

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL MOLISE



Dottorato di Ricerca in "Scienze di Medicina e della Salute"

Ciclo XXVI °

Coordinatore: Prof. Guido Grasso

***"EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO COMBINATO AD
ALTA INTENSITA' NELLA TERAPIA DEL SOGGETTO CON
BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)
E PREDISPOSTO AL DECLINO COGNITIVO"***

Settore Scientifico Disciplinare

SSD M-EDF/01

Dottoranda

Tutor

Dott.ssa Giovanna Aquino
Matricola 143273

Ch.mo Prof. Giuseppe Calcagno

Triennio 2012/2013

INDICE

PROGETTO DI RICERCA SCIENTIFICA **pag. 5**

- *MOTIVAZIONI DEL PROGETTO DI RICERCA*
- *SEDE DI SVOLGIMENTO DELL'ATTIVITÀ DI DOTTORATO*
- *EQUIPE*

INTRODUZIONE **pag. 7**

1° CAPITOLO:

LA BRONCO PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO) **pag. 10**

1.1- Definizione

1.2- Epidemiologia:

1.2.1.- Prevalenza

1.2.3.- Morbosità

1.2.4.- Mortalità

1.2.5.- Costo socio economico

1.3- Eziologia

1.3.1.- Fattori di rischio

1.4- Quadro Clinico della BPCO

1.4.1.- Sintomi e Segni

1.4.2.- Intolleranza allo sforzo e decondizionamento fisico

1.4.3.- Manifestazioni extrapolmonari e sistemiche

1.4.4.- Comorbidità

1.4.5.- Riacutizzazione

1.4.6.- Anamnesi e Diagnosi

1.4.7.- Valutazione di gravità della BPCO

- 1.5- Fisiopatologia della BPCO
- 1.6- Qualità della vita del paziente BPCO

2° CAPITOLO:

DECLINIO DELLA FUNZIONE COGNITIVA NEL SOGGETTO AFFETTO DA BPCO

pag. 34

- 2.1- I meccanismi del deterioramento cognitivo in BPCO
- 2.2- Fattori che influenzano la funzione cognitiva nella BPCO
- 2.3- Trattamenti per il miglioramento della funzione cognitiva

3° CAPITOLO:

STRATEGIE PER LA GESTIONE DELLA BPCO STABILE

pag. 41

- 3.1- Opzioni terapeutiche
 - 3.1.1- Terapia farmacologica*
 - 3.1.2- Trattamento non Farmacologico*
- 3.2- La Riabilitazione Respiratoria
 - 3.2.1- Definizione*
 - 3.2.2- Modalità terapeutiche*
 - 3.2.3- Evidenze scientifiche*
 - 3.2.4- Aspetti economici*
- 3.3- Attività fisica componente fondamentale della riabilitazione respiratoria
 - 3.3.1- Il riallenamento fisico adattato alla BPCO*
- 3.4- La selezione dei pazienti all'attività fisica e misura degli "outcome"

4° CAPITOLO:

RIALLENAMENTO FISICO NELL' AMBITO DELLA RIEDUCAZIONE RESPIRATORIO

pag. 56

- 4.1- Prescrizione dell'esercizio fisico

4.1.1- *Riadattamento fisico*

4.1.2- *Fattori limitanti il riallenamento fisico*

4.1.3- *Gli obiettivi specifici dei PRF*

4.1.4- *Parametri di lavoro per il riallenamento fisico*

4.2- Tipologie e Modalità del riallenamento fisico

4.3- Effetti del riallenamento fisico nel soggetto BPCO

5° CAPITOLO:

STUDIO SPERIMENTALE: "EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO COMBINATO AD ALTA INTENSITA' NELLA TERAPIA DEL SOGGETTO CON BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO) E PREDISPOSTO AL DECLINO COGNITIVO"

pag. 66

5.1- Introduzione

5.2- Scopo

5.3- Materiali e Metodi

5.4- Disegno dello studio

5.5- Analisi statistica

5.6- Risultati

5.6.1- Risultati 1 fase studio: allenamento combinato alta intensità

5.6.2- Risultati 2 fase studio :allenamento aerobico - alta intensità

5.6.3- Risultati comparati dei due protocolli di studio

5.6.4- Risultati analisi correlazioni.

5.7- Limiti

5.8- Discussioni

5.9- Conclusioni

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE E POSTER CONGRESSUALI **pag.112**

BIBLIOGRAFIA **pag.115**

PROGETTO DI RICERCA

Il presente elaborato è incentrato sul progetto relativo al riallenamento fisico, componente fondamentale del multidisciplinare programma di riabilitazione respiratoria.

Nel corso del triennio di dottorato la candidata l'attività di ricerca è stata incentrata sullo studio, progettazione, applicazione e valutazione di un innovativo protocollo di riallenamento fisico adattato a soggetti a vari stadi di BPCO, di tipo combinato (allenamento cardio-respiratoria e esercizi di forza muscolare) condotto ad alta intensità, utile per il recupero funzionale e cognitivo di soggetti affetti da Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

L'efficacia di esso è stata sperimentata comparandola ad un protocollo di riallenamento fisico respiratoria sempre ad alta intensità ma costituito dalla sola componente aerobica. La validità dei benefici avuti dalle due differenti protocolli di riallenamento fisico, è stata verificata e confrontata relativamente all'ottimizzazione, della qualità di vita dei soggetti in studio, in riferimento alla performance fisica e neuropsicologica e dell'autonomia nelle attività di vita quotidiana, quindi anche del livello di partecipazione alla vita sociale.

MOTIVAZIONI DEL PROGETTO DI RICERCA

Questo studio nasce dalla motivazione di individuare un protocollo di attività motoria adatto a promuovere la salute e il benessere psicofisico dei soggetti BPCO. Si è scelto un progetto di ricerca volto a tale patologia vista la numerosità di casi presenti in Italia e nel mondo e alla maggior attenzione rivolta alla BPCO a livello mondiale, a

seguito della segnalazione da parte delle istituzioni sanitarie internazionali che mortalità e morbidità legate a questa malattia cronica sono in progressivo aumento.

SEDE DELLO SVOLGIMENTO DELL'ATTIVITÀ DI DOTTORATO

Il progetto scientifico è stato condotto presso la palestra di riabilitazione cardio-respiratoria della Casa di Cura Villa Margherita di Benevento, struttura convenzionata con il Dipartimento di "Scienze di Medicina e Scienze per la Salute", dell'Università degli Studi del Molise.

Il Responsabile Scientifico del suddetto progetto è stato il Prof. Giuseppe Calcagno, invece il Prof. Giuseppe De Simone ha rivestito il ruolo di supervisore durante lo svolgimento della citata attività di ricerca.

EQUIPE

Il team che ha condotto lo studio era costituito da:

- Dottoranda in Scienze di Medicina e della Salute, specialista in Scienze e Tecniche dell'attività Motoria Preventiva e Adattata, che ha progettato, pianificato e condotto il programma di riallenamento ed effettuato le valutazioni del livello di fitness con test motori validati.
- Pneumologi e Cardiologi, che hanno effettuato le visite mediche, test clinici e di funzionalità cardio-respiratoria per la valutazione clinica dei soggetti.
- Neuropsicologa clinica , che ha effettuato le valutazioni delle funzioni cognitive.

INTRODUZIONE

Indagini dell'OMS mostrano come le patologie respiratorie, per la loro elevata incidenza e prevalenza sono una delle cause più frequenti di malattia, invalidità e morte nel mondo e che esse saranno in continuo aumento nei prossimi anni. ¹

Tra le patologie "del respiro, emerge la BPCO (quarta causa di morte al mondo ²): sindrome complessa, eterogenea e multifattoriale responsabile del deterioramento della funzionalità respiratoria, a cui si sommano comorbidità extrapolmonari aventi un significativo effetto sulla prognosi. Tra queste ultime, il declino cognitivo di cui ne è affetto il 77% dei soggetti broncoostruiti³; in questi, è stato osservato un danno neuronale causato dalla riduzione del trasporto di ossigeno nell'area cerebrale ⁴.

La suddetta patologia, però, non ha solo impatto clinico ma anche medico sociale crescente, in relazione agli stadi di gravità. Con la sua elevata prevalenza nella popolazione generale delle nazioni industrializzate e per la cronicità e gravità, che determinano una condizione invalidante caratterizzata da infermità progressiva ed esacerbazioni acute-multiple, è destinata a divenire uno dei maggior carichi economici e sociali per la salute pubblica nel mondo . Questo perché, il tutto rende necessario i ricoveri ospedalieri e l'uso di terapie complesse e costose ⁵.

Le persone rese disabili dalla BPCO sono circa due milioni e 600 mila, ovvero il 21% dei soggetti affetti da tale patologia. Essa costringe, a chi ne è affetto, a sottoporsi a continue visite mediche e impone notevoli limitazioni alle normali attività quotidiane andando così ad incidere sulla qualità di vita. L'invalidità è progressiva, riduce la

durata della vita, della quale occupa gli ultimi due decenni, ponendo a carico del soggetto malato e della collettività un gravoso impegno assistenziale. Gli anni persi per invalidità causata da BPCO rappresentano l'1.9% di tutti anni di vita persi nel mondo per disabilità generale. Secondo le previsioni, la BPCO diventerà nel 2020 la quinta causa di Disability- Adjusted Life Year *.⁶⁻⁷

Il profilo assistenziale della citata patologia è oggi abbastanza ben definito nelle sue linee fondamentali e si distribuisce in un arco temporale molto lungo nel quale la complessità assistenziale va dalla valenza dei fattori di rischio rivolta ai soggetti non noti come malati con interventi di prevenzione primaria, fino al trattamento della disabilità funzionale a tutti i livelli, prevenzione secondaria e terziaria, gestendoli mediante i programmi di riabilitazione respiratoria (PRR) e nei casi gravi anche con supporto meccanico della funzione ventilatoria. Le linee guida internazionali raccomandano la riabilitazione respiratoria per i soggetti broncostruiti a qualunque stadio di malattia, specie per quelli più compromessi⁸. I PRR, tra le cui componenti figura l'esercizio fisico, risultano il metodo più efficace tra le opzioni di tipo non farmacologico nel migliorare la performance fisica, stato di salute e nel recupero dei pazienti BPCO ad uno stile di vita autosufficiente, per una miglior qualità di vita.⁹ Il panorama scientifico pur offrendo consolidate evidenze del ruolo fondamentale di un regolare esercizio fisico nella prevenzione e nella gestione delle patologie croniche sollecita i ricercatori a indagare le potenzialità e il ruolo della riabilitazione nella pratica clinica.

Negli ultimi anni studi epidemiologici e clinici hanno fornito evidenze definitive sulle capacità dell'attività fisica di migliorare le prestazioni fisiche anche nei soggetti affetti da malattie a carico dell'apparato respiratorio, soprattutto riguardo alla BPCO¹⁰. Le attuali linee guida aiutano ad indirizzare la scelta delle modalità di trattamento per ottimizzare la performance fisica in funzione della causa limitante l'esercizio fisico.

I parametri di riferimento per l'identificazione della più corretta modalità di attività fisica dipendono oltre che dalle condizioni cliniche, anche dal livello di autonomia,

dallo stato mentale, dalla resistenza allo sforzo, dalla motivazione del paziente e dai presupposti teorici di recupero delle diverse abilità compromesse. In tal senso il triennio di ricerca del Dottorato di ricerca, ha visto intrecciarsi esperienze diverse in quanto a modalità di esercizio in soggetti affetti da BPCO:

I) Allenamento combinato ad intensità vigorosa (protocollo sperimentale)

II) Allenamento aerobico ad intensità vigorosa.

Le tematiche indagate in relazione al comune denominatore “l’esercizio fisico”, sono state quelle riguardanti lo sviluppo di una metodica innovativa adattata a programmi di attività motoria per soggetti affetti da BPCO, nel loro insieme utili per impostare il ricondizionamento allo sforzo generale e migliorare le capacità cognitive. Particolare attenzione nello sviluppo di questi protocolli è stata data in funzione della prescrizione dell’esercizio fisico riguardo alla tipologia e l'intensità d'allenamento.

* DISABILITY-ADJUSTED LIFE YEAR O DALY (in italiano: attesa di vita corretta per disabilità): è una misura della gravità globale di una malattia, espressa come il numero di anni persi a causa della malattia, per disabilità o per morte prematura.

1° CAPITOLO

LA BRONCO PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

1.1- Definizione

La Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), è una condizione morbosa prevenibile e trattabile, caratterizzata da una persistente ostruzione bronchiale parzialmente reversibile, che è evolutiva e associata ad una aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas (nella maggior parte dei casi al fumo di sigaretta).⁵

In questa entità nosografica si inscrivono due condizioni che causano la limitazione del flusso aereo, caratteristica della BPCO:

- La Bronchiolite Ostruttiva: alterazioni e infiammazione cronica a carico delle piccole vie aeree. Essa determina patologici rimodellamenti strutturali e il restringimento delle piccole vie aeree periferiche;
- L' Enfisema Polmonare: distruzione parenchimale, determinata dai processi infiammatori, che porta alla perdita degli attacchi alveolari alle piccole vie aeree e alla riduzione della forza di retrazione elastica polmonare; queste alterazioni riducono la capacità delle vie aeree a mantenersi pervie durante la fase espiratoria.

Questo meccanismo conduce inesorabilmente ad una iperinflazione: condizione fisiopatologica caratterizzata da un aumento della capacità funzionale residua (CFR) rispetto al valore predetto. Per questo con l'aumento della resistenza delle vie aeree, i flussi espiratori diminuiscono e cresce di conseguenza la durata dell'espiazione. Tale difficoltà ad espellere l'aria contenuta nei polmoni fa sì che questi non si svuotino

completamente durante l'espiazione, per questo il paziente è costretto a respirare a "labbra increspate". Il conseguente intrappolamento di aria causa un rigonfiamento alveolare e una limitazione del flusso aereo complessivo.

Questa condizione durante l'esercizio fisico si trasforma in iperinflazione dinamica. Quest'ultima causa riduzione del volume corrente, un aumento della capacità inspiratoria, dei volumi polmonari con incremento del lavoro elastico polmonare e della soglia di respirazione.

1.2 Epidemiologia

1.2.1-Prevalenza

Le imprecise e variabili definizioni della BPCO usate nel passato hanno reso difficile la quantificazione della prevalenza, della morbilità e della mortalità correlate ad essa. Inoltre la scarsa sensibilità nei confronti della malattia e la conseguente sottodiagnosi porta ad una significativa sottostima della casistica. L'entità di tale sottostima varia fra i diversi paesi e dipende dalla consapevolezza e dal livello di comprensione della BPCO da parte del personale sanitario, dall'organizzazione dei servizi sanitari nella gestione delle malattie croniche e dalla disponibilità dei farmaci per il trattamento ¹¹

La maggior parte dei dati nazionali evidenzia che la diagnosi di BPCO si riscontra in meno del 6% della popolazione, ¹² dimostrando che la BPCO è diffusamente sotto-stimata e sotto-diagnosticata. ¹³

Malgrado tali complessità, i dati emergenti permettono di trarre conclusioni sulla prevalenza di questa patologia, grazie anche all'aumento del controllo di qualità dei dati. Revisioni sistematiche e meta-analisi ¹⁴ forniscono evidenze di una prevalenza della BPCO significativamente più elevata nei fumatori e negli ex-fumatori rispetto ai non fumatori, nei soggetti di 40 anni e oltre rispetto a quelli di età inferiore e più alta negli uomini che nelle donne; in realtà negli ultimi anni si è registrato un netto

incremento del tasso di prevalenza nel sesso femminile dovuto alla diffusione dell'abitudine tabagica.¹⁵

1.2.2-Morbilità

I dati relativi alla morbilità includono le visite mediche, gli accessi al pronto soccorso e i ricoveri ospedalieri. Sebbene i dati relativi a questi indici siano meno facilmente reperibili e di solito meno attendibili di quelli di mortalità, i pochi disponibili indicano che la morbilità da BPCO aumenta con l'età¹⁶. Essa può essere influenzata da altre comorbilità croniche direttamente correlate alla BPCO (malattie cardiovascolari, deficit muscolo-scheletrico, diabete mellito, ipertensione arteriosa ecc...), che possono avere un'influenza sullo stato di salute del paziente e sul trattamento della suddetta patologia. In Italia la BPCO risulta al settimo posto nella classifica delle malattie che più frequentemente richiedono l'ospedalizzazione. Esiste un drammatico incremento delle principali voci di spesa in rapporto al numero di malattie coesistenti, anche se per alcune voci tale aumento si rende evidente nel passaggio dal livello comorbilità = 1 al livello comorbilità = 2 e non nel passaggio da comorbilità = 0 a comorbilità = 1.¹⁷

1.2.3-Mortalità

Nonostante la sotto-stima e la sotto-diagnosi di BPCO influenzino l'accuratezza dei dati sulla mortalità¹⁸ è chiaro che la BPCO è una delle più importanti cause di morte nel mondo. In Europa le nazioni con la più alta mortalità per questa patologia tra gli uomini sono l'Ucraina, l'Irlanda, la Romania, il Kazakistan; tra le donne invece si riporta la Romania, l'Irlanda, il Kazakistan, la Danimarca.¹⁹

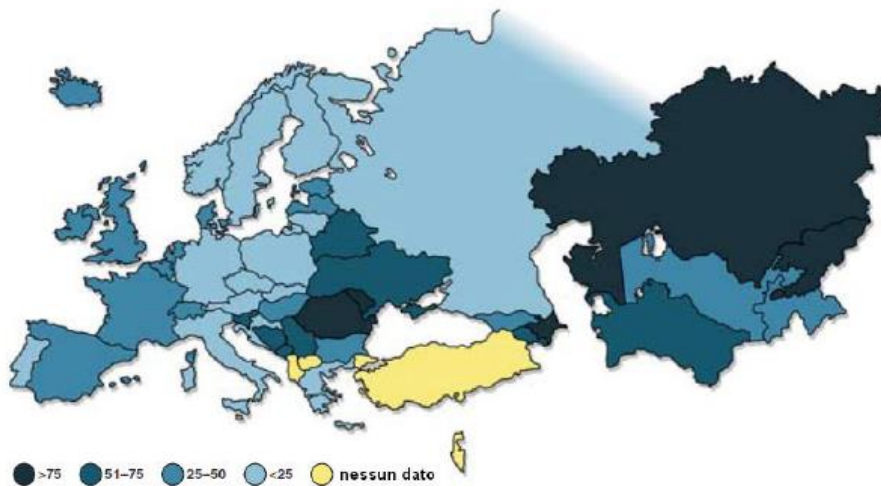


Fig. 1 : Incidenza della mortalità in Europa per BPCO

Anche negli Stati Uniti si stima sia responsabile del 50% degli eventi morte.²⁰

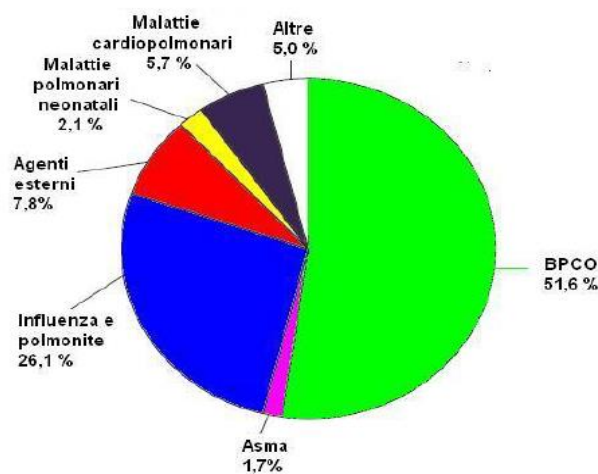


Fig. 2 : Percentuale di mortalità causata da BPCO negli USA,2007

In Italia provoca il 18.000 decessi l'anno pari al 47% dei decessi per malattie respiratorie; nel 1990 la BPCO era al sesto posto come causa di morte, attualmente è al quarto posto, e una proiezione più recente stima che essa diverrà la terza causa di morte nel mondo entro il 2020⁷⁻²¹. Le più recenti linee guida dimostrano che dal 1965 al 1998 si è verificato un costante incremento della mortalità per BPCO al

contrario di quanto osservato per altre patologie croniche, in particolare per quelle cardiache e cerebrovascolari. Questo aumento di mortalità è determinato dall'incremento dell'abitudine tabagica, dalla riduzione di mortalità per altre malattie e dall'invecchiamento della popolazione mondiale. Le fasce di età più colpite, appunto, sono quelle avanzate, dove la malattia si presenta più facilmente negli stadi avanzati, e dove sono spesso presenti comorbidità che influenzano negativamente il decorso della malattia e inficiano ulteriormente la qualità di vita del paziente. Attualmente la distribuzione della mortalità nella popolazione dimostra una predilezione per l'età anziana e per il sesso maschile (dove la mortalità è 2-3 volte maggiore rispetto al sesso femminile), ma non si esclude che nei prossimi anni la mortalità per BPCO nel sesso femminile eguaglierà, o addirittura supererà, quella del sesso maschile, ricalcando l'andamento della prevalenza della BPCO.²²

A livello mondiale ed europeo sono presenti notevoli differenze tra i tassi di mortalità per BPCO dei vari paesi, a causa della diversa distribuzione del tabagismo e degli altri fattori di rischio; non c'è dubbio che i tassi più alti vengano riscontrati nei paesi dove è più diffusa l'abitudine al fumo.

1.2.4- Costo socio-economico

La BPCO è legata a un significativo costo economico. In Europa, i costi diretti complessivi delle malattie respiratorie ammontano a circa il 6% del budget sanitario totale, su cui la BPCO grava per il 56% (38.6 miliardi di Euro)²³. In Italia il costo medio per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) di ogni paziente con BPCO si stima essere pari a € 1261,25, che però può arrivare fino a 7.000 euro l'anno negli stadi più severi; costi indiretti prodotti dalla malattia oscillano da un minimo di € 47,29 fino a € 1308,54. Da rilevare che tre quarti dei costi diretti generati dalla malattia sono attribuibili ai ricoveri ospedalieri (costo medio € 963,10). Questi ultimi prevalgono nei soggetti più compromessi, nelle fasi avanzate della malattia, soprattutto quando le occasioni di riacutizzazione e di ricovero si fanno più frequenti²⁴. Negli Stati Uniti,

nel 2002 i costi diretti per BPCO sono stati di 29.5 miliardi di Dollari e i costi indiretti di 20.4 miliardi di Dollari ²⁵. La BPCO rappresenta un' importante fonte di spesa sanitaria, che risulta tanto maggiore quanto più grave è la malattia; nei paesi sviluppati, le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità, sono responsabili dell' onere maggiore per il servizio sanitario. La BPCO è una patologia che richiede frequenti visite mediche, ospedalizzazioni, accessi al pronto soccorso, il ricorso alla ventilazione meccanica ed interventi chirurgici; questi costi diretti richiedono, a livello Europeo, una spesa pari al 6% dell'ammontare dell' intero budget sanitario ²⁶. Qualsiasi stima delle spese mediche dirette sottovaluta il costo reale delle cure domiciliari per la società, in quanto non considera il valore economico dell'assistenza fornita dai familiari ai pazienti con BPCO.

1.3 Eziologia

1.3.1- Fattori di rischio

L' identificazione dei fattori di rischio. è importante per lo sviluppo delle strategie di prevenzione e trattamento della BPCO.

Essa è una malattia a patogenesi multifattoriale ²⁷ nella quale giocano un ruolo determinante, sia fattori individuali che ambientali. Esiste una componente intrinseca della malattia, determinata dalla predisposizione individuale del soggetto: interazione gene-ambiente . Ad esempio: tra le persone con la medesima storia di fumo non tutti svilupperanno BPCO a causa delle differenze di predisposizione genetica verso la malattia o della durata di vita; e una componente estrinseca, che invece dipende dall' ambiente in cui il soggetto è inserito e dal suo stile di vita. Spesso nello stesso soggetto è possibile individuare la compresenza di più fattori di rischio per lo sviluppo di BPCO, che, quindi, potranno avere un effetto sinergico, potenziandosi l' un l'altro. Talvolta, invece, la malattia può insorgere in soggetti apparentemente non a

rischio.²⁸⁻²⁹ I fattori di rischio della patologie respiratoria ostruttiva si possono suddividere in esogeni ed endogeni³⁰.

Gli esogeni sono genetici :

- Rischio genetico: quello meglio documentato è il deficit ereditario grave di alfa-1 antitripsina³¹, un importante inibitore delle proteasi sieriche. Sebbene il deficit di alfa-1 antitripsina sia rilevante solo per una piccola parte della popolazione mondiale, è un esempio di interazione tra i geni e l'esposizione ambientale che conduce alla BPCO.
- Età e sesso: L'età è spesso indicata come un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO, anche se non è chiaro se è l' invecchiamento che può condurre alla BPCO oppure se l'età rifletta invece la somma di esposizioni cumulative durante la vita³². L'incidenza della malattia è uguale nei due sessi; inoltre, alcuni studi suggeriscono che le donne sono più suscettibili degli uomini agli effetti nocivi del fumo³³.
- Crescita e sviluppo polmonare: Qualsiasi fattore che influenza la crescita polmonare durante la gestazione e l'infanzia ha la capacità di aumentare il rischio individuale di BPCO. Infatti è stata dimostrata una correlazione fra basso peso alla nascita e VEMS nell' adulto. Una possibile spiegazione deriva dall' associazione fra immaturità polmonare ed infezioni delle vie respiratorie contratte nell' età infantile che predisporrebbero allo sviluppo della BPCO nell'età adulta³⁴⁻³⁵.

Gli endogeni, invece, consistono in:

- Esposizioni a gas o particelle nocive: in tutto il mondo il fumo di tabacco rappresenta il principale fattore di rischio per la BPCO. Poi vi sono le esposizioni professionali a polveri organiche ed inorganiche, agenti chimici e fumi, fattori di rischio sottostimati per la BPCO³⁶⁻³⁷. Infine vi è il dannoso ruolo dell'inquinamento ambientale nel determinare la BPCO, che però sembra essere inferiore rispetto a quello del fumo di sigaretta.
- Stato socioeconomico: esiste forte evidenza che il rischio di sviluppare la BPCO sia inversamente correlato allo stato socioeconomico³⁸. Tuttavia, non e

chiaro, se questo rifletta l'esposizione a inquinanti degli ambienti interni ed esterni, il vivere in ambienti affollati, la carenza di alimentazione, le infezioni o altri fattori correlati al basso livello socioeconomico.

- Inattività fisica: secondo recentissimi lavori ³⁹ si potrebbe annoverare anche la sedentarietà così come è noto per altre patologie soprattutto cardiovascolari e metaboliche ⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴². Anche l'OMS, da qualche anno, ha identificato l'ipocinesia tra i fattori di rischio modificabili anche per le patologie respiratorie.
- Asma/Iperreattività bronchiale, Bronchite cronica e Infezioni respiratorie: queste patologie dell'apparato respiratorio possono rappresentare un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO anche se non esistono evidenze conclusive ⁴³⁻⁴⁴.

FATTORI DI RISCHI ESOGENI	FATTORI DI RISCHIO ENDOGENI
GENETICA ETÀ E SESSO CRESCITA E SVILUPPO POLMONARE	FUMO DI TABACCO ESPOSIZIONE A PARTICELLE O GAS NOCIVI STATUS SOCIO-ECONOMICO PATOLOGIE RESPIRATORIE

Fig 3: Fattori rischio della BPCO

1.4 QUADRO CLINICO DELLA BPCO

1.4.1- Sintomi e Segni

I sintomi principali della BPCO si manifestano in modo progressivo e concatenato, spesso vengono evidenziati quando il rimodellamento strutturale (inizialmente broncopolmonare e successivamente vascolare) è già presente, irreversibile e quantificabile con un esame funzionale ventilatorio.

Gli indicatori chiave per la diagnosi sono:

-La Tosse cronica:

solitamente è il primo sintomo che insorge⁴⁵, ed è spesso sottovalutata dal paziente, come conseguenza dell'esposizione al fumo e/o ai fattori ambientali. All'inizio la tosse può presentarsi saltuariamente, ma in seguito si presenta quotidianamente, spesso per tutto il giorno. Questo sintomo, di frequente, è associato a iper-produzione di muco (espettorato). La regolare produzione di escreato per tre o più mesi per due anni consecutivi (in assenza di altre cause che la possano spiegare) rappresenta la definizione epidemiologica di bronchite cronica⁴⁶.

- La Dispnea (prevalentemente da sforzo):

sintomo chiave della BPCO. E' la sensazione di una respirazione insufficiente, di una sproporzione tra respirazione attuale (reale) e respirazione richiesta (necessaria). Il tipico paziente affetto da BPCO descrive essa come una sensazione di aumentato sforzo a respirare, di "fame d'aria"⁴⁷. La patogenesi della dispnea è complessa⁴⁸; per uguale intensità di sforzo nei pazienti BPCO la ventilazione necessaria è molto più elevata rispetto ai soggetti normali e, per uguale ventilazione prodotta, maggiore risulta la sensazione di mancanza di respiro. Nella BPCO, la dispnea da sforzo è un sintomo frequente e spesso debilitante. Ancorché molti fattori (desaturazione durante sforzo, compressione dinamica espiratoria delle vie aeree, aumento della pressione arteriosa polmonare) possano contribuire, è stato dimostrato che i fattori meccanici

(iper-inflazione dinamica) svolgono un ruolo importante, spesso predominante ⁴⁹. Un maggiore rischio del suddetto sintomo esiste per il sesso femminile, vi è anche una maggiore segnalazione ai sanitari di tale dato ⁴⁹⁻⁵⁰.

La dispnea compare gradualmente nell'arco degli anni e, nelle fasi avanzate della malattia, limita le normali attività quotidiane, incidendo significativamente sulla qualità di vita del paziente.

La dispnea, che è essenzialmente un problema di quantità (entità di stimoli che giungono alla soglia della coscienza a livello corticale), si avvia a diventare anche un problema di qualità: in pazienti con malattie cardiorespiratorie esistono tipi diversi di dispnea, nel senso che i pazienti avvertono sensazioni qualitativamente diverse. La prima “superficiale”, più immediatamente visibile, comprensibile e reversibile; la seconda “profonda”, oscura, angosciante e sentita come un più immediato (e meno facilmente reversibile) rischio per la vita.

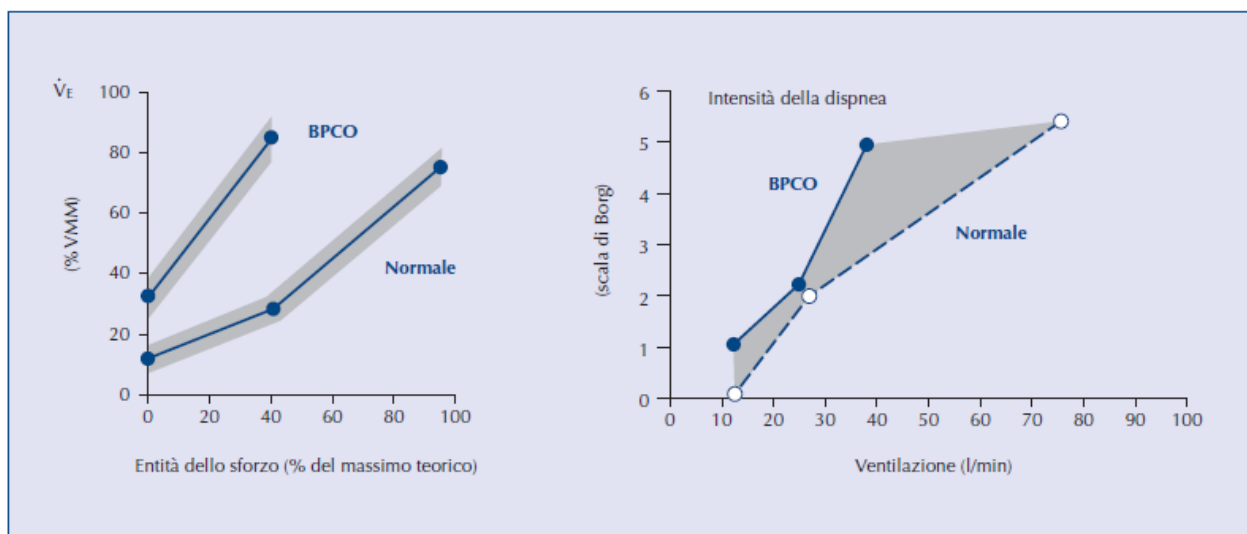


Fig.4: Intensità della dispnea

1.4.2- Intolleranza allo sforzo e decondizionamento fisico

L'intolleranza allo sforzo è determinata dall'insorgere della “fame d'aria”, che provoca l'instaurarsi di un circuito di feedback negativo; infatti, il paziente che vuole evitare la sensazione spiacevole della dispnea, riduce gradualmente la sua attività fisica anche per l'insorgere della fatica muscolare: l'incapacità del muscolo a

sviluppare e sostenere la forza richiesta. A sua volta l'aumento della sedentarietà determina un progressivo deterioramento della capacità funzionale, si verifica un declino della funzione vascolare e una riduzione della massa muscolare da non uso, che porta i pazienti ad essere dispotici per carichi lavorativi sempre meno elevati; conseguentemente si ha una perdita dell'indipendenza funzionale. E' un circolo "vizioso" che, una volta instaurato, tende ad auto rinforzarsi e auto mantenersi anche in virtù di altri stimoli, quali la depressione e l'ansietà, che sono generalmente presenti in tali pazienti.

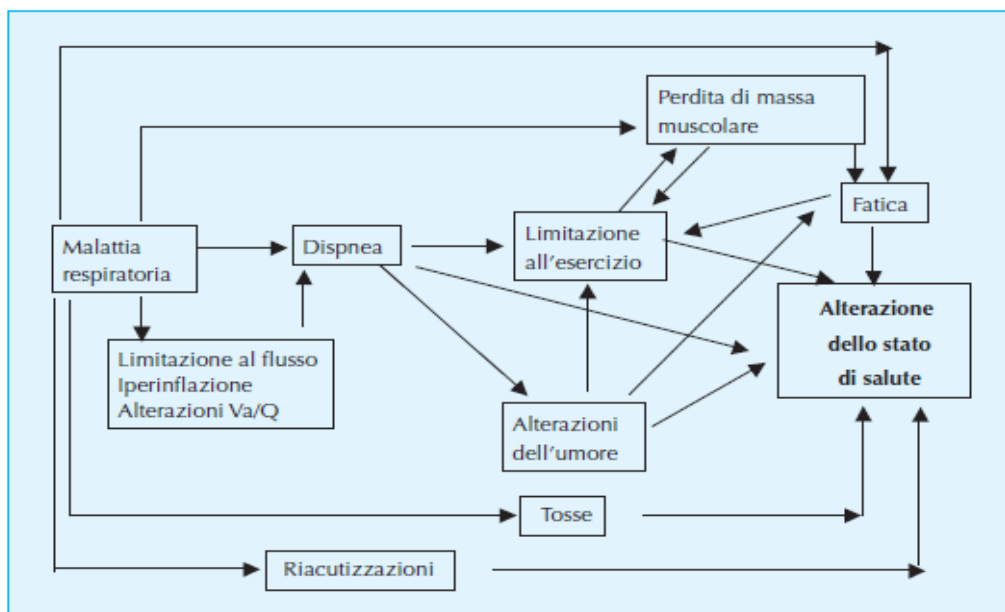


Fig. 5 : Fattori determinanti il decondizionamento fisico

In questo modo il paziente broncopneumatico viene ad essere decondizionato. Il decondizionamento produce effetti sulla muscolatura scheletrica, sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale, sulle funzioni endocrine ed immunologiche oltre a modificare in maniera sostanziale la composizione dell'organismo. Nella BPCO, i pazienti sono sottoposti a diversi gradi di decondizionamento per ridotta attività o prolungato riposo a letto.

Questa condizione, è caratterizzata dall'atrofia di fibre muscolari. In generale, quest'ultima è reversibile e colpisce sia le fibre di tipo uno che quelle di tipo II, con una netta preferenza per le fibre di tipo I. La riduzione selettiva della quantità

di fibre tipo II è stata postulata come causa della riduzione della forza dinamica del muscolo, mentre la riduzione della forza isometrica e di endurance, più dipendenti di metabolismo ossidativo, sarebbero maggiormente legate all'atrofia delle fibre di tipo I, che peraltro è stata riscontrata, insieme con ridotta attività di enzimi ossidativi e alterazioni mitocondriali, nelle biopsie del vasto laterale in pazienti con BPCO. C'è una disomogeneità nell'adattamento al non uso, sembra che la diminuzione di espressione di forza: deterioramento energetico e meccanico superiore interessi in percentuale maggiore gli arti inferiori rispetto a quelli superiori, per i quali si nota una riduzione di funzionalità e attività metabolica non eclatanti, probabilmente a causa di una superiore inattività di tali aeree, con una diminuzione media del 20% al 30% per pazienti da moderato a severo quadro clinico ⁵¹.

- *Respiro Sibilante (Wheezing) e Costrizione Toracica:*

sintomi aspecifici che possono variare in base ai giorni oppure nel corso della stessa giornata. Il respiro sibilante può provenire dalla laringe e non necessariamente essere accompagnato da anomalie all'auscultazione del torace, o viceversa possono essere presenti sibili inspiratori ed espiratori diffusi. La costrizione toracica spesso compare dopo lo sforzo, non si identifica in un punto preciso, presenta connotazione muscolare e può derivare dalla contrazione isometrica dei muscoli intercostali.

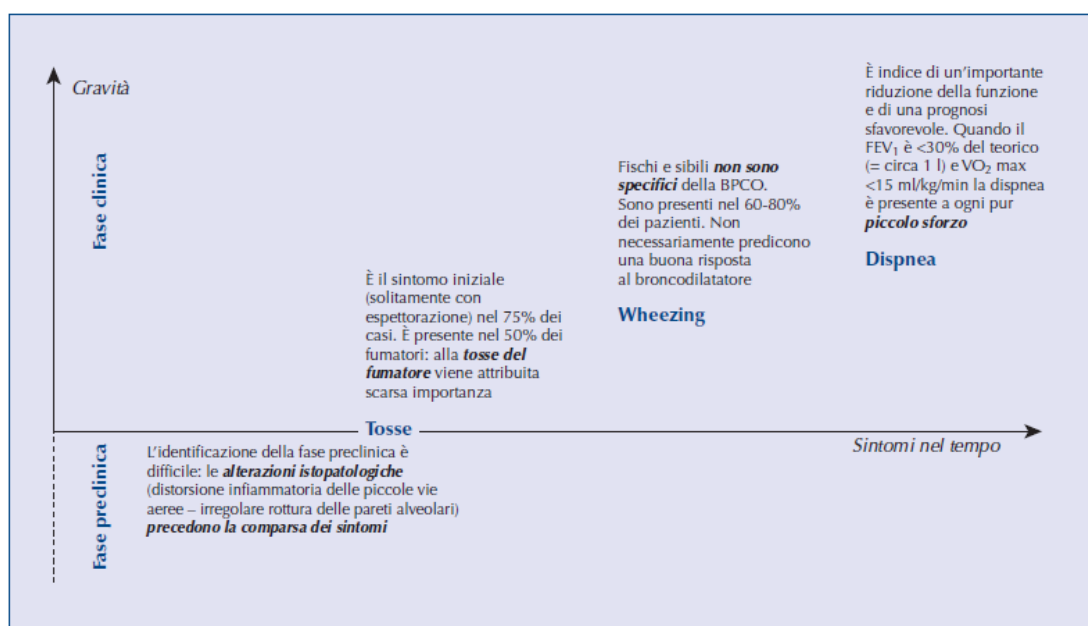


Fig. 6: Sintomi caratteristici della BPCO ²¹

La tosse cronica, la presenza di escreato, la dispnea, l'insufficienza respiratoria hanno impatti fisici ed emozionali. La misura della qualità di vita è la differenza tra ciò che si desidera e ciò che si riesce a ottenere e nel caso della BPCO non è dipendente solo dalla misura del danno funzionale, dalla frequenza del respiro sibilante, dal grado di dispnea, dalla depressione ma anche da fattori non correlati alle variabili tradizionali. I disturbi riferiti come "limitazione dello stile di vita" sono ben evidenti quando il VEMS cade sotto il 50% del predetto, mentre i disagi nell'attività fisica, nelle fasi precoci della malattia, sono limitati al tempo libero, quando si fanno attività più pesanti e inusuali, tipo sport e bricolage, che possono essere evitate ⁵². Il monitoraggio sintomatologico è indispensabile per il follow-up e per la valutazione dell'efficacia della terapia: gli obiettivi a breve e lungo termine del trattamento della terapia.

Invece, i segni fisici che all'esame obiettivo si possono palesare, come conseguenze della limitazione del flusso aereo e dell'intrappolamento aereo, dipendono dal grado di ostruzione bronchiale del soggetto ⁵³.

Questi possono essere diretti :

- *Aumentata frequenza respiratoria (FR)* (>25 atti resp/min)
- *Prolungamento del FET (tempo udibile di espirazione)*: è il segno migliore e più diretto di ostruzione delle vie aeree. La durata normale è inferiore ai 4 secondi, nei soggetti anziani l'espirazione è più prolungata, ma il flusso aereo (50 ml/sec) è troppo debole per essere udito clinicamente. Nei pazienti BPCO è sempre maggiore di 6 secondi (potendo raggiungere i 12-14 secondi). È correlato alla gravità dell'ostruzione (FEV1/VC,%).
- *Intensità del rumore respiratorio, udibile durante un'inspirazione forzata*: la riduzione dell'intensità della ventilazione indica la presenza di una pneumopatia ostruttiva.
- *Turgore delle giugulari (durante l'espirazione)*: Indica un eccesso di pressione intratoracica a motivo dell'ostruzione delle vie aeree.

- *Cianosi*: nei soggetti ipossemici

e indiretti :

- *Iperestensione del torace, Iperfonesi e Riduzione Muco Vescicolare*:

- *Espirazione a labbra socchiuse*: per ridurre il collasso respiratorio, la frequenza respiratoria (FR) e migliorare gli scambi gassosi

- *Lunghezza della trachea (palpabile sopra il cavo sternale)*: in condizioni normali è misurabile in 3-4 dita trasverse; nella BPCO grave questa distanza può ridursi a zero.

- *Discesa della trachea (durante l'inspirazione)*: tipica dell'ostruzione delle vie aeree, vi è la discesa verso il basso del diaframma appiattito.

- *Uso dei muscoli accessori (scaleno-sternocleidomastoideo)*: l'attività dei muscoli accessori nella BPCO può essere valutata palpatariamente.

- *Accentuazione delle fosse (sovrasternale e sovraclavicolare)*: si ha durante l'inspirazione.

- *Movimento paradossale del margine costale (segno di Hoover)*: in condizioni normali il margine costale durante la respirazione tranquilla si muove poco o nulla (e caso mai verso l'esterno e verso l'alto). Quando il segno è presente, il margine costale si muove verso l'interno durante l'inspirazione. È probabilmente riferibile alla trazione verso l'interno indotta dal diaframma appiattito (il diaframma normale sposta il margine costale verso l'esterno).

Si distinguono, due tipologie di soggetti affetti da BPCO:

- *Pink Puffer*:

è caratterizzato da cachessia, relativamente preservati i gas arteriosi e spesso c'è dispnea anche quando il paziente è a riposo. E' magro, scavato, l'espiazione prolungata a labbra socchiuse (auto-peep), assume spesso la posizione del cocchiere (seduto con appoggio di gomiti o mani) per migliorare la respirazione

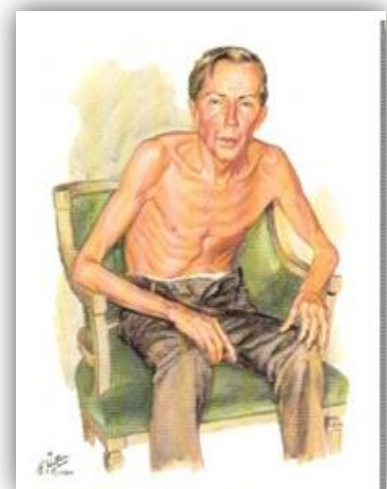


Fig 7: Soggetto BPCO pink puffer

accessoria e diaframmatica. Poco catarro, leggera ipossia, enfisema e dispnea molto severa.

- *Blue Bloater* : presenta cianosi a riposo o da minimi sforzi, edemi agli arti inferiori e rantoli e ronchi alle basi polmonari. Un quadro maggiormente evolutivo caratterizzato da ipossiemia, possibilmente con ritenzione di CO₂, che può essere complicato da ipertensione polmonare e scompenso cardiaco destro.

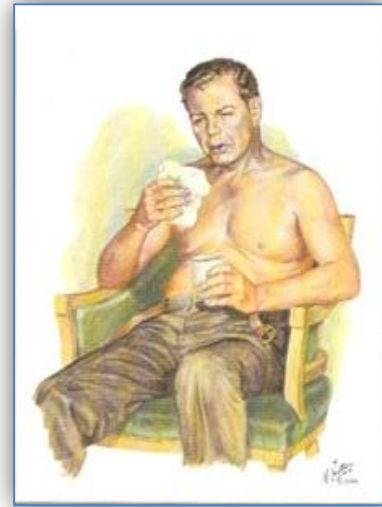


Fig 8 : Soggetto BPCO Blue Bloater

1.4.3- Manifestazioni extrapolmonari e sistemiche

La recente definizione della suddetta patologia non considera più la BPCO solo una semplice malattia respiratoria, ma una malattia sistemica per i significativi effetti extrapolmonari, che influenzano lo stato di salute, la qualità di vita dei pazienti e la loro sopravvivenza ⁵⁴.

Le manifestazioni extra-polmonari possono essere distinte in due gruppi: a carico di altri organi e apparati e sistemiche .

Le prime, nelle fasi avanzate della malattia, sono prevalentemente riconducibili agli effetti metabolico - cellulari ed emodinamici dell'ipossiemia e dell'ipercapnia. Ciò si ripercuote, principalmente, sull'apparato cardio-circolatorio per gli effetti che l'aumento del volume polmonare e della pressione arteriosa polmonare esercitano sul ritorno venoso e sulla funzione del ventricolo destro e delle possibili conseguenze sulla funzione ventricolare sinistra (ipertrofia ventricolare destra ⁵⁵ o sinistra ⁵⁶, cuore polmonare cronico, infarto del miocardio ecc..) ⁵⁷⁻⁵⁸.

Un altro organo ad essere influenzato è il rene, si verifica l'edema che determina insufficienza renale. Quest'ultimo è dovuto ad una complessa interazione tra emodinamica polmonare e bilancio ormonale con conseguente ritenzione idrosalina. Poi vi sono le manifestazioni ematologiche, che si verificano con la poliglobulia. Questo è un meccanismo compensatorio finalizzato ad aumentare la capacità di trasporto di O₂ da parte del sangue. Infine, vi si riscontrano manifestazioni neuropsichiatriche e deficit cognitivi, attribuibili a cause multiple, dovute oltre che dall'ipossiemia (causata dall' insufficienza respiratoria, la cui storia di durata è direttamente proporzionale al rischio di demenza)⁵⁹, anche dalle alterazioni dei neurotrasmettitori, dalle turbe dello stato nutrizionale, dalla depressione, dal danno microvascolare da fumo, all' effetto cumulativo di fasi ipossiemiche gravi durante la notte, all'inattività fisica e alle riacutizzazioni. Nello specifico, si verifica la compromissione delle funzioni neuropsicologiche (dalla capacità di astrazione alla flessibilità del pensare e dell'agire, dalla capacità di attenzione alla memoria)⁶⁰⁻⁶¹. La maggior parte dei pazienti ipossici e ipercapnici presenta una grave compromissione delle funzioni mnesiche e verbali, una conservazione dell'attenzione visiva e una moderata compromissione delle restanti funzioni cognitive⁶².

In particolare, il deficit mnesico concerne sia il recupero della traccia mnesica che il riconoscimento passivo; il primo deficit si correla significativamente con la scarsa aderenza alla terapia⁶³. L'ossigenoterapia continua non è in grado di prevenire tale disfunzione cognitiva sebbene, in pazienti che non ne abbiano mai fatto, comporti un selettivo miglioramento di alcune funzioni neuropsicologiche⁶⁴. Più frequentemente, si verificano stati d' ansia (con attacchi di panico fino al 25% dei casi), insonnia e depressione. Quest' ultima può precedere l'insorgere del deficit cognitivo⁶⁵⁻⁶⁶ e può considerarsi un moltiplicatore del danno in quanto limita l'attività fisica e mentale e le interazioni sociali , concorrendo al declino progressivo del livello di autonomia personale. Benefici sul tono dell'umore sono accertati sia grazie alla riabilitazione respiratoria che la terapia comportamentale⁶⁷⁻⁶⁸.

Inoltre, i pazienti BPCO ipossiemicici possono presentare con elevata frequenza (fino al 50%) una neuropatia periferica, un rallentamento della condizione nervosa (in prevalenza dei nervi sensitivi)⁶⁹⁻⁷⁰. dovuto a un danno delle cellule del motoneurone spinale notoriamente più sensibile agli effetti dell'ipossia del nervo periferico.

Le manifestazioni sistemiche invece sono riconducibili agli effetti sistemici dello stress ossidativo (aumentato rilascio di specie reattive dell'O₂ ed espressione di molecole di adesione, aumento delle concentrazioni in circolo di IL-6 e di proteine della fase acuta, particolarmente in fase di riacutizzazione della malattia), alle conseguenze del processo infiammatorio cronico (aumentati livelli circolanti di TNF- α), nonché all'eventuale intervento di meccanismi di amplificazione della normale risposta polmonare agli agenti irritanti.(riconducibile al polimorfismo dei geni che codificano per le citochine, le proteasi/antiproteasi, le proteine antinfiammatorie)⁶⁹.

Il tutto causa :

- Sarcopenia⁷¹⁻⁷²:

le masse muscolari sono solitamente ridotte (segnatamente quelle del quadricipite).

Le principali alterazioni biochimiche riguardano gli enzimi del metabolismo ossidativo (con conseguente riduzione dell'estrazione di O₂ e aumentata produzione di lattato per carichi di lavoro relativamente modesti). A tutto ciò sono da aggiungere le modificazioni indotte dalla terapia corticosteroidica (tipica l'atrofia selettiva delle fibre muscolari di tipo II). Anche se l'atrofia da non uso è parzialmente reversibile con un programma di riallenamento fisico, visto che la principale causa è l'inattività fisica.

La principale conseguenza clinica della disfunzione della muscolatura scheletrica periferica è costituita da una ridotta tolleranza allo sforzo.

- Alterazioni del metabolismo osseo: Osteoporosi. La prevalenza di quest'ultima nella BPCO è elevata e potrebbe essere spiegata da molteplici fattori quali l'età avanzata, malnutrizione, sedentarietà, fumo, trattamento con corticosteroidi ecc... Non è accertato che la BPCO sia di per sé un fattore di rischio per l'osteoporosi⁷³.

- Disfunzioni Endocrine : ipogonadismo (conseguente ad atrofia delle cellule di Leydig), consistente nella riduzione degli ormoni anabolici come il testosterone e IGF-i, fenomeno conseguente a un'inibizione ipossica della secrezione di gonadotropina (ipofisi).

Poi, la terapia steroidea sembra aggravare ciò.

- Calo ponderale e malnutrizione, cachessia (aumento del dispendio energetico e del catabolismo). La perdita di peso è più evidente nelle fasi avanzate della malattia⁷⁴⁻⁷⁵. L'iponutrizione incide nel 25-60% dei BPCO ed è associata a un deterioramento della funzione ventilatoria.

Essa costituisce un indice predittivo indipendente di prognosi infausta. Si tratta di un evento multifattoriale. Inoltre, il tutto contribuisce alla ridotta efficienza dei muscoli (respiratori e scheletrici periferici) e alla ridotta capacità di performance allo sforzo, indipendentemente dal livello di compromissione funzionale polmonare.

Inoltre anche l'obesità come la riduzione di massa corporea può essere presente nella BPCO. Il sovrappeso può incidere sull'ipoventilazione, specie notturna. Il russamento e la sonnolenza diurna sono suggestivi di sindrome delle apnee notturne.

- Ulcera peptica: in diversi studi la frequenza dell'associazione è risultata essere dell'ordine del 20-25%. Nei fumatori la prevalenza di ulcera peptica è di 1,5-2,5 maggiore rispetto ai non fumatori.

- Osa: BPCO e sindrome dell'apnea notturna sono due condizioni relativamente frequenti: non deve dunque stupire che possano coesistere in alcuni pazienti (la cosiddetta overlap syndrome). Questo non sembra tuttavia avvenire, nei pazienti BPCO, con maggiore frequenza rispetto alla popolazione generale. Solo i pazienti con BPCO ipercapnica mostrano un'aumentata frequenza di episodi di ipopnea⁷⁶. Esiste anche una associazione con il carcinoma polmonare, il cui significato non è totalmente chiaro; è possibile che tale associazione sia dovuta a fattori di rischio comuni tra le due malattie e ad un'alterata Clearance dei carcinogeni (che favorirebbero l'insorgenza di entrambe) o alla presenza di una predisposizione genetica²⁶.

1.4.4- Comorbidità

Le polipatologie croniche degenerative e multiple, spesso coesistenti con la BPCO, che contribuiscono alla gravità complessiva dei singoli pazienti sono: ipertensione, poliartrite, diabete mellito, cardiopatia ischemica, vasculopatie periferiche e cerebrali, scompenso cardiaco, deficit dell'udito, ipertrofia prostatica, aneurisma aortico, tumori ecc... La polipatologia, è un fenomeno ricollegabile anche alla senescenza e gioca un ruolo primario nell'associazione tra età e disabilità⁷⁷. Queste comorbidità hanno un peso nella storia naturale della malattia e sull'impatto che esercitano sulla qualità della vita dei pazienti; quella che grava maggiormente è la cardiopatia ischemica cronica (con la relativa quota di scompenso cardiaco a essa secondario), che è la condizione più suscettibile ad influenzare il quadro clinico - funzionale del paziente. Queste malattie che complicano la suddetta patologia possono fungere da indicatori di gravità della medesima. Inoltre, il soggetto BPCO è particolarmente esposto al rischio di patologia iatrogena, per lo più legata alla terapia steroidea, ma anche alla riduzione dell'attività fisica, agli effetti negativi dell'insufficienza respiratoria sulle funzioni cognitive (come già precedentemente accennato) e sullo stato affettivo e nutrizionale, nonché alle ripercussioni extra-respiratorie del fumo di sigaretta.

1.4.5- Riacutizzazioni

Le riacutizzazioni sono eventi frequenti nel decorso naturale della malattia, caratterizzato da una variazione peggiorativa dei sintomi tipici del paziente BPCO. Esse sono provocate da infezioni batteriche o virali, anche sovrapposte, da inquinanti ambientali o da fattori sconosciuti; il tutto determina un aumento della risposta infiammatoria. Per questo hanno un impatto negativo sulla qualità di vita del soggetto⁷⁸; nonché sulle spese sanitarie.

1.4.6- Anamnesi e Diagnosi

L'anamnesi è uno strumento di valutazione importante; una tappa determinante di un più o meno complesso iter diagnostico necessario per risolvere un problema clinico.

Essa nel paziente in cui è nota o sospetta la diagnosi di BPCO valuta:

- L'esposizione del paziente a fattori di rischio e la possibilità a ridurre essa.
- L'anamnesi patologica remota, che deve approfondire la presenza di patologie respiratorie.
- Una storia familiare di BPCO o di altre malattie respiratorie croniche.
- Il tipo di sintomi sviluppati.
- Una storia di riacutizzazioni e di precedenti ricoveri per disturbi respiratori
- Presenza di comorbidità
- L'impatto della malattia sulla vita del paziente,
- La disponibilità di sostegno sociale e familiare.

La diagnosi di tale patologia si basa sull'esame medico oggettivo ed è confermato dalla spirometria. Il citato mezzo diagnostico, è la misura disponibile più

riproducibile e obiettiva che evidenzia la presenza della limitazione del flusso aereo. La spirometria va a misurare il volume di aria forzata espirata a partire da un'inspirazione massima (capacità vitale forzata, CVF) e il volume di aria espirato durante il primo secondo di questa manovra (volume espiratorio massimo nel primo secondo, VEMS), quindi dovrebbe essere calcolato il rapporto tra queste due misure (VEMS/CVF). Il rapporto VEMS/CVF è compreso tra 0.70 e 0.80 negli adulti normali; un valore inferiore a 0.70 indica ostruzione bronchiale e quindi BPCO.

Il VEMS è influenzato dall'età, dal sesso, dall'altezza, dalla razza ed è meglio considerato come percentuale del valore normale teorico. Vengono utilizzati specifici intervalli spirometrici e per ridurre al minimo la variabilità, l'esame andrebbe

eseguito dopo la somministrazione di una dose adeguata di broncodilatatore a breve durata d'azione per via inalatoria

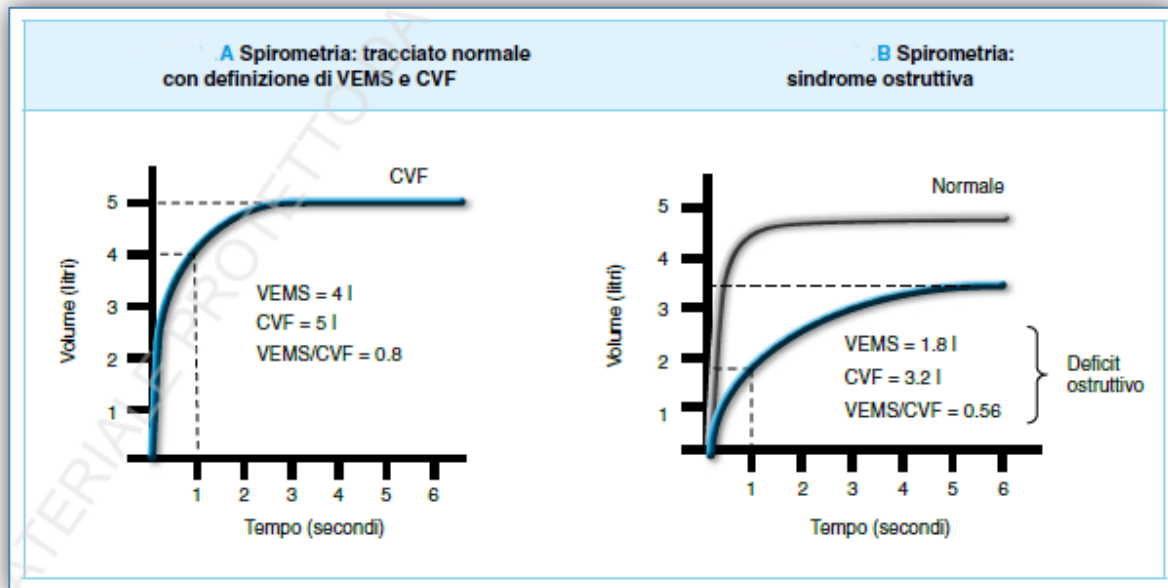


Fig. 9: Risultati spirometria a confronto soggetto normale e BPCO

Una corretta classificazione della gravità della BPCO dovrebbe tener conto sia dell'ostruzione del flusso aereo ma anche dei sintomi. In questo caso possiamo considerare:

- Stadio I: Lieve. Leggera limitazione del flusso aereo ($VEMS/CVF < 0,70$; $VEMS > 80\%$). Il paziente non è consapevole di avere un'alterazione della funzione respiratoria.
- Stadio II: Moderata. Peggioramento della limitazione al flusso aereo ($VEMS/CVF < 0,70$; $50\% < VEMS < 80\%$), dispnea da sforzo e tosse talora presente. Il paziente richiede l'intervento del medico per i sintomi respiratori cronici o per una riacutizzazione.
- Stadio III: Grave. Ulteriore peggioramento della limitazione al flusso aereo ($VEMS/CVF < 0,70$; $30\% < VEMS < 50\%$), dispnea maggiore, ridotta tolleranza allo sforzo, facile affaticabilità e ripetute riacutizzazioni che quasi sempre influiscono sulla qualità della vita dei pazienti.

- Stadio IV: Molto Grave. Si caratterizza per grave limitazione del flusso aereo (VEMS/CVF < 0,70; VEMS < 30% del predetto o VEMS < 50% del predetto con insufficienza respiratoria cronica).

Nei pazienti con VEMS/CVF < 0.70:		
GOLD 1:	Lieve	VEMS ≥ 80% del teorico
GOLD 2:	Moderato	50% ≤ VEMS < 80% del teorico
GOLD 3:	Grave	30% ≤ VEMS < 50% del teorico
GOLD 4:	Molto grave	VEMS < 30% del teorico

Fig. 10: Stadi Gold BPCO

Le indagini aggiuntive per il completamento della procedura diagnostica della BPCO sono:

- *Esame obiettivo*
- *Radiografia del torace*, che non è utile per fare diagnosi di BPCO, ma serve per escludere diagnosi alternative e per stabilire la presenza di comorbidità significative come le patologie respiratorie concomitanti, quelle scheletriche oppure cardiache (esempio cardiomegalia).
- *Volumi polmonari e capacità di diffusione*.
- *Saturimetria e misurazione dei gas arteriosi* : la pulsossimetria può essere utilizzata per valutare la saturazione di ossigeno del paziente e l'eventuale necessità di ossigenoterapia.
- *Screening per il deficit di alfa-1 antitripsina*: specie nei soggetti con storia familiare.
- *Test da sforzo*: potente indicatore di compromissione dello stato di salute e predittore di prognosi, valuta oggettivamente la ridotta tolleranza all'esercizio fisico

1.4.7- Valutazione di gravità della BPCO

Gli obiettivi della valutazione di BPCO, consistono nel determinare la gravità della malattia, la sua influenza sulla qualità di vita del paziente e il rischio di eventi futuri (come le riacutizzazioni, i ricoveri ospedalieri e la morte) per la scelta di un eventuale trattamento. Per raggiungere questi obiettivi la valutazione di gravità della BPCO deve considerare singolarmente i seguenti aspetti della malattia:

- Attuale livello dei sintomi del paziente
- Gravità della alterazione spirometrica
- Rischio di riacutizzazioni
- Presenza di comorbidità.

1.5 FISIOPATOLOGIA DELLA BPCO

L'estensione del processo infiammatorio, della fibrosi e dell'essudato endoluminale nelle piccole vie aeree correla con la riduzione del VEMS e del rapporto VEMS /CVF e con il declino accelerato del VEMS caratteristico della malattia ⁷⁹.

Tale ostruzione delle vie aeree periferiche intrappola progressivamente l'aria durante l'espiazione e determina iperinsufflazione. L'iperinsufflazione riduce la capacità inspiratoria particolarmente durante lo sforzo fisico e ciò da come risultato dispnea e riduzione della capacità all'esercizio⁸⁰. Questo fenomeno si sviluppa precocemente nel corso della malattia e rappresenta il meccanismo principale della dispnea da sforzo ⁸¹. Le alterazioni degli scambi gassosi, dovute alla distruzione parenchimale, determinano l'insorgenza di ipossiemia e di ipercapnia. Una riduzione del drive respiratorio determina una riduzione della ventilazione, con ritenzione di CO₂ (dovuta al deficit espiratorio). Inoltre a causa della vasocostrizione ipossica delle piccole arterie polmonari si può verificare ipertensione polmonare ⁸².

1.6 QUALITA' DELLA VITA DEL PAZIENTE BPCO

L'attuale definizione della "qualità della vita" (QdV) è quella che la vede correlata alla salute come la *“quantificazione dell’impatto della malattia sulla vita quotidiana e sullo stato di benessere, in un modo formale e standardizzato”*⁸³.

Le aree che influenzano essa sono: i “Sintomi” specifici della malattia presenti, le “Attività” che possono essere svolte e l’ “Impatto” sociale favorito dalla malattia. Questa definizione evidenzia che è possibile valutare correttamente e precisamente come la malattia influenza lo stato di salute del paziente che ne è affetto, verificando anche come e quanto la malattia interferisce con la vita quotidiana e con le aspettative del paziente stesso.

La BPCO è una malattia cronica e “inguaribile”, nel senso che la terapia è principalmente rivolta alla prevenzione delle riacutizzazioni e alla riduzione dei sintomi, nel tentativo di migliorare lo Stato di Salute globale del paziente, o quanto meno di evitarne il peggioramento. Di conseguenza, l’impatto di tali malattie sulla QdV dei soggetti che ne sono affetti è decisamente importante. Infatti, la BPCO limita la tolleranza all’esercizio fisico, alterando lo stato di salute-qualità della vita. Tuttavia, non vi è una relazione chiara tra funzionalità respiratoria da un lato e limitazione all’esercizio e alterazione della QdV dall’altro. Ciò è legato alla complessità dei fattori in grado di determinare alterazioni dello stato di salute nei pazienti con BPCO. Visto che la BPCO, spesso, è anche inesorabilmente progressiva. Quando il FEV1 scende sotto il litro, vi è un rapido aumento dell’impatto della malattia sulla vita quotidiana del paziente e sul suo benessere⁸⁴, con una riduzione delle normali attività⁸⁵ tanto che a questo livello i pazienti sono e si sentono disabili.

2° CAPITOLO

DECLINIO DELLA FUNZIONE COGNITIVA NEL SOGGETTO AFFETTO DA BPCO

Come detto nei capitoli precedenti la BPCO è una malattia complessa perchè multicomponente, associata ad una vasta gamma di disordini psicologici e limitazione di partecipazione alla vita sociale ⁸⁶ La quantificazione del livello di gravità di malattie attraverso la misurazione della limitazione del flusso d'area, è un insufficiente marcatore per definire le condizioni di salute globali del soggetto BPCO; definisce solo lo stadio della patologia. Pertanto, è necessaria l'identificazione, la comprensione e la valutazione di tutte le malattie che frequentemente sono associate alla patologia cronica-ostruttiva; questo per migliorare l'intero spettro clinico ⁸⁷ Il declino cognitivo è una di queste comorbidità. La demenza è un disturbo acquisito, con base organica delle funzioni intellettive che sono state acquisite in precedenza: memoria (a breve e lungo termine), capacità critica, linguaggio, orientamento spazio temporale, con conservazione dello stato di coscienza vigile ⁸⁸. Essa causa una significativa compromissione del funzionamento sociale e lavorativo ⁸⁹. Per diagnosticarla vengono somministrati test neuropsicologici, come : mini esame di stato mentale (MMSE) : test costituito da trenta item, che fanno riferimento a sette aree cognitive differenti: orientamento nel tempo, orientamento nello spazio, registrazione di parole, attenzione e calcolo, rievocazione, linguaggio, aprassia costruttiva. Il punteggio totale è compreso tra un minimo di 0 ed un massimo di 30 punti. Un punteggio uguale o inferiore a 18 è indice di una grave compromissione delle abilità cognitive; un punteggio compreso tra 18 e 24 è indice di una compromissione da moderata a lieve, un punteggio pari a 25 è considerato borderline, da 26 a 30 è indice di normalità cognitiva. Le indicazioni sono comunque orientative, essendo presenti dei fattori di taratura legati all'età ed alla

scolarità del soggetto ⁹⁰; e Mental Deterioration Battery (MDB), batteria Batteria di prove neuropsicologiche composta da test sensibili all'effetto del deterioramento in differenti aree cognitive (memoria, linguaggio, intelligenza, , funzioni esecutive, aprassia costruttiva, attenzione); essa fornisce un profilo quantitativo del deterioramento cognitivo ⁹¹, forniscono una misurazione oggettiva e standardizzata del funzionamento di uno o più specifici domini cognitivi, che vengono sub-classificati in base a quadri concettuali come quelli mostrati in Tabella 1 ⁹².

Cognitive domain	Description	Cognitive functions
Receptive	Complex sensory reception: central analysis, integration and encoding of stimuli	Perception
	Perception: integration of sensory information into psychologically meaningful constructs, including recognition, discrimination and orientation	Construction
Learning and memory	Implicit (non-declarative) memory: memory of skills and perceptual learning	Memory and learning
	Declarative memory: relating to information, objects and events	Verbal/language
Processing	The ability to relate two or more pieces of information. Includes computation, reasoning, concept formation, abstraction, organisation, planning and problem solving	Memory and learning
		Verbal/language
		Reasoning Executive function
Expressive function	The physical expression of cognitive processes (verbal, writing and drawing, manipulation, gestures and movements)	Construction Reasoning Executive function Motor function
Mental activity variables	Attention and consciousness. Not classes of cognition per se. Facilitate cognitive processes	Perception
		Memory and learning
		Construction
		Reasoning
		Executive function
		Motor function Processing speed

Tabella1: Domini cognitivi e altre relazioni delle funzioni cognitive che vengono testate nella pratica

Molti studi hanno dimostrato che i pazienti affetti da Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva hanno deterioramento cognitivo significativo, sia a livello globale che in settori specifici quali: l'attenzione, la memoria e le funzioni esecutive e motorie. e, caratterizzato da un modello specifico e differente da quello osservato nella malattia di Alzheimer o demenza multi-infartuale. (Tabella 2 ⁹³)

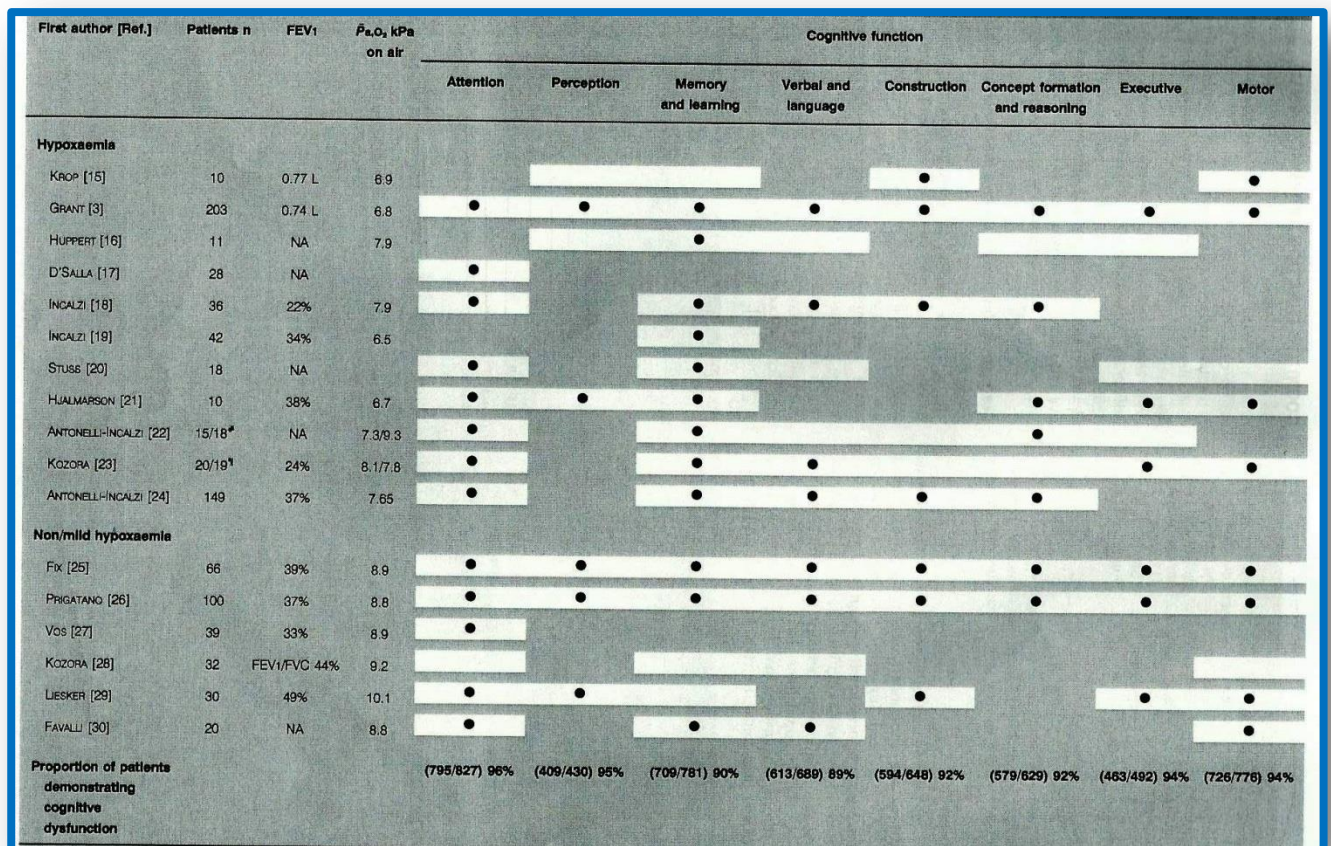


Tabella 2.- Funzioni neuropsicologiche dei soggetti BPCO

E' stato appurato che tra i pazienti BPCO, ha deficit cognitivo moderato -grave: il 42% (in ossigenoterapia notturna di prova) ⁹⁴ il 27 % (con ipossiemia lieve), il 62 % (con ipossiemia grave) ⁹⁵. La disfunzione cognitiva in BPCO è stata riferito a peggiorare nel tempo ⁹⁶, può essere associato ad un aumento della mortalità e la disabilità, ma nonostante la sua potenziale importanza, rimane una male intesa comorbidità della BPCO.

2.1- I MECCANISMI DEL DETERIORAMENTO COGNITIVO IN BPCO

E' stato ipotizzato che un meccanismo chiave della disfunzione cognitiva nella BPCO è il danno neuronale causato da ipossia , ma è stato suggerito che anche gli enzimi ossigeno -dipendenti, importanti nella sintesi di neurotrasmettitori , come l' acetilcolina , possono interferire ⁹⁷. Infatti, in uno studio è stato dimostrato, tramite risonanza magnetica in spettroscopia, che pazienti con BPCO senza ipossiemia grave avevano un metabolismo cerebrale significativamente alterato e che differiva dal modello di squilibrio diverso osservato in soggetti con insufficienza cardiaca e diabete ⁹⁸. Anche l'infiammazione può svolgere un ruolo importante , poiché vi sono prove che la Proteina C - reattiva può essere associata a declino cognitivo , sia attraverso un effetto neurotossico diretto ⁹⁹ o sulla aterosclerosi cerebrale . Altri mediatori infiammatori, collegati alle disfunzioni cognitive, sono: l'interleuchina (IL) -6 , IL-1b , TNF-a e a1-antichymotrypsin ¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Tuttavia , questi studi suggeriscono un associazione piuttosto che un nesso causale. Inoltre può essere causato da patologie concomitanti che influenzano il cervello, come: demenza vascolare o dal fumo di sigaretta.

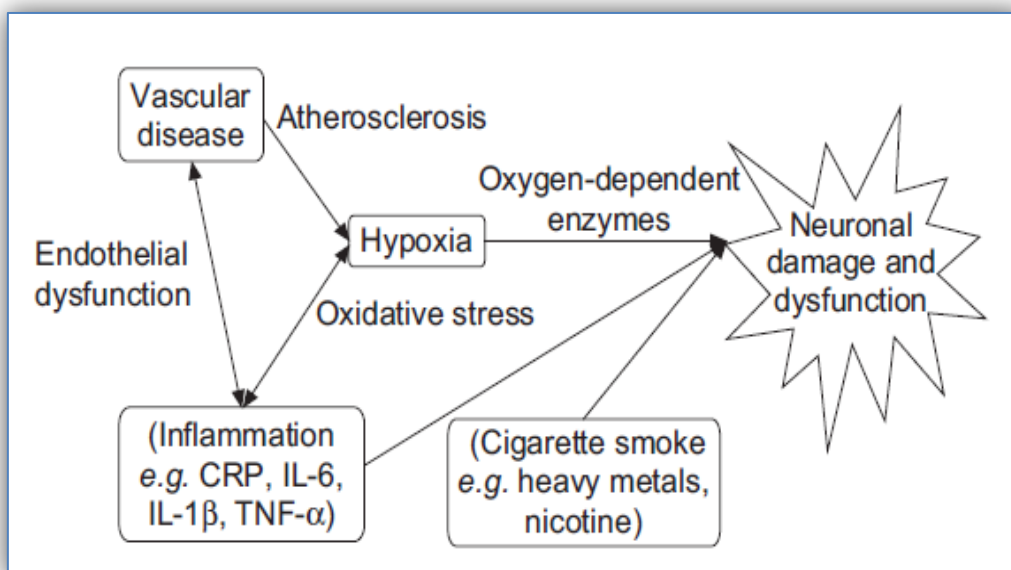


Fig.11: Possibili meccanismi che contribuiscono al danno neuronale nella BPCO

2.2- FATTORI CHE INFLUENZANO LA FUNZIONE COGNITIVA NELLA BPCO

L'età e il grado di scolarità sono variabili demografiche che si relazionano fortemente alla performance neuropsicologica in tutte le popolazioni ¹⁰².

In Figura 12 ¹⁰³ sono schematizzati i fattori ritenuti importanti nell'influenzare lo sviluppo di deterioramento cognitivo sia nei pazienti con BPCO che negli individui sani .

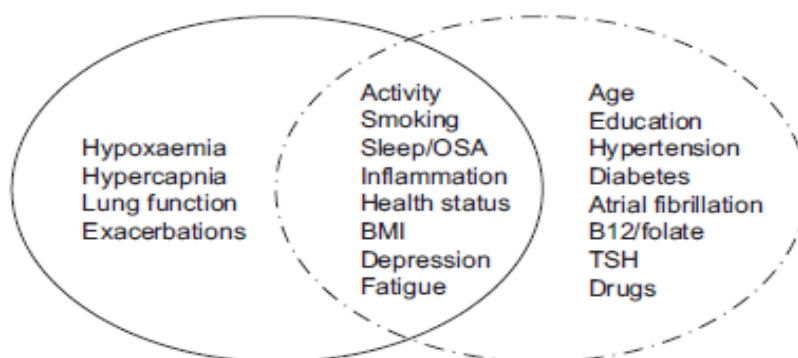


Figura 12: fattori che influenzano l'alterazione delle funzioni cognitive nella BPCO

essa mostra che, sebbene molti fattori sono condivisi da entrambi i gruppi, molti di essi si riscontrano più frequentemente in soggetti BPCO. Questi sono, come si osserva in figura:

- Funzione polmonare :

È stato suggerito che la funzione polmonare è effettivamente un marker di attività fisica , che può essere associato con lo stato cognitivo ¹⁰⁴.

Anche se alcuni studi, indagando il rapporto tra la funzione polmonare e capacità cognitive in popolazioni con BPCO hanno dimostrato che la funzione polmonare non è un fattore predittivo affidabile della funzione cognitiva.(Tabella 3) ¹⁰⁵.

First author [Ref.]	Patients n	Description	Measures		Correlations
			Lung function	Cognition	
FIX	66	Longitudinal Hypoxic COPD	FEV ₁	NPT	Attention, vis-motor and perception
GRANT	203	Case control Hypoxaemic COPD	FEV ₁	NPT	Nil
PRIGATANO	100	COPD mild hypoxia form IPPB trial	FEV ₁	NPT	Memory
INCALZI	84	Prospective COPD	FEV ₁	MMSE	Decline in MMSE worse in severe airflow obstruction
KOZORA	32	Mildly hypoxic COPD	Full PFT	NPT	Nil
ETNIER	98	Older COPD mild disease and hypoxia	Full PFT	NPT	FVC associated with working memory 6MWT associated with fluid intelligence and processing speed
ANTONELLI-INCALZI	381	COPD Elderly	GOLD stage	NPT/MMSE	Nil
LIESKER	30	Non-hypoxaemic COPD	FEV ₁	NPT	Nil
OHRI	135	Respiratory failure on LTOT versus healthy cross section	FEV ₁	MMSE	Nil

Tabella 3: Funzionalità respiratoria e declino cognitivo in pazienti BPCO

- Ipossiemia:

Studi importanti suggeriscono una compromissione globale tra domini cognitivi con le gravi deficit di attenzione e delle funzione motorie, in soggetti ipossemici ¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁻¹⁰⁸. Sebbene la maggioranza degli studi di pazienti valutati con ipossiemia , hanno

deficit trovati anche in pazienti non - ipossiemicici ¹⁰⁹⁻¹¹⁰. Si è riportata una correlazione variabile tra anidride carbonica arteriosa (Pressione arteriosa: PA , Anidride Carbonica, CO₂) e la funzione cognitiva . in pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica la PA e la CO₂ sono correlate con la memoria , l'attenzione e informazioni complesse di elaborazione veloce , ma non con il linguaggio , funzione motoria e attenzione ¹¹¹.

- Riacutizzazioni

Durante una riacutizzazione , è stato osservato che nei pazienti BPCO è stata segnalata un alterazione dell'elaborazione delle informazioni e una tendenza a peggiorare l'attenzione e la memoria ¹¹². Sembra che funzione cognitiva è compromessa durante esacerbazione, ma dopo può recuperare .

2.3- TRATTAMENTI PER IL MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONE COGNITIVA:

L' Ossigenoterapia acuta non è stato dimostrato di migliorare prestazioni neuropsicologiche ¹¹³⁻¹¹⁴ nemmeno a lungo termine ¹¹⁵⁻¹¹⁶, solo un modesto miglioramento cognitivo quando somministrato per 6 mesi a pazienti ipossiemicici , anche se gran parte dei miglioramento sono stato rappresentati da effetti di pratica ¹¹⁷⁻¹¹⁸⁻¹¹⁹. Mentre l'ossigeno terapia sembra ridurre il deficit cognitivo, non può prevenirlo completamente ¹²⁰⁻¹²¹

- Esercizio Fisico

Una recente meta- analisi di studi randomizzati controllati riguardo l' attività fisica nella popolazione generale anziana ha dimostrato che un Miglioramento del 14 % dell' attività aerobica, ha coinciso con una miglioramento delle capacità cognitive , soprattutto sulla funzione motoria e attenzione , ma anche sulla velocità dell' elaborazione visiva ¹²². In pazienti con BPCO , sono stati dimostrati miglioramenti della fluidità verbale ¹²³.

Quindi, adeguati programmi di esercizio possono avere effetti benefici sulle funzioni cognitive , ma non è chiaro se questi benefici sono a lungo termine .

- Riduzione chirurgica del volume polmonare

Riduzione chirurgica del volume polmonare è stata associata a miglioramento della funzione neuropsicologica nonché sul livello di depressione , ansia e la qualità della vita ¹²⁴.

-Allenamento cognitivo

In pazienti con BPCO , l'allenamento delle funzioni cognitive è stato dimostrato non essere efficace ¹²⁵.

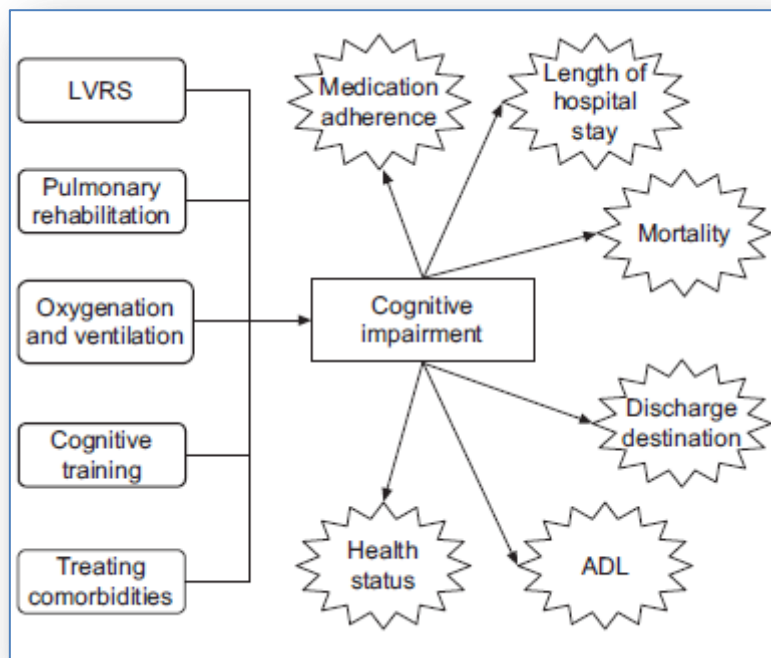


Figura 13 ¹²⁶: Possibili trattamenti per il miglioramento delle capacità cognitive nei pazienti BPCO

3° CAPITOLO

STRATEGIE PER LA GESTIONE DELLA BPCO STABILE

3.1- Opzioni terapeutiche

Una volta diagnosticata la BPCO, il trattamento più efficace si basa su una valutazione personalizzata dei sintomi presenti e di eventuali rischi futuri. Gli obiettivi primari sono:

1) RIDUZIONE DEI SINTOMI

- Sollievo della sintomatologia
- Miglioramento della tolleranza allo sforzo
- Miglioramento dello stato di salute

2) RIDUZIONE DEL RISCHIO

- Prevenzione della progressione di malattia
- Prevenzione e trattamento delle riacutizzazioni
- Riduzione della mortalità

Questi obiettivi dovrebbero essere raggiunti con minimi effetti collaterali del trattamento, sfida particolare nei pazienti con BPCO che spesso sono affetti da comorbidità, che necessitano anche di essere attentamente identificate e trattate.

La gestione della suddetta patologie comprende sia un approccio farmacologico che non.

3.1.1- Terapia farmacologica

La terapia farmacologica per la BPCO è volta a ridurre: i sintomi, ottimizzando il sistema di meccanica respiratoria, la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e a migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo.

Oggi nessuno dei farmaci disponibili per la BPCO si è dimostrato capace di modificare effettivamente il declino a lungo termine della funzionalità¹²⁷⁻¹²⁸. Ogni

regime terapeutico deve essere personalizzato sul paziente poiché la relazione tra la gravità dei sintomi, la gravità dell' ostruzione bronchiale e la gravità delle riacutizzazioni varia tra i pazienti. Le classi di farmaci utilizzate comunemente nel trattamento della BPCO sono riportate in Tabella 4 La scelta all'interno di ogni classe dipende dalla disponibilità, dal costo del farmaco e dalla risposta del paziente.

TABELLA Formulezioni e dosaggi abituali dei farmaci per la BPCO*					
Farmaco	Inalatore (mcg)	Soluzione da nebulizzare (mg/ml)	Orale	Fiale per iniezione (mg)	Durata d'azione (ore)
β_2-agonisti					
A breve durata d'azione					
Fenoterolo	100-200 (MDI)	1	0.05% (sciroppo)		4-8
Levalbuterolo	45-90 (MDI)	0.21, 0.42			6-8
Salbutamolo (albuterolo)	100, 200 (MDI & DPI)	5	5 mg (cpr), 0.024% (sciroppo)	0.1, 0.5	4-8
Terbutalina	400, 500 (DPI)		2.5, 5 mg (cpr)		4-8
A lunga durata d'azione					
Formoterolo	4.5-12 (MDI & DPI)	0.01 [†]			12
Ariformoterolo		0.0075			12
Indacaterolo	75-300 (DPI)				24
Salmeterolo	25-50 (MDI & DPI)				12
Tiotobuterolo			2 mg (transdermico)		24
Anticolinergici					
A breve durata d'azione					
Ipratropio bromuro	20, 40 (MDI)	0.25-0.5			6-8
Oxitropio bromuro	100 (MDI)	1.5			7-9
A lunga durata d'azione					
Acilidinio bromuro	322 (DPI)				12
Gliopironio bromuro	44 (DPI)				24
Tiotropio	18 (DPI), 5 (SMI)				24
Combinazione di β_2-agonisti a breve durata d'azione e anticolinergici in un unico inalatore					
Fenoterolo/ipratropio	200/80 (MDI)	1.25/0.5			6-8
Salbutamolo/ipratropio	75/15 (MDI)	0.75/0.5			6-8
Metilxantina					
Aminofillina			200-800 mg (cpr)	240 mg	Variabile, fino a 24 ore
Teofillina (SR)			100-800 mg (cpr)		Variabile, fino a 24 ore
Corticosteroidi inalatori					
Budoniasone	50-400 (MDI & DPI)	0.2-0.4			
Budasonide	100, 200, 400 (DPI)	0.20, 0.25, 0.5			
Fluticasone	50-500 (MDI & DPI)				
Combinazione di β_2-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi in un unico inalatore					
Formoterolo/Budoniasone	4.5/180 (MDI), 0/320 (DPI)				
Formoterolo/Mometasone	10/200, 10/400 (MDI)				
Salmeterolo/Fluticasone	50/100, 250, 500 (DPI)				
	25/50, 125, 250 (MDI)				
Corticosteroidi sistemici					
Prednisona			5-80 mg (cpr)		
Metilprednisolone			4, 8, 16 mg (cpr)		
Inibitori fosfo diesterasi-4					
Roflumilast			500 mcg (cpr)		24

MDI = inalatore pressurizzato; DPI = inalatore a polvere secca; SMI = inalatore con emulsione a nebulizzazione
[†]Non tutte le specialità medicinali sono disponibili in tutti i Paesi; in alcuni Paesi possono essere utilizzate altre formulazioni.
^{††}La soluzione nebulizzata di Formoterolo è un flacone monodose contenente 20 mcg in un volume di 2.0 ml.

Tabella 4: Classi di farmaci utilizzati nel trattamento per la BPCO

Altri farmaci: i vaccini anti-influenzali, e se solo in presenza di deficit è consigliata la terapia di aumento dell'alfa-1.

3.1.2- Trattamento non Farmacologico:

Il trattamento non farmacologico, invece, in accordo con la valutazione personalizzata dei sintomi e del rischio di riacutizzazioni, è costituito:

- Dalla cessazione del fumo, indipendentemente dal livello di gravità della malattia: intervento più efficace nell'influenzare la storia naturale della BPCO. Il tutto attraverso consulenza medica e/o con eventuale terapia sostitutiva nicotinic; e dalla riduzione dell'esposizione a varie sostanze nocive nell'ambiente lavorativo e/o urbano.
- Dalla pratica di attività fisica: esiste un'evidenza molto debole specifica per la BPCO per raccomandare l'attività fisica a parte gli studi sulla riabilitazione respiratoria (si ritiene che la componente esercizio fisico offra il maggior beneficio). Tuttavia, dati i benefici generici dell'esercizio fisico sulla popolazione e il suo ruolo nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari, è corretto raccomandare l'attività fisica quotidiana. ⁵

Sebbene siano necessarie più informazioni sui criteri di selezione dei pazienti per sottoporli ai programmi di riabilitazione respiratoria, tutti i pazienti con BPCO sembrano trarre beneficio dalla riabilitazione e dal mantenimento dell'attività fisica, migliorando la loro tolleranza allo sforzo e constatando la riduzione di dispnea e fatica muscolare ¹²⁹ (Evidenza A). I dati suggeriscono che questi benefici possono essere mantenuti anche dopo un singolo programma di riabilitazione respiratoria. ¹³⁰⁻¹³¹⁻¹³². Il beneficio cala dopo che un programma di riabilitazione respiratoria finisce, ma se l'allenamento fisico viene mantenuto a lungo termine, lo stato di salute del paziente resta al di sopra dei livelli pre-riabilitazione (Evidenza B).

3.2-LA RIABILITAZIONE RESPIRATORIA

3.2.1- Definizione

Il concetto di riabilitazione respiratoria è relativamente recente, risale agli anni '70. Fino agli anni '90 si pensava che i pazienti affetti da BPCO non fossero in grado di raggiungere un'intensità di esercizio sufficientemente allenante per la muscolatura scheletrica, specie per quella degli arti inferiori. La riabilitazione respiratoria, in quegli anni, mirava esclusivamente al rinforzo dei muscoli della ventilazione. Essa può essere definita come una branca della pratica medica consistente in un "un insieme multidimensionale di cure personalizzate, dirette a persone con malattie polmonari e alle loro famiglie, di solito sotto la guida di un team interdisciplinare di specialisti con lo scopo di raggiungere e mantenere il massimo livello di indipendenza e di attività nella comunità" ¹³³⁻¹³⁴. Suddetta definizione sottolinea alcuni aspetti fondamentali caratterizzanti essa, e cioè: l'individualizzazione e la multidisciplinarietà del programma terapeutico, il reinserimento del soggetto BPCO alla vita sociale e l'aspetto educativo per promuovere la gestione della malattia da parte del paziente e della sua famiglia. Lo scopo della riabilitazione è il recupero dei malati ad uno stile di vita indipendente e soddisfacente per impedire l'ulteriore deterioramento clinico compatibile con lo stato della malattia ¹³⁵.

3.2.2- Modalità terapeutiche

Riguardo alle modalità terapeutiche, secondo i criteri adottati dall'American College of Chest Physician (ACCP), i componenti dei programmi di riabilitazione respiratoria (PRR) e di management della patologia e la loro attuale, relativa evidenza scientifica di efficacia, sono riportati in Fig. 14.

Ottimizzazione della terapia medica	A
Cessazione dal fumo	A
Educazione	C
Fisioterapia toracica	B
Allenamento all'esercizio fisico generale	A
Allenamento dei muscoli respiratori	B
Allenamento di gruppi muscolari degli arti superiori	B
Coordinazione respiratoria	C
Terapia occupazionale	C
Ossigenoterapia a lungo termine	A
Riposo dei muscoli respiratori (ventilazione meccanica)	B
Supporto psicosociale	C
Nutrizione	B

Fig. 14: Componenti dei PRR

L'American Thoracic Society (ATS) ¹³⁶ ha imposto dei criteri utili a definire le condizioni nell'ambito delle quali agisce la riabilitazione respiratoria, in cui si definiscono outcome quali:

- L'Impairment (Menomazione):

“perdita o anormalità di una struttura corporea o di una funzione fisiologica o psicologica”, derivante dalla malattia respiratoria.

- L'Activity (Disability):

“la natura e l'entità del funzionamento al livello della persona, in termini di esecuzione di un compito o di un'azione da parte di un individuo. Le limitazioni dell'attività possono essere tali per natura, durata e qualità a causa della malattia respiratoria”. Questo dovrebbe includere riduzioni nelle ADL e nella performance fisica.

- La Participation (Handicap):

“la natura e l'entità del coinvolgimento della persona nelle situazioni della vita in relazione alle menomazioni, alle attività, alle condizioni di salute e ai fattori ambientali (l'ambiente fisico, sociale e degli atteggiamenti in cui le persone vivono e

conducono la loro esistenza). Le restrizioni alla partecipazione possono essere tali per natura, durata e qualità”¹³⁷.

La riabilitazione respiratoria deve essere considerata come la terza fase dell'intervento medico che fa seguito al momento preventivo e a quello diagnostico-curativo, inoltre va realizzato evitando una successione cronologica di interventi distinti ma inserendosi, al contrario, in un programma di reciproca e continua integrazione. Essa viene praticata:

- nelle fase acuta, per prevenire complicazioni dovute al lungo periodo di immobilizzazione successivo ad un e riduce la durata del ricovero ospedaliero;
- e post-acuta: tale fase può essere effettuata in regime di ricovero, ospedaliero o ambulatoriale e prevede tra gli altri interventi, la valutazione della tolleranza all'esercizio e la sua corretta prescrizione.

3.2.3- Evidenze scientifiche

Nelle recenti linee guida “GOLD”¹³⁸ l'evidenza scientifica di efficacia della riabilitazione nella BPCO è stata definita come “A”, cioè massima, superiore per esempio a quella di farmaci comunemente usati nel trattamento farmacologico a lungo termine. I risultati pubblicati forniscono una solida base scientifica a sostegno dell'utilizzo di PRR. Tale evidenza deriva da studi prospettici, randomizzati e controllati¹³⁹⁻¹⁴⁰ e da metanalisi¹⁴¹.

<i>Outcome</i>	<i>Evidenza scientifica di beneficio¹⁴</i>
Dispnea	A
Tolleranza all'esercizio fisico	A
Qualità della vita	B
Consumo di risorse sanitarie	C
Forza dei muscoli respiratori	B
Sopravvivenza	?
Funzione respiratoria	–

Tabella 5: Evidenze dei benefici apportati dai PRR

Scientificamente si evidenzia che i PRR inducono la riduzione della dispnea e dei sintomi respiratori, quindi si ha un maggior controllo della BPCO ¹³⁴⁻¹⁴², un' aumentata tolleranza all'esercizio e della capacità di affrontare le attività di vita quotidiana e una maggiore indipendenza, conseguentemente si ha un miglioramento della loro qualità di vita ¹⁴³; Si registra un minor incidenza di ospedalizzazioni per riacutizzazioni, e quindi minor utilizzo di risorse sanitarie ¹⁴⁴⁻¹⁴⁵⁻¹⁴⁶. Infine vi sono evidenze indirette di migliore sopravvivenza e riduzione di mortalità nei pazienti capaci di maggiori prestazioni fisiche (Tabella 5) ¹⁴⁷⁻¹⁴⁸⁻¹⁴⁹.

3.2.4- Aspetti economici

Analisi scientifiche pubblicate da Griffiths (2000-2001) ¹⁵⁰⁻¹⁵¹, riguardo all'inserimento dei PRR per il trattamento medico della BPCO, ha dimostrato che l'applicazione di essi è in grado di ridurre il costo complessivo del trattamento della citata patologia, nonostante i suoi siano comunque alti, grazie alla riduzione della necessità di utilizzo di risorse sanitarie. Si stima un risparmio annuale procapite di GBP.

3.3- ATTIVITÀ FISICA COMPONENTE FONDAMENTALE DELLA RIABILITAZIONE RESPIRATORIA

L'esercizio fisico è la chiave del successo della riabilitazione respiratoria ¹⁵². Sempre più evidenze dimostrano l'importanza di una regolare attività fisica nel rallentamento del fisiologico declino dei parametri respiratori e nella riduzione di gravità delle riacutizzazioni nei pazienti BPCO. Il suo obiettivo è di affrontare la disabilità, intesa come riduzione delle prestazioni funzionali e della qualità della vita, a sua volta derivata da un decondizionamento muscolare dovuto alla carenza di attività fisica causata dalla dispnea cronica e dalla facile stancabilità, per carichi sempre meno impegnativi, che compromettono le attività della vita quotidiana nei pazienti con BPCO.

3.3.1- Il riallenamento fisico adattato alla BPCO

L'allenamento all'attività fisica regolare costituisce una delle componenti fondamentali dei programmi di riabilitazione respiratoria, diretti a pazienti broncopneumopatici cronici affetti da dispnea invalidante. E' la fase di prevenzione secondaria, il cui scopo è recuperare, migliorare e mantenere a lungo termine l'efficienza fisica. Il tutto interrompendo la "spirale" che determina il decondizionamento fisico, ottimizzando lo stato fisico-funzionale del soggetto. In questo step ci si trova in un periodo "lontano" dall'evento acuto e in condizioni di sicurezza che consentono di uscire dall'ambito strettamente sanitario e di entrare nel panorama di attività motorie adattate, organizzate anche in ambienti non necessariamente clinici (*centri sportivi, piscine ecc...*) con una forte valenza socializzante. Anche i programmi di riallenamento fisico (PRF), ovviamente, vengono adattati in base agli obiettivi individuali dei pazienti, a seconda dello stadio della patologia respiratoria e delle comorbidità presenti, nonché del livello di fitness.

Il beneficio specifico e diretto che si ottiene da esso riguarda l'incremento delle capacità funzionali (forza resistente, forza massima, miglioramento cardio-respiratorio ecc...)

3.4- LA SELEZIONE DEI PAZIENTI AI PRR E MISURE DEGLI "OUTCOME"

Un'attenta selezione del paziente, è fondamentale per l'individualizzazione dei PRR, riguardo al riallenamento fisico, perché essa abbia successo ¹⁵³. E' necessario che le condizioni cliniche siano stabilizzate e controllate da un'adeguata terapia farmacologica. L'unica controindicazione assoluta ai PRR, è la mancata volontà di parteciparvi e/o una cattiva "compliance" a essi. L'età dei soggetti non è considerata un fattore limitante; al contrario, la letteratura recente ha sottolineato i benefici effetti negli anziani della partecipazione regolare a programmi di esercizi aerobici ¹⁵⁴. La selezione dei pazienti varia da soggetti BPCO con modesti sintomi a quelli con compromissione della funzione respiratoria grave. Il miglioramento della tolleranza all'esercizio dopo i PRF non si correla con la severità della compromissione dell'emogasanalisi o dell'ostruzione delle vie aeree ¹⁵⁵⁻¹⁵⁶. La valutazione degli "OUTCOME" è costituita dalle

- MISURE DI IMPAIRMENT

- *VALUTAZIONE CLINICA*

La conferma della diagnosi, la caratterizzazione della severità dei sintomi principali e l'identificazione dell'impatto della malattia sullo stile di vita del paziente sono i principali scopi della valutazione medica per un PRR.

- *PROVE DI FUNZIONE RESPIRATORIA*

Le prove di funzione respiratoria dovrebbero includere la spirometria e (solo nel caso di insufficienza respiratoria cronica) l'emogasanalisi all'inizio del PRR. Non vi è necessità di ripetere tali esami alla fine del programma allenante. Infatti, non ci si

devono aspettare miglioramenti della spirometria e/o dell'emogasanalisi da un PRR eseguito in un paziente che sta praticando la terapia medica in modo ottimizzato.

Tuttavia, sia la spirometria che l' gas-analisi mantengono il loro valore nel follow-up di questi pazienti.

▪ MISURE DI ACTIVITY

IL TEST DA SFORZO:

Il test da sforzo è il gold standard per determinare la risposta fisiologica del soggetto valutando la massima capacità di sostenere uno sforzo per poi graduare l'intensità dell'allenamento¹⁵⁷ il tutto identificando gli eventuali fattori cardiovascolari, respiratori e muscolari limitanti esso e i possibili eventi indesiderati, indotti dall'esercizio stesso. Tutto ciò in una condizione di supervisione medica, sia per i soggetti normali e che per quelli con patologie cardio-polmanari. I protocolli utilizzati possono essere incrementali o a carico costante. E' preferibile che la valutazione iniziale venga condotta con lo stesso tipo di esercizio che verrà utilizzato durante l'allenamento, in modo che i muscoli valutati siano gli stessi di quelli che verranno allenati; indipendentemente dall'attrezzo utilizzato, possono essere applicati a differenti forme di esercizio¹⁵⁸. I due tipi di ergometro maggiormente utilizzati sono il cicloergometro e il treadmill, il quale è in grado di indurre un notevole stress muscolare, respiratorio e cardiaco. I criteri per la valutazione della attendibilità della prova da sforzo sono:

- ✓ riscontro di una stabilizzazione o di una diminuzione del consumo di ossigeno malgrado l'incremento del carico imposto;
- ✓ il raggiungimento della massima frequenza cardiaca teorica;
- ✓ un equivalente ventilatorio > a 35;
- ✓ un quoziente respiratorio > a 1.1.

Un test complementare, da somministrare ai soggetti più compromessi, è il 6 minuti Walking Test (6'WT), metodo semplice e riproducibile per valutare la tolleranza alla sforzo in pazienti con malattie croniche polmonari e cardiache¹⁵⁹. Le modalità di

esecuzione: il paziente, che indossa al dito un saturimetro per il monitoraggio della saturazione di ossigeno (SpO₂%) e della frequenza cardiaca (FC), deve camminare su un percorso piano lungo 30m alla massima andatura sostenibile per 6 minuti. Al termine della prova viene registrata la distanza totale percorsa durante il periodo di tempo prefissato e analizzato il monitoraggio dei parametri funzionali SpO₂% e FC.

LA DISPNEA

Viene quantificata attraverso scale cliniche analogiche e sintomatologiche, validate ad hoc ¹⁶⁰:

▪ Medical Research Council (MRC) ¹⁶¹:

valuta il grado di dispnea a riposo. E' una scala che ha punteggio da 0 a 4, a ciascun valore corrisponde una semplice frase, che è correlata alla sensazione dispotica che si avverte :

0	→	Mi manca il fiato solo per sforzi intensi.
1	→	Mi manca il fiato solo se corro in piano o se faccio una salita leggera.
2	→	Cammino più lentamente della gente della mia stessa età quando vado in piano, oppure mi devo fermare per respirare quando cammino al mio passo in piano.
3	→	Mi devo fermare per respirare dopo che ho camminato in piano per circa 100 metri o pochi minuti.
4	→	Mi manca troppo il fiato per uscire di casa o mi manca il fiato quando mi vesto o mi spoglio.

Fig. 15: Scala Medical Research Council (MRC)

- Scala Analogica Visiva (VAS) ¹⁶¹:

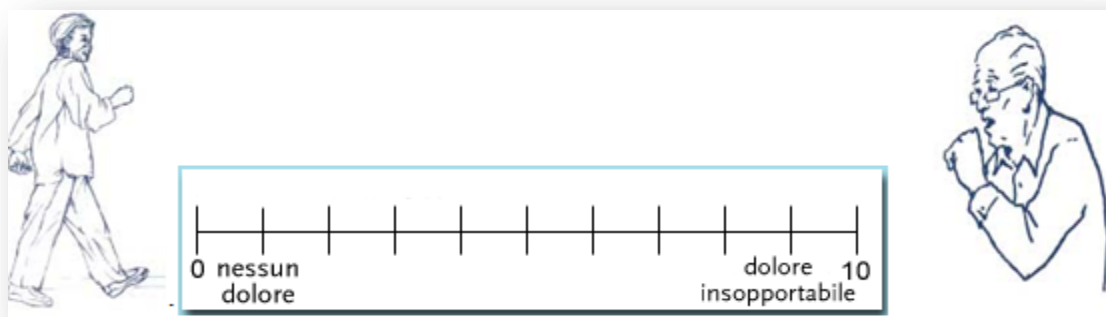


Fig. 16: Scala Analogica Visiva (VAS)

Da tempo impiegata per quantificare il dolore. Consiste in una linea con disegnate alle estremità delle immagini descrittive, o riportanti frasi significative, in modo tale da rappresentare due estremi di condizione fisica: massimo benessere e dispnea insopportabile.

- Scala di Borg ¹⁶¹.

ha un punteggio da 0 a 10, con validi intervalli fra i vari punti. Inoltre, a ciascun valore corrisponde una semplice frase, che è correlata con una sensazione sperimentata nella vita quotidiana.

Scala di Borg	Intensità dell'esercizio
0	Riposo
1	Molto leggera
2	Leggera
3	Moderata
4	Un po' dura
6	Dura
8	Molto dura
10	Molto molto dura

Fig. 17 : Scala di Borg

▪ MISURE DI PARTICIPATION

QUALITÀ DELLA VITA CORRELATA ALLA SALUTE (HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE, HRQL)

In generale i questionari della HRQL misurano l'impatto della salute di un paziente sulla sua capacità di eseguire le attività di vita quotidiana (ADL). Gli strumenti per la determinazione dell'HRQL variano da misure malattia- specifiche per un singolo

sintomo (*esempio per la dispnea*) a valutazione globale generica di molti aspetti che includono quelli emozionali, il ruolo sociale, le ADL. Questi questionari hanno discreta riproducibilità anche se la funzione polmonare e la tolleranza allo sforzo non vi si correlano fortemente. Quelli specifici per la BPCO sono: Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), St. George Respirator Questionnaire (SGRQ), Mageri Foundation Respiratory Failure Questionnaire (MRF-28). Invece le misure degli "out come complementari", riguardano:

- *LA FORZA MUSCOLARE MASSIMA*

- Viene valutata la forza muscolare con: Test di Ripetizione Massimale (1-RM);

- *LA RESISTENZA MUSCOLARE*

Valutata con Test a carico e/o ritmo costante:

- 30 Seconds Chair Stand Test (per arti inferiori):

il soggetto da seduto esegue con un manubrio da 2Kg per le donne e 4 per gli uomini, quante più ripetizioni di curl (flessione del gomito verso la spalla) in 30 secondi ¹⁶².

- Test con Ergometro a manovella o Arm Curl Test (arti superiori):

il soggetto da seduto esegue con un manubrio da 2Kg per le donne e 4 per gli uomini, quante più ripetizioni di curl (flessione del gomito verso la spalla) in 30 secondi ¹⁶³.

- *LA FORZA DEI MUSCOLI RESPIRATORI*

valutato oltre che con la spirometria, che evidenzia eventuale presenza di debolezza muscolare, viene quantificata con specifici test sia volontari non invasivi:

- Test della Massima Pressione Inspiratoria (MIP) ed Espiratoria (MEP),

pressioni massimali misurate alla bocca durante sforzi inspiratori ed espiratori massimali a vie aeree occluse; viene impiegato l'uso di un semplice manometro, oppure un elettromanometro, ed espresse in centimetri d'acqua (cmH₂O). La prova viene eseguita in posizione seduta: il soggetto collegato, a naso chiuso, con un boccaglio al trasduttore di pressione compie per la rilevazione della MIP uno sforzo inspiratorio massimo partendo da capacità funzionale residua (CFR) o da volume residuo (VR) e, per la rilevazione della MEP, uno sforzo espiratorio massimo partendo da capacità polmonare totale (CPT) o da

CFR. che con test invasivi volontari, come: Sniff Test nasale, Pressione Esofagea e Pressione Trasdiaframmatica.¹⁶⁴

- *LA MOBILITÀ ARTICOLARE e L'EQUILIBRIO.*

- *LO STATO NUTRIZIONALE:*

calcolo BMI ¹⁶⁵, valutazione composizione corporea con bioimpedenziometria e plicometria.

4° CAPITOLO

RIALLENAMENTO FISICO IN AMBITO DELLA RIEDUCAZIONE RESPIRATORIA

4.1- PRESCRIZIONE DELL'ESERCIZIO FISICO:

La somministrazione dell'esercizio fisico non deve basarsi solo su un generico consiglio di adottare e condurre uno stile di vita più attivo, ma deve essere prescritta in funzione degli obiettivi individuali; soprattutto per quanto riguarda le modalità e l'intensità, deve sempre adattarsi allo stile di vita abituale e ai deficit funzionali, che limitano la capacità di esercizio del singolo paziente. La figura 18 offre una guida pratica per assegnare e graduare l'esercizio partendo dalle cause che limitano la capacità di esso ¹⁶⁷.

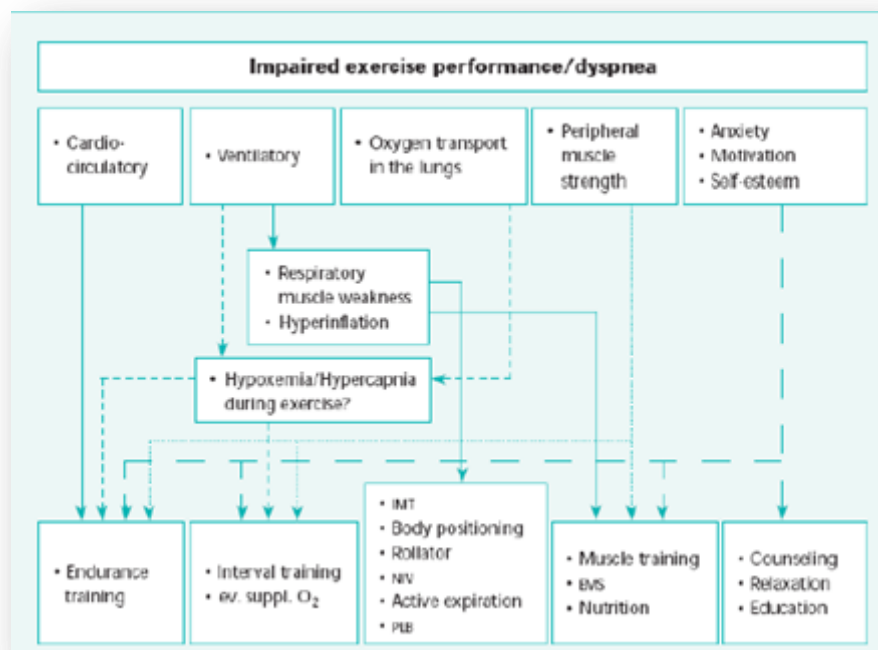


Fig. 18: Linee guide pratiche basate sulle cause della limitazione all'esercizio fisico, che indicano i possibili trattamenti per ottimizzare la performance

4.1.1- Riadattamento fisico

Una volta effettuati i test di valutazione, i soggetti testati vengono divisi in due categorie a seconda del grado di compromissione. I soggetti risultati idonei vengono sottoposti al un programma di riallenamento allo sforzo. Quelli più compromessi, vengono sottoposti ad un programma di riadattamento allo sforzo.

Quest'ultimo mira ad attenuare la sensazione dispotica, modificandone la percezione senza alterare lo stimolo esterno. In questo modo si otterrà un miglioramento della capacità e della resistenza fisica del soggetto. In contrasto con gli standard seguiti nel programma di riallenamento, il riadattamento allo sforzo tiene conto non solo del livello funzionale e delle capacità individuali del soggetto, ma anche dei suoi interessi e del suo contesto ambientale. I benefici che il soggetto trae sono direttamente verificabili nella attività di vita quotidiana, questi dovrebbero svolgere le attività routinarie senza la paura della dispnea generata dal movimento. In genere si prediligono programmi che prevedono attività come il camminare o salire le scale, le quali oltre ad essere facilmente gestibili, incoraggiano il soggetto ad allargare il proprio orizzonte sociale. I risultati di un programma di riadattamento, se pur non comprendono miglioramenti delle funzioni cardio-polmonari, consisteranno in un generale senso di benessere, un' aumentata fiducia nelle proprie capacità e in un conseguente miglioramento della prestazione fisica e della resistenza allo sforzo.

4.1.2- Gli obiettivi specifici dei PRF

Gli obiettivi specifici che deve raggiungere il soggetto BPCO attraverso il PRF, sono :

- Miglioramento dell'ipossiemia, che può verificarsi a riposo, durante esercizio, o nel sonno
- Riduzione del decondizionamento fisico, attraverso l'esercizio, con la diminuzione del livello di acidosi lattica e l'aumento della frequenza respiratoria sotto sforzo.
- Desensibilizzazione della dispnea
- Miglioramento dell'efficienza ventilatoria
- Economizzazione dell'energia, attraverso il miglioramento della coordinazione, equilibrio ed efficienza meccanica durante le attività quotidiane

4.1.3- Fattori limitanti il riallenamento fisico

I fattori che limitano l'esercizio fisico riguardano le condizioni patologiche e sistemiche causate dalla patologia. Essi sono :

- Iperinflazione Dinamica :

difficoltà ad espellere l'aria contenuta nei polmoni, obbliga i muscoli della respirazione ad un superlavoro compromettendo la loro funzionalità e fa insorgere affanno. Essa provoca l'accorciamento dei muscoli inspiratori (diminuisce la capacità inspiratoria) e allungamento dei muscoli espiratori, conseguente, conseguentemente si ha una riduzione del volume corrente.

- Alterazioni Cardiovascolari e Decondizionamento:

compromissione della funzione ventricolare sinistra a causa di ipossiemia, o riduzione del flusso sanguigno polmonare secondario a ipossiemia cronica.

- Decondizionamento Muscolare Periferico :

dovuto all' accumulo di acido lattico anche a bassi carichi di lavoro, causato dall' aumento della produzione di CO₂ che a sua volta determina l'aumento della richiesta respiratoria.

- Distruzione della Membrana Alveolo-Capillare :

compromissione dello scambio dei gas in enfisema, che va a peggiorare la respirazione e causare ipossiemia specie quando aumenta il flusso sanguigno polmonare.

- Ipossiemia cronica :

causa eritrocitosi, la viscosità del sangue può compromettere la circolazione durante l'esercizio fisico.

- Maggior quantità di Carbossiemoglobina (nei fumatori) :

non viene trasportato O₂ compromettendo il trasporto nel sangue.

- Riduzione del flusso sanguigno polmonare (basso SpO₂)

- Fattori Psicologici: paura e ansia per la sensazione di dispnea, e che perciò limitato l'attività motoria ¹⁶⁸.

4.1.4- Parametri di lavoro per il riallenamento fisico:

La prescrizione di esercizio per il programma di formazione si fonda su tre parametri di lavoro: durata, frequenza e intensità . Da essi, dipendono gli effetti benefici dell'esercizio fisico.

- Durata dell'allenamento:

La durata ottimale del riallenamento fisico per raggiungere i benefici che esso apporta, ancora non è stato definito. In merito, risultati di meta-analisi affermano che "il range" di durata va dalle 4 fino alle 12 settimane di lavoro ¹⁶⁹⁻¹⁷⁰.

Durante prolungate oltre questo tempo, non sembrano apportare ulteriori benefici significativi ¹⁷¹.

Ovviamente, il programma d'esercizio dev'essere continuato nel tempo per non perdere i risultati ottenuti; bisogna tener presente il concetto di reversibilità dell'allenamento, i vantaggiosi effetti allenanti tendono a scomparire in un tempo variabile di 6-18 mesi, in relazione al programma d'allenamento seguito. ¹⁷²⁻¹⁷³⁻¹⁷⁴

Frequenza e durata delle sedute: sono consigliate da tre a cinque sedute di allenamento settimanali ,la cui durata di esse può varia da un minimo di 20 ad un massimo di 60' minuti; in presenza di affaticamento da parte del soggetto, esse, possono essere suddivise in due sedute di 30 minuti circa. ¹⁷⁵

L'intensità :

La durata e l'intensità degli esercizi sono strettamente correlate. Essa dev'essere definita sulla base dei risultati ottenuti da test motori di valutazione, riguardo i sintomi limitanti e i parametri fisiologici. Si possono adottare differenti metodi:

- ✓ livello di affaticamento dei corrispondere al punteggio 4-6 della scala di Borg ¹⁷⁶
70-80% VO₂max ¹⁷⁷.
- ✓ 60-80 % del picco di lavoro (PWR) dell'attività svolta durante il test.

- ✓ 80-85% della frequenza cardiaca massima (FC max), necessaria per raggiungere la soglia dell'intensità di lattato. ¹⁷⁸

4.2- Tipologie e Modalità del riallenamento fisico

L'allenamento aerobico può essere condotto con attività come il camminare, il pedalare ecc. Il metodo di allenamento può essere continuo o interval training. Entrambe i metodi apportano benefici sulla tolleranza all'esercizio. ¹⁷⁹

Nello specifico la differenza della modalità di esercizio determina una risposta ad esso differente. L'esercizio continuo aumenta il VO₂ max ,riduce la frequenza respiratoria e i livelli di lattato. Invece l'interval training aumenta il livello del PWR e riduce il dolore degli arti inferiori.

I parametri di lavoro dell'allenamento d'endurance sono mostrati in Tabella 6 ¹⁸⁰

	Continuous endurance training	Interval endurance training
Frequency	3-4 days-week ⁻¹	3-4 days-week ⁻¹
Mode	Continuous	Interval modes: 30 s of exercise, 30 s of rest or 20 s of exercise, 40 s of rest
Intensity	Initially 60-70% of PWR Increase work load by 5-10% as tolerated Progressively try to reach ~80-90% of baseline PWR	Initially 80-100% of PWR for the first three to four sessions Increase work load by 5-10% as tolerated Progressively try to reach ~150% of baseline PWR
Duration	Initially 10-15 min for the first three to four sessions Progressively increase exercise duration to 30-40 min	Initially 15-20 min for the first three to four sessions Progressively increase exercise duration to 45-60 min (including resting time)
Perceived exertion	Try to aim for a perceived exertion on the 10-point Borg scale of 4 to 6	Try to aim for a perceived exertion on the 10-point Borg scale of 4 to 6
Breathing technique	Suggest pursed-lip breathing or the use of PEP devices to prevent dynamic hyperinflation and to reduce breathing frequency	Suggest pursed-lip breathing or the use of PEP devices to prevent dynamic hyperinflation and to reduce breathing frequency

PWR: peak work rate; PEP: positive expiratory pressure. Adapted from [30].

Tabella 6. Raccomandazioni pratiche per le modalità di allenamento aerobico

All' endurance può essere associato l'allenamento di forza. Esso può essere svolto con attrezzi isotonici, manubri, piccoli attrezzi e a carico naturale. I parametri di lavoro di riferimento sono mostrati in Tabella 7. ¹⁸²

Frequency	2-3 days-week ⁻¹
Objective	Targeting for local muscular exhaustion within a given number of repetitions for major muscle groups of upper and lower extremities
Mode	Two to four sets of six to 12 repetitions
Intensity	50-85% of one repetitive maximum as a reference point Increase work load by 2-10% if one to two repetitions over the desired number are possible on two consecutive training sessions
Speed	Moderate (1-2 s concentric and 1-2 s eccentric)

Tabella 7. Raccomandazioni pratiche per l'allenamento di forza

Inoltre vengono selezionati 8-10 esercizi che coinvolgono i principali gruppi muscolari¹⁸³. Non c'è consenso sul metodo ottimale di allenamento di resistenza, in pazienti con BPCO. Ogni livello d'intensità allenante produce guadagni di forza altamente specifico per il tipo di formazione. Non ci sono studi che hanno confrontato diverse intensità di allenamento di resistenza in pazienti con BPCO.¹⁷⁵ Riguardo agli esercizi respiratori, vengono utilizzate un insieme di tecniche come la “respirazione a labbra socchiuse”, la “respirazione diaframmatica” e potenziamento muscolare espiratorio. Questi trattamenti aumentano la forza dei muscoli respiratori inspiratori ed espiratori, riducono la sensazione di dispnea e quindi teso a migliorare la prestazione fisica¹⁸⁴. Riguardo i muscoli respiratori si riporta in Tabella 5 un programma "tipo" di lavoro.

Frequency	5-7 days-week ⁻¹
Objective	To increase inspiratory muscle strength in patients with inspiratory muscle weakness ($P_{I\max} < 60 \text{ cmH}_2\text{O}$)
Mode	Most commonly threshold loading
Intensity	Initially $\geq 30\%$ of $P_{I\max}$ Increase load as tolerated
Duration	For example, using an interval approach with 7 x 2 min of IMT and 1 min of rest between each interval

Tabella 8: Parametri di lavoro per l'allenamento dei muscoli respiratori

Inoltre vengono svolti anche esercizi di flessibilità e di equilibrio. Ogni seduta allenante viene strutturata in tre fasi : riscaldamento, fase centrale, stretching. Durante ognuna di essa vengono mantenuti sotto controllo la saturazione d'ossigeno (SaO₂), la pressione arteriosa (PA) , la FC e il grado di dispnea. Il programma si deve svolgere in un ambiente sicuro, con la supervisione di personale specializzato. Inoltre il soggetto BPCO e il chinesiologo, durante il riallenamento sono in continua comunicazione; da una parte quest'ultimo incoraggia il soggetto, dall'altra il questi tiene informato il chinesiologo riguardo il grado di affaticamento e l'eventuale comparsa di segni come dolore al petto, vertigini, malessere generalizzato ecc...

4.3 - Effetti dell'esercizio fisico nel soggetto BPCO

Qualsiasi livello di esercizio fisico apporta effetti positivi sull'utilizzazione di ossigeno, la capacità di lavoro e sulla sfera psicologica;

Nello specifico, i vantaggiosi effetti fisiologici, sono:

- Ricondizionamento cardiovascolare
cambiamenti e adattamenti strutturali e fisiologici del sistema cardiovascolare (ipertrofia del miocardio, aumento dei capillari, aumento mioglobina)
- miglioramento dell'efficienza ventilatoria
 - Riduzione della richiesta respiratoria (aumento spazio morto, miglioramento efficienza cardio-vascolare,caricando meno i polmoni.
 - Aumento del VO₂max (miglior efficienza cardio vascolare)
 - Aumento della capacità ossidativa (aumento degli enzimi CS e HNDH)
- Desensibilizzazione della dispnea
- Aumento della forza muscolare
 - cambiamenti e adattamenti strutturali e fisiologici del sistema muscolare
 - la riduzione della concentrazione di acido lattico (miglioramento del trasporto di O₂)
 - miglioramento della coordinazione neuro-motoria, della capacità condizionali

- Aumento della flessibilità articolare e miglioramento dell'equilibrio
- Si verificano benefici sullo stato anabolico ormonale, ad esempio sul testosterone. Altri ormoni come il GH e l'insulina, possono incrementare qualitativamente la loro efficacia di azione.
- Diminuzione dell'ansia e della depressione :

Il soggetto impara a gestire la sensazione di dispnea che può avvertire con il movimento fisico.

Questi benefici sono tutti concatenati tra loro e determinano una maggior tolleranza allo sforzo, che permette al soggetto di condurre una vita più attiva ed usufruire dei relativi benefici di essa.

I citati miglioramenti, ovviamente, sono "proporzionali" alla gravità della disfunzioni polmonari preesistenti.

5° CAPITOLO

STUDIO SPERIMENTALE: "EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO COMBINATO AD ALTA INTENSITA' NELLA TERAPIA DEL SOGGETTO CON BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO) E PREDISPOSTO AL DECLINO COGNITIVO"

5.1- Introduzione

Il soggetto con patologia respiratoria ostruttiva è caratterizzato da deficit funzionale dovuto a sintomi respiratori limitati il movimento: la dispnea e debolezza/fatica muscolare, che si traducono in intolleranza allo sforzo determinando decondizionamento fisico; il tutto si riversa negativamente sulla qualità di vita.¹⁸⁵

Nell'ultimo decennio è diventato sempre più evidente, l'importanza e l'efficacia dell'esercizio fisico nel programma di riabilitazione per i soggetti BPCO¹⁸⁶, tanto che è inserito a tutti gli effetti tra gli interventi non farmacologici di questa patologia.

Infatti i PRF sono considerati come l'intervento più efficace nel determinare e garantire un recupero tale da permettere il ripristino dei livelli di autonomia in soggetti affetti da broncostruzione¹⁸⁷⁻¹⁸⁸, anche in condizioni gravi.¹⁸⁹

Sono stati effettuati innumerevoli studi riguardo agli effetti ottenuti da diverse tipologia di attività fisica (di tipo aerobico, di forza, combinato)¹⁹⁰⁻¹⁹¹⁻¹⁹², da differenti modalità di esercizio fisico, (interval training, circuit training ecc..) ¹⁹³⁻¹⁹⁴⁻¹⁹⁵ da differenti intensità allenanti (bassa, moderata e vigorosa)¹⁹⁶⁻¹⁹⁷.

Tutti i protocolli hanno riportato effetti benefici anche se in misura differente e specifica. In particolare, molti studi hanno sperimentato gli effetti del protocollo aerobico condotto a varie intensità. Da ciò è stata appurato come questo tipo

d'allenamento condotto a moderata-alta intensità (80% Fcmax) apporti molti più benefici di un allenamento aerobico condotto a bassa intensità¹⁸²⁻¹⁹⁸. Pochi, invece, gli studi riguardo all'allenamento combinato, per poi confrontare i benefici sia quantitativi che qualitativi rispetto all'allenamento a componente aerobica.¹⁹⁹⁻²⁰⁰ Comunque, ad oggi, nonostante la vastità di lavori riguardanti l'esercizio fisico e BPCO, presenti in letteratura ancora non c'è nessun consenso riguardo al protocollo d'allenamento ottimale²⁰¹; non solo riguardo alla tipologia d'esercizio, ma anche rispetto ai parametri di lavoro da utilizzare (durata allenamento e intensità)²⁰²⁻²⁰³ per il ricondizionamento fisico. In realtà, come affermato nei capitoli precedenti la BPCO è una patologia sistemica, quindi risulta importante non solo ottenere miglioramenti riguardo ai sintomi propri della patologia, ma anche delle comorbidità ad essa associate. Nell'ultimo periodo molta importanza si sta dando al declino cognitivo²⁰⁴. Vista la recente, e nota evidenza di un diffuso danno micro strutturale e delle diffuse alterazioni cerebrali nei pazienti con BPCO stabile, probabilmente dovuto ad una serie di fattori determinati dalla limitazione respiratoria: minor flusso di sangue al livello cerebrale, minor saturazione d'ossigeno, decondizionamento fisico²⁰⁵. Infatti, si è osservato un alto tasso di declino cognitivo tra soggetti BPCO, che peggiora nel tempo in modo proporzionale alla gravità del quadro clinico²⁰⁶⁻²⁰⁷⁻²⁰⁸, rispetto a soggetti sani²⁰⁸. Nei soggetti affetti da broncoostruzione, si sono riscontrati maggiormente deficit della memoria verbale, flessibilità mentale, attenzione e abilità di disegno²⁰⁹.

Tuttavia, ad oggi sono ancora scarsi gli studi in merito a questa tematica, specie riguardo gli effetti del riallenamento fisico sulle funzioni cognitive nei soggetti affetti da BPCO. Sono stati pubblicati solo alcuni lavori riguardo all'effetto positivo del ricondizionamento fisico in termini di miglioramento e mantenimento delle funzioni mentali²¹⁰⁻²¹¹. Nello specifico sono stati condotti sperimentazioni sugli effetti dell'allenamento aerobico a moderata intensità (60-70%)²¹²⁻²¹³⁻²¹⁴. Ma anche per questo aspetto si è incerti su un protocollo ottimale e sulla durata e intensità di esso, al fine di ottenere benefici cospicui; anzi per i benefici determinati dal riallenamento

fisico sulle funzioni cognitive nei soggetti BPCO, rispetto a quelli sul performance fisica, è ancora tutto da confermare con ulteriori ricerche in merito.⁹³

5.2- Scopo dello studio

Lo studio, inizialmente, si propone di valutare gli effetti ottenuti da due differenti tipologie di protocolli di riallenamento fisico respiratorio, uno di tipo combinato (esercizio aerobico+ esercizi di forza) e l'altro aerobico, entrambe condotti ad alta intensità (90% FCmax) e associati ad esercizi respiratori, di flessibilità e d'equilibrio. Successivamente è stata verificata l'efficacia del un protocollo di riallenamento fisico di tipo combinato, confrontando i benefici ottenuti da esso, a breve termine, con quelli determinati dal protocollo. La comparazione ha riguardato non solo il grado di ricondizionamento fisico raggiunto (maggior tolleranza allo sforzo, forza muscolare scheletrica e respiratoria) nei due differenti metodiche allenamenti ma, soprattutto, gli effetti avuti riguardo al miglioramento/ mantenimento dei vari domini cognitivi (memoria a breve e lungo termine, fluidità verbale, capacità attentive, intelligenza); nonché l'incremento del livello di qualità di vita dei soggetti in studio.

5.3- Soggetti e Metodi

Per lo studio complessivamente sono stati reclutati 14 pazienti (68.35 ±9.64 anni) di sesso maschile, affetti da BPCO di gravità da lieve a moderata (I e II stadio GOLD), ricoverati presso l'Istituto di Riabilitazione “ Villa Margherita” (Benevento).

I criteri di inclusione sono stati :

- Età non inferiore a 50
- Ambo i sessi/ sesso maschile ????
- Ex fumatori
- FEV1/FVC < 70; FEV1 post broncodilatatore < 80% del valore predetto.

- Reversibilità del FEV1, dopo 30 minuti dall'inalazione di un broncodilatatore (400mg di Salbutamolo) < 12 % del valore basale e 200ml in valore assoluto
- Idoneità al programma di rieducazione motoria
- Diagnosi di BPCO stabilizzata, non in ossigenoterapia
- Assenza di demenza (MMSE > 24)
- Assenza di recente o progresso trauma cranico, stroke, storia di alcolismo
- Assenza di sintomatologia ansioso-depressiva
- Assenza di terapia farmacologica interferente con le performance cognitive (neurolettici, anticomiziale)
- Volontà di partecipare alle sedute supervisionate

I criteri di esclusione: comorbidità e/o problemi ortopedici incompatibili con il programma sperimentale di riallenamento fisico.

Tutti i pazienti, informati sui metodi e le finalità dello studio hanno accettato e firmato il consenso alla partecipazione di esso.

5.4- Disegno dello studio

Lo studio è stato composto da tre fasi (Figura 19) :

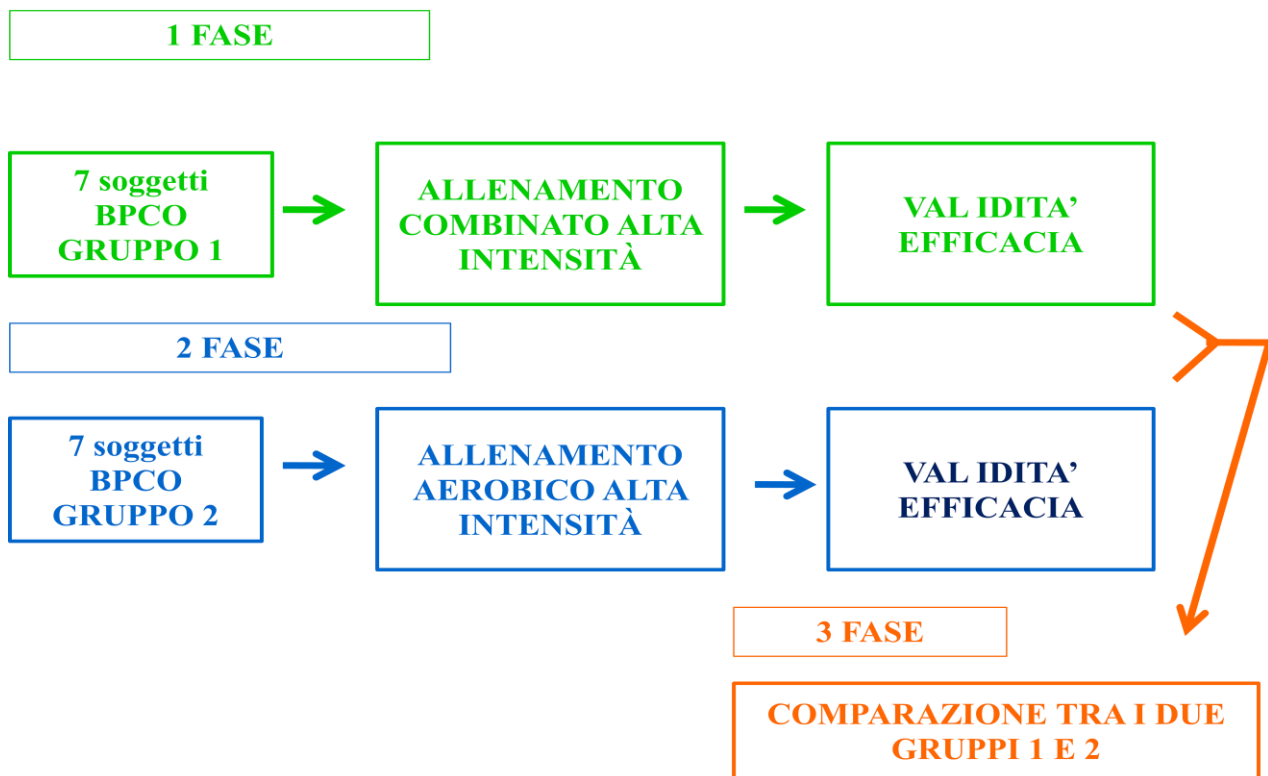


Figura 19.- Disegno di studio.

- 1° FASE:

reclutamento di 7 soggetti BPCO (65 ± 8.26): (GRUPPO 1). Questi sono stati indirizzati a riallenamento fisico respiratorio di tipo combinato: esercizio aerobico + esercizi di forza, svolto ad intensità vigorosa e associato ad esercizi respiratori, d'equilibrio e mobilità articolare (AC).

Le caratteristiche del campione reclutato sono mostrate in Tabella 9.

GRUPPO 1	
SESSO M:F	7:0
ETÀ	65 ± 8.26
SCOLARITÀ (anni d'istruzione)	9.85 ± 2.96
FEV 1 %	67.71 ± 11.77
FEV1/FVC %	1.52 ± 0.33
MMSE	26.57±1.51

Tabella 9. – Caratteristiche baseline dei soggetti Gruppo 1

▪ 2° FASE:

reclutamento di 7 soggetti BPCO (69 ±7.39): (GRUPPO 2). Questi sono stati indirizzati a riallenamento fisico respiratorio di tipo aerobico condotto ad alta intensità e associato ad esercizi respiratori, d'equilibrio e mobilità articolare (AA)

Le caratteristiche del campione reclutato sono mostrate in Tabella 10.

GRUPPO 2	
SESSO M:F	7:0
ETÀ	69.42 ± 7.39
SCOLARITÀ (anni d'istruzione)	8.57 ± 6.87
FEV 1 %	69.14 ± 10.38
FEV1/FVC %	1.55 ± 0.38

Tabella 10. – Caratteristiche baseline dei soggetti Gruppo 2

▪ 3° FASE:

comparazione dell'efficacia del protocollo di tipo combinato (AC) rispetto a quello aerobico (AA).

Le caratteristiche dei soggetti sono riassunte in Tabella 11.

	CAMPIONE	GRUPPO 1	GRUPPO 2
SESSO M:F	14:0	7:0	7:0
ETÀ	67.21 ± 7.87	65 ± 8.26	69.42 ± 7.39
SCOLARITÀ (anni d'istruzione)	9.21 ± 5.13	9.85 ± 2.96	8.57 ± 6.87
FEV 1 %	68.42 ± 1.54	67.71 ± 11.77	69.14 ± 10.38
FEV1/FVC %	10.68 ± 0.33	1.52 ± 0.33	1.55 ± 0.38
MMSE	26.64 ± 1.44	26.57 ± 1.51	26.71 ± 1.49

Tabella 11. – Caratteristiche baseline di tutto il campione reclutato .

Il protocollo di lavoro, per entrambi i gruppi reclutati, ha previsto un colloquio preliminare durante il quale veniva proposto e descritto il programma di riallenamento fisico e valutata l'ammissibilità allo studio; successivamente ai pazienti interessati e risultati idonei sono stati mostrati e descritti gli esercizi e gli attrezzi da utilizzare per svolgerli. Ogni paziente selezionato è stato avviato al percorso di riallenamento che complessivamente era suddiviso in 4 fasi (Fig. 20):

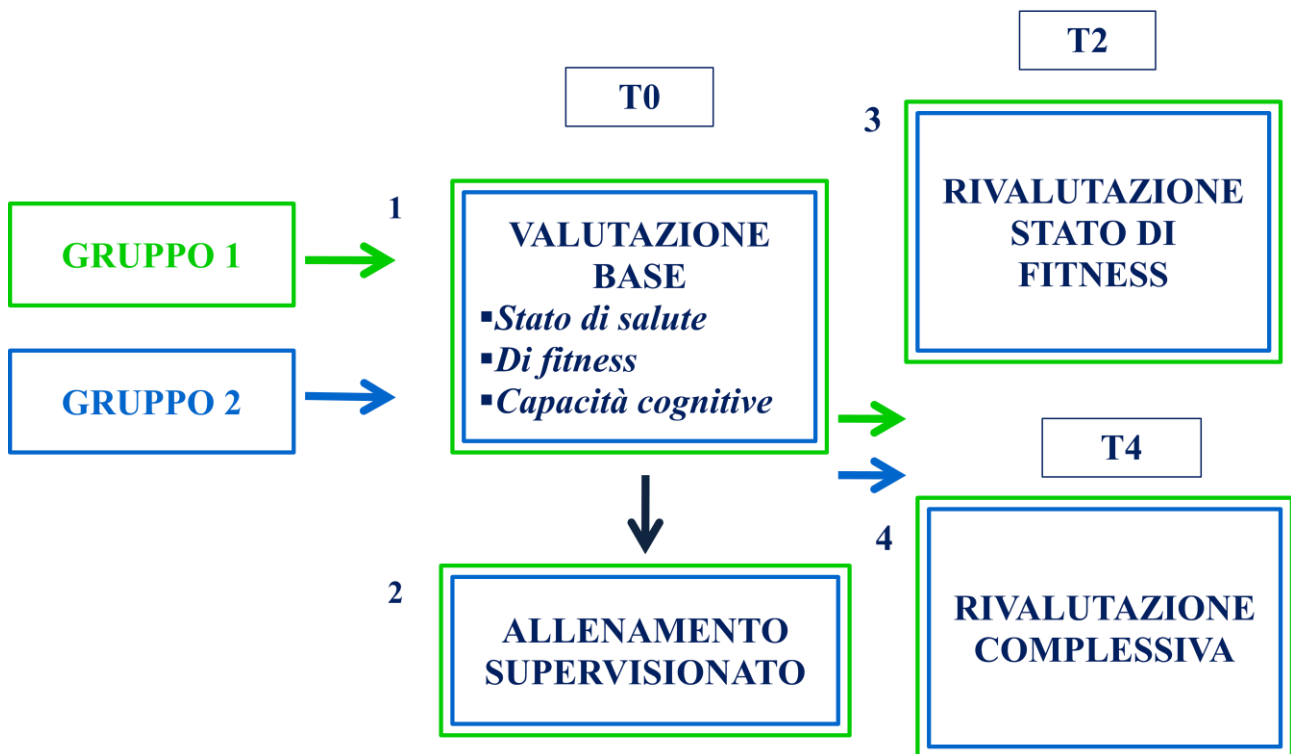


Figura 20.- Strutturazione del percorso di riallenamento fisico dei soggetti in studio

1. VALUTAZIONE DI BASE (T0), comprendente:

▪ VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE :

I soggetti eleggibili sono stati sottoposti ad anamnesi medica finalizzata all'esclusione di controindicazioni all'esercizio e alla verifica dello stato di stabilità clinica. Ogni soggetto è stato valutato relativamente a :

- Test clinici e di laboratorio (*colesterolo totale , trigliceridi, glicemia*)
- Funzionalità respiratoria : Spirometria, Emogasanalisi
- Valutazione del grado di Dispnea: Medical Research Council (MRC), Scala di Borg, Scala analogica visiva (VAS) (ved. pag. 50-51)

- Composizione corporea : calcolo dell'indice di massa corporea (BMI) ;
- VALUTAZIONE DELLO STATO DI FITNESS:
 - Valutazione resistenza cardiorespiratoria (tolleranza allo sforzo) :
 - ✓ 6' WALKING TEST (ved. pag. 49), con la distanza percorsa utilizzando la formula ACSM : $[0.1 * (V_{media} + 16.7) + 3.5]$ è stato stimato il VO_2 .²¹⁵
 - ✓ STAIR CLIMB, questo test ha diverse varianti di esecuzione e valutazione, una tra queste consiste nel misurare il tempo impiegato a salire delle rampe di scale. Valuta anche la potenza degli arti inferiori.²¹⁶
 - Valutazione della forza massima:
 - ✓ CALCOLO DEL MASSIMALE (1RM) con Equazione di Brisky, mediante l'esecuzione di un esercizio di forza dei seguenti gruppi muscolari come: quadricipiti (squat) ,dorsali (rematore), deltoidi (alzate laterali), bicipiti (curl). Nel suddetto test viene impiegando un carico di lavoro sub-massimale (tale da non permette di eseguire più di 10 ripetizioni dell' esercizio), in base a quante ripetizioni il soggetto riesce a svolgere, si calcola la forza massima teorica applicando tale formula: $\text{carico sollevato} / 1,0278 - (0,0278 \times N^{\circ} \text{ ripetizioni effettuate})$.²¹⁷
 - ✓ - Valutazione della resistenza muscolare degli arti:
 - ✓ ARM CURL TEST e 30 SECONDS CHAIR TEST (ved. pag. 52)
 - Valutazione della forza dei muscoli respiratori :
 - MIP e MEP (ved. pag. 52)
 - Valutazione della flessibilità :
 - ✓ TEST MOBILITÀ SCAPOLO OMERALE: eseguito con soggetto in stazione retta, questi ha elevato un braccio ed è stato misurato il grado di mobilità con un goniometro articolare.
 - ✓ TEST MOBILITÀ COXO-FEMORALE: eseguito con soggetto in posizione seduto sul pavimento, questi ha divaricato le gambe ed è stato misurato tale parametro con un goniometro articolare;²¹⁸

✓ TEST DI MOBILITÀ DORSO-LOMBARE: eseguito con l'uso del sit and reach. Il soggetto da posizione seduta a terra con arti inferiori distesi e bloccati al ginocchio, ha eseguito la massima flessione del busto possibile, con arti superiori protesi verso i piedi, raggiungendo con dita medie sovrapposte cerca di toccare il punto della linea di misurazione dei cm posta sull'attrezzo.²¹⁹

- Valutazione dell'equilibrio:

✓ FLAMINGO BALANCE TEST :

il soggetto a piedi scalzi, sale su una trave a due cm dal pavimento, e resta in posizione di equilibrio su uno dei due arti, a sua scelta, con l'altro flesso al ginocchio e il piede rivolto verso il gluteo. Si contano quante perdite di equilibrio ha il soggetto in un minuto, stoppando ad ognuna di essa il cronometro e riavviandolo quando il soggetto torna in posizione di partenza.²²⁰

▪ VALUTAZIONE NEURO-PSICOLOGICA:

Per escludere già la presenza di declino cognitivo è stato somministrato, solo nella fase preliminare della valutazione, il test Mini Mental State (MMSE)⁹⁰.

Successivamente, si è proceduto con la valutazione delle capacità cognitive attraverso la somministrazione del MENTAL DETERIORATION BATTERY (MDB)²²¹.

Prove verbali :

✓ MEMORIA VERBALE A BREVE (MBT) E LUNGO TERMINE (MLT): REY²²²

Questo test è una prova di apprendimento di 15 parole che utilizza 5 presentazioni di una lista A, una singola presentazione di una lista B, che rappresenta una lista interferente, due prove di rievocazione, una immediata e una ritardata e una prova di riconoscimento delle parole bersaglio presentate insieme a dei distruttori. Consente di studiare l'apprendimento verbale, l'interferenza proattiva e retroattiva, i processi di ritenzione e di confrontare i processi di codifica versus quelli di recupero. Inoltre comprendendo sia la rievocazione immediata che la rievocazione differita permette di valutare tanto la Memoria a Breve Termine (MBT) quanto la memoria a lungo termine (MLT).

✓ FLUIDITÀ VERBALE²²³

il test di fluenza verbale è uno degli strumenti volti a dare una misura della capacità di ricerca rapida (simil-automatica) di parole nel lessico interno; fa, quindi, parte di una delle prove di accesso semantico al lessico. Il test è controtempo: i punteggi sono stati tarati per un tempo di produzione pari a 2 minuti per ognuna delle 4 parole stimolo.

Prove visuo-spaziali :

✓ TEST DI RAVEN²²⁴

questo test mette in evidenza abilità analitiche non dipendenti da nozioni precedentemente apprese. Nella sua soluzione sono implicati comunque anche abilità spaziali e di ragionamento verbale. Viene evidenziato un test di ragionamento logico. Il test è costituito da quattro serie (A, B,C,D) di dodici item ciascuna di complessità crescente

✓ COPIA DI FIGURE CON ELEMENTI DI PROGRAMMAZIONE (Aprassia costruttiva)²²⁴

si tratta di una prova volta a dare una misura della capacità dell'esaminando di copiare , rispettivamente le coerenze reciproche , gli elementi costruttivi dei disegni geometrici del modello. La aprassia costruttiva studiata è quella bi-dimensionale.

✓ ATTENTIONAL TEMPORAL TEST (ATT)²²⁵

il test valuta l'attenzione selettiva. L'esaminatore mostra al soggetto una matrice di numeri in maniera casuale (13 numeri da 0 a 9) e chiede al soggetto di barrare tutti i numeri corrispondenti a quello/i indicati in testa alla matrice. La prova prevede la presentazione di tre matrici, e un tempo limite di 45 secondi per ogni matrice. Si permette comunque al soggetto di completare la matrice. La prima matrice richiede la ricerca di un solo numero (5); la successiva (2,6); la terza di tre numeri (1,2,9). Il punteggio è dato dalla somma degli elementi correttamente identificati.

✓ FRONTAL ASSEMBLY BATTERY (FAB)²²⁶

E' una breve batteria di indagine cognitivo-comportamentale per lo screening delle disfunzioni esecutive globali: consiste di sei sub-test che esplorano diverse funzioni

ovvero la concettualizzazione (categoria), la flessibilità mentale (fluenza verbale), la programmazione (serie motorie), la sensibilità all'interferenza (istruzioni conflittuali), il controllo inibitorio (go- no go), l' autonomia ambientale (stimolo di prensione).

▪ VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA

Ciascun soggetto ha compilato un questionario relativo alla qualità del proprio stile di vita: Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)²²⁷. Esso è suddiviso in due parti: la prima che riguarda la percezione del paziente dei suoi sintomi respiratori avuti nell'ultimo mese e la seconda, invece, riguarda, lo stato attuale del paziente relativo alla vasta gamma dei disturbi della funzione psico-sociale.²²⁸

2. SEDUTE DI ALLENAMENTO SUPERVISIONATO

Entrambe i gruppi sperimentali sono stati sottoposti a ricondizionamento fisico per 4 settimane, con una frequenza dell'allenamento di 5 sedute settimanali.

1° FASE DELLO STUDIO:

Il GRUPPO 1 (sperimentale) →(AC), ha svolto un allenamento della durata di circa 60 minuti, suddiviso in due sessioni giornaliere di 30' (escluso riscaldamento e defaticamento) ad un intensità progressivamente vigorosa dell' 70- 90% della FCmax e del 1RM.

1 SESSIONE ALLENANTE:

- Riscaldamento
- 20 min di allenamento aerobico su treadmill ad un intensità del 70-90% della FC max, incrementando il carico gradualmente del 10% a settimana.²²⁹
- 10 min di esercizi respiratori a carico naturale
- Defaticamento: esercizi di mobilità ed equilibrio

2 SESSIONE ALLENANTE :

- Riscaldamento
- 20 min di rinforzo muscolare, rivolto a grandi gruppi muscolari (Dorsali, Addominali, Quadricipiti, Bicipiti). L' allenamento è stato condotto ad intensità progressivamente vigorosa 70-90% del 1RM, il carico è stato incrementato gradualmente del 10% per settimana, ²²⁹ venivano svolti 3 set da 4/6 ripetizioni, con tempi di recupero completi di circa 3 minuti.
- Esercitazione Stair Climb (salire 200 scale una sola volta)
- Defaticamento: stretching muscolare

2 FASE STUDIO:

IL GRUPPO 2→(AA), ha condotto un allenamento composto da una sola sessione d' allenamento giornaliera di circa 30 minuti (escluso il riscaldamento e defaticamento), ad un intensità progressivamente vigorosa dell' 70- 90% della FCmax.

SESSIONE ALLENANTE :

- Riscaldamento
- 20 min di allenamento aerobico su treadmill ad un intensità del 70%-90% della FCmax, incrementando il carico gradualmente del 10% a settimana.
- 10 min di esercizi respiratori a carico naturale
- Esercitazione Stair Climb. (salire 200 scale una sola volta)
- Defaticamento: esercizi di mobilità articolare, equilibrio e stretching

All'inizio e al termine di ogni sessione d' allenamento (di ciascun soggetto) a tutti i soggetti di entrambe i Gruppi delle due fasi di studio, sono state misurate la PA, il Polso d' Ossigeno (SpO₂), la Frequenza Respiratoria (FR), lo stato di affaticamento e la FC. Quest'ultimi due parametri sono stati monitorati durante l'intero svolgimento di ogni seduta allenante.

3e4-RI-VALUTAZIONE (T2) E (T4)

Tutti i soggetti di entrambe i gruppi delle due fasi di studio, sono stati rivalutati dopo due settimane (T2), riguardo al loro livello di fitness, per verificare il grado di aderenza all' allenamento; e dopo 4 settimane in maniera nuovamente complessiva (T4).

5.5- Analisi Statistica

E' stata effettuata mediante il software statistico SPSS (SPSS Inc, Chigago, IL). Per la valutazione d'efficacia dei singoli protocolli allenanti è stata effettuata un analisi T-test di Student. Per l'analisi statistica comparativa tra i due protocolli allenanti, è stato eseguita l' Analisi della Varianza per Misure Ripetute (RM-ANOVA) a matrice 2X2 o 2X3, dove il fattore Between era rappresentato dai 2 gruppi sperimentali (Gruppo 1 vs Gruppo2), mentre il fattore Within era rappresentato dal confronto pre-post (T0 vs T4) o pre-intra-post (T0 vs T2 vs T4). Le analisi sono effettuate con *alfa* level settato a 0,05.

Inoltre sono state condotte analisi di correlazione utilizzando l'analisi di Pearson tra le seguenti variabili : età, scolarità, indice di ipossemia e stima del VO₂ e i risultati test neuro-cognitivi.

5.6 Risultati

5.6.1- Risultati 1 Fase studio(protocollo di allenamento combinato-alta intensità)

Dopo il protocollo allenante AC svolto dal Gruppo 1, non si sono avuti cambiamenti dei valori spirometrici, ma sono significativamente migliorate la maggior parte delle variabili analizzate, riguardo lo stato di salute, la performance fisica (in termini di forza e tolleranza allo sforzo) e mentale, nonché dei livelli di qualità di vita dei

soggetti in studio. I risultati, nello specifico, sono di seguito riportati e brevemente descritti :

-Si è riscontrato un miglioramento dei valori dell'emogasanalisi.

EMOGASANALISI

	T0	T4	Risultati
PaO2	64 ± 18	73 ± 12	p = 0.011 [#]
PaCO2	42 ± 3	39 ± 2	p = 0.024 [#]
CHCO3	25 ± 1	25 ± 1	p = 0.02 [#]
Ind P/F	358 ± 36	373 ± 54	p = 0.98 [#]
SO2	85 ± 1	88 ± 2	p = 0.462 [#]

[#] $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- I parametri degli esami di laboratorio sono tutti significativamente ridotti.

ESAMI DI LABORATORIO

	T0	T4	Risultati
COL TOT	218 ± 61	173 ± 47	p = 0.015 [#]
TRIGLICERDI	137 ± 51	103 ± 25	p = 0.06 [#]
GLUCOSIO	105 ± 21	87 ± 16	p = 0.014 [#]

[#] $p \leq 0.05$ T0 vs T4

-Si è registrato un netto miglioramento della composizione corporea, con diminuzione dell'indice di massa corporea.

COMPOSIZIONE CORPOREA

	T0	T4	Risultati
BMI	31.26 ±6.01	61.16 ±5.77	p = 0.002 [#]

[#] $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- C'è stato anche un rappresentativo miglioramento dei parametri fisiologici, già a due settimane di allenamento.

PARAMETRI FISILOGICI

	T0	T2	T4	Risultati
FC pre-es.	82.71 ± 4.75	79.28 ± 5.98	75 ± 7.48	p = 0.084* p = 0.109** p = 0.001#
FC post-es.	114.43 ± 7.54	108.4 ± 8.53	89.57 ± 5.12	p = 0.006* p = 0.005* p = 0.0007#
FR pre-es.	23.85 ± 3.02	22.42 ± 2.57	18.42 ± 2.57	p = 0.047* p = 0.004** p = 0.002#
FR post-es.	28.85 ± 2.03	27 ± 2.00	24.42 ± 1.61	p = 0.010* p = 0.001** p = 0.0008#
SpO2 pre-es.	84.82 ± 2.04	86 ± 2	89 ± 2	p = 0.027* p = 0.011** p = 0.0002#
SpO2 post-es.	80 ± 3	83 ± 2	85 ± 2	p = 0.0005* p = 0.017** p = 0.0002#
VO2	7.63 ± 2.99	10.4 ± 2.79	12.64 ± 2.34	p = 0.001* p = 0.036** p = 0.001#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- Si è verificato un significativo miglioramento dei muscoli respiratori.

TEST DI FORZA DEI MUSCOLI RESPIRATORI

	T0	T2	T4	Risultati
PiMax	61.25 ± 20.99	72.35 ± 19.92	71.78 ± 24.84	p = 0.008* p = 0.931 p = 0.024#
PeMax	63.54 ± 25.00	74.48 ± 15.49	84.68 ± 24.94	p = 0.119 p = 0.035** p = 0.001#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- E' migliorata in maniera significativa sia la capacità di resistenza cardiorespiratoria che il grado di tolleranza allo sforzo (grado di dispnea), già a partire dalle prime due settimane di allenamento.

TEST CARDIORESPIRATORI

	T0	T2	T4	Risultati
6'WT	398.57 ± 122.12	471.43 ± 111.87	582.86 ± 105.96	p = 0.023* p = 0.029** p = 0.015 #
STAIR CLIMB	3.64 ± 0.79	2.19 ± 0.79	2.1 ± 0.616	p = 0.0004* p = 0.005** p = 0.001#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

SCALE LIVELLO DISPNEA

	T0	T2	T4	Risultati
MRC	2.57 ± 0.97	1.57 ± 0.78	0.714 ± 0.755	p = 0.017* p = 0.017** p = 0.001#
VAS PRE	3.42 ± 0.97	1.14 ± 0.690	0.28 ± 0.48	p = 0.007* p = 0.016** p = 0.0004#
VAS POST	7.71 ± 1.97	4.42 ± 2.43	1.85 ± 1.34	p = 0.001# p = 0.0027** p = 0.001#
BORG	5.42 ± 2.07	7.7 ± 11.22	1.14 ± 0.89	p = 0.615* p = 0.176** p = 0.006#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- La forza massima e la resistenza muscolare sono aumentate in maniera rappresentativa già a T2, per tutti i gruppi muscolari allenati.

TEST DI FORZA MUSCOLARE

1RM	T0	T2	T4	Risultati
DORSO	18.88 ± 6.91	17.57 ± 9.08	21.57 ± 6.50	p = 0.008* p = 0.004** p = 0.005#
QUADRICIPITE	25.57 ± 9.30	62.57 ± 23.43	37.28 ± 13.88	p = 0.020* p = 0.014** p = 0.020#
SPALLE	6.42 ± 0.97	8.14 ± 1.77	9 ± 2.50	p = 0.011* p = 0.011** p = 0.011#
BRACCIA	8.42 ± 2.57	10 ± 5.06	13.42 ± 2.69	p = 0.75 p = 0.001** p = 0.001#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

TEST DI RESISTENZA MUSCOLARE

	T0	T2	T4	Risultati
ARM CURL	11.85 ± 2.47	15.28 ± 2.28	17.85 ± 2.47	p = 0.005* p = 0.0002** p = 0.003#
30" CHAIR	10.85 ± 2.47	12.57 ± 1.51	15.42 ± 1.81	p = 0.037* p = 0.099** p = 0.001#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- si è avuto un miglioramento significativo, anche della capacità di equilibrio e di mobilità articolare.

TEST D' EQUILIBRIO

	T0	T2	T4	Risultati
FLAMINGO	12.57 ± 3.99	7.71 ± 2.56	6.42 ± 2.43	p = 0.016* p = 0.336 p = 0.0004#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

TEST DI MOBILITA' ARTICOLARE

	T0	T2	T4	Risultati
SIT-RICH	21.71 ± 5.43	23.71 ± 6.23	26.71 ± 6.04	p = 0.004* p = 0.0008** p = 0.008#
SCAP-OMERALE	137.57 ± 16.16	140.86 ± 15.36	148.14 ± 14.26	p = 0.254* p = 0.068** p = 0.002#
COXO -FEMORALE	97.71 ± 12.72	103.14 ± 9.68	114.86 ± 18.83	p = 0.013* p = 0.080** p = 0.012#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- Il livello di qualità di vita è nettamente migliorato, per tutti e quattro gli item.

VALUTAZIONE QUALITA' DI VITA

<u>S.G Q TEST</u>	T0	T4	Risultati
SINTOMI	50.95 ± 29.77	35.46 ± 23.79	p = 0.074#
ATTIVITA' MOTORIA	70.32 ± 21.74	44.18 ± 32.01	p = 0.007#
IMPATTO	50.10 ± 29.50	31.51 ± 33.13	p = 0.031#
TOTALE	54.31 ± 29.50	37.43 ± 37.43	p = 0.038#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- Riguardo alle capacità cognitive, sono migliorate in maniera significativa solo alcuni domini cognitivi : memoria a lungo termine, fluidità verbale, aprassia costruttiva e capacità attentive.

TEST NEUROPSICOLOGICI

MDB	T0	T4	Risultati
REY (MBT)	41.42 ± 10.56	42.28 ± 9.94	p = 0.481
REY (MLT)	9.42 ± 2.69	9.42 ± 2.69	p = 0.017 [#]
RAVEN	30.14 ± 3.80	30.14 ± 3.80	p = 0.003 [#]
FLUD VERB	35.14 ± 13.59	41.26 ± 15.59	p = 0.0001 [#]
COP SEMP	5.66 ± 0.48	7 ± 1.14	p = 0.022 [#]
COP ELEM	46.28 ± 11.89	50.50 ± 7.85	p = 0.032 [#]
FAB			
FLUENZA VERBALE	3.71 ± 0	4 ± 0.488	p = 0.172
GO-ON-GO	3.42 ± 0.78	3.71 ± 0.48	p = 0.355
PLANNING	2.85 ± 0.69	3.14 ± 0.37	p = 0.172
ISTUZIONI CONFLITT	3.71 ± 0.48	3.71 ± 0.48	p = 0
PRENSIONE	3.71 ± 0.48	4 ± 0	p = 0.172
ANALOGIE	1.85 ± 1.06	2.41 ± 0.6	p = 0.355
ATT			
RISP ESATTE	60.42 ± 3.90	65.42 ± 4.11	p = 0.001 [#]
OMISSIONI	6.71 ± 1.97	1.71 ± 1.70	p = 0.001 [#]
TEMPO	154.71 ± 26.03	134.28 ± 19.39	p = 0.002 [#]

[#] $p \leq 0.05$ T0 vs T4

5.6.2- Risultati 2 fase studio(riallenamento aerobico - alta intensità)

Dopo il protocollo AA eseguito dal Gruppo 2, non si è avuto nessun miglioramento degli indici spirometrici, ma si sono riscontrati miglioramenti dello stato di salute,

della performance fisica (in termini di tolleranza allo sforzo) e mentale, nonché dei livelli di qualità di vita dei soggetti in studio.. I risultati, nello specifico, sono di seguito riportati e brevemente descritti :

- Tutti i parametri dell'emogasanalisi sono migliorati in maniera significativa.

EMOGASANALISI

	T0	T4	Risultati
PaO2	62.35 ± 12.43	70.55 ± 15.35	p = 0.006 #
PaCO2	44.57 ± 7.45	40.78 ± 9.41	p = 0.012 #
CHCO3	26.05 ± 3.37	27.76 ± 2.38	p = 0.012 #
Ind P/F	299.34 ± 69.48	293 ± 151.2	p = 0.033 #
SO2	86.71 ± 1.25	89.91 ± 2.43	p = 0.903#

$p \leq 0.05$ T0 vs T4

- Tra gli esami di laboratorio effettuati, si è avuto una riduzione significativa solo dei valori del colesterolo totale.

ESAMI DI LABORATORIO

	T0	T4	Risultati
COL TOT	190 ± 29.96	164.29 ± 33.05	p = 0.043#
TRIGLICERDI	147.86 ± 81.59	108.86 ± 42.86	p = 0.124
GLUCOSIO	107.43 ± 17.65	96.14 ± 22.15	p = 0.362

$p \leq 0.05$ T0 vs T4

- La composizione corporea è nettamente migliorata con una diminuzione dell'indice di massa corporea.

COMPOSIZIONE CORPOREA

	T0	T4	Risultati
BMI	28.86 ± 3.22	26.50 ± 2.90	p = 0.041 [#]

p ≤ 0.05 T0 vs T4

- Tutti parametri fisiologici sono significativamente migliorati, già a partire dalla seconda settimana di riallenamento fisico.

PARAMETRI FISIOLGICI

	T0	T2	T4	Risultati
FC pre-es.	79.42 ± 6.52	75.71 ± 3.67	73.14 ± 3.84	p = 0.087* p = 0.001** p = 0.011 [#]
FC post-es.	114.5 ± 21.07	106.28 ± 15.56	97.57 ± 5.77	p = 0.013* p = 0.014** p = 0.008 [#]
FR pre-es.	22.28 ± 1.49	19.85 ± 1.06	17.85 ± 2.34	p = 0.001* p = 0.013** p = 0.001 [#]
FR post-es.	29 ± 2.08	25.85 ± 1.57	24.14 ± 1.57	p = 0.0008* p = 0.003** p = 0.001 [#]
SpO2 pre-es.	86.28 ± 1.70	87.85 ± 1.95	89.16 ± 1.60	p = 0.067* p = 0.070** p = 0.0002 [#]
SpO2 post-es.	84.28 ± 1.88	86 ± 1.91	87.28 ± 1.38	p = 0.0031* p = 0.034** p = 0.004 [#]
VO2	7.31 ± 2.77	7.91 ± 2.53	8.88 ± 2.93	p = 0.008* p = 0.002** p = 0.004 [#]

* p ≤ 0.05 T0 vs T2 ; ** p ≤ 0.05 T2 vs T4 ; # p ≤ 0.05 T0 vs T4

- È aumentata in maniera significativa la forza dei muscoli ventilatori, per quelli inspiratori si è avuto l'incremento già a T2.

TEST DI FORZA DEI MUSCOLI RESPIRATORI

	T0	T2	T4	Risultati
PiMax	42.57 ± 24.75	47.85 ± 23.85	56.71 ± 26.04	p = 0.069* p = 0.015** p = 0.003#
PeMax	54 ± 33.15	60.14 ± 35.56	69.28 ± 33.65	p = 0.018* p = 0.126 p = 0.021#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- Si è registrata un aumento significativo della resistenza cardiorespiratoria, e aumento della capacità di tolleranza allo sforzo già a due settimane.

TEST CARDIORESPIRATORI

	T0	T2	T4	Risultati
6'WT	228.57 ± 136.07	264.29 ± 151.75	322.86 ± 175.66	p = 0.008* p = 0.002** p = 0.003#
STAIR CLIMB	4.78 ± 0.92	4.22 ± 0.78	3.51 ± 0.86	p = 0.008* p = 0.0001** p = 0.0004#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

SCALE LIVELLO DISPNEA

	T0	T2	T4	Risultati
MRC	2.85± 0.69	2.57 ± 0.78	1.71 ± 0.75	p = 0.172* p = 0.001** p = 0.0002#
VAS PRE	5 ± 1.73	3.71 ± 1.79	1.57 ± 1.61	p = 0.172* p = 0.001** p = 0.0002#
VAS POST	7.14 ± 2.11	6.14 ± 2.03	4.42 ± 2.76	p = 0.0618* p = 0.0034** p = 0.0024#
BORG	7.14 ± 2.03	6.14 ± 1.57	4.42 ± 1.13	p = 0.0382* p = 0.001** p = 0.002#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ; # $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- Riguardo alla forza massima non si sono avuti miglioramenti rappresentativi per l'incremento di forza e di resistenza dei muscoli degli arti superiori; al contrario si sono avuti miglorie riguardo la resistenza muscolare già dopo due settimane di allenamento.

TEST DI FORZA MUSCOLARE

1RM	T0	T2	T4	Risultati
DORSO	10.28 ± 1.49	10.14 ± 1.46	10.71 ± 1.38	p = 0.355* p = 0.003** p = 0.007#
QUADRICIPITE	10.28 ± 6.60	24.28 ± 7.22	24.42 ± 6.90	p = 0.004* p = 0.880** p = 0.0004#
SPALLE	5.57 ± 0.97	5.57 ± 0.97	6 ± 1.15	p = 0 p = 0 p = 0
BRACCIA	7.14 ± 1.15	7.14 ± 1.15	7.14 ± 1.15	p = 0 p = 0 p = 0

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ;# $p \leq 0.05$ T0 vs T4

TEST DI RESISTENZA MUSCOLARE

	T0	T2	T4	Risultati
ARM CURL	9.85 ± 1.46	9.85 ± 1.60	10.28 ± 1.38	p = 0.047* p = 0.045** p = 0.013#
30" CHAIR	10.14 ± 2.79	11.14 ± 2.54	13.71 ± 2.49	p = 0.086* p = 0.001** p = 0.0003#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ;# $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- Sono migliorati efficacemente anche l'equilibrio e la mobilità articolare, già a due settimane.

TEST D' EQUILIBRIO

	T0	T2	T4	Risultati
FLAMINGO	15.14 ± 4.45	10.57 ± 4.72	8.57 ± 4.57	p = 0.011* p = 0.003** p = 0.001#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ;# $p \leq 0.05$ T0 vs T4

TEST DI MOBILITA' ARTICOLARE

	T0	T2	T4	Risultati
SIT-RICH	20.57 ± 4.29	22.14 ± 4.77	24.14 ± 4.77	p = 0.001* p = 0.043** p = 0.007#
SCAP-OMERALE	132.57 ± 13.21	136 ± 12.93	139.71 ± 13.16	p = 0.005* p = 0.004** p = 0.001#
COXO -FEMORALE	99.71 ± 12.89	102 ± 11.21	105 ± 12.32	p = 0.0518* p = 0.0286** p = 0.0151#

* $p \leq 0.05$ T0 vs T2 ; ** $p \leq 0.05$ T2 vs T4 ;# $p \leq 0.05$ T0 vs T4

- Il livello di qualità di vita si è alzato significativamente per tutti e 4 gli item analizzati.

VALUTAZIONE QUALITA' DI VITA

S.G Q TEST	T0	T4	Risultati
SINTOMI	44.79 ± 12.88	33.27 ± 12.88	p = 0.041 #
ATTIVITA' MOTORIA	68.46 ± 17.21	46.51 ± 17.21	p = 0.028#
IMPATTO	56.21 ± 6.79	37.29 ± 7.52	p = 0.02#
TOTALE	52.34 ± 16.69	37.43 ± 31.48	p = 0.020#

p ≤ 0.05 T0 vs T4

- Per i test neuropsicologici invece, si sono avuti miglioramenti solo per specifici domini cognitivi : Memoria a lungo termine, fluidità verbale e capacità attentive.

TEST NEUROPSICOLOGICI

	T0	T4	Risultati
REY (MBT)	36.14 ± 8.09	36.14 ± 8.2	p = 1
REY (MLT)	7 ± 1.91	8.14 ± 1.95	p = 0.015 #
RAVEN	25.85 ± 4.87	27.42 ± 4.39	p = 1
FLUD VERB	33.85 ± 10.68	37.85 ± 11.15	p = 0.0009 #
COP SEMP	5.85 ± 0.37	5.85 ± 1.57	p = 1
COPE ELEM	48.57 ± 13.51	52.71 ± 9.98	p = 0.103
FAB			
FLUENZA VERBALE	3.57 ± 0.53	4 ± 0.488	p = 0.172
GO-ON-GO	3.71 ± 0.48	3.71 ± 0.48	p = 0.603
PLANNING	2.85 ± 0.69	3 ± 0	p = 0.603
ISTUZIONI CONFLITT	3.57 ± 0.69	3.57 ± 0.55	p = 0
PRENSIONE	3.57 ± 0.53	3.85 ± 0.57	p = 0.172
ANALOGIE	1.85 ± 1.06	1.85 ± 1.06	p = 0

ATT			
RISPESATTE	60.71 ± 3.86	65.28 ± 4.19	p = 0.022 [#]
OMISSIONI	6.28 ± 1.38	1.71 ± 1.70	p = 0.022 [#]
TEMPO	153.85 ± 25.01	135.14 ± 19.82	p = 0.004 [#]

$p \leq 0.05$ T0 vs T4

5.6.3- Risultati comparati dei due protocolli di studio.

Riguardo allo studio di comparazione dei due protocolli allenanti AC e AA, complessivamente, per entrambe i gruppi si sono riscontrate delle differenze significative tra pre (T0) e post allenamento (T4), ma per la maggior parte delle variabili analizzate non sono state riscontrate differenze significative tra il Gruppo1 (sperimentale) e il Gruppo 2; fatta eccezione per il test di forza relativo alla muscolatura del dorso (1Rm dorso), spalle (1RM spalle) e braccia (1RM braccia), del test di resistenza muscolari degli arti inferiori (30"Chair test); del test cardiorespiratorio Stair Climb; del grado di dispnea a riposo (scala MRC); del livello del polso di SpO2 e dell'item relativo al Tempo del test di attenzione (ATT).Questi sono risultati significati nel Gruppo 1.

Tutti i risultati avuti sono riportanti di seguito:

EMOGASANALISI

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
PaO2	64 ± 18	62.35 ± 12.43	73 ± 12	70.55 ± 15.35	F 30.16 p=0.001 [#]	p = 0.697
PaCO2	42 ± 3	44.57 ± 7.45	39 ± 2	40.78 ± 9.41	F 21.42 p=0.001 [#]	p = 0.614
CHCO3	25 ± 1	26.05 ± 3.37	25 ± 1	27.76 ± 2.38	F 3.95 p=0.070 [#]	p = 0.193
Ind P/F	358 ± 36	299.34 ± 69.48	373 ± 54	293 ± 151.2	F 4.54 p=0.054 [#]	p = 0.159
SO2	85 ± 1	86.71 ± 1.25	88 ± 2	89.91 ± 2.43	F 27.77 p=0.001 [#]	p = 0.150

$p \leq 0.05$ T0 vs T4

* $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

ESAMI DI LABORATORIO

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
COLTOT	218 ± 61	190 ± 29.96	218 ± 61	164.29 ± 33.05	F 17.80 p = 0.001 [#]	p = 0.411
TRIGLICERDI	218 ± 61	147.86 ± 81.59	103 ± 25	108.86 ± 42.86	F 7.71 p = 0.017 [#]	p = 0.768
GLUCOSIO	105 ± 21	107.43 ± 17.65	87 ± 16	96.14 ± 22.15	F 5.48 p = 0.037 [#]	p = 0.524

$p \leq 0.05$ T0 vs T4 ; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

COMPOSIZIONE CORPOREA

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
BMI	31.26 ± 6.01	28.86 ± 3.22	61.16 ± 5.77	26.50 ± 2.90	F 36.440 ; p = 0.001 [#]	p = 0.146

$p \leq 0.05$ T0 vs T4 ; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

PARAMETRI FISIOLGICI

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
FC pre-es.	82.71 ± 4.75	79.42 ± 6.52	75 ± 7.48	73.14 ± 3.84	F 13.96 p = 0.001 #	p = 0.301
FC post-es.	114.43 ± 7.54	114.5 ± 21.07	89.57 ± 5.12	97.57 ± 5.77	F 38.02 p = 0.001 #	p = 0.751
FR pre-es.	23.85 ± 3.02	22.28 ± 1.49	18.42 ± 2.57	17.85 ± 2.34	F 50.93 p = 0.001 #	p = 0.284
FR post-es.	28.85 ± 2.03	29 ± 2.08	24.42 ± 1.61	24.14 ± 1.57	F 13.55 p = 0.001 #	p = 0.959
SpO2 pre-es.	84.82 ± 2.04	86.28 ± 1.70	89 ± 2	89.16 ± 1.60	F 51.87; p = 0.001 #	p = 0.359
SpO2 post-es.	84.82 ± 2.04	84.28 ± 1.88	85 ± 2	87.28 ± 1.38	F 34.17 p = 0.001 #	p = 0.034#
VO2	7.63 ± 2.99	7.31 ± 2.77	12.64 ± 2.34	8.88 ± 2.93	F 10.68 p = 0.004#	p = 0.117

$p \leq 0.05$ T0 vs T4; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

TEST DI FORZA DEI MUSCOLI RESPIRATORI

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
PiMax	61.25 ± 20.99	42.57 ± 24.75	71.78 ± 24.84	56.71 ± 26.04	F 27.77 p = 0.001#	p = 0.147
PeMax	63.54 ± 25.00	54 ± 33.15	84.68 ± 24.94	69.28 ± 33.65	F 16.20 p = 0.001#	p = 0.387

$p \leq 0.05$ T0 vs T4; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

TEST CARDIORESPIRATORI

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
6'WT	398.57 ± 122.12	228.57 ± 136.07	582.86 ± 105.96	322.86 ± 175.66	F 34.11 p = 0.001#	p = 0.10
STAIR CLIMB	3.64 ± 0.79	4.78 ± 0.92	582.86 ± 105.96	3.51 ± 0.86	F 82.50 p = 0.001#	p = 0.09*

$p \leq 0.05$ T0 vs T4 ; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

SCALE LIVELLO DISPNEA

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
MRC	2.57 ± 0.97	2.85 ± 0.69	0.714 ± 0.755	1.71 ± 0.75	F 111.29 p = 0.001#	p = 0.075*
VAS PRE	3.42 ± 0.97	5 ± 1.73	0.28 ± 0.48	1.57 ± 1.61	F 34.43 p = 0.001#	p = 0.12
VAS POST	7.71 ± 1.97	7.14 ± 2.11	1.85 ± 1.34	4.42 ± 2.76	F 130.94 p = 0.001#	p = 2.76
BORG	7.71 ± 1.97	7.14 ± 2.03	1.14 ± 0.89	4.42 ± 1.13	F 32.00 p = 0.001#	p = 0.478

$p \leq 0.05$ T0 vs T4 ; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

TEST DI FORZA MUSCOLARE

1RM	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
DORSO	2.57 ± 0.97	10.28 ± 1.49	0.714 ± 0.755	10.71 ± 1.38	F 10.00 p = 0.003 [#]	p = 0.003 [*]
QUAD	3.42 ± 0.97	10.28 ± 6.60	0.28 ± 0.48	24.42 ± 6.90	F 9.138 p = 0.005 [#]	p = 0.134
SPALLE	7.71 ± 1.97	5.57 ± 0.97	1.85 ± 1.34	6 ± 1.15	F 8.459 p = 0.006 [#]	p = 0.009 [*]
BRACCIA	5.42 ± 2.07	7.14 ± 1.15	1.14 ± 0.89	7.14 ± 1.15	F 274.31 p = 0.001 [#]	p = 0.008 [*]

$p \leq 0.05$ T0 vs T4 ; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

TEST DI RESISTENZA MUSCOLARE

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
ARM CURL	11.85 ± 2.47	9.85 ± 1.46	17.85 ± 2.47	10.28 ± 1.38	F 12.13 p = 0.001 [#]	p = 0.281
30" CHAIR	10.85 ± 2.47	10.14 ± 2.79	15.42 ± 1.81	13.71 ± 2.49	F 38.27 p = 0.002 [#]	p = 0.001 [*]

$p \leq 0.05$ T0 vs T4 ; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

TEST D' EQUILIBRIO

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
FLAMINGO	12.57 ± 3.99	15.14 ± 4.45	6.42 ± 2.43	8.57 ± 4.57	F 35.89 p = 0.001 [#]	p = 0.354

$p \leq 0.05$ T0 vs T4 ; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

TEST DI MOBILITA' ARTICOLARE

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
SIT-RICH	21.71 ± 5.43	20.57 ± 4.29	26.71 ± 6.04	24.14 ± 4.77	F 22.75 p = 0.001 [#]	p = 0.535
SCAP-OMERALE	137.57 ± 16.16	132.57 ± 13.21	148.14 ± 14.26	139.71 ± 13.16	F 25.19 p = 0.001 [#]	p = 0.428
COXO-FEMORALE	97.71 ± 12.72	99.71 ± 12.89	114.86 ± 18.83	105 ± 12.32	F 19.40 p = 0.001 [#]	p = 0.652

$p \leq 0.05$ T0 vs T4; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

VALUTAZIONE QUALITA' DI VITA

<u>S.G.Q TEST</u>	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
SINTOMI	50.95 ± 29.77	44.79 ± 12.88	35.46 ± 23.79	33.27 ± 12.88	F 10.27 p = 0.008 [#]	p = 0.697
ATTIVITA' MOTORIA	70.32 ± 21.74	68.46 ± 17.21	44.18 ± 32.01	46.51 ± 17.21	F 22.48 p = 0.001 [#]	p = 0.984
IMPATTO	50.10 ± 29.50	56.21 ± 6.79	31.51 ± 33.13	37.29 ± 7.52	F 21.08 p = 0.001 [#]	p = 0.615
TOTALE	54.31 ± 29.50	±16.69	37.43 ± 37.43	37.43 ± 31.48	F 16.38 p = 0.002 [#]	p = 0.780

TEST NEUROPSICOLOGICI

	T0		T4		TEMPO	GRUPPO
	GRUPPO 1	GRUPPO 2	GRUPPO 1	GRUPPO 2		
REY (MBT)	41.42 ± 10.56	36.14 ± 8.09	42.28 ± 9.94	36.14 ± 8.2	F 0.31 p = 0.583 [#]	p = 0.266
REY (MLT)	9.42 ± 2.69	7 ± 1.91	9.42 ± 2.69	8.14 ± 1.95	F 21.77 p = 0.001 [#]	p = 0.307
RAVEN	30.14 ± 3.80	25.85 ± 4.87	30.14 ± 3.80	27.42 ± 4.39	F 34.58 p = 0.001 [#]	p = 0.355
FLUD VERB	35.14 ± 13.59	33.85 ± 10.68	41.26 ± 15.59	37.85 ± 11.15	F 66.62 p = 0.001 [#]	p = 0.738
COP SEMP	5.66 ± 0.48	5.85 ± 0.37	7 ± 1.14	5.85 ± 1.57	F 3.57 p = 0.083 [#]	p = 0.319
COP ELEM	46.28 ± 11.89	48.57 ± 13.51	50.50 ± 7.85	52.71 ± 9.98	F 11.22 p = 0.006 [#]	p = 0.873
FAB						
FLUENZA VERBALE	3.71 ± 0	3.57 ± 0.53	4 ± 0.488	4 ± 0.488	F 4.80 p = 0.49 [*]	p = 0.430
GO-ON-GO	3.42 ± 0.78	3.71 ± 0.48	3.71 ± 0.48	3.71 ± 0.48	F 1.000 p = 0.037 [*]	p = 0.611
PLANNING	2.85 ± 0.69	2.85 ± 0.69	3.14 ± 0.37	3 ± 0	F 1.80 p = 0.020 [*]	p = 0.761
ISTUZIONI CONFLITT	3.71 ± 0.48	3.57 ± 0.69	3.71 ± 0.48	3.57 ± 0.55	F 1 p = 1	p = 0.611
PRENSIONE	3.71 ± 0.48	3.57 ± 0.53	4 ± 0	3.85 ± 0.57	F 4.80 p = 0.49 [*]	p = 0.430
ANALOGIE	1.85 ± 1.06	1.85 ± 1.06	2.4 1. ± 06	1.85 ± 1.06	F 1.000 p = 0.33 [*]	p = 0.801

ATT

RISP ESATTE	60.42 ± 3.90	60.71 ± 3.86	65.42 ± 4.11	65.28 ± 4.19	F 52.68 p = 0.001 [#]	p = 0.881
OMIS	6.71 ± 1.97	6.28 ± 1.38	1.71 ± 1.70	1.71 ± 1.70	F 47.30 p = 0.001 [#]	p = 0.613
TEMPO	154.71 ± 26.03	153.85 ± 25.01	134.28 ± 19.39	135.14 ± 19.82	F 40.21 p = 0.001 [#]	p = 0.581

$p \leq 0.05$ T0 vs T4 ; * $p \leq 0.05$ Gruppo 1 vs Gruppo 2

Ma andando ad osservare le percentuali di miglioramento dei risultati dei test, dei due Gruppi, si desume come il GRUPPO 1 a T4 migliora in percentuale maggiore rispetto al GRUPPO 2, per la gran parte delle misurazioni effettuate.

Le percentuali di miglioramento post- allenamento di entrambe i Gruppi sono riportate di seguito:

EMOGASANALISI

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
PaO2	<u>14.22%</u>	- 6.8%
PaCO2	- 6.85%	<u>- 8.49%</u>
CHCO3	- 0.05%	<u>6.56%</u>
Ind P/F	<u>4.25%</u>	- 2.11%
SO2	3.61%	<u>3.69%</u>

ESAMI DI LABORATORIO

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
COLTOT	-72.76%	<u>-79.87%</u>
TRIGLICERDI	-25.07%	<u>-26.37%</u>
GLUCOSIO	<u>-17.34%</u>	-10.50%

COMPOSIZIONE CORPOREA

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
BMI	95.62%	- 1.36%

PARAMETRI FISIOLGICI

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
FC pre-es.	- 9.32 %	- 7.91%
FC post-es.	-21.72%	-14.83%
FR pre-es.	-22.75%	-19.87%
FR post-es.	- 20.97%	- 16.74%
SpO2 pre-es.	4.95%	3.33%
SpO2 post-es.	6.04%	3.55%
VO2	65.58%	21.52%

TEST DI FORZA DEI MUSCOLI RESPIRATORI

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
PiMax	17.18%	33.22%
PeMax	34.84%	28.30%

TEST CARDIORESPIRATORI

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
6'WT	49.46%	41.25%
STAIR CLIMB	-42.35%	-26.56%

SCALE LIVELLO DISPNEA

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
MRC	-72.22%	-40%
VAS PRE	-91.66%	-68.57%
VAS POST	-75.92%	-38%
BORG	-78.94%	-38%

TEST DI FORZA MUSCOLARE

1RM	GRUPPO 1	GRUPPO 2
DORSO	14.22%	4.16%
QUAD	137.5%	45.81%
SPALLE	46.66%	7.69%
BRACCIA	59.32%	0%

TEST DI RESISTENZA MUSCOLARE

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
ARM CURL	50.60%	4.34%
30" CHAIR	42.10%	35.21%

TEST D' EQUILIBRIO

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
FLAMINGO	- 48.86 %	-34.78 %

TEST DI MOBILITA' ARTICOLARE

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
SIT-RICH	23.02%	17.36%
SCAP- OMERALE	7.68%	5.38%
COXO - FEMORALE	17.54%	5.30%

VALUTAZIONE QUALITA' DI VITA

<u>S.G Q TEST</u>	GRUPPO 1	GRUPPO 2
SINTOMI	-30.41%	-25.73%
ATTIVITA' MOTORIA	-37.16%	-32.06%
IMPATTO	-37.21%	-33.65%
TOTALE	-39.95%	-32.06%

TEST NEUROPSICOLOGICI

	GRUPPO 1	GRUPPO 2
REY (MBT)	<u>2.06%</u>	0%
REY (MLT)	11.86%	<u>16.32%</u>
RAVEN	<u>8.76%</u>	6.07%
FLUD VERB	<u>17.47%</u>	11.81%
COP SEMP	<u>23.52%</u>	0%
COP ELEM	<u>9.10%</u>	8.52%
FAB		
FLUENZA VERBALE	7.69%	<u>8%</u>
	<u>8.33%</u>	0%
GO-ON-GO		
PLANNING	<u>10%</u>	5%
ISTUZIONI CONFLITT	0%	0%
PRENSIONE	7.69%	<u>8%</u>
ANALOGIE	<u>15.38%</u>	0%

ATT		
RISP ESATTE	<u>8.27%</u>	5.09%
OMIS	<u>-74.48%</u>	-56.52%
TEMPO	<u>-13.20%</u>	- 4.9%

5.6.4- Risultati analisi correlazioni.

L' Età è risultata correlata positivamente all' item:

- delle omissioni dell'ATT svolto a T4 (p= 0.088*)
- del test della aprassia costruttiva, copia di elementi svolto a T0 (p=0.76)
- Go-on-go del FAB svolto a T0 (p=0.07*) e T4 (p=0.80*)

La Scolarità, è risultata correlata positivamente al Test delle Matrici Progressive di Raven sia a T0 (p= 0.088*) che T4 (p= 0.74).

Il VO₂ è risultato correlato positivamente al Test di Fluidità Verbale svolto a T0 (p= 0.001*) e T4 (p=0.001*).

L'ipossemia è risultata correlata positivamente all'item :

- del tempo dell'ATT svolto a T4 (p=0.26*)
- della copia di elementi del test della aprassia costruttiva, svolto a T4 (p=0.087*)

- del FAB :Go-on-go, svolto a T4 (p= 0.044*); programmazione svolto a T0 (p=0.021*); istruzioni conflittuali svolto a T0 (p=0.013*) e T4 (p=0.013*), prensione svolto a T4 (p=0.057*) e analogie svolto a T0 (p=0.049*) e T4 (p=0.022*).

(*p ≤ 0.005)

5.7 Discussioni

Sostanzialmente, dai risultati dello studio emerge come entrambe i protocolli, sia quello sperimentale di tipo combinato (AC) che quello aerobico (AA), sono efficaci per il ricondizionamento fisico del soggetto affetto da BPCO. Il tutto andando a confermare i benefici dell' esercizio fisico in questa popolazione.⁵

Inoltre, è stata dimostrata la fattibilità di utilizzare un'alta intensità di lavoro per il riallenamento di soggetti BPCO, rispetto a quella raccomandata dalle linee guida per la tale patologia.¹⁹⁸

Effetti del ricondizionamento fisico combinato e aerobico sui parametri fisiologici, capacità d'esercizio e qualità di vita.

In effetti, molte delle variabili analizzate sono migliorate in maniera simile sia nel Gruppo 1 che ha svolto il protocollo sperimentale di AC che nel Gruppo 2 di AA.

Questo dato, probabilmente, può essere giustificato dai positivi effetti dell'alta intensità con la quale sono stati condotti entrambe i protocolli allenanti. Parametro, questo, rivelatosi essenziale per raggiungere benefici in quantità maggiore rispetto a protocolli allenanti eseguiti a bassa intensità. Ciò è stato dimostrato da Casarbuiri et al.²³⁰ e in altri numerosi studi²³¹⁻²³²⁻²³³⁻²³⁴. L'alta intensità di lavoro, ha determinato una netta miglioria dei parametri fisiologici: FC, FR, Vo2max e SpO2, che hanno

influenzato positivamente la performance motoria cardiorespiratoria con una maggior tolleranza allo sforzo (aumento della distanze percorsa, diminuzione della dispnea).

Ad esempio la riduzione della FC, parametro che rispecchia indirettamente anche il livello di lattato²³⁵, ha determinato un ritardo della fatica, la riduzione della richiesta respiratoria e l'aumento del VO₂max hanno aumentato la capacità cardio-respiratoria

²³⁶⁻²³⁷⁻²³⁸. I Miglioramenti dei sopra citati parametri sono da ricollegare anche

all'incremento di forza dei muscoli respiratori, attraverso esercizi respiratori, che hanno permesso una miglior ed equilibrata ventilazione respiratoria.²³⁹⁻²⁴⁰

Risultato importantissimo è stato il cambiamento positivo dei valori

dell'emogasanalisi, che in questi pazienti non si riscontra quasi mai. Suillivan et al. ha dimostrato in un suo studio come l'allenamento aerobico già a moderata intensità aumenta l'ossigenazione arterovenosa, rappresentando un miglioramento metabolico dei muscoli in azione durante l'esercizio fisico.²⁴¹

Comunque va sottolineata l'importanza dell' aggiuntivo e significativo beneficio dato dal protocollo d'allenamento sperimentale (AC) in termini di forza degli arti e di resistenza degli arti inferiori, rispetto al protocollo AA. Capacità condizionali importanti per la tolleranza allo sforzo e diminuzione della percezione di dispnea.¹⁷³

Non si sono riscontrate differenze significative in termini di forza per il muscolo quadricipite, tra i due gruppi,perchè esso è stato allenato anche nel gruppo AA eseguendo l'allenamento aerobico su treadmill e con lo stair climb²³¹, questo potrebbe ricollegarsi anche al simile beneficio riscontrato nei i due protocolli nella resistenza all'esercizio, tolleranza allo sforzo e per il livello di qualità di vita, per i quali il potenziamento degli arti inferiori è fondamentale.²⁴²

Viste le differenze significative apportati dal protocollo AC, risulta come esso per i suoi aggiuntivi benefici derivanti sia della componente aerobica che di forza risulta più efficiente nel ricondizionamento fisico dei soggetti BPCO. Questo in accordo con Ortega et al.²⁴³ Infatti anche per le altre variabili analizzate per lo studio, le percentuali di miglioramento sono comunque maggiori nel Gruppo 1.

Effetti ricondizionamento fisico sulle capacità cognitive

Il risultato più innovativo dello studio è stato il miglioramento delle capacità cognitive riscontrato dopo il periodo di riallenamento fisico respiratorio, in entrambe i Gruppi, relativamente alla MLT, alla fluidità verbale e alla capacità attentiva²⁴⁴. Questo potrebbe essere un dato per rafforzare l'effetto del riallenamento fisico sui soggetti BPCO, che riguardo le funzioni mentali è ancora da dimostrare ampiamente. Questi miglioramenti, si ipotizza siano ricollegabili alla componente aerobica dell'esercizio che, aumenta la portata del flusso di sangue al cervello, specie se condotto ad alta intensità²⁴⁵, quindi si ha il trasporto e l'utilizzo di una maggior quantità d'ossigeno nell'aria cerebrale, che nei soggetti COPD è carente²⁴⁴, aumenta le dimensioni dell'ippocampo, che già fisiologicamente tende a diminuire con l'età, ha un'influenza positiva sul fattore neuro trofico (BNDF), che stimola la proliferazione e differenziazione dei neuroni e riveste un ruolo fondamentale nella memoria a lungo termine, determina un aumento della plasticità cerebrale²⁴⁶⁻²⁴⁷. Inoltre l'attività fisica influenza il metabolismo dei neurotrasmettitori: acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina, vasopressina e ormone adreno tropico²⁴⁸⁻²⁴⁻²⁵⁰. Inoltre, dal T-Test si evidenzia un miglioramento in più domini per il Gruppo 1 di AC, in quanto migliorano anche relativamente all'intelligenza non verbale e alla aprassia costruttiva. La spiegazione di ciò potrebbe essere data dal fatto che la componente di forza del protocollo sperimentale, ha sviluppato una miglior capacità coordinativa dei gesti motori e che per lo svolgimento degli esercizi, prevedeva un maggior impegno mentale relativo alla concentrazione per l'esecuzione degli esercizi rispetto ad attività

ciclica come il camminare ²⁵¹. Il tutto ha migliorato la capacità dei soggetti di poter ideare, programmare ed organizzare in maniera corretta un movimento o più azioni. Infine in accordo con altri studio si può osservare come i risultati delle capacità mentali nei soggetti BPCO, in determinati domini cognitivi, si sono ottenuti in solo 4 settimane sia per le capacità cognitive, per meccanismi ancora da chiarire. ²⁴⁴

5.8 Conclusioni

La numerosità del campione studiato è ancora piccola ma i risultati sembrano incoraggianti. L'allenamento combinato condotto ad alta intensità (90%F_{cmax}), sia per i maggiori benefici sia di performance fisiche e cognitive rispetto a quello aerobico, potrebbe essere una possibile strategia efficace per ottimizzare in misura maggiore e veloce il ricondizionamento fisico e di intervento per prevenire/ritardare il declino cognitivo determinato dalla BPCO.

5.9 Limiti

Un limite dello studio descritto potrebbe essere rappresentato dalla scarsità del campione, dovuta alla difficoltà di reclutare soggetti BPCO con tutti i criteri di inclusione stabiliti per lo studio (vedere pag. 68), che potrebbe influenzare i risultati dello studio.

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

- Attene G., Iuliano E., Di Cagno A., Calcagno G., Moalla W., **Aquino G.**, Padulo J. (2014). Improving neuro-muscular performance in young basketball players: plyometric vs. technique training. *J Sports Med Phys Fitness*, Accepted -In Press
- “Time-of-day effects on static and dynamic balance in elite junior athletes and untrained adolescents”. Di Cagno A., Fiorilli G., Iuliano E., **Aquino G.**, Giombini A., Battaglia C., Piazza M., Tsopani D. and Calcagno G. *International Journal of Sports Science & Coaching* 2014; 9
- Effects of resistance training on jumping performance in pre-adolescent rhythmic gymnasts: a randomized controlled study. Piazza M., Battaglia C., Fiorilli G., Innocenti G., Iuliano E., **Aquino G.**, Calcagno G., Giombini A. and Di Cagno A., *Italian Journal of Anatomy and Embryology* 2014; 119 (1)
- Mental health and social participation skills of wheelchair basketball players: A controlled study. Fiorilli G, Iuliano E, **Aquino G**, Battaglia C, Giombini A, Calcagno G, di Cagno A.. *Res Dev Disabil.* 2013; 34(11):3679-3685.
- Physical well-being and social participation assesment in visually impaired subjects playing Torball: a controlled study .A. di Cagno,E. Iuliano,**G. Aquino**, C. Battaglia, G. Fiorilli, A. Giombini,G. Calcagno. *Res Dev. Disabil.* 2013; 34(4): 1204–1209
- ACE and AGT1 polymorphism in rhythmic gymnastics world champion athletes. A. Di Cagno, N. Sapere, M. Piazza,**G. Aquino**, E. Iuliano, M. Intrieri, G. Calcagno *Genetic Testing and Molecular Biomarkers (GTMB).*; 17(2):99-103

POSTER CONGRESSUALI

- Presentazione- