



# Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA  
PRESIDENTE: *Ch.mo Prof. Raffaele De Caro*

## TESI DI LAUREA

### LA VALUTAZIONE DELLA TOSSE COME ELEMENTO PREDITTIVO DEL RISCHIO DI TRACHEOSTOMIZZAZIONE D'URGENZA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA. INDICAZIONI PER IL FISIOTERAPISTA.

RELATORE: Dott. Ft. Tiziana Risso  
Correlatore: Ft.R. Cristiano Zanetti

LAUREANDO: Federico Frè

Anno Accademico 2014-2015





# Università degli Studi di Padova

CORSO DI LAUREA IN FISIOTERAPIA  
PRESIDENTE: *Ch.mo Prof. Raffaele De Caro*

## TESI DI LAUREA

### LA VALUTAZIONE DELLA TOSSE COME ELEMENTO PREDITTIVO DEL RISCHIO DI TRACHEOSTOMIZZAZIONE D'URGENZA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA. INDICAZIONI PER IL FISIOTERAPISTA.

RELATORE: Dott. Ft. Tiziana Risso  
Correlatore: Ft.R. Cristiano Zanetti

LAUREANDO: Federico Frè

Anno Accademico 2014-2015



## INDICE

<b>Abstract</b> .....	1
<b>Introduzione</b> .....	2
<b>Capitolo 1: Sclerosi Laterale Amiotrofica</b> .....	4
1.1: La patologia.....	4
1.2: Le complicanze respiratorie.....	6
1.3: Presa in carico da parte del fisioterapista.....	9
1.3.1: Valutazione respiratoria.....	9
1.3.2: Riabilitazione respiratoria.....	13
<b>Capitolo 2: Materiali e Metodi</b> .....	19
<b>Capitolo 3: Risultati</b> .....	20
3.1: La tosse nella SLA.....	20
3.1.1 La valutazione.....	20
3.1.2 Indicatori di inefficacia.....	23
3.2: La tracheostomia d'elezione e tracheotomia d'urgenza.....	24
<b>Capitolo 4: Discussione</b> .....	27
<b>Capitolo 5: Conclusioni</b> .....	31
<b>Bibliografia</b> .....	32
<b>Ringraziamenti</b> .....	38



## ABSTRACT

**Background e obiettivo dello studio:** La SLA è una grave malattia neuromuscolare che indipendentemente dal suo sito di esordio tende a coinvolgere la muscolatura di competenza bulbare, responsabile tra l'altro della competenza glottica e deglutitoria. Per questi motivi, tutti i Pazienti affetti da SLA sviluppano nel tempo disfagia. Quando il Paziente non è più in grado di gestire le secrezioni salivari, si trova inevitabilmente esposto al forte rischio di inalazione e quindi di sviluppare polmonite *ab ingestis*. Lo scopo di questa Tesi è valutare cosa dice la Letteratura presente sulla relazione tra tosse e tracheostomia e verificare quali metodi ha a disposizione il fisioterapista respiratorio per misurare la tosse volontaria e riflessa al fine di evitare il rischio polmonite *ab ingestis* e di conseguenza la tracheostomizzazione d'urgenza in seguito ad *IRA*; evento che rappresenta sempre un fallimento dell'Equipe Riabilitativa. Infine la Tesi presenterà uno Studio Pilota Preliminare che i Fisioterapisti Respiratori e le Logopediste della Fondazione IRCCS Ospedale San Camillo di Venezia stanno conducendo su un innovativo metodo di valutazione della forza della tosse riflessa.

**Materiali e Metodi:** È stata effettuata una ricerca in Letteratura sulle banche dati PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library e PEDro utilizzando le seguenti termini MeSH: "ALS" (Amyotrophic Lateral Sclerosis), "cough", "tracheostomy" e "respiratory failure". Sono state incluse linee guida, revisioni bibliografiche, RCT, studi sperimentali e studi osservazionali che fossero in inglese, gratuiti e che parlassero di complicanze respiratorie legate alla tosse inefficace e alla clearance delle vie aeree, e di tracheostomia in pazienti affetti da SLA. Degli articoli selezionati è stata poi valutata la validità utilizzando PRISMA, CONSORT e STROBE. Sono stati selezionati 45 articoli finali.

**Risultati:** MIP, MEP, FVC e MIC danno una stima incompleta dell'efficacia della tosse volontaria. Il test più preciso è quello che misura il PcEF. La tracheostomia viene presa in considerazione quando è presente un'intolleranza o inefficacia della NIV e un'incapacità di produrre un PCEF assistito >160L/min. Nella maggior parte dei casi si ricorre all'intervento solo in condizioni critiche (tracheotomia d'urgenza). Dalla ricerca è emerso che non è presente un test valido per la valutazione della tosse riflessa.

**Conclusioni:** Ad oggi il PcEF volontario è il valore più attendibile per quantificare la tosse. Dai primi risultati dello studio pilota in corso all'IRCCS Ospedale San Camillo di Venezia è emerso che la forza del PcEF riflesso non può essere considerato un indice valido per predire il rischio tracheostomizzazione pur rimanendo invece determinante valutare la presenza e la sensibilità del riflesso stesso che sembra costituire l'innescò del meccanismo di protezione che è misto riflesso/volontario.

## INTRODUZIONE

Nella SLA le complicanze respiratorie costituiscono la principale causa di morbilità e mortalità. Il progressivo indebolimento muscolare, caratteristica peculiare della malattia, interessando la componente inspiratoria ed espiratoria, pregiudica la funzionalità respiratoria e tussiva. Inoltre, indipendentemente dal suo sito di esordio, la malattia lungo il suo inesorabile decorso tende a coinvolgere la muscolatura di competenza bulbare, responsabile tra l'altro della competenza glottica e deglutitoria. Per questi motivi, tutti i pazienti affetti da SLA sviluppano nel tempo disfagia, non solo per i cibi solidi e liquidi ma anche per la saliva. Quando il paziente non è più in grado di gestire le secrezioni salivari egli si trova inevitabilmente esposto al forte rischio di inalazione e quindi di sviluppare polmonite ab ingestis la quale può condurre ad Insufficienza Respiratoria Acuta (IRA) aumentando il rischio di tracheostomizzazione d'urgenza. Quest'ultima comporta tutta una serie di implicazioni etiche e di complicazioni psicologiche e fisiche: riduce drasticamente le aspettative e la qualità di vita del paziente. Perciò si capisce come sia di vitale importanza riuscire a prevenire le infezioni polmonari e l'insufficienza respiratoria, in modo da evitare il rischio di tracheostomizzazione.

In questo quadro il fisioterapista respiratorio assume un ruolo fondamentale: la sua presenza costituisce una variabile discriminante per la qualità e l'efficacia del percorso riabilitativo e per la QOL del Paziente stesso durante il decorso della malattia. Il suo intervento, mirato ad evitare l'insufficienza respiratoria e quindi a ridurre il rischio di tracheostomizzare il paziente, consiste principalmente nel mantenere la migliore ventilazione alveolare possibile, individuando il momento più appropriato per avviarlo alla *Ventilazione Meccanica Non Invasiva (NIV)*, e nel garantire la migliore pulizia delle vie aeree, soprattutto quando viene meno la funzione tussiva.



In questo, assume un ruolo ancora più importante la valutazione e il continuo monitoraggio, in particolare della tosse, del paziente. Da essa il fisioterapista trae le indicazioni necessarie per impostare un piano riabilitativo il più efficace possibile per il singolo. Da qui ne deriva l'importanza di avere degli indici validi che possano definire la funzionalità dell'apparato respiratorio del paziente e predire il rischio che corre quest'ultimo di sviluppare gravi complicanze respiratorie.

L'obiettivo di questa tesi consiste nel verificare in Letteratura quali metodi vengono utilizzati dal fisioterapista respiratorio per valutare la tosse volontaria e riflessa, e se siano stati individuati degli indici validi per predire il rischio di trachesotomizzazione: indici, questi, che guideranno il fisioterapista ad inquadrare il paziente e ad impostare un programma riabilitativo personalizzato finalizzato ad evitare l'intervento chirurgico.

# CAPITOLO 1: SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

## 1.1 La patologia

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è una rara e severa patologia del sistema nervoso a decorso rapidamente ingravescente, dovuta alla degenerazione della via piramidale e dei motoneuroni somatici (*Istituto Superiore di Sanità*).

I termini utilizzati per definirla ne danno una descrizione sintetica: indurimento (sclerosi) della porzione laterale (laterale) del midollo spinale e perdita del trofismo o nutrimento muscolare (amiotrofica). Questa affezione degenerativa e progressiva del sistema nervoso, nota anche come Malattia di Charcot, Malattia del Motoneurone (MND) o Morbo di Lou Gehrig, colpisce selettivamente i motoneuroni sia centrali della corteccia cerebrale (1° motoneurone), che periferici a livello del tronco encefalico e del midollo spinale (2° motoneurone).

Le cause della malattia sono al momento ignote. L'ipotesi attualmente più accreditata è che si tratti di una patologia multifattoriale, quindi vari fattori ambientali concorrerebbero a determinare i sintomi della malattia in individui con una suscettibilità genetica di base, verosimilmente poligenica. Per questa ragione la diagnosi è molto complicata: essa si basa su segni e sintomi, dopo l'esclusione delle altre possibili patologie tramite test diagnostici per esse specifici.

