de funcționare pulmonară pot să fie corespunzătoare pentru pacienții cu boli neuromusculare cu progresie rapidă, precum boala neuronului motor, oferind timp pentru adaptarea la NPPV înainte ca afecțiunea să devină gravă.<sup>91</sup>

Pacienții trebuie să fie chestionați în ceea ce privește simptomele de hipoventilație nocturnă (somniază pe timpul zilei, dureri de cap dimineața, putere de concentrare redusă, oboseală).<sup>25, 149</sup> Anumiți pacienți dezvoltă sindromul de apnee obstructivă în somn/hipopnee înainte de apariția hipoventilației nocturne evidente.<sup>25</sup> În această subcategorie, doar CPAP poate fi eficientă inițial, însă de obicei este necesară o trecere ulterioară la NPPV, iar necesitatea acestui lucru trebuie evaluată în baza unor studii de monitorizare periodice.<sup>161</sup>

Contraindicații pentru ventilația non-invazivă cu presiune pozitivă (NPPV). Având în vedere faptul că NPPV lasă protejarea căilor aeriene pe seama pacienților, cei cu secreții excesive sau cu disfuncție la înghițire au un răspuns slab. În acest caz, trebuie să se realizeze un raționament clinic atunci când se decide dacă secrețiile sunt în exces sau dacă tusea este prea gravă pentru a fi gestionată cu NPPV.<sup>91</sup>

Gestionarea la domiciliu a ventilației non-invazive este în general mult mai simplă decât cea a ventilației mecanice invazive, în special dacă nevoia de asistență respiratorie apare doar într-o parte din timp. Cu toate acestea, pacienții trebuie să aibă totuși resurse financiare adecvate și să beneficieze de sprijinul îngrijitorilor pentru a avea succes. Aceste lipsuri, precum și alte contraindicații pentru NPPV sunt enumerate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Contraindicații pentru ventilația non-invazivă în cazul bolii neuromusculare.

*Contraindicații absolute*



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

Obstrucția căilor aeriene superioare  
Retenție necontrolabilă a secrețiilor  
Lipsa capacității de colaborare  
Incapacitatea de a obține fluxul adecvat maxim pentru tuse, chiar și cu sprijin  
Incapacitatea de a aplica interfața sau un alt dispozitiv non-invaziv  
*Contraindicații relative*  
Dificultăți de înghițire  
Resurse financiare neadecvate  
Sprijin inadecvat al familiei/îngrijitorului  
Nevoia permanentă de asistență respiratorie

*Inițierea ventilației non-invazive cu presiune pozitivă (NPPV).* Obiectivele utilizării NPPV constau în alinarea simptomelor, îmbunătățirea ventilației alveolare, îmbunătățirea calității somnului, îmbunătățirea calității vieții și scăderea riscului de complicații pulmonare și, astfel, în scăderea numărului de spitalizări, amânarea necesității realizării unei traheotomii și prelungirea duratei de viață<sup>91, 155</sup>.

Locațiile posibile pentru NPPV includ spitalele care oferă îngrijire pe termen scurt sau lung, laboratorul de somn, cabinetul medical pentru pacienții neinternati, sau domiciliul pacientului.

Alegerea locației depinde de experiența clinicienilor și de resursele disponibile. Sesiunile inițiale de NPPV trebuie supravegheate de personal cu experiență, în orele de trezie, când pacientul este atent. Obiectivul inițial constă în familiarizarea pacientului cu tehnica, motivarea pacientului și stabilirea configurațiilor inițiale ale ventilatorului. Confortul pacientului și familiarizarea cu NPPV sunt esențiale pentru adaptarea cu succes.

Începând cu volume sau presiuni scăzute (10ml/kg sau respectiv 8-10 cm H<sub>2</sub>O), volumul fluxului sau presiunea inspiratorie este apoi crescută treptat până când se ating obiectivele în materie de schimb de gaze sau limita de confort a pacientului<sup>91</sup>. În cele din urmă, se atinge o presiune inspiratorie de 12-22 cm H<sub>2</sub>O, configurațiile finale fiind stabilite prin tratarea simptomelor și îmbunătățirea schimburilor de gaze. Pentru copiii mici, introducerea NPPV pe timpul somnului poate prezenta avantaje.<sup>149</sup>

De asemenea, numărul de ore de utilizare trebuie crescut treptat. După câteva zile de „sesiuni de exercițiu” pe timpul zilei, pacientul este încurajat să înceapă utilizarea nocturnă pe perioadele tolerate. Timpul necesar pentru ca pacienții să ajungă să doarmă o noapte întregă cu ajutorul dispozitivului variază mult de la o persoană la alta, de la câteva zile la câteva luni.<sup>88</sup> Evaluarea clinică, oximetria nocturnă și testarea gazelor din sângele arterial pe timpul zilei se folosesc pentru a estima eficacitatea NPPV<sup>107</sup>. Polisomnografia este necesară la anumiți pacienți la care se bănuiește apneea obstructivă sau în cazul în care există probleme de adaptare (Tabelul 2).

Anumitor pacienți li se pare imposibil să doarmă cu ajutorul NPPV și, pentru aceștia, trebuie încurajată utilizarea pe timpul zilei, deoarece aceasta poate fi la fel de eficientă ca ventilația nocturnă în ceea ce privește îmbunătățirea schimbului de gaze.<sup>158</sup> Dacă pacientul nu se poate adapta deloc, se pot încerca ventilatoare non-invazive alternative, precum dispozitivele cu presiune negativă sau ventilatoarele cu dislocare abdominală. Dacă acestea nu pot fi luate în considerare sau nu reușesc și dacă pacientul dorește prelungirea vieții, trebuie propusă ventilația mecanică invazivă cu traheostomie.

*Monitorizare continuă* Pacienții necesită monitorizare continuă în perioada inițială de adaptare. Furnizorii de servicii de îngrijire la domiciliu trebuie să viziteze pacienții la domiciliu pentru a consolida utilizarea corespunzătoare a echipamentului și pentru a efectua ajustări





A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofia  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

suplimentare în vederea optimizării caracterului adecvat și a confortului, în mod ideal săptămânal în primele câteva săptămâni. Monitorizarea de rutină de către medic se realizează de obicei după primele câteva săptămâni, iar apoi o dată la 1-6 luni, în funcție de rezultat și de ușurința de adaptare. La fiecare vizită, pacienții trebuie întrebați de simptome și probleme. Trebuie să se măsoare nivelul de gaze din sângele arterial pe timpul zilei în timpul respirației spontane, iar în cazul în care controlul simptomatic se situează sub nivelul optim sau dacă nivelul gazelor arteriale demonstrează o retenție sporită de CO<sub>2</sub>, trebuie să se realizeze oximetria și polisomnografia nocturnă, în mod ideal în aerul din cameră. Dacă pacienții nu doresc să facă obiectul studiilor privind gazele din sângele arterial (în special copiii), se poate obține un eșantion de sânge dintr-un lob al urechii. Efecte adverse ocazionale apar la utilizarea NPPV, inclusiv iritații ale pielii și ale ochilor, uscarea membranelor mucoase, scăpări de aer, aerofagie și poate colici, dacă distensia abdominală este severă.<sup>112</sup> Scăpările de aer de la gură și din jurul măștii pot limita eficiența NPPV. Problema poate fi ameliorată prin reșezarea măștii, utilizarea curelelor la bărbie, sau trecerea la o interfață alternativă.

*Rezultatul.* S-au raportat îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește tensiunile gazelor din sângele arterial pe timpul zilei și pe timpul nopții, mortalitatea și calitatea vieții, în cazul pacienților cu sindrom postpoliomieltic și al altor afecțiuni neuromusculare cu progresie lentă, cu ajutorul NPPV<sup>113, 164</sup>. Rata de supraviețuire de 5 ani în rândul acestor pacienți care utilizează NPPV este de aproape 100%.<sup>161</sup> Majoritatea pacienților cu DMD care au beneficiat de asistență respiratorie consideră calitatea vieții lor satisfăcătoare.<sup>111</sup> S-a raportat o durată de prelungire a vieții de 1 an la 85% dintre aceștia și durată de prelungire a vieții de 5 ani la 73% dintre pacienții cu DMD care utilizează NPPV ca unic mijloc de asistență respiratorie.<sup>165</sup> Cu toate acestea, alte centre au raportat durate de viață mai scăzute,<sup>113</sup>, reflectând poate o boală într-un stadiu mai avansat la inițierea eforturilor mai puțin agresive de a oferi asistență la eliminarea secrețiilor.

Deși nu s-a realizat niciun studiu controlat, NPPC pare oferi o calitate mai bună a vieții și o durată de viață mai lungă la pacienții cu scleroză laterală amiotrofică<sup>115, 145</sup>, chiar și la cei cu implicare bulbară. Nu este însă surprinzător faptul că durata de viață a celor din ultima categorie este mai mică decât a celor cu funcția bulbară intactă.

#### **Alte tehnici de asistență respiratorie non-invazivă în boala neuromusculară.**

*Ventilația cu presiune negativă.* Anumite tipuri de ventilatoare cu presiune negativă pot asista sau sprijini ventilația,<sup>119</sup>, inclusiv plămâni de fier, ventilatoarele tip cirasă („carapace de broască țestoasă”) și ventilatoarele tip jachetă. Aceste dispozitive creează o presiune subatmosferică intermitentă în jurul toracelui și al abdomenului și ajută la extinderea cavității toracice.<sup>155</sup> „Plămâni de fier” constituie cel mai comod dintre aceste ventilatoare, însă reprezintă o soluție greoaie și voluminoasă. Cu excepția ventilatorului de tip cirasă, poate să fie necesară o perioadă semnificativă de timp pentru aplicarea acestor ventilatoare, inclusiv timpul de reglare necesar pentru a reduce la minim scăpările de aer din jurul garniturii cervicale a plămânului de fier sau a garniturilor ventilatoarelor pulmonare toracice.<sup>155</sup> Ventilatoarele cu presiune negativă pot, de asemenea, să exacerbeze sau chiar să inducă apnee obstructivă și desaturații ale oxigenului pe timpul somnului, necesitând oximetrie nocturnă periodică sau polisomnografie pentru a monitoriza în mod corespunzător pacienții care utilizează aceste dispozitive.<sup>14, 90</sup>

O dată cu scăderea stării pulmonare sau a stabilității căilor aeriene, aceste ventilatoare devin mai puțin eficiente, iar utilizarea lor poate fi asociată cu dezvoltarea hipertensiunii sistemice.<sup>155</sup> Aproape în mod invariabil, utilizatorii beneficiază în urma trecerii la metoda mai eficientă, NPPV.<sup>9</sup> Având în vedere limitările acestora comparativ cu NPPV, utilizarea ventilatoarelor corporale este rareori justificată,<sup>22</sup> fiind rezervată pacienților care nu răspund bine la NPPV.



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREGNA INVINGEM SMA!

### *Aparate respiratorii adjuvante pentru pacienții cu boli neuromusculare. (1)*

Ventilatoare cu dislocare abdominală. Balansoarul și curelele speciale se bazează ambele pe deplasarea organelor interne abdominale pentru a sprijini mișcarea diafragmei și astfel ventilația<sup>119, 197</sup> Deși aceste ventilatoare pot fi utile în cazul pacienților cu paralizie diafragmatică bilaterală,<sup>89</sup> ele sunt relativ ineficiente. De asemenea, eficacitatea acestora depinde de starea peretelui abdominal și a celui toracic, astfel încât pacienții cu deformări grave ale coloanei vertebrale, cei excesiv de slabi sau cei care suferă de obezitate pot să nu fie ventilați în mod adecvat.<sup>119</sup> Astfel, aceste ventilatoare se folosesc rareori în prezent, deși anumiți pacienți cu tetraplegie, din cauza leziunilor medulare folosesc cureaua pe timpul zilei, deoarece aceasta sprijină ventilația în timp ce pacientul stă într-un scaun cu roțile, eliberând fața și mâinile.

(2) Stimularea diafragmei Stimularea diafragmei constă într-un transmițător de radiofrecvență și o antenă care transmite semnale stimulative către receptorii interni amplasați subcutanat în regiunea subclaviculară, bilateral, și electrozi amplasați chirurgical lângă nervul frenic, de obicei în regiunea supraclaviculară.<sup>81</sup> Deși s-au descris tehnici de reimplantare a nervilor, această tehnică necesită de obicei nervi frenici intacti și funcția diafragmei. Astfel, a fost utilizată în principala la pacienții cu leziuni medulare mari, mai ales la copiii care poate se adaptează mai greu la NPPV. Limitările în ceea ce privește stimularea diafragmei includ costul ridicat, lipsa alarmelor, în ciuda potențialului de eroare bruscă și inducerea apneelor obstructive care necesită menținerea traheostomiei la majoritatea pacienților.<sup>13</sup> Cu toate acestea, stimularea diafragmei prezintă avantaje în ceea ce privește comoditatea comparativ cu alte ventilații invazive cu presiune pozitivă, poate oferi sprijin respirator timp de mai mulți ani, jucând în continuare un rol important la pacienții selectați.

(3) Respirația glosofaringiană. Respirația glosofaringiană oferă o modalitate non-mecanică persoanelor cu mușchi inspiratori slabi și cu toleranță minimă la respiratul spontan pentru a menține ventilația alveolară normală. De asemenea, oferă un mecanism sigur pentru transferurile între ventilatoare sau în cazul defectării bruște a ventilatorului mecanic.<sup>12</sup> Poate fi utilizat pentru a asigura o respirație adâncă, pentru a îmbunătăți eficiența tusei, pentru a îmbunătăți vorbirea, pentru a menține starea pulmonară și pentru a preveni atalectazia.<sup>22</sup> Tehnica implică utilizarea mușchilor limbii și închiderea glotei pentru a contribui la efortul respirator prin crearea unui bolus (înghițirea) de aer în plămâni. Glota se închide cu fiecare „înghițitură” pentru a menține aerul. O respirație constă în mod obișnuit în 6-9 înghițituri a câte 40-200 ml fiecare.<sup>22</sup> Aplicarea cu succes a acestei metode necesită pacienți cu funcție bulbară suficientă și, chiar și așa, este posibil ca anumiți pacienți să învețe cu greu tehnica.

(4) Tehnici de sprijinire a tusei. Sunt disponibile numeroase abordări pentru creșterea fluxurilor expiratoare la pacienții cu boli neuromusculare, inclusiv tusea asistată manual, utilizarea insuflatoarelor/exsuflatoarelor mecanice, precum și altele, precum oscilația sau percuția.<sup>18</sup>

Tusea asistată manual aplică presiune pozitivă asupra abdomenului, în sincron cu efortul de tușire al pacientului, conducând la fluxuri expiratorii sporite.<sup>15</sup> O serie de tehnici diferite permit aplicarea rapidă de către un îngrijitor a unor presiuni abdominale rapide, care au drept rezultat eliminarea secrețiilor.<sup>15</sup> Pacienții pot sprijini îngrijitorul printr-o inspirație maximă înainte de aplicarea presiunilor abdominale.

In/exsuflatoarele mecanice oferă o insuflare profundă cu ajutorul presiunii pozitive (+20 +40 cm H<sub>2</sub>O), urmată imediat de o presiune negativă egală, care produce o exsuflare forțată.<sup>18</sup> In/exsuflarea mecanică îmbunătățește fluxurile expiratorii și sprijină eliminarea secrețiilor traheobronhice fără disconfortul traumatizării căilor aeriene, generat de aspirația traheală.<sup>18</sup> Presiunile pozitive se pot asigura printr-o mască oro-nazală, o piesă bucală sau chiar și cu ajutorul unui tub translaringian sau de traheostomie (cu un manșon umflat cu aer).<sup>18</sup>



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

Descrisă pentru prima oară de Beck în 1966, utilizarea oscilării toracice la frecvență înaltă poate facilita eliminarea secrețiilor bronhice. Aceste tehnici par să fie extrem de utile la pacienții cu fibroză cistică sau bronhiectază.<sup>18</sup> Eficiența la pacienții cu boli neuromusculare nu a fost încă stabilită. Oscilația se poate aplica extern pe peretele toracic sau direct pe calea respiratorie sub forma unei ventilații cu presiune pozitivă de înaltă frecvență, ventilație prin jet sau oscilație în care există variații rapide de presiune, de mică amplitudine, peste și sub presiunea atmosferică.<sup>50</sup>

*Ventilația mecanică invazivă.* Ventilația mecanică invazivă la pacienții cu boli neuromusculare trebuie utilizată doar dacă sunt contraindicate abordările non-invazive sau dacă acestea nu au rezultate și pacientul dorește sprijin agresiv.<sup>91</sup> Ventilația mecanică invazivă trebuie avută în vedere și în cazul pacienților care necesită sprijin respirator continuu sau aproape continuu,<sup>161</sup> deși anumiți clinicieni susțin ventilația non-invazivă chiar și în cazul acestor pacienți, pentru a evita complicațiile și sarcina mai mare asociată îngrijirii în cazul tehnicilor invazive.<sup>16</sup>

Dacă ventilația pe termen lung nu poate fi evitată, trebuie să se facă eforturi pentru a simplifica regimul invaziv. Dacă este posibil, pacienții trebuie învățați doar cu ventilația nocturnă. De asemenea, în cazurile în care funcția căilor aeriene superioare este intactă, trebuie să se mențină vorbirea și înghițirea. Pacienților trebuie să li se permită să vorbească, manșonul fiind dezumflat, compensând scăpările prin creșterea volumului fluxului și trebuie încurajați să mănânce pe gură. Aceștia trebuie învățați să își realizeze siguri aspirația și să administreze cât mai multă îngrijire în regim propriu, pentru a reduce sarcina îngrijitorilor.<sup>91</sup>

Ventilația mecanică invazivă poate provoca hemoragie, fistule traheo-esofagiene sau obstrucționarea căilor aeriene superioare cu țesut granular sau prin stenoză însă, din fericire, aceste complicații nu sunt frecvente, dacă se respectă principiile de mai sus.<sup>171</sup>

## PROBLEME LA SFÂRȘITUL VIEȚII LA PERSOANELE CARE BENEFICIAZĂ DE VENTILAȚIE MECANICĂ

Pacienții cu boli neuromusculare grave, care beneficiază de ventilație mecanică (non-invazivă sau prin traheostomie) pot ajunge într-o etapă a vieții în care calitatea vieții li se pare intolerabilă.<sup>19, 145</sup> În această situație, este posibil ca pacientul să solicite întreruperea ventilației mecanice.<sup>19</sup> Această situație este deseori foarte stresantă pentru pacient, pentru rude, pentru personal, trebuind tratată cu multă sensibilitate, acordându-se prioritate autonomiei și demnității pacientului.<sup>19</sup> Cu toate acestea, ventilația mecanică este o terapie medicală și, dacă un pacient competent din punct de vedere psihic dorește acest lucru, nu există niciun motiv etic pentru a nu-l întrerupe, imediat sau la o dată ulterioară, stabilită de pacient.<sup>82</sup> Înainte de retragerea ventilației medicale, medicul curant, asistentul medical și alți membri ai personalului care sunt implicați trebuie să discute procedura, strategiile de evaluare și de asigurare a confortului, precum și timpul de supraviețuire estimat după retragere, împreună cu familia (și cu pacientul, dacă este posibil).<sup>46</sup> În mod esențial, se optează între o întrerupere bruscă a asistenței respiratorii și o retragere treptată.<sup>46, 48, 145</sup>

Dacă urmează să se întrerupă brusc asistența respiratorie, clinicianul are răspunderea de a îndeplini cererea pacientului cu compasiune, dând dovadă de umanitate.<sup>4</sup> În mod specific, evaluarea frecvenței a confortului pacientului în timpul retragerii ventilatorului și după aceea este obligatorie, iar opioidele și benzodiazepinele trebuie utilizate liber pentru a atenua dispennea sau alte forme de disconfort.<sup>194</sup> În astfel de situații, oxigenul poate fi, de asemenea, util.<sup>145</sup> Eliminarea lentă a ventilatorului (prin reducerea eficienței ventilatorului) poate permite dezvoltarea treptată a hipercapniei și poate duce la instalarea comei terminale.<sup>48</sup>



**A.P.A.P.S.A.M.S.**  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

## BIBLIOGRAFIE

1. Adams MA, Chandler LS. Effects of physical therapy program on vital capacity of patients with muscular dystrophy. *Phys Ther* 1974;54:494 – 496.
2. Alba A, Khan A, Lee M. Mouth IPPV for sleep. *Rehabil Gazette* 1981;24:47–49.
3. Aleksandrova NP, Isaev GG. Central and peripheral components of diaphragmatic fatigue during inspiratory resistive loads in cats. *Acta Physiol Scand* 1997;161:355–360.
4. American Thoracic Society. Withdrawing and withholding life-sustaining therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:478 – 485.
5. Anderson M, Hwang SC, Green WT. Growth of the normal trunk in boys and girls during the second decade of life. Related to age, maturity, and ossification of the iliac epiphyses. *J Bone Joint Surg* 1965;47A:1554 –1564.
6. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, Behin-Bellhesen V, Meninger V, Derenne JP. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:849 – 856.
7. Axen K, Bergofsky EH. Thoracic reflexes stabilizing loaded ventilation in normal and cordinjured man. *J Appl Physiol* 1977;43:339.
8. Bach J, Alba A, Pilkington LA, Lee M. Long-term rehabilitation in advanced stage of childhood onset, rapidly progressive muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;62:328 –331.
9. Bach JR, Alba AS, Bohatiuk G, Saporito L, Lee M. Mouth intermittent positive pressure ventilation in the management of post-polio respiratory insufficiency. *Chest* 1987;91: 859 – 864.
10. Bach JR, Alba AS. Noninvasive options for ventilatory support of the traumatic high level quadriplegic. *Chest* 1990;98:613– 619.
11. Bach JR, Campagnolo DI, Hoeman S. Life satisfaction of individuals with Duchenne muscular dystrophy using longterm mechanical ventilatory support. *Am J Phys Med Rehabil* 1991;70:129 –135.
12. Bach JR. New approaches in the rehabilitation of the traumatic high level quadriplegic. *Am J Phys Med Rehabil* 1991;70:13–19.
13. Bach JR, O'Connor K. Electrophrenic ventilation: a different perspective. *J Am Paraplegia Soc* 1991;14:9 –17.
14. Bach JR, Penek J. Obstructive sleep apnea complicating negative pressure ventilatory support in patients with chronic paralytic/restrictive ventilatory dysfunction. *Chest* 1991;99:1386 – 1393.
15. Bach JR. Mechanical insufflation– exsufflation: comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest* 1993;104:1553–1562.
16. Bach JR, Alba AS, Saporito LR. Intermittent positive pressure ventilation via the mouth as an alternative to tracheostomy for 257 ventilator users. *Chest* 1993;103:174 –182.
17. Bach JR, Smith WH, Michaels J, Saporito LS, Alba AS, Dayal R, Pan J. Airway secretion clearance by mechanical exsufflation for post-poliomyelitis ventilator-assisted individuals. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:170 –177.
18. Bach JR. Update and perspective on noninvasive respiratory muscle aids. Part 2: the expiratory aids. *Chest* 1994;105:1538 –1544.
19. Bach JR, Barnett V. Ethical considerations in the management of individuals with severe neuromuscular disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73:134 –140.



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajustarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREGNAREA INVINGEM SMA!

20. Bach JR, Rajaraman R, Ballanger F, Tzeng AC, Ishikawa Y, Kulesa R, Bansal T. Neuromuscular ventilatory insufficiency: effect of home mechanical ventilator use v oxygen therapy on pneumonia and hospitalization rates. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77:8–19.
21. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory aids. *Chest* 2002;122:92–98.
22. Bach JR. Continuous noninvasive ventilation for patients with neuromuscular disease and spinal cord injury. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:283–292.
23. Bach JR, Hunt D, Horton JA. Traumatic tetraplegia: noninvasive respiratory management in the acute setting. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:792–797.
24. Balmer GA, McEwen GD. The incidence and treatment of scoliosis in cerebral palsy. *J Bone Joint Surg* 1970;52B:134–137.
25. Barbe F, Quera-Salva MA, McCann C, Gajdos P, Raphael JC, de Lattre J, Agustí AG. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Respir J* 1994;7:1403–1408.
26. Barkhaus PE, Gilchrist JM. Manifesting carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1989;46:673–675.
27. Baydur A, Gilgoff I, Prentice W, Carlson M, Fischer DA. Decline in respiratory function and experience with long-term assisted ventilation in advanced Duchenne's muscular dystrophy. *Chest* 1990;97:884–889.
28. Baydur A. Respiratory muscle strength and control of ventilation in patients with neuromuscular disease. *Chest* 1991; 99:330–338.
29. Bégin R, Bureau A, Lupien L, Lemieux B. Control and modulation of respiration in Steinert's myotonic dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:281–289.
30. Bégin P, Mathieu J, Almirall J, Grassino A. Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:133–139.
31. Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982;53:1190–1195.
32. Bellemare F, Grassino A. Evaluation of human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982;53:1196–1206.
33. Benditt JO. Management of pulmonary complications in neuromuscular disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9:167–185.
34. Benditt JO. Respiratory complications of amyotrophic lateral sclerosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:239–247.
35. Bergofsky EH. Mechanism for respiratory insufficiency after cervical cord injury. *Ann Intern Med* 1964;61:435–447.
36. Bergofsky EH. Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:643–669.
37. Birnkrant DJ, Pope JF, Martin JE, Repucci AH, Eiben RM. Treatment of type 1 spinal muscular atrophy with noninvasive ventilation and gastrostomy feeding. *Pediatr Neurol* 1998;18:407–410.
38. Boachie-Adjei O, Lonstein JE, Winter RB, Koop S, Vanden Brink K, Denis F. Management of neuromuscular spinal deformities with luque segmental instrumentation. *J Bone Joint Surg [Am]* 1989;71:548–562.
39. Booth FW, Kelso JR. Production of rat muscle atrophy by cast fixation. *J Appl Physiol* 1973;1934:404–406.



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajustarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

40. Borel CO, Guy J. Ventilatory management in critical neurologic illness. *Neurol Clin* 1995;13:627– 644.
41. Bostock H, Cikurel K, Burke D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve* 1998;21:137–158.
42. Boukaftane Y, Khoris J, Moulard B, Salachas F, Meininger V, Malafosse A, Camu W, Rouleau GA. Identification of six novel SOD1 gene mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1998;25:192–196.
43. Bourke SC, Gibson GJ. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *Eur Respir J* 2002;19:1194 –1201.
44. Bradley WG, Jones MZ, Mussini JM, Fawcett PRW. Beckertype muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1978;1:111–132.
45. Braun NMT, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 1983;38:616 – 623.
46. Brody H, Campbell ML, Faber-Langendoen K, Ogle KS. Withdrawing intensive life-sustaining treatment—recommendations for compassionate clinical management. *N Engl J Med* 1997;336:652– 657.
47. Bruschi C, Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, Fiorentini M, Casali L, Grassi M, Grassi C. Reference values of maximal inspiratory mouth pressures: a population based study. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:790 –793.
48. Campbell ML, Carlson RW. Terminal weaning from mechanical ventilation: ethical and practical considerations for patient management. *Am J Crit Care* 1992;1:52–56.
49. Casazza F, Brambilla G, Salvato A, Morandi L, Gronda E, Bonacina E. Cardiac transplantation in Becker muscular dystrophy. *J Neurol* 1988;235:496 – 498.
50. Chang HK, Harf A. High-frequency ventilation: a review. *Respir Physiol* 1984;57:135–152.
51. Cohn RD, Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2000;23:1456 –1471.
52. Consensus Conference. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. A Consensus Conference report. *Chest* 1999;116:521– 534.
53. Corfield DR, Roberts CA, Griffiths MJ, Adams L. Sleeprelated changes in the human “neuromuscular” ventilatory response to hypoxia. *Respir Physiol* 1999;117:109 –120.
54. Cosgrove JL, Alexander MA, Kitts EL, Swan BE, Klein MJ, Bayer RE. Late effects of poliomyelitis. *Arch Phys Med Rehabil* 1987;68:4 –7.
55. Crysdale WS. Drooling: experience with team assessment and management. *Clin Pediatr* 1992;31:77– 80.
56. Dalakas MC. The postpolio syndrome as an evolved clinical entity: definition and clinical description. *Ann NY Acad Sci* 1995;753:68 – 80.
57. Dalakas MC. Immunopathogenesis of inflammatory myopathies. *Ann Neurol* 1995;37(Suppl):S74 –S86.
58. Davidson A, Mulvey D. Idiopathic diaphragmatic weakness. *Br Med J* 1992;304:492– 494.
59. Dean E, Ross J, Road JD, Courtenay L, Madill KJ. Pulmonary function in individuals with a history of poliomyelitis. *Chest* 1991;100:118 –123.
60. Dematteis M, Pe´ pin JL, Jeanmart M, Deschaux C, LabarreVilla A, Levy P. Charcot–Marie–Tooth disease and sleep apnea syndrome: a family study. *Lancet* 2001;357:267–272.



**A.P.A.P.S.A.M.S.**  
Asociația Pentru Ajustarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREGNAREA INVINGEM SMAI

61. DePalo VA, McCool FD. Respiratory muscle evaluation of the patient with neuromuscular disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:201–209.
62. De Troyer A, Borenstein S, Cordier R. Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness. *Thorax* 1980;35:603– 610.
63. de Visser M, de Voogt WG, la Riviere GV. The heart in Becker muscular dystrophy, facioscapulohumeral dystrophy, and Bethlem myopathy. *Muscle Nerve* 1992;15:591–596.
64. Dimarco AF, Kelling JS, Dimarco MS, Jakobs I, Shields R, Altose MD. The effects of inspiratory resistive training on respiratory muscle function in patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1985;8:284 –290.
65. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982;37: 840 – 844.
66. Dyck PJ, Litchy WJ, Minnerath S, Bird TD, Chance PF, Schaid DJ, Aronson AE. Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol* 1994;35:608 – 615.
67. Edwards RHT, Round JM, Jackson MJ, Griffiths RD, Lilburn MF. Weight reduction in boys with muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:384 –390.
68. Elliot JM, Bion JF. The use of neuromuscular blocking drugs in intensive care practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 106(Suppl):70 – 82.
69. Ellis ER, Bye PT, Bruderer JW, Sullivan CE. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease: positive pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:148 –152.
70. Estenne M, Heilporn A, Delhez L, Yernault JC, De Troyer A. Chest wall stiffness in patients with chronic respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:1002–1007.
71. Fergusson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF. Sleepdisordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 1996;110:664 – 669.
72. Finnimore AJ, Jackson RV, Morton A, Lynch E. Sleep hypoxia in myotonic dystrophy and its correlation with awake respiratory function. *Thorax* 1994;49:66 –70.
73. Flavell H, Marshall R, Thornton AT, Clements PL, Antic R, McEvoy RD. Hypoxia episodes during sleep in high tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:623– 627.
74. Floyd TF, Cheung AT, Stecker MM. Postoperative neurologic assessment and management of the cardiac surgical patient. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:337–348.
75. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, Gajdos P, Raphael JC. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:123–128.
76. Gauthier C, Zinman R. Maximal static pressures in children. *Respir Physiol* 1983;51:45– 61.
77. Gay PC, Westbrook PR, Daube JR, Litchy WJ, Windebank AJ, Iverson R. Effects of alterations in pulmonary function and sleep variables on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:686 – 694.
78. Gay PC, Edmonds LC. Severe hypercapnia after low-flow oxygen therapy in patients with neuromuscular disease and diaphragmatic dysfunction. *Mayo Clin Proc* 1995;70:327– 330.
79. Gibson DA, Wilkins KE. The management of spinal deformities in Duchenne muscular dystrophy: a new concept of spinal bracing. *Clin Orthop* 1975;108:41–51.
80. Gilchrist JM. Overview of neuromuscular disorders affecting respiratory function. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23: 191–200.



**A.P.A.P.S.A.M.S.**  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA ÎNVINGEM SMA!

81. Glenn WWL, Holcomb WG, Hogan J, et al. Diaphragm pacing by radiofrequency transmission in the treatment of chronic ventilatory insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:505–520.
82. Goldblatt D, Greenlaw J. Starting and stopping the ventilator for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 1989;7:789 – 806.
83. Goldstein RS, Molotiu N, Skrastins R, Long S, de Rosie J, Contreras M, Popkin J, Rutherford R, Phillipson EA. Reversal of sleep-induced hypoventilation and chronic respiratory failure by nocturnal negative pressure ventilation in patients with restrictive ventilatory impairment. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1049 –1055.
84. Griggs RC, Donohoe KM, Utell MJ, Goldblatt D, Moxley RT. Evaluation of pulmonary function in neuromuscular disease. *Arch Neurol* 1981;38:9 –12.
85. Grinman S, Whitelaw WA. Pattern of breathing in a case of generalized respiratory muscle weakness. *Chest* 1983;84:770 – 772.
86. Gross D, Ladd HW, Riley EJ, Macklem PT, Grassino A. The effect of training on strength and endurance of the diaphragm in quadriplegics. *Am J Med* 1980;68:27–33.
87. Guilleminault C, Kurland G, Winkle R et al. Severe kyphoscoliosis, breathing, and sleep: the Quasimodo syndrome during sleep. *Chest* 1981;79:626 – 630.
88. Hill NS, Eveloff SE, Carlisle CC, Goff SG. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:365–371.
89. Hill NS. Use of the rocking bed, pneumobelt, and other noninvasive aids to ventilation. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practices of mechanical ventilation*. New York: McGrawHill;1994. p 413– 425.
90. Hill NS, Redline S, Carskadon MA, Curran FJ, Millman RP. Sleep-disordered breathing in patients with Duchenne muscular dystrophy using negative pressure ventilators. *Chest* 1992;102:1656 –1662.
91. Hill NS. Ventilator management for neuromuscular disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:293–305.
92. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:166 –170.
93. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 2001;248:929 –934.
94. Inkley SR, Oldenburg FC, Vignos RJ. Pulmonary function in Duchenne’s muscular dystrophy related to stage of disease. *Am J Med* 1974;56:297–306.
95. Kanter RK, Fordyce WE. Central contribution to hypoventilation during severe inspiratory resistive loads. *Crit Care Med* 1993;21:1915–1922.
96. Kasarskis EJ, Neville HE. Management of ALS: nutritional care. *Neurology* 1996;47(Suppl):S118 –S120.
97. Kay A, Trinder J, Kim Y. Progressive changes in airway resistance during sleep. *J Appl Physiol* 1996;81:282–296.
98. Kelly BJ, Luce JM. The diagnosis and management of neuromuscular diseases causing respiratory failure. *Chest* 1991; 99:1485–1494.
99. Kerby GR, Mayer LS, Pingleton SK. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 148 –152.
100. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apneas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1994;49:157–161.





A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA INVINGEM SMA!

101. Kilmer DD, Albresch RT, McCrory MA, Carter GT, Fowler WM Jr, Johnson ER, McDonald CM. Profiles of neuromuscular diseases: facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995;74(suppl):S131–S139.
102. Koessler W, Wanke T, Winkler G, Nader A, Toifl K, Kurz H, Zwick H. 2 years' experience with inspiratory muscle training in patients with neuromuscular disorders. *Chest* 2001; 120:765– 769.
103. Krietzer SM, Saunders NA, Tyler HR, Ingram RH Jr. Respiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:437– 447.
104. Kurtz LT, Murabak SJ, Schultz P, Park SM, Leach J. Correlation of scoliosis and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 1983;3:347–353.
105. Kyroussis D, Mills G, Hamnegård CH, Wagg S, Road J, Green M, Moxham J. Inspiratory muscle relaxation rate assessed from sniff nasal pressure. *Thorax* 1994;49:1127–1133.
106. Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology* 1996;47:1173–1180.
107. Langevin B, Leger P, Gerard M, Sukkar F, Guez A, Robert D. Monitoring nasal ventilation. *Eur Respir Rev* 1993;3:260 – 265.
108. Lanini B, Misuri G, Gigliotti F, Iandelli I, Pizzi A, Romagnoli I, Scano G. Perception of dyspnea in patients with neuromuscular disease. *Chest* 2001;120:402– 408.
109. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. *J Appl Physiol* 1985;58:1469 –1476.
110. Ledsome JR, Sharp JM. Pulmonary function in acute cervical cord injury. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:41– 44.
111. Leech J, Ghezzi H, Stevens D, Becklake M. Respiratory pressures and function in young adults. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:17–23.
112. Leger P, Langevin B, Guez A, Robert D. What to do when nasal ventilation fails for neuromuscular patients? *Eur Respir Rev* 1993;3:279 –283.
113. Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Reybet-Degat O, Langevin B, Polu JM, Jeannin L, Robert D. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994;105:100 –105.
114. Leger P, Hill NS. Noninvasive ventilation for restrictive thoracic disease. In: Hill NS, editor. *Long-term mechanical ventilation*. New York: Marcel Dekker; 2001.
115. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newson-Davis I, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology* 2001;57:153–156.
116. Mansel JK, Norman JR. Respiratory complications and management of spinal cord injuries. *Chest* 1990;97:1446 –1452.
117. McCool FD, Tzelepis GE. Inspiratory muscle training in the patients with neuromuscular disease. *Phys Ther* 1995;75: 1006 –1014.
118. McDonald CM, Albresch RT, Carter GT, Fowler WM, Johnson ER, Kilmer DD. Profiles of neuromuscular diseases: Becker's muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74(suppl):S93–S103.
119. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540 –577.
120. Meola G. Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2000;23:1789 –1799.



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA ÎNVINGEM SMA!

121. Miller JM, Moxham J, Green M. The maximal sniff in the measurement of diaphragm function in man. *Clin Sci* 1985; 69:91–96.
122. Miller F, Moseley CF, Koreska J. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:775– 786.
123. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, Borasio GD, Bradley WG, Bromberg MB, Brooks BR, Kasarskis EJ, Munsat TL, Oppenheimer EA. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence based review). *Muscle Nerve* 1999;22:1104 –1118.
124. Milonas I. Amyotrophic lateral sclerosis: an introduction. *J Neurol* 1998;245:(suppl):S1–S3.
125. Misuri G, Lanini B, Gigliotti F, Iandelli, Pizzi A, Bertolini MG, Scano G. Mechanism of CO<sub>2</sub> retention in patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000;117:447– 453.
126. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near fatal asthma. *N Engl J Med* 1991;324:285– 288.
127. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 1988;2:90 –95.
128. Morrell MJ, Shea SA, Adams L, Guz A. Effects of inspiratory support upon breathing in humans during wakefulness and sleep. *Respir Physiol* 1993;93:57–70.
129. Morrell MJ, Harty HR, Adams L, Guz A. Breathing during wakefulness and NREM sleep in humans without an upper airway. *J Appl Physiol* 1996;81:274 –281.
130. Mulder DW, Rosenbaum RA, Layton DD Jr. Late progression of poliomyelitis or forme fruste amyotrophic lateral sclerosis? *Mayo Clin Proc* 1972;47:756 –761.
131. Nava S, Rubini F, Zanotti E, Caldiroli D. The tension–time index of the diaphragm revisited in quadriplegic patients with diaphragm pacing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1322–1327.
132. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretto C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered by three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000;28:1785–1790.
133. NHLBI Workshop Summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the respiratory muscle fatigue workshop group. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:474 – 480.
134. Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. *Chest* 2002; 121:459 – 464.
135. O'Donnell DM. Pulmonary complications in neuromuscular disease. *Adolesc Med* 2000;11:633– 645.
136. Olney RK. Neurophysiologic evaluation and clinical trials for neuromuscular diseases. *Muscle Nerve* 1998;21:1365–1367.
137. Papastamelos C, Panitch HB, Allen JL. Chest wall compliance in infants and children with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1045–1048.
138. Pareyson D. Charcot–Marie–Tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis. *Muscle Nerve* 1999;22:1498 –1509.
139. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:909 –939.
140. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur Respir J* 1996;9: 1515–1522.
141. Piper A. Sleep abnormalities associated with neuromuscular disease: pathophysiology and evaluation. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:211–219.
142. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995;50:1131–1135.



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREGNAREA INVINGEM SMAI

143. Polkey MI, Lyall RA, Green M, Leigh PN, Moxham J. Expiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:734–741.
144. Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN. Respiratory aspects of neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:5–15.
145. Polkey MI, Lyall RA, Davidson AC, Leigh PN, Moxham J. Ethical and clinical issues in the use of home non-invasive ventilation for the palliation of breathlessness in motor neurone disease. *Thorax* 1999;54:367–371.
146. Ramlow J, Alexander M, LaPorte R, Kaufmann C, Kuller L. Epidemiology of the post-polio syndrome. *Am J Epidemiol* 1992;136:769–786.
147. Rideau Y, Gatin G, Bach J, Gines G. Prolongation of life in Duchenne's muscular dystrophy. *Acta Neurol Belg* 1983;5: 118–124.
148. Ringel SP, Murphy JR, Alderson MK, Bryan W, England JD, Miller RG, Petajan JH, Smith SA, Roelofs RI, Ziter F. The natural history of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1993;43:1316–1322.
149. Robert D, Willig TN, Paulus J. Long-term nasal ventilation in neuromuscular disorders: report of a consensus conference. *Eur Respir J* 1993;6:599–606.
150. Roussos C, Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol* 1977;43:189–197.
151. Rowland LP. Amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1994;7:310–315.
152. Rowland LP. Amyotrophic lateral sclerosis: theories and therapies. *Ann Neurol* 1994;35:129–130.
153. Rowland LP. Amyotrophic lateral sclerosis: human challenge for neuroscience. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1251–1253.
154. Sasoon CSH, Gruer SE, Sieck GC. Temporal relationships of ventilatory failure, pump failure, and diaphragm failure. *J Appl Physiol* 1996;81:238–245.
155. Schiavina M, Fabiani A. Intermittent negative pressure ventilation in neuromuscular diseases. *Eur Respir Rev* 1993;3: 292–299.
156. Schiffman PL, Belsh JM. Effect of inspiratory resistance and theophylline on respiratory muscle strength in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139: 1418–1423.
157. Schmidt-Nowara WW, Altman AR. Atelectasis and neuromuscular respiratory failure. *Chest* 1984;85:792–795.
158. Schonhoffer B, Geibel M, Sonneborn M, Haidl P, Kohler D. Daytime mechanical ventilation in chronic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1997;10:2840–2846.
159. Sendter M. Molecular mechanisms in spinal muscular atrophy: models and perspectives. *Curr Opin Neurol* 2001;14: 629–634.
160. Shefner JM. Excitability testing in clinical neurophysiology. What, why, and when? *Muscle Nerve* 2001;24:845–847.
161. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002; 20:480–487.
162. Similowski T, Derenne JP. Inspiratory muscle testing in stable COPD patients. *Eur Respir J* 1994;7:1871–1876.
163. Similowski T, Mehiri S, Duguet A, Attali V, Straus C, Derenne JP. Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of phrenic nerve conduction. *J Appl Physiol* 1997;82:1190–1199.



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrufie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA ÎNVINGEM SMA!

164. Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995;50:604 – 609.
165. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998;53:949 –952.
166. Simonds AK, Ward S, Heather S, Bush A, Muntoni F. Outcome of paediatric domiciliary mask ventilation in neuromuscular and skeletal disease. *Eur Respir J* 2000;16:476 – 481.
167. Simonds AK. Respiratory complications of the muscular dystrophies. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:231–238.
168. Smith PEM, Calverley PMA, Edwards RHT, Evans GA, Campbell EJM. Practical problems in the respiratory care of patients with muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1987;316:1197–1205.
169. Smith PEM, Calverley PMA, Edwards RHT. Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:884 – 888.
170. Sortor S. Pulmonary issues in quadriplegia. *Eur Respir Rev* 1992;2:330 –334.
171. Soudon P. Mechanical ventilation by tracheostomy in neuromuscular diseases: experience and evaluation. *Eur Respir Rev* 1993;3:300 –304.
172. Southall DP, Thomas MG, Lambert HP. Severe hypoxaemia in pertussis. *Arch Dis Child* 1988;63:598 – 605.
173. Steare SE, Benatar A, Dubowitz V. Subclinical cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Br Heart J* 1992;68:304 – 308.
174. Stefanutti D, Benoist MR, Scheinmann P, Chaussain M, Fitting JW. Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1507–1511.
175. Strumpf DA, Millman RP, Hill NS. The management of chronic hypo-ventilation. *Chest* 1990;98:474 – 480.
176. Strumpf DA, Carlisle CC, Millman RP, Smith KW, Hill NS. An evaluation of the respironies BiPAP bi-level CPAP device for delivery of assisted ventilation. *Respir Care* 1990;35:415–422.
177. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;i:862– 865.
178. Sullivan JA, Conner SB. Comparison of Harrington instrumentation and segmental spinal instrumentation in the management of neuromuscular spinal deformity. *Spine* 1982;7:299 –304.
179. Swash M, Fox KP. Abnormal intrafusal muscular fibres in myotonic dystrophy: a study using serial sections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:91–99.
180. Swash M, Fox K. The pathology of the muscle spindle in the Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1976;29:17–32.
181. Syabbalo N. Assessment of respiratory muscle function and strength. *Postgrad Med J* 1998;74:208 –215.
182. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. The influence of sleep on the activity of tonic vs inspiratory phasic muscles in normal men. *J Appl Physiol* 1992;73:1058 –1068.
183. Thomas NH, Dubovitz V. The natural history of type 1 (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:497–502.
184. Topin N, Matecki S, Le Bris S, Rivier F, Echenne B, Prefaut C, Ramonatxo M. Dosedependent effect of individualized respiratory muscle training in children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2002;12:576 –583.



A.P.A.P.S.A.M.S.  
Asociația Pentru Ajutorarea  
Persoanelor Suferine de Atrofie  
Musculară Spinală  
IMPREUNA ÎNVINGEM SMA!

185. Uldry C, Fitting JW. Maximal values of sniff nasal inspiratory pressure in healthy subjects. *Thorax* 1995;50:371–375.
186. Veale D, Cooper BG, Gilmartin JJ, Walls TJ, Griffith CJ, Gibson GJ. Breathing pattern awake and asleep in patients with myotonic dystrophy. *Eur Respir J* 1995;8:815–818.
187. Ververs CC, van der Meche FG, Verbraak AF, van der Sluys HC, Bogaard JM. Breathing pattern awake and asleep in myotonic dystrophy. *Respiration* 1996;63:1–7.
188. Wanke T, Toifl K, Merkle M, Formanek D, Lahrmann H, Zwick H. Inspiratory muscle training in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1994;105:475–482.
189. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JA. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:984–986.
190. White JES, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. *Eur Respir J* 1995;8:807–814.
191. Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975;23:181–199.
192. Wijmenga C, Padberg GW, Moerer P, Wiegant J, Liem L, Brouwer OF, Milner ECB, Weber JL, van Ommen GB, Sandkuyl LA, Frants RR. Mapping of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene to chromosome 4q35-qter by multipoint linkage analysis and in situ hybridization. *Genomics* 1991;9:570–575.
193. Wilson JL. Acute anterior poliomyelitis. *N Engl J Med* 1932; 206:887–893.
194. Wilson WC, Smedira NG, Fink C, McDowell JA, Luce JM. Ordering and administration of sedatives and analgesics during the withholding and withdrawal of life support from critically ill patients. *JAMA* 1992;267:949–953.
195. Winkler G, Zifko U, Nader A, Frank W, Zwick H, Toifl K, Wanke T. Dose-dependent effects of inspiratory muscle training in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2000;23: 1257–1260.
196. Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP, Pollard JD. P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculopolyneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:286–292.
197. Yang GFW, Alba A, Lee M, Khan A. Pneumobelt for sleep in the ventilator user: clinical experience. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:707–711.
198. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanova-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci* 1997;146:67–72.
199. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brocon JD, Sibbald WA. Critical illness polyneuropathy: a complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987;110:819–841.