

In-essufflazione meccanica per la clearance delle secrezioni delle vie aeree

Link to Resp Care 2007 (English version of article)

Douglas N Hornick MD MPH

Divisione di medicina Pneumologica
Pediatrica, Dipartimento di Pediatria,
Centro di Studi Medici di Kalamazoo,
Michigan State University

Corrispondenza:

Douglas N Hornick MD MPH
Divisione di medicina Pneumologica
Pediatrica, Dipartimento di Pediatria
Centro di Studi Medici di Kalamazoo
Michigan State University
1000 Oakland Drive, Kalamazoo MI 49008
e-mail: hornick@kcms.msu.edu

Traduzione a cura di

Pt Rita Fumagalli
UORRF Saronno, AO Busto Arsizio

Tratto da:

Respir Care 2007; 52(10): 1296-1305.
Daedalus Enterprises

Il Dottor Hornick ha presentato una versione di questo articolo alla 39ª Conferenza del Respiratory Care Journal, "Clearance delle vie aeree: fisiologia, farmacologia, tecniche e pratica" tenutosi dal 21 al 23 Aprile 2007 a Cancun, in Messico.

L'autore non riferisce conflitti di interesse riguardo al contenuto di questo articolo.

PAROLE CHIAVE

Insufflazione-essufflazione, patologia neuromuscolare, patologia polmonare cronica ostruttiva, BPCO, picco di flusso della tosse, massima capacità di insufflazione (Respir Care 2007; 52(10): 1296-1305. © 2007 Daedalus Enterprises).

KEY WORDS

Insufflation-essufflation, neuromuscular disease, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, peak cough flow, maximum insufflation capacity.

Introduzione

Tosse e clearance delle vie aeree

In-essufflazione meccanica

L'in-Exsufflator per l'assistenza alla tosse

Meccanismo d'azione

Studi clinici

Patologie neuromuscolari

Patologie polmonari ostruttive

Complicanze dell'in-essufflazione

Alternative all'in-essufflazione

Direttive future

Sommario

La tosse è un'importante componente della clearance delle vie aeree, in modo particolare negli individui con patologie polmonari intrinseche, debolezza dei muscoli respiratori oppure malattie del sistema nervoso centrale che danneggiano la respirazione. L'uso della tosse assistita per incentivare la clearance delle vie aeree in soggetti con patologia neuromuscolare è essenziale sia per produrre che per mantenere un picco di flusso della tosse al di sopra del minimo e in tal modo evitare il ristagno delle secrezioni che causa infezioni, infiammazione ed insufficienza respiratoria. L'insufflazione periodica del polmone al di sopra di una capacità vitale ridotta, è altresì importante per mantenere un range di movimento della gabbia toracica ed evita la progressiva disabilità respiratoria. L'in-essufflazione meccanica è una terapia nella quale il dispositivo (il "CoughAssist" In-Exsufflator è l'unico device per l'in-essufflazione attualmente commercializzato (n.d.tr. successivamente è stato messo in commercio un secondo apparecchio, PEGASO® (DIMA)) gradatamente gonfia i polmoni (insufflazione), seguita da un immediato e brusco cambio di pressione verso valori negativi, il quale produce un'esalazione rapida (essufflazione), che simula la tosse e che fa muovere le secrezioni in direzione cefalica. L'in-essufflazione meccanica è usata con pazienti affetti da patologie neuromuscolari e debolezza muscolare dovuta a danno del sistema nervoso. L'in-essufflazione meccanica fa diminuire gli episodi di insufficienza respiratoria, in modo particolare durante un'infezione del tratto delle vie aeree superiori, e garantisce successo nello svezamento dalla ventilazione meccanica rispetto ai metodi convenzionali. Le alternative all'in-essufflazione che possono produrre un sufficiente picco di flusso della tosse per la clearance delle vie aeree includono (1) l'insufflazione fino alla massima capacità di insufflazione (tramite il breath-stacking con un pallone a reservoir e una maschera, un ventilatore ciclatto a volume o il respiro glossofaringeo) seguito dalla tosse spontanea, e (2) tosse assistita manualmente con spinte addominali. L'efficacia dell'in-essufflazione in pazienti con patologia ostruttiva polmonare, come ad esempio la patologia polmonare cronica ostruttiva o l'asma, e in pazienti pediatrici, è meno chiara.

INTRODUZIONE

La tosse è un importante meccanismo per rimuovere secrezioni in eccesso e corpi estranei dalle vie aeree, in modo particolare in individui con patologia intrinseca delle vie aeree e in soggetti con debolezza della muscolatura respiratoria. La tosse è un riflesso complesso che inizia con un rapido adattamento dei recettori irritativi che si trovano maggiormente concentrati nella parte posteriore della trachea, nella carena e nella biforcazione delle grandi vie aeree, sono in minor concentrazione nelle vie aeree più piccole, mentre non sono presenti oltre i bronchioli respiratori [1,2]. I recettori irritativi consistono sia in recettori meccanici che in chimici, che rispondono ad un ampio range di stimolazioni da parte di materiale estraneo e secrezioni [3]. Le afferenze vagali sembrano giocare il ruolo più importante nella trasmissione delle stimolazioni neurosensoriali dalle vie aeree ai centri della tosse diffusamente localizzati nel midollo [4]. L'arco riflesso è completato da efferenze emanate dal gruppo respiratorio ventrale (nucleo retroamigdalico e nucleo ambiguo) per i motoneuroni dei muscoli respiratori inspiratori ed espiratori, della laringe e dell'albero bronchiale [5]. Il nervo frenico e i nervi motori spinali trasmettono impulsi efferenti alla muscolatura respiratoria mentre le branche del laringeo ricorrente del nervo vago trasmettono alla laringe. L'interruzione di questo arco riflesso, che può avvenire perifericamente per una lesione di un nervo afferente o una malattia muscolare intrinseca, oppure a livello centrale attraverso una malattia del sistema nervoso cen-

trale può portare ad una tosse inefficace. L'efficienza della tosse non fa solo capo alla fisiologia midollare ed a una muscolatura respiratoria intatta, ma anche alle condizioni intrinseche delle vie aeree quali la qualità e la quantità delle secrezioni, un epitelio respiratorio intatto, ed un adeguato calibro delle vie aeree. Pazienti che presentano debolezza della muscolatura inspiratoria ed espiratoria ed un basso volume polmonare hanno difficoltà nell'eliminare le aumentate secrezioni in concomitanza ad infezioni virali delle alte vie respiratorie. Durante 13 episodi di infezioni delle alte vie in 10 pazienti con differenti tipi di patologia neuromuscolare, la capacità vitale (VC), la massima pressione inspiratoria ed il picco di pressione espiratoria diminuirono con una media rispettivamente del 13%, 25% e del 29% durante le prime 24-36 ore della malattia [6]. Inoltre si presentarono 5 episodi di importante ipercapnia in 4 pazienti.