La SLA ha un'incidenza che oscilla tra 0.6-3.3 casi per 100.000 abitanti all'anno, con una predominanza nel sesso maschile (1.6:1, maschi:femmine) ed una prevalenza che oscilla tra i 5-7 casi ogni 100.000. Il tasso di mortalità è di 1-2/100.000 e di circa 6/100.000 nei pazienti di età compresa tra i 60 e i 75 anni. (1)

Si tratta di una patologia dell'età adulta, che presenta un aumento evidente dell'incidenza all'avanzare dell'età, soprattutto a partire dai 50 anni. Il decorso è spesso quasi del tutto imprevedibile e differente da soggetto a soggetto, anche se è possibile descriverla a livello sintomatologico come caratterizzata da un progressivo indebolimento muscolare, con perdita graduale e irreversibile del controllo dei movimenti volontari, della normale capacità di deglutizione (disfagia), dell'articolazione della parola (disartria) e del funzionamento dell'intero sistema neuromuscolare: la paralisi può avere un'estensione variabile e può compromettere la funzionalità della muscolatura respiratoria, con conseguente necessità di ventilazione assistita. La morte, che sopraggiunge in media 2-3 anni dopo l'esordio, anche se il 5-10% sopravvive più di 10 anni.

La patologia ereditaria nel 5-10% dei casi e acquisita nel 90%.

Le forme ereditarie (SLA familiare) si manifestano piuttosto presto (48 anni di media) e, generalmente, presentano un'evoluzione più rapida; sono nella maggior parte dei casi di carattere autosomico dominante.

Le forme acquisite (SLA sporadica) si distinguono in:

- SLA tipica o comune, che rappresenta quasi la metà dei casi totali di malattia e ha un esordio insidioso che colpisce le estremità distali superiori;
- SLA pseudo-polineuropatica, che rappresenta il 30% circa dei casi ed è caratterizzata da un deficit distale degli arti inferiori;
- SLA bulbare, che rappresenta il 25% dei casi ed è caratterizzata dalla paralisi progressiva labio-glosso-faringea, che provoca disartria, disfagia e una perdita totale della capacità comunicativa verbale (anartria).

Indipendentemente dal sito dell'esordio (spinale superiore o inferiore, bulbare), la debolezza e l'atrofia muscolare si estendono ad altre parti del corpo, comportando progressivamente e in tempi diversi la paralisi quasi

totale. All'interno di questo quadro clinico drammatico, le funzioni sensoriali, sessuali e sfinteriali del malato non vengono compromesse.

Anche le funzioni cognitive sono nella maggior parte dei casi conservate, sebbene in una percentuale variabile dalle diverse casistiche vengano riscontrati disturbi comportamentali e deficit cognitivi di tipo fronto-temporale, in particolare apatia, deficit di fluenza verbale.

Ad oggi, nonostante siano stati effettuati molteplici studi per determinare la causa della malattia, sono state trovate poche terapie efficaci. La più efficace è quella che prevede la somministrazione del farmaco *Riluzolo*, il quale permette di allungare le aspettative di vita di 3-5 mesi. Oltre a questo però, una cura efficace e definitiva per la malattia non è ancora stata trovata, e oggi la SLA è una delle malattie più debilitanti e temute tra tutte quelle conosciute.

## **1.2 Le complicanze respiratorie**

Le complicanze respiratorie sono la più comune causa di morbilità e mortalità nella Sclerosi Laterale Amiotrofica, infatti l'*insufficienza respiratoria* è considerata la principale causa di disagio e angoscia prima e di morte poi.

La comparsa di sintomi respiratori (es. dispnea o ortopnea) rappresenta un importante elemento predittivo negativo.

La SLA clinicamente varia da persona a persona e i sintomi riguardanti la respirazione possono presentarsi presto o tardivamente a seconda della forma della malattia. Nelle forme spinali, i motoneuroni che controllano i muscoli respiratori sono colpiti solo dopo che è comparsa debolezza ai muscoli delle braccia o delle gambe. Nelle forme bulbari invece, vengono coinvolti nelle

fasi iniziali della SLA i muscoli bulbari, cioè quelli deputati a parlare e deglutire.

Quando la SLA colpisce i motoneuroni che controllano i muscoli respiratori, la respirazione diviene difficile e faticosa. Questa condizione può insorgere gradualmente in settimane o mesi o, in circostanze molto rare, improvvisamente, quasi senza preavviso.

Spesso il primo segno si manifesta solo durante uno sforzo fisico intenso o durante il sonno. Questi sintomi sono un importante segnale di difficoltà respiratoria. Se non si interviene in tempo in questa fase possono presentarsi delle gravi complicanze.

Le complicanze respiratorie sono legate alla progressiva debolezza dei muscoli respiratori, i quali si dividono in principali ed ausiliari.

Il paziente affetto da SLA a causa della debilitante ingravescenza della malattia, è destinato alla carrozzina, condizione che incide negativamente sul sistema respiratorio del paziente. Infatti, la limitata attività fisica delle persone affette da SLA, porta ad un' aumentata rigidità della cassa toracica con il conseguente aumento della frequenza degli atti respiratori e la riduzione del volume corrente. Questo fa sì che si verifichi una respirazione superficiale ed insufficiente per la realizzazione di scambi gassosi efficaci, quindi ad ipoventilazione e all'instaurarsi di una Insufficienza Respiratoria di II Tipo, ipossiémica/ipercapnica.

La respirazione superficiale, a sua volta, col tempo provoca un irrigidimento dei tessuti della cassa toracica (come tendini e legamenti) e anchilosi delle articolazioni costo-sternali e costo-vertebrali. Tutto ciò comporta la formazione di microatelettasie a livello alveolare, la riduzione della tensione superficiale alveolare e l'alterazione strutturale delle fibre elastiche dell'interstizio polmonare, che determina una riduzione della compliance del parenchima polmonare e della gabbia toracica.

A questo si aggiunge una forza dei muscoli inspiratori insufficiente, che impedisce la completa espansione polmonare e toracica, necessaria per raggiungere volumi adeguati per una respirazione efficace.

La debolezza dei muscoli inspiratori si ripercuote in modo negativo anche sulla tosse, poiché non permettono di raggiungere volumi adeguati polmonari al termine dell'inspirazione profonda, limitando così l'aria disponibile per la fase espulsiva della tosse e causando indirettamente una diminuzione del flusso espiratorio. La tosse infatti richiede un'inspirazione profonda, seguita dall'adduzione delle corde vocali, la chiusura della glottide, dalla contrazione dei muscoli addominali, che genera una elevata pressione positiva intratoracica e, quindi, dalla riapertura della glottide e parzialmente delle corde vocali che determinano una rapida decompressione che genera un flusso turbolento.

La tosse, quindi, oltre all'azione dei muscoli inspiratori, necessita dell'azione dei muscoli ausiliari dell'espirazione e bulbari. Nell'atto tussivo il deficit dei muscoli ausiliari dell'espirazione non permette di generare un'adeguata pressione intratoracica, tale da renderla efficace. Quindi i muscoli espiratori giocano un ruolo da protagonista nella clearance delle vie aeree: è stato infatti stimato che la debolezza di questa muscolatura sia la causa del 90% delle complicanze respiratorie nella SLA.

Il deficit dei muscoli bulbari, invece, impedisce di trattenere l'aria prima che essa venga rilasciata rapidamente. Inoltre, la compromissione bulbare comporta problemi di linguaggio, difficoltà a mantenere aperte le prime vie aeree durante il sonno, e soprattutto deficit di deglutizione. Cibi o liquidi, compresa la saliva, possono raggiungere così i bronchi e gli alveoli polmonari (aspirazione). Questo, associato ad una tosse inefficace, favorisce il ristagno delle secrezioni e l'aspirazione di saliva, causando irritazioni ed infezioni come polmoniti ab ingestis. Infezioni che, in un soggetto già compromesso come il paziente affetto da SLA, sono molto dannose, in

quanto un'infezione acuta, oltre ad indebolire ulteriormente la muscolatura, causa un aumento delle secrezioni, determinando atelettasie e l'aumento del lavoro respiratorio; ciò può causare a sua volta squilibri tra ventilazione e perfusione con conseguente insufficienza respiratoria, che può essere mortale.

Vanno anche considerati i disturbi respiratori del sonno, molto comuni in questa patologia. Durante il sonno, infatti, molte funzioni muscolari e nervose si attenuano, causando una ipoventilazione (apnea notturna di origine centrale). Inoltre, se c'è debolezza dei muscoli bulbari, questi non sono più in grado di mantenere aperte le vie aeree superiori; si crea allora una respirazione intermittente con apnea ostruttiva.

Quindi si possono verificare apnee notturne di due tipi, ostruttive o centrali. In alcuni casi però, queste possono presentarsi in associazione, portando il paziente ad una situazione di ipossia ed ipercapnia: pause anormali nella respirazione riducono gli scambi di gas, e perciò la quantità di ossigeno nel sangue diminuisce e aumenta quella di anidride carbonica.

In un quadro così complicato è evidente come sia importante un'approfondita e continua valutazione della funzionalità respiratoria che rappresenta una delle responsabilità più rilevanti per il Fisioterapista Respiratorio.

### **1.3 La presa in carico da parte del fisioterapista**

#### **1.3.1 La valutazione respiratoria**

In pazienti così complicati, in cui le complicanze respiratorie nel lungo decorso della malattia costituiscono la principale causa di morte, è chiaro come la valutazione respiratoria non debba essere sottovalutata. Si è visto che l'interessamento respiratorio è un fortemente debilitante in quanto

aggrava drasticamente le condizioni di salute del paziente e da un punto di vista prognostico ne riduce le aspettative di vita. Da qui si capisce come sia essenziale prevenire le possibili complicanze respiratorie, quindi saper individuare possibili pazienti a rischio ed intervenire il più velocemente possibile al fine di evitare il peggio. In questo quadro la valutazione respiratoria risulta essere fondamentale, in quanto i valori sulla funzionalità respiratoria che ne derivano, possono fare luce sulle condizioni del paziente definendo quali siano gli aspetti in via di compromissione oppure ormai già compromessi. Perciò fornisce chiare indicazioni su come impostare un piano di trattamento per quello specifico paziente, definendo su cosa si deve lavorare e in che modo dev'essere fatto.

Al giorno d'oggi grazie alla specificità e alla varietà dei test che è possibile eseguire, si può inquadrare in modo piuttosto completo e preciso il paziente. Il primo test a cui viene sottoposto il paziente è la spirometria. La spirometria è un esame della funzione ventilatoria che si esegue con l'ausilio di uno strumento chiamato "spirometro". L'indagine è molto semplice, per nulla fastidiosa e richiede solo una modesta collaborazione da parte del paziente che deve eseguire delle manovre respiratorie mentre è collegato con la bocca allo spirometro. Il paziente, seduto, esegue il test interfacciandosi allo spirometro tramite una mascherina per anestesia. I valori poi misurati vengono analizzati dalla macchina secondo le caratteristiche fisiche del paziente (sesso, età, altezza, peso, fumatore). Il test serve per valutare la capacità del polmone e il grado di pervietà dei bronchi. In particolare da esso ricaviamo questi valori principali: *la capacità vitale (VC)*, *la capacità vitale forzata (FVC)*, *il volume corrente (CV o VT)*, *il flusso espiratorio massimo in 1s (FEV<sub>1</sub>)*, *il picco di flusso espiratorio (PEF)* e *il picco di flusso espiratorio durante l'atto tussivo (PCEF)*. La *VC* è il volume espirato con un'inspirazione lenta dopo un'inspirazione massima. La *FVC* è il volume espirato con un'inspirazione forzata dopo un'inspirazione massima. Il *CV* è il



volume totale di aria inspirata ed espirata durante atti respiratori normali. La  $FEV_1$  è il volume espirato con uno sforzo massimale in un secondo, dopo che il paziente ha eseguito una piena ispirazione. La  $PEF$  è il flusso (o la velocità) massimo che può essere raggiunto durante l'esecuzione di una espirazione forzata a seguito di un'inspirazione completa. La  $PCEF$  è il picco di flusso espiratorio che viene raggiunto durante un atto tussivo.

La spirometria viene sempre effettuata anche in posizione supina in quanto è stato riscontrato che da tali manovre si possano avere indicazioni sulla forza dei muscoli respiratori. In posizione supina la CV dovrebbe essere intorno al 10% in meno rispetto alla posizione verticale. Un calo maggiore identifica una difficoltà dei muscoli respiratori, in particolare del diaframma; un delta  $>20\%$  tra ortostatismo e clinostatismo è segnale di sofferenza diaframmatica, un calo  $>30\%$  significa che ci troviamo in presenza di insufficienza diaframmatica.

Per la valutazione della forza dei muscoli respiratori si utilizzano il *massimo flusso inspiratorio* (MIP) e il *massimo flusso espiratorio* (MEP). La MIP misura la massima la pressione negativa che un soggetto è in grado di generare alla bocca a vie aeree chiuse; la MEP misura la massima pressione positiva che un soggetto è in grado di generare contro le vie aeree occluse. Entrambe vengono misurate con il paziente seduto a cui viene applicato uno stringinaso. Per valutare la MIP al paziente viene richiesto di espirare lentamente fino al volume residuo (RV) e poi di inspirare profondamente e il più velocemente possibile. Per la MEP invece viene richiesto di inspirare lentamente fino alla capacità polmonare massima (TLC) e poi di espirare il più velocemente possibile. La pressione misurata durante queste manovre riflette la pressione sviluppata dai muscoli respiratori più la pressione di ritorno elastico del sistema respiratorio inclusi i polmoni e la cassa toracica. Come valori cut-off vengono considerati  $-80 \text{ cmH}_2\text{O}$  per la MIP e  $80 \text{ cmH}_2\text{O}$

per la *MEP*. Valori inferiori di questi suggeriscono compromissione muscolare.

Negli ultimi anni per sopperire alla difficoltà dei pazienti di stringere il boccaglio con la bocca, si è iniziato ad utilizzare per la valutazione dei muscoli inspiratori, lo *sniff nasal inspiratory pressure test* (SNIP). È stato studiato infatti che esso può essere una valida alternativa alla *MIP*, però a differenza di quest'ultimo risulta essere molto più facile da sostenere per i pazienti affetti da SLA perché viene eseguita in un modo più naturale. Essa viene effettuata posizionando un sondino collegato al dispositivo in una narice utilizzando un tampone con del materiale che aderisce alla mucosa della narice stessa. Viene richiesto al paziente di effettuare un'inspirazione rapida e massimale. La manovra comporta l'attivazione del diaframma e di tutta la muscolatura inspiratoria. Come valori cut-off vengono considerati -70 cmH<sub>2</sub>O per i maschi e -60 cmH<sub>2</sub>O per le femmine.

Oltre ai test fin qui descritti, per avere un quadro completo del paziente è anche necessario effettuare una valutazione della respirazione durante il sonno, viste le note problematiche che si presentano in questi pazienti. Il test più utilizzato per questo tipo di valutazione, è la saturimetria notturna. Viene applicato al paziente un saturimetro durante le ore di sonno notturne del paziente. In questo modo vengono evidenziate le variazioni della saturimetria: se si sono verificate desaturazioni, di che intensità, di che durata e con quale frequenza. Tutti valori che ci informano con certezza se il paziente soffre di apnee notturne.

Tutti i risultati di questi test, integrati con i risultati provenienti dalla visita pneumologica e dall'emogasanalisi arteriosa (EGA) eseguita al risveglio, ci permettono di inquadrare in modo ottimale il paziente e di poter impostare il piano di trattamento più idoneo per quel paziente.

### **1.3 La riabilitazione respiratoria**

Il fisioterapista respiratorio assume un ruolo importante nella gestione del paziente affetto da SLA. Il suo intervento è determinante nel miglioramento della qualità di vita (QOL) del paziente e nel ridurre il rischio di insufficienza respiratoria.

Gli obiettivi che si pone il fisioterapista respiratorio sono:

1. Mantenere la migliore compliance toraco-polmonare possibile
2. Mantenere un'adeguata ventilazione alveolare
3. Mantenere le vie aeree pulite

Con il decrescere del VT, si ha una progressiva diminuzione della mobilità toracica con conseguente formazione di contratture muscolari, che ha come conseguenza la progressiva riduzione dei volumi alveolari: si instaura un circolo vizioso nel quale a causa dell'indebolimento della muscolatura, diminuisce l'espansione toracica/polmonare e ciò porta ad un progressivo irrigidimento delle strutture che conduce ad un progressivo aumento dello sforzo della muscolatura respiratoria. Questo si traduce in un affaticamento muscolare cronico e ingravescente che porta il paziente al sempre maggiore rischio di andare incontro ad insufficienza respiratoria acuta, soprattutto nel corso di un'eventuale riacutizzazione polmonare.

La progressiva diminuzione del VT influenza negativamente l'efficacia della tosse che ne è correlata. Una tosse inefficace, come abbiamo visto in precedenza, impedisce al paziente di ripulire autonomamente le proprie vie aeree e quindi lo espone al rischio di contrarre infezioni respiratorie. Perciò, i tre obiettivi che si pone il fisioterapista respiratorio sono strettamente legati l'uno con l'altro: questo ci suggerisce come lavorare su un obiettivo abbia dirette conseguenze anche sugli altri.

Andando sulla pratica, per mantenere la migliore compliance toraco-polmonare possibile, il fisioterapista può utilizzare due strategie: la tecnica

“Air Stacking” e l’incentivazione di reclutamento alveolare tramite la PIP (Peak Inspiratory Pressure). La prima tecnica viene effettuata a paziente seduto, attraverso l’utilizzo di un pallone Ambu, al quale viene applicata una maschera per anestesia. La tecnica consiste nell’effettuare una serie di insufflazioni consecutive. Il paziente viene invitato ad immagazzinare l’aria insufflata e a ricevere i successivi volumi di aria erogati fino a quando non è più in grado di incamerare aria: a questo punto dopo una pausa teleinspiratoria di 1-2 s, il paziente viene invitato a fare un’espiazione profonda. In questo modo si garantisce al paziente una ventilazione profonda, espandendo i polmoni e la gabbia toracica, senza affaticare troppo la muscolatura del paziente. Nel caso in cui il paziente non sia in grado di effettuare questa tecnica a causa di una compromissione bulbare che impedisce di eseguire in modo corretto ed efficace la manovra, si può ottenere lo stesso risultato insufflando aria nel paziente attraverso la *Cough Assist* (Macchina della tosse). Quest’ultima consiste in un particolare dispositivo che effettua insufflazioni ed esufflazioni tramite l’applicazione di pressioni positive (insufflazioni) e negative (esufflazioni). In questo caso, in cui è richiesta solo l’insufflazione, il terapeuta si limita ad impostare solamente una pressione positiva (tra i 40 e i 70 cmH<sub>2</sub>O), la quale viene insufflata al paziente attraverso una maschera da anestesia connessa al dispositivo. È importante che entrambe le tecniche vengano insegnate al paziente prima che l’FVC sia sceso sotto il 70% del predetto (3), in modo da permettere al paziente di apprendere subito e facilmente le metodiche prima che la malattia le renda difficili da eseguire. I risultati che si ottengono con queste tecniche sono molteplici: oltre a migliorare la compliance polmonare, prevengono le atelettasie, incrementano i volumi dinamici ventilatori, massimizzano il PCEF e permettono di abituare il paziente alla recezione di volumi di aria che lo favoriranno nell’eventuale avvio alla Ventilazione Meccanica Non Invasiva (NIV). È stato studiato che i pazienti che sono in

grado di eseguire l'Air Stacking, hanno maggiori possibilità di essere avviati positivamente alla NIV e di evitare la tracheotomia.