TOSSE E CLEARANCE DELLE VIE AEREE

Altri fattori che direttamente agiscono sull'efficacia della tosse e, conseguentemente, sulla clearance delle secrezioni includono la viscoelasticità del muco e la sua consistenza. Il muco con una alta elasticità viene rimosso meno bene con la tosse, ma meglio tramite l'attività ciliare, mentre il muco più viscoso viene rimosso più facilmente con la tosse. Inoltre una consistenza più elevata del muco favorisce la clearance tramite tosse mentre diminuisce la clearance mucociliare [7]. L'infiammazione acuta e cro-

nica può anche distruggere la funzione ciliare attraverso un danno diretto sull'epitelio respiratorio [8]. In condizioni in cui la clearance mucociliare è danneggiata ma la tosse è intatta, come ad esempio nella fibrosi cistica, la terapia sulle vie aeree è diretta verso l'idratazione delle secrezioni (soluzione ipertonica salina, mannitolo), la mucolisi (alfa dornase), la riduzione delle cellule dell'infiammazione o delle citochine (antibiotici, immunomodulatori come ad esempio i macrolidi e l'ibuprofene), la massimizzazione del calibro delle vie aeree e il trasferimento delle secrezioni dalle vie aeree periferiche a quelle centrali, dove queste possono essere espettorate ed espulse tramite tosse [9-11]. Ci sono svariate tecniche di clearance delle vie aeree designate a produrre questo effetto [12-16].

Cosa succede quando l'arco riflesso della tosse non è intatto, con o senza eccessive secrezioni? Ciò si verifica in presenza di una disfunzione bulbare e dei muscoli respiratori, la quale porta a ristagno delle secrezioni, atelettasie, infezione ed eventualmente a danno irreversibile delle vie aeree e del parenchima polmonare [17-19]. Soggetti con lesione midollare cervicale, oppure con paresi o paralisi intrinseca della muscolatura *espiratoria*, generano una più bassa pressione espiratoria intratoracica (range 8-36 cm H₂O) rispetto ad un individuo normale che può generare pressioni maggiori di 100 cm H₂O. L'abbassamento della pressione espiratoria diminuisce l'efficienza della tosse [20-21]. L'indebolimento della muscolatura *inspiratoria* porta anch'esso ad una diminuzione dell'efficacia della tosse riducendo il volume inspi-

ratorio e determinando una riduzione dell'ottimale relazione tensione/lunghezza della muscolatura respiratoria e del ritorno elastico del sistema respiratorio [22]. Ciò riduce il picco di flusso della tosse, il quale dipende dal volume, dal calibro delle vie aeree, dalla compliance del tratto delle vie aeree e dalla forza dei muscoli inspiratori ed espiratori. Il picco di flusso della tosse è misurato tramite un misuratore di picco di flusso oppure attraverso un pneumotacografo. Al paziente viene chiesto di inspirare fino a capacità polmonare totale e poi di espirare energicamente attraverso una maschera facciale oppure attraverso un boccaglio attaccato al dispositivo. Benché il misuratore di picco di flusso è generalmente sufficiente per una seria valutazione clinica, il pneumotacografo può catturare uno spike transitorio del flusso prodotto durante una manovra di picco di flusso espiratorio della tosse [23]. Quindi, un misuratore di picco di flusso può sottostimare il picco di flusso della tosse, anche se a livello clinico pratico ciò può essere relativamente poco importante. Individui normali possono produrre un picco di flusso della tosse pari a 720 L/min (occasionalmente più alto in individui in buona salute) [24]. Il minimo picco di flusso della tosse efficace è stato rilevato in pazienti che stavano eseguendo lo svezzamento dalla ventilazione meccanica; il successo di un'estubazione richiede almeno 160 L/min (2,7 L/s) [25-26]. Bach e altri [27] hanno rilevato che è necessario un picco di flusso della tosse di almeno 270 L/min (4,5 L/s) per evitare l'insufficienza respiratoria in pazienti con distrofia muscolare di Duchenne durante periodi di infe-

zione del tratto delle alte vie respiratorie con aumento delle secrezioni. La tosse assistita può ridurre la morbilità e la mortalità in soggetti incapaci di raggiungere e mantenere un picco di flusso della tosse sufficiente per rimuovere queste secrezioni aumentate.

L'IN-ESSUFFLAZIONE MECCANICA

L'insufflazione-essufflazione meccanica (in-essufflazione) consiste in una insufflazione del polmone con pressione positiva, seguita da una essufflazione attiva a pressione negativa che crea un picco ed un flusso prolungato sufficiente a creare una adeguata velocità d'aria, tale da scollare e smuovere le secrezioni verso la bocca al fine di aspirarle o espettorarle. L'in-essufflazione non è una novità. Descrizioni sulla sua efficacia relative alla rimozione di materiale radiopaco dalle vie aeree di cani anestetizzati appaiono nei primi anni '50 [28,29]. L'uso clinico dell'in-essufflazione è apparsa in quegli anni. Barach e altri [30] usarono un contenitore (polmone d'acciaio) in cui la testa del paziente era all'esterno del contenitore ed il corpo del paziente posto ad un angolo di 20° più alto rispetto al capo. Un aspiratore produceva una depressione all'interno del polmone d'acciaio di circa -54 cm H₂O. Una valvola di circa 13 cm si apriva rapidamente (0,06 s) e permetteva alla pressione all'interno del contenitore di tornare al livello atmosferico, eseguendo una rapida esalazione (essufflazione). Tramite questo metodo ottenevano massimi flussi espiratori di circa il 60% di quelli attesi in una tosse vigorosa in soggetti normali, ed il 145%

del valore base del paziente stesso senza l'in-essufflazione. Avevano inoltre osservato come applicando una pressione di -20 cm H₂O tramite maschera o nella cupola del respiratore durante il rilascio della pressione interna del polmone d'acciaio, l'efficacia dell'essufflazione aumentava.

Il primo dispositivo disponibile a livello commerciale che forniva un'insufflazione combinata ad una essufflazione attiva sembra che sia stato il Cof-Flator (OEM, Norwalk, Connecticut), introdotto nel 1952. L'uso dei polmoni d'acciaio come dispositivo di in-essufflazione fa generalmente capo alla pressione negativa per l'insufflazione e ad una aumentata essufflazione passiva tramite una rapida caduta della pressione a livello atmosferico. Il Cof-Flator applicava sia pressione positiva che negativa tramite la maschera, la quale creava un sufficiente flusso della tosse per espellere le secrezioni. Studi clinici e case reports eseguiti su pazienti con poliomielite, asma, enfisema e bronchiectasie hanno dimostrato che il Cof-Flator portava benefici nel trattamento delle atelettasie, ipossiemia e dispnea [31]. Comunque, con l'estensione dell'uso della ventilazione meccanica attraverso tracheotomia e con l'aspirazione tracheale negli anni '60, lavori sull'uso dell'in-essufflazione scomparvero fino al loro riemergere come aggiunta alla ventilazione non invasiva nei tardi anni '80 e nei primi anni '90 [32].

Il CoughAssist In-Exsufflator

Il "CoughAssist" In-Exsufflator fu messo sul mercato nel 1993 come metodo per aumentare la clearance delle vie aeree, in modo partico-

lare per individui con debolezza della muscolatura respiratoria. Era stato originariamente costruito e messo in vendita dalla JH Emerson, Cambridge, Massachusetts, che fu successivamente acquistata dalla Respironics, Murrysville, Pennsylvania. Il dispositivo usa una pompa a centrifuga con 2 fasi, che gradatamente applica una pressione positiva sulle vie aeree e che in rapida successione si modifica in pressione negativa, il che produce un alto flusso espiratorio dai polmoni, che simula la tosse. Può essere raggiunto un picco di flusso espiratorio di 6-11 L/s [33]. Il dispositivo può eseguire un'insufflazione tramite una maschera o tramite il tubo tracheostomico (Figura 1). La pressione positiva dell'insufflazione e quella negativa dell'essufflazione, la durata, e la percentuale di flusso inspiratorio sono prestabilite ed il dispositivo viene utilizzato o in modo manuale o automatico. Un trattamento consiste in 3-5 cicli di in-essufflazione (con o senza pressioni addominali durante l'essufflazione) seguito da 30 secondi all'incirca di riposo (Figura 2) [34]. Questo viene ripetuto diverse volte o finché le secrezioni siano state sufficientemente espulse. Il CoughAssist In-Exsufflator può essere impostato



Figura 1 Il "CoughAssist" In-Exsufflator usato con la tracheostomia (Per cortesia della Respironics, Murrysville, Pennsylvania).



Figura 2 Il "CoughAssist" In-Exsufflator usato con la maschera e con assistenza manuale alla tosse (pressione addominale). (Per cortesia dell'Ottawa Hospital Rehabilitation Centre. Da riferimento bibliografico 34, con permesso).

fino alla massima insufflazione con comfort del paziente, osservazione dell'escursione della gabbia toracica ed auscultazione di una adeguata entrata di aria. Comunque Bach indica, in riferimento al bisogno di adeguate pressioni di insufflazione ed essufflazione che "il confort è irrilevante per l'efficacia durante infezioni del tratto respiratorio, quando le vie aeree necessitano realmente di essere pulite" [35]. Anche se la presente revisione si focalizza principalmente sulla fase di essufflazione per la clearance delle secrezioni nelle vie aeree, la fase di insufflazione è altresì importante in pazienti con debolezza della muscolatura respiratoria. I pazienti con patologia neuromuscolare hanno una capacità vitale ed un volume corrente ridotti e, di conseguenza, un flusso della tosse ridotto a causa della denervazione o al deterioramento della muscolatura inspiratoria ed espiratoria [36]. In assenza di una normale variazione del volume corrente, di respiri profondi intermittenti e di sospiri, i pazienti con patologia neuromuscolare hanno solo piccole espansioni toraciche, e quindi sviluppano atelettasie e polmoniti, le quali spesso portano

a insufficienza respiratoria che richiede un supporto ventilatorio [27]. La mancanza di una regolare espansione toracica, similmente ad un diminuito range di movimento in assenza di un regolare movimento di un arto, può portare ad una permanente disabilità, che si traduce con un decremento della compliance della parete toracica dovuta a contrattura della muscolatura toracica, a fibrosi e a ridotta compliance polmonare dovuta a microatelettasie [37-39]. Per mantenere un range di movimento della parete toracica e una buona espansione polmonare, è desiderabile e necessaria una periodica insufflazione dei polmoni.

Meccanismo d'azione

La meccanica del "CoughAssist" In-Exsufflator è stata studiata in un modello di polmone artificiale [40,41]. Ad un livello di compliance statica di 50 mL/cm H₂O, ad una resistenza di 6 cm H₂O/L/s, e a pressioni di insufflazione ed essufflazione prestabilite, sono stati variati i tempi di insufflazione ed essufflazione per determinare i loro effetti sul picco inspiratorio e sui flussi e volumi espiratori. Erano inoltre misurate le pressioni inspiratorie generate per valutare la correttezza della regolazione dell'apparecchio. Le pressioni di insufflazione ed essufflazione programmate erano strettamente correlate con le pressioni di insufflazione generate, con i volumi, con i flussi e volumi di essufflazione. Nel modello, un flusso espiratorio minimamente efficace dal punto di vista clinico di 2,7 L/s richiedeva pressioni di insufflazione ed essufflazione di +30/- 30 cm H₂O, indipendentemente dal ciclo di tempo. Modificando la resistenza delle vie aeree

da 6 cm H₂O/L/s a 17 cm H₂O/L/s e la compliance da 50 cm H₂O/L/s a 25 cm H₂O/L/s, come può accadere nell'ostruzione delle vie aeree per secrezioni, nelle microatelettasie e nelle deformità toraciche o nelle restrizioni dovute a scoliosi oppure obesità, cambiavano anche i meccanismi di in-essufflazione. Per date pressioni di in-essufflazione, il picco di flusso espiratorio diminuiva con l'aumentare delle resistenze, con un andamento abbastanza lineare (Figura 3). A più alte pressioni di insufflazione ed essufflazione, diminuendo la compliance diminuiva il flusso. Molti studi clinici hanno dimostrato che pressioni di in-essufflazione di +40/-40 cm H₂O sono ottime negli adulti, ma possono essere necessarie anche pressioni più alte (fino a +60/-60 cm H₂O) in pazienti con aumentate resistenze delle vie aeree o ridotta compliance polmonare. La scelta delle pressioni di in-essufflazione nei bambini dovrebbe prendere in considerazione la loro maggiore compliance della gabbia toracica e le più alte resistenze a livello delle vie aeree periferiche [42].

STUDI CLINICI

Patologie neuromuscolari

Il "CoughAssist" In-Exsufflator è stato usato e studiato in diverse patologie neuromuscolari, incluse le paresi e paralisi post-poliomielite, la distrofia muscolare di Duchenne, la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), l'atrofia muscolare spinale di tipo 1 e 2, le lesioni midollari, le miopatie, la miastenia gravis e le patologie neuromuscolari aspecifiche. Il dispositivo è stato usato sia per la clearance delle

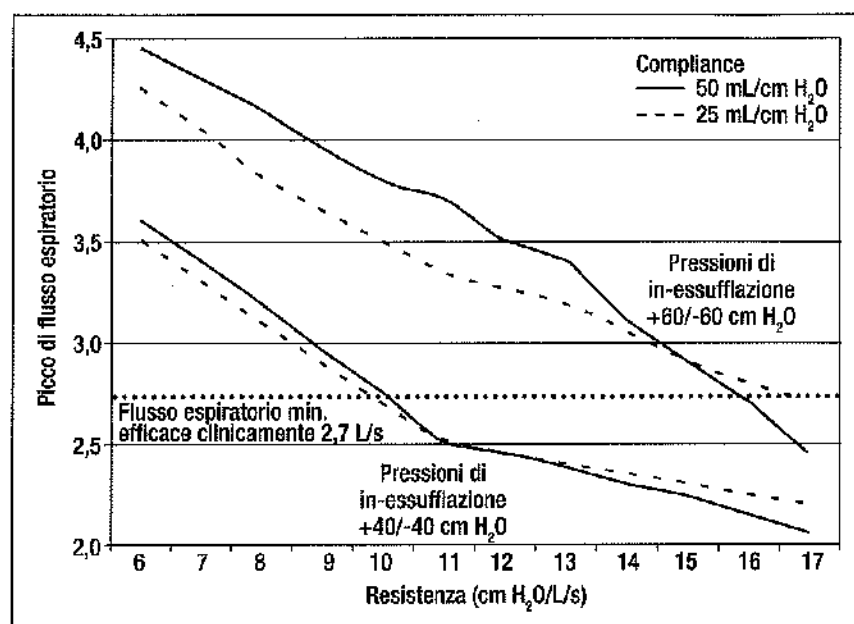


Figura 3 Relazione tra picco di flusso espiratorio e resistenza delle vie aeree con 2 differenti pressioni di insufflazione-essufflazione (le due curve in alto rappresentano +40/-40 cm H₂O, mentre le due curve più in basso rappresentano +60/-60 cm H₂O) e 2 livelli di compliance (25 mL/cm H₂O e 50 mL/cm H₂O) in un modello di polmone artificiale (vedi testo) (Dati da riferimento bibliografico 41).

vie aeree sia per svezzare i pazienti dalla ventilazione meccanica e dalla tracheotomia. Alcune variabili cliniche riguardanti il suo utilizzo derivano da studi osservazionali, informazioni aneddotiche e studi retrospettivi. Stabilire il picco di flusso minimo per uno svezzamento di successo dalla ventilazione meccanica o per evitare l'ospedalizzazione e/o l'intubazione durante un'infezione, diventa a volte più complicato a causa della natura progressiva delle condizioni studiate. Comunque, sono stati intrapresi molteplici studi al fine di stabilire queste variabili. Nella distrofia muscolare di Duchenne, Bach e altri [27] hanno usato il "CoughAssist" In-Exsufflator in un protocollo per prevenire l'insufficienza respiratoria durante infezioni delle vie respiratorie superiori. Ai pazienti con capacità vitale <1 L e con un picco di flusso della tosse assistita <4,5 L/s veniva fornita la ventilazione non invasiva a pres-

sione positiva (NPPV) (via nasale o con interfaccia orale) e l'in-essufflazione. Veniva loro inoltre insegnato il breath-stacking, venivano allenati alla tosse manualmente assistita e all'in-essufflazione e veniva loro prescritto un pulsiossimetro. Qualora essi avvertivano dispnea, avevano una infezione delle alte vie respiratorie, o erano affaticati essi procedevano a monitorizzare la loro saturazione del sangue arterioso tramite il pulsiossimetro. Quando la SpO₂ cadeva sotto il 95%, i pazienti usavano la NPPV, la tosse manualmente assistita e l'in-essufflazione al bisogno per mantenere normale la SpO₂. Se messi a confronto con pazienti che non avevano usato un protocollo specifico per un periodo di oltre tre anni, i soggetti che seguivano il protocollo avevano significativamente meno ospedalizzazioni (Tabella 1). Inoltre i pazienti trattati col protocollo guidato dal pulsiossimetro, NPPV e in-essuf-

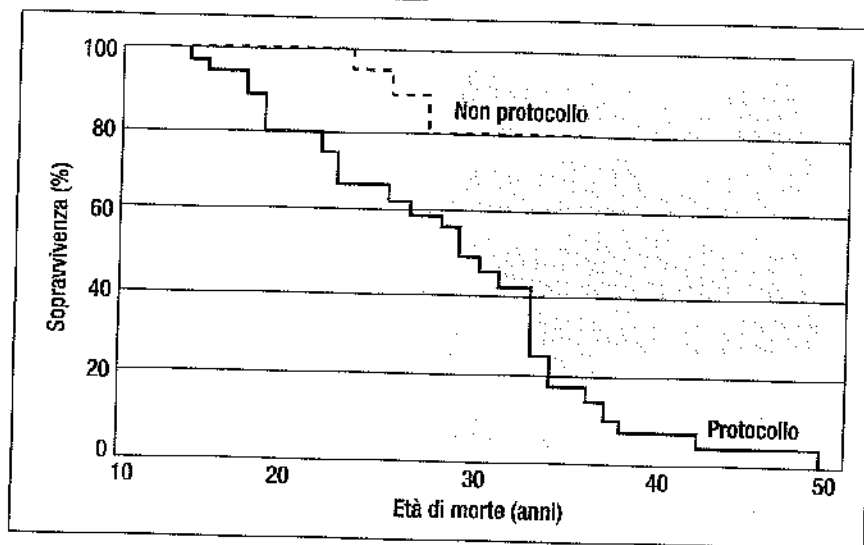


Figura 4 Curva di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza tra soggetti con Distrofia muscolare di Duchenne. I soggetti protocollati erano trattati con un programma guidato dall'ossimetria che includeva ventilazione non invasiva a pressione positiva e insufflazioni-essufflazioni (Dati da riferimento bibliografico 43).

flazione avevano una sopravvivenza più lunga (Figura 4) ed evitavano la tracheotomia [43]. I pazienti possono usare l'In-Exsufflator quando non sono capaci di usare metodi alternativi per la clearance delle vie aeree, come ad esempio il breath-stacking o la tosse manualmente assistita a causa dell'età, della mancanza di collaborazione o per una compromissione bulba-

re. Bach e altri [44] hanno dimostrato che nei bambini con amiotrofia spinale di primo tipo, ventilati per episodi di insufficienza respiratoria, la re-intubazione durante il medesimo ricovero poteva essere considerevolmente ridotta con l'In-Exsufflator. Era stato usato un protocollo che prevedeva l'in-essufflazione via tubo endotracheale unitamente a pressioni

Tabella 1 Percentuale di ospedalizzazione tra protocollo e non protocollo, prime dell'uso del ventilatore, pazienti ad alto rischio

	Non protocollo* (n = 17)	Protocollo* (n = 24)	p
Ospedalizzazioni/paziente	2,4 ± 1,8	0,5 ± 1,0	< 0,005
Ospedalizzazioni/anno/paziente	2,3 ± 4,8	0,2 ± 0,5	< 0,005
Ospedalizzazioni evitate*/paziente	NA	1,8 ± 1,7	NA
Ospedalizzazioni evitate/anno/paziente	NA	0,8 ± 1,0	NA
Giorni di ospedalizzazione/paziente	35,4 ± 66,3	3,6 ± 8,7	< 0,005
Giorni di ospedalizzazione/anno/paziente	21,4 ± 37,8	1,8 ± 5,2	< 0,005
Anni	3,6 ± 2,7	3,1 ± 3,2	2,1

† Gli episodi acuti di distress respiratorio sono stati rilevati nelle 24 ore con l'utilizzo di un protocollo guidato (vedi testo).

NA = non applicabile

(Dati da riferimento bibliografico 27).

addominali, per estubare i bambini e trattarli con NPPV senza un supplemento di ossigeno. L'estubazione seguendo il protocollo veniva tentata quando non era necessario un supplemento di ossigeno per mantenere una saturazione >94%, erano sfebbrati, la radiografia del torace era libera e vi era una riduzione nel bisogno di aspirazione delle vie aeree. Undici pazienti furono sottoposti a 48 intubazioni, la maggior parte dovuta a infezione delle alte vie respiratorie. La terapia di protocollo era stata usata 28 volte mentre l'estubazione senza protocollo (convenzionale) fu fatta 20 volte. Ci furono 5 estubazioni senza successo (definite come bisogno di re-intubazione durante la stessa ospedalizzazione) nel gruppo del protocollo e 18 nel gruppo che non seguiva il protocollo. Bach e coll. [45] dimostrano inoltre che i bambini con amiotrofia muscolare spinale di primo tipo trattati con pressione positiva inspiratoria non invasiva elevata più pressione positiva espiratoria ed in-essufflazione potevano avere una sopravvivenza prolungata, senza bisogno di tracheotomia e con una media di ricoveri ospedalieri simile a quelli con la tracheotomia o con la ventilazione meccanica. Molti pazienti con SLA con funzione bulbare parzialmente conservata riuscivano a raggiungere un adeguato picco di flusso della tosse con l'in-essufflazione per un'efficace clearance delle vie aeree. L'eccezione riguarda i pazienti con una perdita severa della funzione muscolare faringea e laringea, nella quale le alte vie collassano durante l'inspirazione e l'espirazione [35]. Sancho e coll. [46] hanno trovato che alcuni pazienti con disfunzione bulbare e

picco di flusso della tosse <2,7 L/s ed una incapacità ad aumentare la loro massima capacità d'insufflazione (il massimo volume che può essere contenuto nei polmoni a glottide chiusa) al di sopra della capacità vitale forzata, producono un più alto picco di flusso della tosse con l'In-Exsufflator piuttosto che con la tosse spontanea manualmente assistita. Inoltre, nella loro casistica, 4 pazienti con disfunzione bulbare e massima capacità d'insufflazione <1 L producevano un picco di flusso della tosse <2,7 L/s, il che indica collasso delle alte vie respiratorie durante l'essufflazione (Figura 5). Mustfa e altri [47] hanno osservato che l'essufflazione con la pressione negativa aumentava il picco di flusso della tosse sia in pazienti bulbari che in pazienti non bulbari con SLA, l'insufflazione in aggiunta all'essufflazione aumentava il flusso solo in quei pazienti con capacità vitale <50% del predetto. È probabile che pazienti con malattia lieve e più grande capacità vitale avessero un adeguato ritorno elastico della gabbia toracica e del polmone tale da aumentare il picco di flusso della tosse con la sola essufflazione, e l'insufflazione poteva non portare ulteriori benefici, anche se ciò può non essere vero durante un'infezione delle alte vie respiratorie. Le pressioni dell'insufflazione in questo studio erano "le massime tollerate", il che rende difficile mettere a confronto questo studio con altri. Miske e altri [48] hanno determinato in modo retrospettivo la sicurezza, l'efficacia e la tolleranza dell'in-essufflazione in pazienti pediatriche con differenti patologie neuromuscolari. L'età media all'inizio dell'utilizzo dell'in-essufflazione

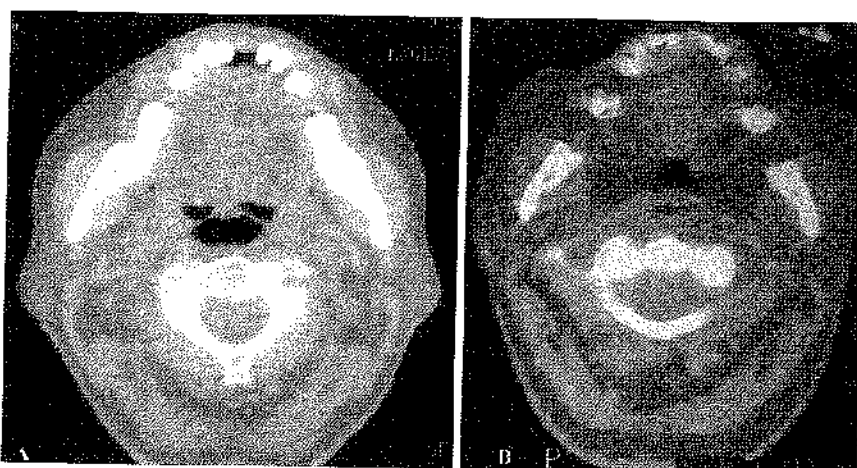


Figura 5 Tomografia computerizzata dell'orofaringe in un paziente con sclerosi laterale amiotrofica bulbare e picco di flusso della tosse <2,7 L/s (vedi testo). A: basale B: collasso faringeo durante l'essufflazione (Da riferimento bibliografico 46, con permesso).

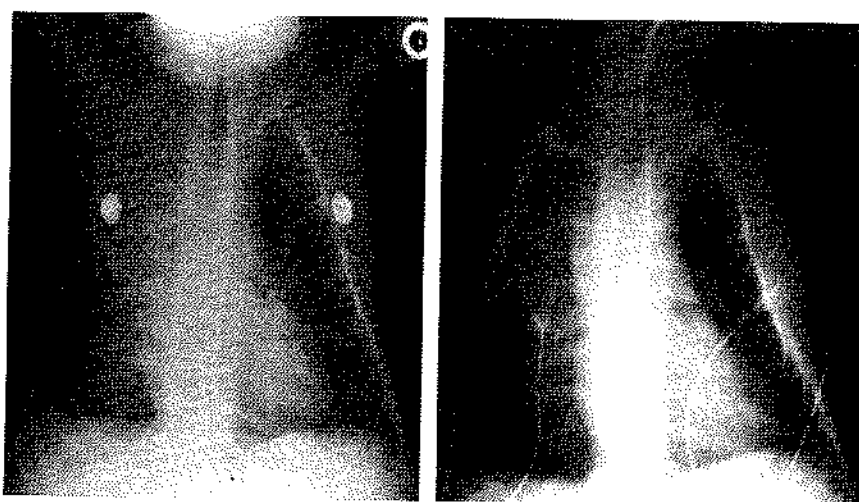


Figura 6 Risoluzione di un'atelettasia in un bambino con patologia neuromuscolare dopo l'utilizzo dell'insufflazione-essufflazione (vedi testo). (Da riferimento bibliografico 48, con permesso).

era 11,3 anni, ed il periodo medio di utilizzo era di 13,4 mesi (range 0,5-45,5 mesi). Le pressioni di insufflazione ed essufflazione usate erano indipendenti dalla diagnosi e dall'età (media +30/-30 cm H₂O range di insufflazione 15-40 cm H₂O, range di essufflazione da -20 a -50 cm H₂O). Dei 62 pazienti trattati con l'in-essufflazione, 8 non usavano alcuna forma di ventilazione, 25 ricevevano la NPPV e 29 avevano una ventilazione via tracheostomia. Non ci furono episodi di pneumotorace, emottisi o

reflusso gastro-esofageo sintomatico durante l'in-essufflazione. Quattro pazienti (6%) mostrarono un aumento delle atelektasie croniche dopo l'in-essufflazione (Figura 6) ed i familiari di 5 pazienti (8%) riferirono la diminuzione dell'insorgenza di polmoniti rispetto al periodo precedente l'uso dell'in-essufflazione. Miske e gli altri [48] stabilirono che, oltre al periodo relativamente breve di osservazione, il beneficio dell'in-essufflazione nel ridurre le infezioni delle alte vie respiratorie non

potrebbe essere determinato. Come detto sopra, alcuni degli studi sull'in-essufflazione nelle patologie neuromuscolari erano retrospettivi e coinvolgevano patologie di natura progressiva variabile, il che rende difficoltoso il controllo delle variabili come ad esempio la qualità dell'assistenza domiciliare. Pazienti con lesioni midollari C1-C7 parteciparono ad uno studio retrospettivo sulla clearance delle vie aeree con l'in-essufflazione. I pazienti con tracheostomia ed ipersecrezione ricevevano o la disostruzione bronchiale manuale (drenaggio posturale, pressione positiva espiratoria, assistenza alla tosse, ventilazione manuale col pallone di Ambu e broncoaspirazione endoscopica [per il gruppo di controllo]) oppure disostruzione bronchiale manuale seguita da in-essufflazione (pressioni con un range tra 15-45 cm H₂O). Anche se il numero preciso di pazienti non era specificato nell'articolo pubblicato, i gruppi erano ben confrontabili. Ricevettero 10 trattamenti ognuno. Solo il gruppo dell'in-essufflazione ottenne degli incrementi significativi nel volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV₁), della capacità vitale forzata e del picco di flusso espiratorio. Non erano riportate complicanze con la terapia di in-essufflazione [49].

Patologia polmonare ostruttiva

L'utilità dell'in-essufflazione nella patologia polmonare con secrezione delle vie aeree aumentata e/o anomala non è generalmente conosciuta, e sono stati fatti pochi confronti con i metodi più tradizionali. Barach e Beck [31] usarono l'in-essufflazione in 76 pazienti

con "patologia broncopolmonare", asma, enfisema e bronchiectasie. Essi riportarono marcati miglioramenti nella dispnea in 65 pazienti immediatamente a seguito dell'in-essufflazione. Trovarono inoltre miglioramenti dei quadri radiografici nelle atelettasie in pazienti selezionati. Quando usata insieme al broncodilatatore via aerosol, l'in-essufflazione mostrò incrementi medi della capacità vitale del 15% in 12 pazienti con asma bronchiale, del 42% in 34 pazienti con enfisema, del 39% in 10 pazienti con bronchiectasie e del 25% in pazienti con patologia neuromuscolare. Ciò eccedeva i miglioramenti della capacità vitale ottenuti con il solo broncodilatatore, ma non è chiaro se i miglioramenti fossero dovuti alla migliore distribuzione dell'aerosol durante la fase di insufflazione (e quindi maggiore riduzione della broncoostruzione), al maggior reclutamento polmonare, alla riduzione delle secrezioni che ostruiscono le vie aeree o alla somma di tutti questi effetti. Quel che più conta è che Barach e Beck non riportarono complicanze significative nei loro studi. Studi sperimentali sul CoughAssist In-Exsufflator in pazienti con patologia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) hanno avuto risultati non univoci. Winck e coll. [50] misero a confronto l'uso dell'in-essufflazione in pazienti con patologia neuromuscolari rispetto a pazienti con BPCO severa a pressioni di insufflazione ed essufflazione di +20/-20 cm H₂O, +30/-30 cm H₂O e +40/-40 cm H₂O, con un tempo di insufflazione di 3 secondi ed un tempo di essufflazione di 4 secondi. Misurarono il pattern respiratorio (con un pletismografo respiratorio ad im-

pedenza), il punteggio Borg per la dispnea, il picco di flusso della tosse, la SpO₂ prima e dopo i trattamenti di in-essufflazione. In questi pazienti, le misure della dispnea e della SpO₂ miglioravano significativamente dopo l'in-essufflazione a +40/-40 cm H₂O, senza modificazioni nel pattern respiratorio che avrebbero significato un'augmentata limitazione al flusso inspiratorio o espiratorio, benché, ed è importante notarlo, il picco di flusso della tosse non aumentasse. In un altro studio, i pazienti BPCO furono sottoposti ad insufflazione manuale con una pressione di insufflazione di 20 cm H₂O, associata ad una manovra di assistenza manuale alla tosse [23]. Rispetto a soggetti normali o con patologia neuromuscolare, i pazienti con BPCO avevano un più basso picco di flusso della tosse ed un più basso volume espiratorio. Sivasothy e coll. suggerirono che la chiusura precoce delle vie aeree periferiche, l'incremento dell'iperinflazione con l'insufflazione o il broncospasmo indotto possono aver contribuito alla riduzione dei flussi della tosse e dei volumi nei pazienti con BPCO [23].

COMPLICANZE DELL'IN-ESSUFFLAZIONE

Come per ogni dispositivo meccanico a pressione positiva, le potenziali complicanze dell'in-essufflazione includono distensione addominale, aggravamento del reflusso gastro-esofageo, emottisi, discomfort addominale e toracico, effetti acuti cardio-vascolari e pneumotorace. Questi effetti sono stati comunque raramente riscontrati in

letteratura. Gli effetti sul sistema cardiovascolare erano stati studiati fin dall'inizio dell'introduzione dell'in-essufflazione. È stato osservato che la pressione venosa periferica aumenta di circa un terzo in più rispetto ad un normale atto di tosse e la pressione sanguinea aumenta debolmente (in media 8 mm Hg in sistole e 4 mm Hg in diastole) [51]. Le pulsazioni possono aumentare o diminuire con l'in-essufflazione e sono state osservate severe bradicardie in pazienti con lesione midollare alta, mentre si sono verificate contrazioni ventricolari premature in adolescenti con distrofia muscolare di Duchenne [48,51]. Barach e coll. [30] non hanno riportato effetti collaterali, incluse le perdite aeree, in oltre 2000 applicazioni dell'in-essufflazione, ad eccezione di transitorie sensazioni di "soffocamento" in pazienti con enfisema, sensazione che si risolveva dopo espettorazione di abbondante quantità di escreato. Bach [51] non ha notato episodi di pneumotorace, aspirazione di contenuto gastrico o emottisi in oltre 650 pazienti e centinaia di applicazioni dell'in-essufflazione in pazienti ventilati affetti da patologia neuromuscolare. Ha inoltre indicato che riducendo la pressione di insufflazione fino a raggiungere un volume inspirato al di sotto del volume di riserva inspiratoria, si possono evitare i rari episodi di distensione gastrica ed addominale. Non sono state riportate importanti complicanze dovute all'in-essufflazione in pazienti pediatriche con differenti tipi di malattia neuromuscolare [48]. Misure prudenziali per evitare complicanze dall'in-essufflazione sono: effettuare brevi pause di riposo tra le applicazioni dell'in-

essufflazione per evitare l'iperventilazione, somministrare l'in-essufflazione prima dei pasti, trattamenti medici per il reflusso gastroesofageo e adeguati trattamenti per l'infiammazione delle vie aeree.

ALTERNATIVE ALL'IN- ESSUFFLAZIONE

L'in-essufflazione può non essere necessaria per molti pazienti con patologia neuromuscolare o per pazienti con lesioni midollari la cui funzione bulbare è intatta e in cui il picco di flusso della tosse può essere aumentato fino ad ottenere il minimo flusso efficace (circa 4,5-6 L/s) durante un'infezione delle alte vie respiratorie. La massima capacità insufflatoria corrisponde al volume d'aria che può essere tenuto nel polmone con la glottide chiusa [41]. Il mantenimento del range di movimento della gabbia toracica e l'assistenza del paziente nella clearance delle secrezioni delle vie aeree tramite il raggiungimento della massima capacità di insufflazione e dunque del massimo picco di flusso della tosse, possono essere raggiunti con diversi metodi manuali o meccanici, anche autogestiti dal paziente. La massima capacità di insufflazione è raggiunta da diversi pazienti tramite il breath-stacking, con ripetute insufflazioni fatte con un pallone ambu e una maschera, oppure tramite il ventilatore. Può inoltre essere raggiunto attraverso la tecnica autogestita del respiro glossofaringeo (a volte chiamato "frog breathing", respiro a rana) [35,50], che implica l'elevazione e l'azione a pompa della lingua, dei muscoli faringei e della glottide per far entrare boccate o boli consecutivi di

aria nei polmoni al fine di raggiungere la massima capacità insufflatoria. Pazienti con funzione bulbare intatta possono anche imparare questa tecnica, che permette loro periodi di respiro spontaneo liberi dal ventilatore, l'uso in emergenza in caso di guasto del ventilatore e per l'assistenza alla tosse [37,52]. La capacità di un singolo respiro effettuato col respiro glossofaringeo può eccedere la capacità vitale fino a 5 volte, mentre i pazienti con una scarsa capacità vitale possono raggiungere una capacità di un singolo respiro effettuato col respiro glossofaringeo > di 3 L [53,54]. Tramite l'insufflazione con il respiro glossofaringeo, i flussi della tosse erano significativamente più alti rispetto ad una massima inspirazione senza il respiro glossofaringeo, ed il picco di flusso della tosse può essere confrontato con quello atteso con l'insufflazione meccanica [52,55]. L'assistenza manuale alla tosse, con pressioni addominali sincronizzate con la tosse spontanea, eseguita dopo un'insufflazione massima con l'ambu e una maschera, con l'insufflazione meccanica o con respiro glossofaringeo, è fondamentale per aumentare la clearance delle vie aeree aumentando il picco di flusso [56]. Bach [57] mise a confronto la tosse non assistita rispetto all'insufflazione (con un pallone ambu e maschera o col respiro glossofaringeo) seguita da tosse spontanea, e rispetto all'insufflazione seguita da tosse assistita unitamente a pressioni addominali in 21 pazienti con patologia neuromuscolare. Coloro che avevano usato solo il breath-stacking mostravano mediamente un picco di flusso della tosse di $3,37 \pm 1,07$ L/s rispetto a $4,27 \pm 1,29$ L/s in

CONTRIBUTI

quelli che avevano ricevuto le pressioni addominali aggiuntive, e rispetto al medio picco di flusso della tosse non assistita di $1,81 \pm 1,03$ L/s. Pochi lavori hanno discusso sulle complicità delle pressioni addominali, ma come considerazioni teoriche si ipotizzano lesioni agli organi addominali, reflusso gastro-esofageo e discomfort. Inoltre, se c'è una considerevole deformità della gabbia toracica, come ad esempio nelle scoliosi, la massima capacità di insufflazione può essere compromessa e la pressione addominale risultare inefficace [51,58].

DIRETTIVE FUTURE

Di seguito alcune considerazioni riguardo studi futuri sull'in-essufflazione.

- Non ci sono studi sistematici sul dispositivo associato all'uso precedente di broncodilatatori, ad esempio con β agonisti long-acting o short-acting o agenti anticolinergici. Pazienti con evidente infiammazione delle vie aeree ed iperresponsività possono avere compromissione delle vie aeree da broncocostrizione, che può intaccare la clearance mucociliare. L'ottimizzazione del calibro delle vie aeree con agenti antinfiammatori e broncodilatatori somministrati prima dell'in-essufflazione potrebbero aumentare la sua efficacia.
- Gli studi in ambito pediatrico sono stati in gran parte limitati a pazienti con amiotrofia spinale di tipo primo e con distrofia muscolare di Duchenne o inclusi in liste di adulti. Studi sistematici su bambini con lesioni a livello del sistema nervoso centrale o con disabilità ereditarie dello svilup-

po, con o senza tracheotomia, aiuterebbero a determinare l'uso potenziale dell'in-essufflazione.

- Il "CoughAssist" In-Exsufflator è stato messo a confronto al ventilatore percussivo intrapolmonare in studi limitati. È stato dimostrato che il ventilatore percussivo intrapolmonare ha abbastanza successo nell'efficace rimozione delle secrezioni e sulla risoluzione delle atelettasie in bambini e adulti con patologia neuromuscolare [59,60]. Lo studio dell'oscillazione della parete toracica ad alta frequenza con un Vest a percussione toracica ha portato a risultati discordanti nel ridurre il declino della capacità vitale e nel modificare la morbilità e la mortalità in pazienti affetti da SLA [61,62]. Sarebbe utile mettere a confronto il "CoughAssist" In-Exsufflator con altre tecniche di clearance delle vie aeree in adulti e bambini con patologia neuromuscolare.
- Il valore di flusso che provoca un sufficiente scollamento e la velocità necessaria per espellere le secrezioni dalle vie aeree con l'in-essufflazione non sono generalmente noti, quindi essi vengono dedotti da studi sullo svezzamento dalla ventilazione meccanica, studi aneddotici o studi che usano la broncoscopia su umani ed animali. Questi valori flusso non possono essere estesi ai bambini piccoli o ai soggetti con patologia polmonare ostruttiva. Studi sulla clearance delle vie aeree tramite radioaerosol potrebbero essere utili per determinare il valore di flusso efficace per la clearance del muco nei diversi gruppi di età e in diverse condizioni di malattia.
- C'è un ruolo dell'in-essufflazione nella patologia polmonare ostrut-

tiva quando la debolezza della muscolatura respiratoria o la patologia polmonare diventano la causa di tosse spontanea o tosse severa da far diminuire le tosse spontanea?

- Dovremmo usare l'in-essufflazione solo in fase acuta, durante una compromissione respiratoria associata ad infezione del tratto superiore delle vie aeree, oppure scegliere un trattamento regolare giornaliero, da intensificare durante le infezioni?

SOMMARIO

Una tosse alterata comporta ristagno delle secrezioni, infiammazione cronica ed infezione, aumentate resistenze delle vie aeree, minor compliance polmonare ed insufficienza respiratoria in modo particolare in soggetti con debolezza neuromuscolare. È importante assistere questi individui nella clearance delle secrezioni con differenti strategie, mantenendo la mobilità del torace. È stato dimostrato che il "CoughAssist" In-Exsufflator è un'utile aggiunta per la clearance delle vie aeree in pazienti con patologia neuromuscolare o danni traumatici del sistema nervoso centrale; sono comunque necessarie ulteriori analisi relative al suo impiego in pediatria e nelle patologie ostruttive polmonari.

RINGRAZIAMENTI

Grazie a Laurie Grimm, assistente amministrativo, Michigan State University, Kalamazoo Centro di Studi Clinici Medici e a Sandra Howe, bibliotecaria medica, Bronson Hospital, per il suo valido aiuto nel preparare questo articolo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Murray JF. The normal lung. Philadelphia: WB Saunders; 1986: 69-81.
- 2) Tartar M, Sant'Ambrogio G, Sant'Ambrogio FB. Laryngeal and tracheobronchial cough in anesthetized dogs. *J Appl Physiol* 1994; 76(6): 2672-2679.
- 3) Sant'Ambrogio G, Widdecombe J. Reflexes from airway rapidly adapting receptors. *Respir Physiol* 2001; 125(1-2): 33-45.
- 4) Kubin L, Alheid GE, Zuperku EJ, McCrimmon DR. Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. *J Appl Physiol* 2006; 101(2): 618-627.
- 5) Corne S, Bshouty Z. Basic principles of control of breathing. *Respir Clin N Am* 2005; 11(2): 147-172.
- 6) Poponick JM, Jacobs I, Supinski G, DiMarco AF. Effect of upper respiratory tract infection in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2 Pt 1): 659-664.
- 7) King M. Role of mucus viscoelasticity in clearance by cough. *Eur J Respir Dis* 1987; (153): 165-172.
- 8) Rubin BK. Physiology of airway mucus clearance. *Respir Care* 2002; 47(7): 761-768.
- 9) Rogers DE. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007; 52(9): 1176-1193.
- 10) Restrepo RD. Inhaled adrenergics and anticholinergics in chronic obstructive airway disease: do they enhance mucociliary clearance? *Respir Care* 2007; 52(9): 1159-1173.
- 11) van der Schans CP. Bronchial mucus transport. *Respir Care* 2007; 52(9): 1150-1156.
- 12) van der Schans CP. Conventional chest physical therapy for obstructive lung disease. *Respir Care* 2007; 52(9): 1198-1206.
- 13) Fink JB. Forced expiratory technique, directed cough, and autogenic drainage. *Respir Care* 2007; 52(9): 1210-1221.
- 14) Chatburn RL. High-frequency assisted airway clearance. *Respir Care* 2007; 52(9): 1224-1235.
- 15) Myers TR. Positive expiratory pressure and oscillatory positive expiratory pressure therapies. *Respir Care* 2007; 52(10): 1308-1326.
- 16) Branson RD. Secretion management in the mechanically ventilated patient. *Respir Care* 2007; 52(10): 1328-1342.
- 17) Hill A, Gompertz S, Stockley R. Factors influencing inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55(11): 970-977.
- 18) Daviskas E, Anderson SD. Hyperosmolar agents and clearance of mucus in the diseased airway. *J Aerosol Med* 2006; 19(1): 100-109.
- 19) Kreitzer SM, Saunders NA, Tyler HR, Ingram RH Jr. Respiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117(3): 437-447.
- 20) Estenne M, Van Muytlan A, Gorini M, Kinnear W, Heilporn A, De Troyer A. Evidence of dynamic airway compression during cough in paraplegic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(4): 1081-1085.
- 21) Irwin RS, Boutlet LF, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114(2 Suppl): 1335-181S.
- 22) Gibson GJ. Lung volumes and elasticity. *Clin Chest Med* 2001; 22(4): 623-635.
- 23) Sivasothy P, Brown L, Smith IE, Shneerson JM. Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and patients with respiratory muscle weakness. *Thorax* 2001; 56(6): 438-444.
- 24) Leiner GC, Abramowitz S, Small MJ, Stenby MJ, Lewis WA. Expiratory flow rate: standard values for normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88: 644-651.
- 25) Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: predictors for prolongation of life by noninvasive respiratory aids. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76(9): 828-832.
- 26) Bach JR, Saporito LR. Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest* 1996; 110(6): 1566-1571.
- 27) Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997; 112(4): 1024-1028.
- 28) Bickerman HA, Beck GJ, Gordon C, Barach AL. Physical methods simulating mechanisms of the human cough: elimination of radiopaque material from the bronchi of dogs. *J Appl Physiol* 1953; 5(2): 92-98.
- 29) Bickerman HA. Exsufflation with negative pressure: elimination of radiopaque material and foreign bodies from bronchi of anesthetized dogs. *Arch Intern Med* 1954; 93(5): 698-704.
- 30) Barach AL, Beck GJ, Bickerman HA, Seanor HE. Physical methods simulating cough mechanisms. Use in poliomyelitis, bronchial asthma, pulmonary emphysema and bronchiectasis. *JAMA* 1952; 150(14): 1380-1385.
- 31) Barach AL, Beck GJ. Exsufflation with negative pressure. *Arch Intern Med* 1954; 93(6): 825-841.
- 32) Bach JR. A historical perspective on the use of noninvasive ventilatory support alternatives. *Respir Care Clin N Am* 1996; 2(2): 161-181.
- 33) CoughAssist user's guide. JH Emerson Co, Cambridge, Massachusetts.
- 34) McKim D, LeBlanc C, Walker K, Liteplo J. Respiratory care protocols for spinal cord injuries and neuromuscular diseases. 2002. Institute for Rehabilitation research and Development. <http://www.irrd.ca/education>.
- 35) Bach JR. Mechanical insufflation/exsufflation: has it come of age? *Eur Respir J* 2003; 21(3): 385-386.
- 36) Hall W. Respiratory failure as a complication of neuromuscular disease. *Adv Neurol* 1977; 17: 317-324.
- 37) Kang SW. Pulmonary rehabilitation in patients with neuromuscular disease. *Yonsei Med J* 2006; 47(3): 307-314.
- 38) Estenne M, Heilporn A, Delhez L, Yerault JC, De Troyer A. Chest wall stiffness in patients with chronic respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(6): 1002-1007.
- 39) Estenne M, Gevenois PA, Kinnear W, Soudon P, Heilporn A, De Troyer A. Lung volume restriction in patients with chronic respiratory muscle weakness: the role of microatelectasis. *Thorax* 1993; 48(7): 698-701.
- 40) Gómez-Merino E, Sancho J, Marín J, Servera E, Blasco ML, Belda FJ, et al. Mechanical insufflation-exsufflation. Pressure, volume, and flow relationships and the adequacy of the manufacturer's guidelines. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81(8): 579-583.
- 41) Sancho J, Servera E, Marín J, Vergara P, Belda FJ, Bach JR. Effect of lung mechanics on mechanically assisted flows and volumes. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83(9): 698-703.
- 42) Wohl MEB. Developmental physiology of the respiratory tract. In: Chernick V, Boat TE, Wilmott RW, Bush A, editors. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 23-28.
- 43) Gómez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy. Prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted cough. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81(6): 411-415.
- 44) Bach JR, Niranjana V, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1. A noninvasive respiratory management approach. *Chest* 2000; 117(4): 1100-1105.