Il secondo obiettivo che si pone il fisioterapista della riabilitazione è quello di mantenere un'adeguata ventilazione alveolare. Questo, inizialmente, può essere raggiunto tramite l'Air Stacking e l'incentivazione di reclutamento alveolare. A causa del carattere ingravescente della malattia, le condizioni del paziente sono destinate a peggiorare e questo fa sì che queste tecniche tendano a diventare insufficienti per garantire un'adeguata ventilazione al paziente. Per questo è bene avviare il paziente alla NIV fin da subito. Nella pratica clinica, nella maggior parte dei casi, l'adozione della NIV avviene solo quando si presenta dispnea e/o ortopnea e/o sonnolenza diurna e quando è presente uno dei seguenti segni:  $FVC < 50\%$ ,  $MIP < 60 \text{ cmH}_2\text{O}$ ,  $SpO_2$  notturna con più di 5 minuti consecutivi trascorsi  $< 88\%$  o con il 5% del tempo di registrazione trascorso con  $SpO_2 < 90\%$ , EGA con  $pCO_2 > 45$ ; però sarebbe opportuno iniziarla ancor prima della comparsa dei sintomi, in modo da permettere al paziente di adattarsi gradualmente ad essa. L'avvio precoce alla NIV, nella riabilitazione del paziente SLA, è un elemento fondamentale che può fare la differenza nella buona riuscita dell'intervento riabilitativo. La NIV infatti, può prevenire l'insufficienza respiratoria acuta e prolungare l'aspettativa di sopravvivenza del paziente migliorandone la qualità della vita. Per questo, per un fisioterapista respiratorio l'avvio precoce del paziente alla NIV è il gold standard. Nonostante questo però, ci sono casi in cui la NIV si dimostra inefficace o il paziente è intollerante ad essa. L'inefficacia si manifesta in presenza di grave compromissione bulbare, in cui la funzione glottica deficitaria impedisce di mantenere pervie le vie aeree durante l'insufflazione di aria. L'intolleranza può manifestarsi o per l'incapacità del paziente di adattarsi alla NIV (es. causa claustrofobia) o per l'incapacità del fisioterapista di addestrare il paziente.

Il terzo obiettivo che si pone il fisioterapista della respirazione è mantenere pulite le vie aeree. Per le caratteristiche della malattia, è inevitabile che il paziente perda progressivamente la capacità di provvedere autonomamente alla clearance delle proprie vie aeree. In particolare, a causa della progressiva compromissione muscolare, la capacità di tossire si fa via via difficoltosa ed inefficace: condizione, questa, potenzialmente critica, in quanto le secrezioni non espulse possono ristagnare e, oltre a complicare la ventilazione polmonare, causare infezioni. Perciò per la clearance delle vie aeree è opportuno cercare di preservare il più a lungo possibile una tosse efficace e, più in generale, mantenere una buona funzionalità della muscolatura respiratoria, in particolare di quella espiratoria. Per fare ciò, grazie al lavoro di JR Bach e della sua equipe, è stato messo a punto un protocollo, che prevede l'utilizzo di tecniche manuali di assistenza alla tosse (MAC), della tecnica "Air Stacking" e della "macchina della tosse" (*Cough Assist*). La MAC consiste in una spinta addominale durante la fase espiratoria della tosse, che ha lo scopo di aumentare l'effetto della contrazione dei muscoli addominali (espiratori), aumentando la pressione intratoracica. L'Air Stacking è uguale alla manovra descritta in precedenza, solo che al termine delle insufflazioni, il paziente viene invitato ad effettuare un colpo di tosse volontario piuttosto che ad espirare. La Cough Assist, già descritta, è un dispositivo in grado di insufflare ed esufflare aria nel paziente (interfacciato ad essa tramite una maschera da anestesia) attraverso la produzione di una fase iniziale di pressione positiva, seguita da una rapida inversione a pressione negativa, con lo scopo di indurre il riflesso della tosse. Anche in questo caso, come per le altre tecniche, è importante addestrare il paziente fin da subito, ancora prima che egli ne abbia necessità: un paziente che ha appreso precocemente le modalità di esecuzione della terapia riuscirà ad eseguirla anche in condizioni cliniche peggiori, contrariamente, un paziente avviato a queste terapie solo nel corso di una riacutizzazione avrà maggiori

difficoltà nell'apprenderle e nell'eseguirle, aumentando il rischio di *distress* respiratorio e di andare incontro al rischio tracheotomia d'urgenza.

Chiaramente anche in questo caso, la buona riuscita della terapia è strettamente legata alla funzionalità della muscolatura di competenza bulbare. Un loro deficit complica molto il quadro, aggravando la funzionalità respiratoria e rendendo imprevedibile il suo decorso. La loro compromissione si riflette in modo consistente sulla clearance delle vie aeree. Le difficoltà nel deglutire e la conseguente aspirazione ne rendono difficile la pulizia, soprattutto se associate a tosse inefficace: le secrezioni e le inalazioni di saliva non essendo espulse, possono causare infezioni polmonare mortali.

In ogni caso, gli obiettivi che si pone il fisioterapista sono tutti volti ad evitare l'insufficienza respiratoria. L'azione combinata e precoce della NIV e delle tecniche di implementazione della tosse possono allungare le aspettative di vita del paziente, riducendo il rischio di insorgenza di insufficienza respiratoria. Proprio questa è la chiave della riabilitazione respiratoria nel paziente SLA: avviare precocemente il paziente a queste pratiche in modo che si adatti ad esse e sia in grado di utilizzarle anche quando le proprie condizioni cliniche si saranno aggravate. Inoltre l'utilizzo precoce di queste riduce e ritarda lo sviluppo di complicazioni respiratorie, evitando il rischio tracheotomia d'urgenza.

Come già descritto, può accadere che le terapie messe in atto diventino insufficienti, soprattutto in presenza di compromissione bulbare. Quando la gestione non invasiva diventa inefficace, è bene che all'interno dell'equipe venga assunta la possibilità di sottoporre il paziente ad un intervento di tracheostomia d'elezione. La scelta finale in merito a ciò spetta sempre al paziente, per cui è compito degli operatori preparare il paziente a questa possibilità descrivendogli dettagliatamente a cosa andrebbe in corso se adottasse la tracheostomia elettiva e quali sarebbero le conseguenze qualora

decidesse di non sottoporsi all'intervento: cure palliative e/o tracheotomia d'urgenza.

Quest'ultima, oltre a differire dalla tracheostomia d'elezione per le modalità di intervento, risulta essere molto meno efficace: prima di tutto viene eseguita in pazienti in condizioni critiche ed inoltre comporta pesanti risvolti negativi psicologici nel paziente in quanto essa, oltre alle implicazioni etiche, viene eseguita senza il suo consenso. Una volta che il paziente giunge alla tracheotomia d'urgenza si ha una riduzione drastica delle aspettative e della qualità di vita del paziente. Perciò diventa fondamentale per un fisioterapista della respirazione evitare in tutti i modi di giungere a questo punto, in quanto, poi, gli outcomes raggiungibili si riducono e l'intervento riabilitativo si fa meno efficace.

Da qui nasce l'obiettivo di questa tesi: verificare in Letteratura quali metodi ha a disposizione il fisioterapista respiratorio per valutare la tosse volontaria e riflessa, e se da questi è possibile estrarre degli indici validi che possano predire il rischio tracheotomia d'urgenza: indici poi utili per impostare un programma riabilitativo adattato al paziente.



## CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

È stata effettuata una ricerca bibliografica della letteratura scientifica. Sono state utilizzate le seguenti banche dati: PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library e PEDro. La ricerca è stata condotta utilizzando i seguenti termini MeSH: “ALS” (Amyotrophic Lateral Sclerosis), “cough”, “tracheostomy” e “respiratory failure”.

Dopo la ricerca è stata effettuata una prima selezione degli articoli utilizzando come criteri di inclusione l’inglese come lingua di scrittura, l’accesso libero al testo completo dell’articolo e l’inerenza all’argomento valutato attraverso la lettura dell’abstract. Da questa prima scrematura sono stati selezionati 207 articoli scientifici.

Gli articoli rimasti sono stati poi letti integralmente e valutati. Sono stati incluse le linee guida, revisioni bibliografiche (narrative, sistematiche e meta-analisi), RCT, studi sperimentali e studi osservazionali trasversali, retrospettivi e prospettivi che parlassero di complicanze respiratorie legate alla tosse inefficace e alla clearance delle vie aeree, e di tracheostomia in pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica. Sono stati esclusi serie di casi, case report e opinioni di esperti in quanto considerati studi di minor validità secondo la piramide delle evidenze (EBM), e studi che non parlassero di “tosse” e “tracheostomia” nella SLA.

È stata poi valutata la validità degli articoli selezionati. Per fare questo è stato fatto affidamento alle check list PRISMA (per la valutazione delle revisioni bibliografiche), CONSORT (per la valutazione degli RCT), e STROBE (per la valutazione degli altri studi).

Da questa analisi sono stati selezionati 45 articoli finali.

## CAPITOLO 3: RISULTATI

### 3.1 La tosse

#### 3.1.1 Valutazione

Come abbiamo visto, l'efficacia della tosse dipende da diversi fattori. Ogni fase della tosse concorre nel rendere efficace tutto il complesso meccanismo. Alla base c'è l'attività muscolare di tre distinti gruppi muscolari: inspiratori, espiratori, bulbari. Tra questi, la componente espiratoria è quella che può influenzare maggiormente la tosse (5). In ogni caso è bene non tralasciare le altre componenti muscolari. È fondamentale quindi, che la valutazione dell'efficacia della tosse venga effettuata in modo meticoloso, tenendo in considerazione ogni singolo aspetto al fine di identificare la causa principale del deficit e poter quindi porvi subito rimedio, se possibile.

Per la valutazione delle componenti muscolari inspiratorie ed espiratorie viene misurata la massima pressione inspiratoria (MIP) e la massima pressione espiratoria (MEP). L'esecuzione della prova è stata già descritta precedentemente nella sezione del "*La valutazione respiratoria*". In soggetti sani i valori di MIP e MEP sono  $>80$  mmH<sub>2</sub>O, valori inferiori indicano che è presente un deficit muscolare, rispettivamente inspiratorio ed espiratorio. Nel caso della MIP, valori inferiori a quello soglia indicano unicamente che è presente un deficit della componente muscolare inspiratoria, senza però che sia necessariamente presente una tosse inefficace. Per quanto riguarda la MEP invece uno studio (6) ha dimostrato che, visto l'importante ruolo che giocano i muscoli espiratori nel meccanismo della tosse, valori inferiori a quello soglia possono essere indicatori di una tosse inefficace.

Un altro valore che stima la forza dei muscoli espiratori è la PEF (picco di flusso espiratorio). Alcuni studi (6-7), hanno dimostrato che la PEF è una misura che può essere paragonata alla MEP, in quanto anch'essa quantifica

la forza muscolare dei muscoli espiratori e costituisce un indicatore dell'efficacia della tosse. La PEF viene ricavata dal grafico *flusso-volume* che si ottiene dal test per valutare la FVC (misurata in L/min).

Anche se la forza dei muscoli respiratori è un fattore importante dell'efficacia della tosse, l'azione riflessa e coordinata della glottide è necessaria in entrambe le fasi di inspirazione ed espirazione per produrre il flusso massimo di tosse. Sulla base di ciò, è opportuno valutare la funzionalità dei muscoli bulbari. Un'indicazione sulla presenza o meno di una compromissione bulbare ci viene data dalla FVC. Un'altra misura che ci dà una stima dei deficit bulbari è la MIC (*Maximal Insufflation Capacity*). Essa costituisce il massimo volume che può essere insufflato in un paziente. Viene misurata insufflando il massimo di aria possibile nel paziente attraverso il pallone Ambu e chiedendogli, poi, di espirarla dentro al boccaglio collegato allo spirometro. È stato studiato (8-9-10-11-12-13) che essa dipende dalla funzione muscolare orofaringea/laringea e, in misura minore, della compliance polmonare. Rispetto alla MIC, è stata valutata più significativa la differenza MIC-VC. In soggetti sani la MIC risulta essere maggiore rispetto al VC; in soggetti malati ma con la funzionalità bulbare intatta si è visto che MIC e VC diminuiscono progressivamente in modo correlato; in soggetti malati con la funzione compromessa è stato notato come ci sia una maggiore diminuzione della MIC rispetto alla VC, e quindi una diminuzione della differenza MIC-VC: a causa della disfunzione glottica hanno grosse difficoltà a trattenere l'aria tra le varie insufflazioni e alcuni hanno grosse difficoltà anche semplicemente a ricevere una singola insufflazione. Perciò una diminuzione della differenza è stata individuata come un elemento indicativo della progressiva compromissione bulbare.

I test sopra descritti vanno a valutare in modo separato le varie componenti che permettono la tosse. Però, come abbiamo visto, la tosse per essere efficace richiede la corretta e coordinata sequenza delle varie fasi, per cui

sarebbe opportuno effettuare una valutazione globale del meccanismo, in modo da verificare come le varie componenti si uniscono e cooperano tra loro. Il test più usato per questo tipo di valutazione è quello che misura il *PCEF* (*picco di flusso espiratorio durante l'atto tussivo*). Viene effettuato attraverso l'utilizzo di uno spirometro. Il test viene svolto con il paziente seduto a cui viene richiesto di effettuare un singolo colpo di tosse massimale in una maschera. Questo test ad oggi risulta essere il più usato nella pratica clinica in quanto, oltre a riprodurre il gesto della tosse, risulta essere facile da eseguire per i pazienti. Inoltre risulta essere il test più preciso per la valutazione dell'efficacia della tosse e per la valutazione dell'efficacia della tosse ed è strettamente correlato a MIP e MEP (6). A supporto di ciò, sono stati compiuti vari studi (6-7-11-14) in cui è stata valutata la validità del test in pazienti affetti da SLA, confrontandolo con altri test. Si è visto che, attualmente, il PCEF risulta essere la misura più attendibile e predittiva per la valutazione della tosse volontaria. Tra i vari studi ce n'è uno (7) che ha messo a confronto il PCEF con il PEF in soggetti normali e affetti da SLA e da Distrofia muscolare di Duchenne. Ne è emerso che in soggetti normali e affetti da Distrofia il PCEF è più alto rispetto al PEF, mentre nei pazienti affetti da SLA non sono state riscontrate differenze significative tra i due valori. Altri studi (8-9-10-11) hanno messo a confronto il PCEF con la MIC e MIC-VC osservando che esiste una correlazione tra tutti questi e che quindi anche il PCEF, come la MIC, è un indicatore della funzionalità bulbare. Un altro studio (14) associando il PCEF con la PVC (velocità del picco di flusso della tosse) ha evidenziato come il rapporto tra i due (PCEF/PVC) in pazienti affetti da SLA possa essere un valore predittivo di tosse ipovalida. In ogni caso il PCEF risulta essere il test più facile e valido per la valutazione della tosse volontaria.

Per quanto riguarda la tosse riflessa, dalla ricerca non è emerso alcuno studio che abbia indagato la valutazione della tosse riflessa in pazienti affetti da SLA.

### **3.1.2 Indicatori di inefficacia**

Nella pratica clinica, come descritto sopra, il PCEF è il valore più usato e attendibile per la valutazione dell'efficacia della tosse. Grazie agli studi effettuati avanti dal Prof. JR Bach e dal suo team, è stato possibile determinare dei valori soglia per qualificare la tosse. In uno studio prospettico che ha valutato le variabili di età, entità dell'uso del ventilatore pre-decannulazione, VC, e PCEF nel determinare il successo dell'estubazione o della decannulazione in pazienti neuromuscolari, è stato valutato che solo un colpo di tosse con PCEF di 160 L/min può prevedere il successo nella decannulazione o estubazione (15). Da quel momento il PCEF di 160 L/min è stato utilizzato come valore cut-off per definire la tosse ipovalida e quindi per definire incapace il paziente di provvedere alla clearance delle proprie vie aeree. Inoltre in seguito con un altro studio (16) è stato individuato un PCEF <270 L/min come valore che indica pazienti a rischio di complicazioni associate ad infezioni respiratorie, in quanto durante queste il loro PCEF può scendere al di sotto di 160 L/min. Correlato a questo valore, in uno studio (14) è stato riportato come valore di tosse inefficace il rapporto PFEC/PVC <28.88 L/s<sup>2</sup>. Si ritiene infatti che, analogamente al valore soglia PFEC 270 L/min, un paziente con un PFEC/PVC inferiore al valore soglia possa sviluppare una tosse ipovalida (PCEF <160 L/min) durante infezioni respiratorie.

Un altro valore (6-17) che definisce una tosse ipovalida è una MEP <60cmH<sub>2</sub>O, soprattutto se inserita in un contesto di ripetute ospedalizzazioni dovute ad infezioni respiratorie. Inoltre nel definire una tosse ipovalida, o

più in generale l'incapacità di provvedere autonomamente alla clearance delle proprie vie aeree, vanno tenuti ben presente tutti quei valori che valutano la componente bulbare: tra tutti il più attendibili sono la MIC, MIC-VC e lo stesso PCEF.

In ogni caso, ad oggi i valori soglia del PCEF sono i principali valori che vengono presi in considerazione per determinare la terapia del paziente: in particolare un valore  $< 270$  L/Min è indicativo della necessità di iniziare ad addestrare il Paziente ed i familiari e/o assistenti familiari all'esecuzione delle diverse tecniche manuali e meccaniche di implementazione della funzione tosse.

### **3.2 Tracheostomia d'elezione e tracheotomia d'urgenza**

Come è stato descritto precedentemente, a causa dell'aggravarsi progressivo delle condizioni cliniche del paziente, le terapie messe in atto (NIV e MI-E) possono diventare via via inefficaci nel preservare un'adeguata clearance delle vie aeree esponendo il paziente al forte rischio di sviluppare polmonite ab ingestis. Per questo motivo, all'interno dell'equipe medica, diventa necessario prendere in considerazione di sottoporre alla riflessione del paziente la possibilità di un intervento di tracheostomia elettiva, informandolo adeguatamente in modo che egli possa prendere la decisione migliore per sé. Perciò diventa fondamentale per un fisioterapista monitorare costantemente il paziente e avere degli indici che gli possano predire questo rischio. Riguardo a questo, sono stati condotti vari studi. Nella maggior parte di essi (13-16-18-19-20-21-22), come anche in varie revisioni bibliografiche (23-24-25-26-27) sono stati individuati tre elementi che possono giustificarla:

1. L'intolleranza o inefficacia della NIV; una costante saturazione del sangue ( $SpO_2$ )  $<95\%$  nonostante la ventilazione meccanica e una FVC  $<50\%$ .
2. Un utilizzo della NIV  $>18$  h al giorno.
3. L'impossibilità di pulire le vie aeree dalle secrezioni: l'incapacità di produrre un PCEF assistito dalle tecniche di aumento della tosse  $>160L/min$ .

Vari studi (10-13-15-16-18-19-20-21-22-28) hanno evidenziato come tutti questi elementi siano strettamente collegati ad una grave compromissione bulbare piuttosto che a deficit dei muscoli inspiratori ed espiratori. Infatti una disfunzione glottica, provocando ostruzioni al flusso inspiratorio/espiratorio e generando fenomeni di aspirazione (della saliva), va ad incidere negativamente sull'efficacia della NIV e delle varie tecniche di aumento della tosse (MAC, MI-E, ...). Inoltre, è stato osservato come (10-13-16-19-20-21-22-23-28-29) nella maggior parte dei casi in cui sono compromesse solo le componenti muscolari inspiratorie ed espiratorie, l'uso combinato di NIV e MI-E può prolungare la vita del paziente, evitando l'insorgenza di infezioni e d'insufficienza respiratoria acuta. Questo finché non si presenta una grave deficit della componente bulbare. Relativamente a questo dato, infatti, si è ritenuto definire come significativamente indicative per l'utilizzo della tracheostomia, tutte quelle misure che quantificano i deficit della funzione bulbare. Infatti, oltre al PCEF che resta comunque il valore più usato e attendibile per valutare la componente bulbare e l'efficacia della tosse, vari studi (8-9-10-11-12-13) hanno individuato nella MIC, e più in particolare nella differenza MIC-VC, un valore predittivo per l'utilizzo della tracheostomia. Gli autori hanno visto come una diminuzione della MIC non seguita da una diminuzione della VC, possa indicare un deficit bulbare. Infine in due studi (30-31) si è visto che anche la SNIP può essere considerata come un valido valore predittivo della tracheostomia: in particolare è stato

osservato che i pazienti con una SNIP  $<34\text{cmH}_2\text{O}$  hanno un'alta probabilità di morire nell'arco di un anno a meno che non si ricorra alla tracheostomizzazione.

Nel caso della tracheostomia d'elezione, come riportato sopra, spetta sempre al paziente l'ultima parola e nonostante siano presenti tutti gli elementi per adottarla, non sempre il paziente decide di dare il suo consenso visto che costituisce un intervento molto delicato da un punto di vista etico.

È chiaro che in una condizione potenzialmente a rischio, in cui il paziente rifiuta la tracheostomia d'elezione, aumenta in modo esponenziale il rischio di sviluppare infezioni respiratorie potenzialmente mortali.

Quando si verifica questa condizione critica, accanirsi sul paziente per mantenerlo in vita a tutti i costi non sempre costituisce la via da seguire, ma anzi è giusto che venga seguita la volontà del paziente, che può decidere di affidarsi al proprio destino. Per questo è necessario sviluppare con il paziente un approfondito discorso sulle disposizioni di vita. Non sempre però, ciò avviene, per questo si ricorre alla tracheotomia d'urgenza. La decisione di adottare quest'ultima, a differenza della pratica elettiva, non viene presa dal paziente comportando pesanti risvolti psicologici negativi. Inoltre venendo effettuata in un soggetto in fin di vita risulta essere molto meno efficace della tracheostomia d'elezione, riducendo di molto le aspettative e la qualità di vita del paziente: si stima che dopo l'intervento d'urgenza l'aspettativa di vita media è compresa tra i 12 ed i 37 (32-33-34). Anche da un punto di vista riabilitativo, l'evento tracheotomizzante effettuato in queste condizioni critiche ha importanti risvolti negativi: le terapie risultano essere meno efficaci e di conseguenza anche gli outcomes raggiungibili si riducono. È chiaro quindi, che per un fisioterapista è di primaria importanza evitare di raggiungere questo evento drammatico.



## CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

La ricerca in Letteratura ha prodotto diversi risultati interessanti. Partendo dalla valutazione della tosse è emerso che, essendo la funzione tussiva un meccanismo complesso realizzato grazie alla precisa e sequenziale azione di diverse componenti muscolari, per valutarla si può ricorrere all'utilizzo di test che valutano ogni singola componente muscolare. Quella inspiratoria viene testata attraverso la MIP, quella espiratoria tramite la FVC (PEF) e la MEP, e quella bulbare tramite la FVC e la MIC. Queste però danno solo una valutazione parziale, e quindi non completamente significativa della funzionalità della tosse.

Il test più preciso e valido per stimare la funzione tussiva è quello che misura il PCEF. Questo viene ricavato attraverso la riproduzione precisa dell'atto della tosse e permette di valutare insieme tutte le varie componenti che cooperano nel produrre il gesto. Esso è correlato a tutti gli altri valori che valutano le singole componenti muscolari sopra citati e per questo è anche un ottimo indicatore della funzionalità inspiratoria, espiratoria e bulbare. Ad oggi il test per la misurazione del PCEF è il metodo più efficiente per la valutazione dell'efficacia della tosse volontaria, mentre per quella riflessa al momento non sono stati effettuati studi in pazienti SLA. Numerosi studi hanno indagato il PCEF cercando di individuare dei valori cut-off che possano essere indicativi delle condizioni cliniche del paziente. Da questi studi è emerso che un PCEF <160 L/min è indicativo di tosse ipovalida, incapace di ripulire le vie aeree. Inoltre è emerso che un PCEF <270L/min è indicativo di pazienti con una funzione tussiva compromessa e quindi a rischio di sviluppare complicazioni associate ad infezioni respiratorie, in quanto durante queste il loro PCEF può scendere al di sotto di 160 L/min (riferito a pazienti SLA). Perciò nella pratica clinica, nel paziente SLA, un valore < 270 L/Min è indicativo della necessità di iniziare ad addestrare il

paziente ed i familiari e/o assistenti familiari all'esecuzione delle diverse tecniche manuali e meccaniche di implementazione della funzione tosse.

Per quanto riguarda la tracheostomia, l'utilizzo combinato di NIV e MI-E è efficace nell'evitare questo rischio, purché il paziente venga avviato precocemente all'utilizzo di queste pratiche, in modo da consentirgli di apprenderle adeguatamente.

Ci sono tuttavia casi in cui MI-E e NIV si possono rivelare inefficaci per le particolari condizioni del paziente. La loro inefficacia è generalmente correlata all'ingravescente coinvolgimento delle funzione di competenza bulbare. In questi casi, si può considerare l'opportunità di proporre al paziente di valutare l'opzione di sottoporsi ad intervento di tracheostomia d'elezione. Dalla letteratura è emerso che i criteri per adottarla sono: un'intolleranza o inefficacia della NIV (costante  $SpO_2 < 95\%$  e una FVC  $< 50\%$ ), un uso della NIV  $> 18$  h e l'incapacità di produrre un PCEF assistito dalle tecniche di aumento della tosse  $> 160$ L/min. Tra questi però solo un'intolleranza alla NIV e soprattutto un PCEF assistito  $< 160$ L/min possono essere considerati dei criteri attendibili per valutare il rischio che corre il paziente, perché gli altri, soprattutto l'utilizzo della NIV  $> 18$ h, non hanno una correlazione diretta con il rischio di sviluppare infezioni polmonari e insufficienza respiratoria o comunque non bastano per giustificare l'inefficacia della terapia non invasiva.

Nei pazienti SLA però, in molti casi, l'intervento viene preso in considerazione solo in condizioni critiche ed in presenza di gravi infezioni polmonari o episodi acuti di insufficienza respiratoria, ricorrendo direttamente alla tracheotomia d'urgenza. Questo perché non sempre l'equipe riabilitativa gestisce nel modo ottimale il paziente: non somministra nel modo appropriato e nei giusti tempi la terapia non invasiva, e non mette adeguatamente al corrente il paziente della sua situazione dandogli tutte le informazioni necessarie per operare una scelta rispetto la fase terminale della

propria vita. Da qui si capisce quanto sia determinante la presenza di un fisioterapista respiratorio all'interno dell'equipe: la sua preparazione da un punto vista tecnico, riabilitativo ed educativo è discriminante per la buona riuscita del piano riabilitativo del paziente e quindi per evitare di giungere alla tracheotomia d'urgenza. Quest'ultima, rispetto all'evento elettivo, costituisce un rischio, poiché ha risvolti negativi a livello psicologico e fisico che condizionano pesantemente lo stato clinico del paziente, riducendone l'aspettativa e la qualità della vita. Anche per il fisioterapista respiratorio l'evento d'urgenza costituisce un elemento negativo e possiamo dire un fallimento nella gestione del proprio intervento riabilitativo. Per questo motivo uno dei suoi obiettivi più importanti è quello di riuscire a prevenire nei casi più difficili a predire l'avvicinarsi del rischio, in modo da evitarlo mettendo il paziente nelle condizioni di poter operare tutte le scelte che egli ritiene più giuste per sé.

Dalla ricerca in Letteratura è emersa una grossa lacuna riguardo la tosse riflessa, meccanismo di importanza determinante per la protezione del vie respiratorie; infatti nel momento in cui viene meno il meccanismo di reazione riflessa all'inalazione, la sola tosse volontaria non basta per mettere in sicurezza il paziente dal rischio di penetrazione silente.

In particolare, in Letteratura, non è presente un test valido per valutare il PCEF riflesso. L'unico test finora presente è utilizzato dai logopedisti (*Cough Reflexed Test*) per verificare se esiste o meno il riflesso, però non lo quantifica. Di conseguenza, mancando una misura del PCEF riflesso, non si sa se e come questo sia correlato al PCEF volontario e alla FVC.

A questa lacuna sta provando a dare risposta uno studio pilota, ancora in fase preliminare, in corso all'I.R.C.C.S. Fondazione Ospedale San Camillo del Lido di Venezia. Questo studio ha l'obiettivo di valutare la forza del PCEF volontario e riflesso in pazienti SLA e di valutarne la possibile correlazione

a fini predittivi del rischio di polmonite ab ingestis in pazienti SLA con compromissione della funzione deglutitoria. Sono stati finora reclutati 6 soggetti sani (2 femmine e 4 maschi, età media  $58 \pm 19.3$ ) e 17 soggetti con una diagnosi di SLA (9 femmine e 8 maschi, età media  $61.9 \pm 15.3$ ). Sono stati, per questa fase, esclusi i pazienti ad esordio bulbare della malattia e quelli già tracheostomizzati. Per ogni soggetto reclutato sono stati valutati: la presenza di disfagia tramite (tramite la FES), abitudine al fumo, utilizzo o meno di NIV e, tramite uno spirometro a turbina, FVC, VT, MEP, MIP e PCEF volontario e riflesso. Per la valutazione della tosse riflessa, di base, è stato utilizzato il test adottato dai logopedisti, che prevede la stimolazione del riflesso attraverso l'inalazione da parte del paziente di una soluzione di acido citrico 0,4M utilizzando un nebulizzatore ad ultrasuoni, a cui il soggetto si interfaccia tramite una maschera da anestesia. Per permettere la quantificazione del PCEF, sono state apportate delle modifiche al test. In particolare è stata utilizzata una valvola bidirezionale k-30 per connettere il nebulizzatore allo spirometro: il nebulizzatore è stato connesso alla linea d'ingresso della valvola e lo spirometro alla linea d'uscita.

Il paziente esegue il test respirando a bocca aperta dentro la maschera mentre gli viene somministrata la soluzione. Nel momento in cui gli viene da tossire, deve farlo senza trattenersi. Al primo colpo di tosse viene arrestata la nebulizzazione. Durante tutta l'esecuzione del test lo spirometro registra il numero di inspiresi compiuti prima della comparsa del riflesso tussivo, il numero di colpi di tosse effettuati, quale colpo di tosse genera il picco e il valore del picco. Dopodiché i valori vengono riportati in un database. Prima di eseguire il test, il paziente viene informato sulle modalità di esecuzione e viene verificato che non sia allergico agli agrumi.

## CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

Dalla fase preliminare dello studio sono emersi diversi dati interessanti. Prima di tutto il test messo a punto risulta essere valido per valutare la tosse riflessa ed inoltre può essere efficacemente applicato ad altre categorie di pazienti quali ad esempio i gravi traumatizzati cranio-encefalici.

Per quanto riguarda i dati misurati sia nei soggetti sani che in quelli affetti il PCEF riflesso è risultato inferiore rispetto al PCEF volontario e, in tutti i soggetti SLA ed in qualche sano, molto inferiore al valore soglia 160L/min. Inoltre è emerso che il PCEF volontario e riflesso sono correlati, al decrescere di uno diminuisce anche l'altro. Altro dato significativo è che il delta tra i due valori è maggiore nei soggetti sani rispetto ai soggetti SLA. Tutto questo ci suggerisce come la tosse riflessa abbia, nella maggior parte dei casi, un'azione inefficace sulla diretta pulizia delle vie aeree, però sembra che essa possa fungere da fattore di innesco che stimola i successivi atti tossivi volontari che determinano la pulizia delle vie aeree. Per cui dalla valutazione della tosse riflessa, per ora, non è stato possibile estrarre dei valori indicativi che possano predire il rischio di sviluppare polmonite ab ingestis. In questo senso il PCEF volontario, in particolare il valore soglia <160 L/min, rimane l'indice più attendibile su cui basarsi per predire il rischio ed impostare il piano di trattamento. In ogni caso, visto che il meccanismo di protezione delle vie aeree sembra essere di natura mista, riflesso-volontario, rimane determinante la valutazione della presenza e la sensibilità del riflesso tossivo soprattutto nei pazienti disfagici a rischio inalazioni.

Va comunque considerato che lo studio si trova ancora in una fase preliminare in quanto, per ora, si è basato su un campione di pazienti/soggetti troppo ristretto per un'analisi significativa. Perciò sarà necessario proseguirlo per verificare se i presupposti che ne hanno stimolato l'inizio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Lechtzin N. (2006), “Respiratory Effects of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Problems and Solutions”, *Respiratory Care*, Vol. 51, n°8, pag 871-881.
- 2) Lyall R.A., Donaldson N., Polkey M.I., Leigh P.N., Moxham J. (2001), “Respiratory muscle strength and ventilator failure in amyotrophic lateral sclerosis”, *Brain*, Vol. 124, pag 2000-2013.
- 3) Bach J.R., Gonçalves M.R. (2006), “Pulmonary rehabilitation in neuromuscular disorders and spinal cord injury”, *Revista Portuguesa de Pneumologia*, Vol. 12, n°1, pag 27-44.
- 4) Miller R.G., Jackson C.E., Kasarskis E.J., England J.D., Forshew D., Johnston W., Kalra S., Katz J.S., Mitsumoto H., Rosenfeld J., Shoesmith C., Strong M.J., Woolley S.C. (2009), “Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review)”, *Neurology*, Vol. 73. Pag 1218-1226.
- 5) Park J.H., Kang S.W., Lee S.C., Choi W.A., Kim D.H. (2010), “How Respiratory Muscle Strength Correlates with Cough Capacity in Patients with Respiratory Muscle Weakness”, *Yonsei Medical Journal*, Vol. 51, n°3, pag 392-397.
- 6) Tzani P., Chiesa S., Aiello M., Scarascia A., Catellani, Elia D., Marangio E., Chetta A. (2014), “The value of cough peak flow in the assessment of cough efficacy in neuromuscular patients. A cross sectional study”, *European Journal of Physical and Rehabilitation*, Vol 50, n°4, pag 429-434.
- 7) Suarez A.A., Pessolano F.A., Monteiro S.G., Ferreyra G., Capria M.E., Mesa L., Dubrovsky A., De Vito E.L. (2002), “Peak Flow and Peak Cough Flow in the Evaluation of Expiratory Muscle Weakness and Bulbar Impairment in Patients with Neuromuscular Disease”, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol 81, pag 506-511.

- 8) Bach J.R., Mahajan K., Lipa B., Saporito L., Goncalves M., Komaroff E. (2008), "Lung Insufflation Capacity in Neuromuscular Disease", *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol. 87, pag 720-725.
- 9) Kang S.W., Bach J.R (2000), "Maximum Insufflation Capacity", *Chest Journal*, Vol. 118, pag 61-65.
- 10) Sancho J., Servera E., Diaz J., Marin J. (2004), "Efficacy of Mechanical Insufflation- Exsufflation in Medically Stable Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis", *Chest Journal*, Vol. 125, pag 1400-1405.
- 11) Bach J.R., Goncalves M.R., Pàez S., Winck J.C., Leitão S., Abreu P. (2006), "Expiratory Flow Maneuvers in Patients with Neuromuscular Diseases", *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol. 85, pag 105-111.
- 12) Bach J.R. (1993), "Mechanical Insufflation-Exsufflation. Comparison of Peak Expiratory Flows with Manually Assisted and Unassisted Coughing Techniques", *Chest Journal*, Vol. 104, pag 1553-1562.
- 13) Bach J.R. (2002), "Amyotrophic Lateral Sclerosis. Prolongation of Life by Noninvasive Respiratory Aids", *Chest Journal*, Vol. 112, pag 92-98.
- 14) Sancho J., Servera E., Diaz J., Marin J. (2007), "Predictors of Ineffective Cough during a Chest Infection in Patients with Stable Amyotrophic Lateral Sclerosis", *American Thoracic Society Journals*, Vol 175, pag 1266-1271.
- 15) Bach J.R., Saporito L. (1996), "Criteria for Extubation and Tracheostomy Tube Removal for Patients with Ventilatory Failure. A Different Approach to Weaning", *Chest*, Vol. 110, pag 1566-1571.
- 16) Bach J.R., Ishikawa Y., Kim H. (1997), "Prevention of Pulmonary Morbidity for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy", *Chest Journal*, Vol. 112, pag 1024-1028.
- 17) Boitano L.J. (2006), "Management of Airway Clearance in Neuromuscular Disease", *Respiratory Care*, Vol. 51, n°8, pag 913-922.

- 18) Servera E., Sancho J., Zafra M.J., Català A., Vergara P., Marín J. (2005), “Alternatives to Endotracheal Intubation for Patients with Neuromuscular Diseases”, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol. 84, pag 851-857.
- 19) Sancho J., Servera E., Vergara P., Marín J. (2003), “Mechanical Insufflation-Exsufflation vs. Tracheal Suctioning via Tracheostomy Tubes for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. A Pilot Study”, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol. 82, pag 750-753.
- 20) Sancho J., Servera E., Díaz J.L., Bañuls P., Marín J. (2016), “Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival”, *Thorax Journal*, Vol. 66, pag 948-952.
- 21) Bach J.R., Bianchi C., Aufiero E. (2004), “Oximetry and Indications for Tracheotomy for Amyotrophic Lateral Sclerosis”, *Chest Journal*, Vol. 126, pag 1502-1507.
- 22) Sancho J., Servera E., Bañuls P., Marín J. (2010), “Prolonging Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Efficacy of Noninvasive Ventilation and Uncuffed Tracheostomy Tubes”, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol. 89, pag 407-411.
- 23) Héritier Barras A.C., Adler D., Ferfaglia R.I., Ricou B., Gasche Y., Leuchter I., Hurst S., Escher M., Pollak P., Janssens J.P. (2013), “Is tracheostomy still an option in amyotrophic lateral sclerosis?”, *Swiss Medical Weekly*, Vol. 143, 13830.
- 24) Cheung N.H., Napolitano L.M. (2014), “Tracheostomy: Epidemiology, Indications, Timing, Technique, and Outcomes”, *Respiratory Care*, Vol. 59, n° 6, pag 895-919.
- 25) Gruis K.L., Lechtzin N. (2011), “Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: a primer”, *Muscle Nerve*, Vol. 46, n° 3, pag 313-331.



26) Goyal N.A., Mozaffar T. (2014), “Respiratory and Nutritional Support in Amyotrophic Lateral Sclerosis”, *Current Treatment Options in Neurology*, Vol. 16, n° 270.

27) Bach J.R., Gonçalves M.R., Hon A., Ishikawa Y., De Vito E.L., Prado F., Dominguez M.E. (2013), “Changing Trends in the Management of End-Stage Neuromuscular Respiratory Muscle Failure. Recommendations of an International Consensus”, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol. 92, pag 267-277.

28) Bach J.R. (1995), “Amyotrophic Lateral Sclerosis: Predictors for Prolongation of Life by Noninvasive Respiratory Aids”, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, Vol. 76, pag 828-832

29) Vandenberghe N., Vallet A.E., Petitjean T., Le Cam P., Peysson S., Guérin C., Dailler F., Jay S., Cadiergue V., Bouhour F., Court-Fortune I., Camdessanche J.P., Antoine J.C., Philit F., Beuret P., Bin-Dorel S., Vial C., Broussolle E. (2013), “Absence of Airway Secretion Accumulation Predicts Tolerance of Noninvasive Ventilation in Subjects with Amyotrophic Lateral Sclerosis”, *Respiratory Care*, Vol. 58, n°9, pag 1424-1432.

30) Capozzo R., Quaranta V.N., Pellegrini F., Fontana A., Copetti M., Carratù P., Panza F., Cassano A., Falcone V.A., Tortelli R., Cortese R., Simone I.L., Resta O., Logroscino G. (2015), “Sniff nasal inspiratory pressure as a prognostic factor of tracheostomy or death in amyotrophic lateral sclerosis”, *Journal of Neurology*, Vol. 262, pag 593-603.

31) Morgan R.K., McNally S., Alexander M., Conroy R., Hardiman O., Costello R.W. (2005), “Use of Sniff Nasal-Inspiratory Force to Predict Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Vol. 171, pag 269-274.

32) Chiò A., Calvo A., Ghiglione P., Mazzini L., Mutani R., Mora G. (2010), “Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy”, *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, Vol. 81, pag 1141-1143.

- 33) Vianello A., Arcaro G., Palmieri A., Ermani M., Braccioni F., Gallan F., Sorarù G., Pegoraro E. (2011), “Survival and quality of life after tracheostomy for acute respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis”, *Journal of Critical Care*, Vol. 26, pag 329.e7-329.e14.
- 34) Lo Coco D., Marchese S., La Bella V., Piccoli T., Lo Coco A. (2007), “The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Predicts Survival Time in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients on Invasive Mechanical Ventilation”, *Chest Journal*, Vol. 132, pag 64-69.
- 35) Wijesekera L.C., Leigh P.N. (2009), “Amyotrophic lateral sclerosis”, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, Vol. 4, n°3.
- 36) Radunović A., Mitsumoto H., Leigh P.N. (2007), “Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis”, *The Lancet Neurology*, Vol 6, pag 913-925.
- 37) Ambrosino N., Carpenè N., Gherardi M. (2009), “Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults”, *European Respiratory Journal*, Vol. 34, pag 444-451.
- 38) Andersen P.M., Abrahams S., Borasio G.D., de Carvalho M., Chio A., Van Damme P., Hardiman O., Kollewe K., Morrison K.E., Petri S., Pradat P.F., Silani V., Tomik B., Wasner M., Weber M. (2012), “EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force”, *European Journal of Neurology*, Vol. 19, pag 360-375.
- 39) Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G., Birring S.S., Chung K.F., Diczpinigaitis P.V., Kastelik J.A., McGarveye L.P., Smith J.A., Tatar M., Widdicombe J. (2007), “ERS guidelines on the assessment of cough”, *European Respiratory Journal*, Vol. 29, pag 1256-1276.
- 40) McKim D.A., Road J., Avendano M., Abdool S., Côté F., Duguid N., Fraser J., Maltais F., Morrison D.L., O’Connell C., Petrof B.J., Rimmer K., Skomro R. (2011), “Home mechanical ventilation: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline

41) Francis K, Bach JR, DeLisa J.A. (1999), "Evaluation and rehabilitation of patients with adult motor neuron disease", *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Vol. 80, pag 951-963.

Corcia P., Meininger V. (2008), "Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis", *Drugs*, Vol. 68, n°8, pag. 1037-1048.

42) Jones U., Enright S. Busse M. (2012), "Management of respiratory problems in people with neurodegenerative conditions: a narrative review", *Physiotherapy*, Vol. 98, pag 1-12.

43) Chio A., Logroscino G., Hardiman O., Swingler R., Mitchell D., Beghi E., Traynor B.G., Consortium E. (2009), "Prognostic factors in ALS: A critical review", *NIH Public Access*, Vol. 10, n°5-6, pag.310-323.

44) Chaudri M.B., Liu C., Hubbard R., Jefferson D., Kinnear W.J. (2002), "Relationship between supramaximal flow during cough and mortality in motor neurone disease", *European Respiratory Journal*, Vol. 19, pag 434-438.

45) Nichols N.L., Van Dyke J., Nashold L., Satriotomo I., Suzuki M., Mitchell G.S. (2013), "Ventilatory Control in ALS", *Respiratory Physiology & Neurobiology*, Vol. 189, n°2, pag 429-437.

## RINGRAZIAMENTI

Non è mai semplice ringraziare perché ti mette a nudo davanti all'altro e spesso le parole non bastano per esprimere ciò che si ha dentro.

Vorrei iniziare ringraziando la Professoressa Tiziana Riso e il Fisioterapista della Respirazione Cristiano Zanetti per avermi dato questa opportunità, nonostante il poco tempo a disposizione, e per avermi guidato brillantemente e con pazienza lungo questo percorso.

Grazie ai miei genitori per aver sempre creduto in me e per l'impegno, soprattutto economico, a cui sono stati chiamati per permettermi di raggiungere questo traguardo.

Grazie ai miei "amici fisio" per aver reso questi tre anni indimenticabili: le risate, gli aperitivi, le grigliate, le vacanze...saranno difficili da scordare.

Grazie a Isabella e Giulio per avermi fatto sentire a casa a Venezia.

Grazie a Fabio per aver condiviso con me tutto, da Gemona a fisioterapia; una preziosa spalla su cui sapevo di poter sempre contare.

Grazie a Marta, Antonio, Alessio, Riccardo, Francesco, Chaira M., Giulia, Daisy, Alessandra, Davide, Alessandro, Marco, Chaiara P., Enrico, Marta J. per essere stati sempre presenti, soprattutto in questo ultimo periodo non semplice.

Vorrei concludere con il ringraziare la persona che più di ogni altro mi è stata vicina, la mia ragazza, Giulia. In questo periodo non mi ha mai lasciato solo, mi hai supportato, sopportato, consolato, aiutato...ma più di tutto, vorrei dirle un sincero "grazie" per aver sempre creduto in me e per essere sempre riuscita a strapparmi un sorriso.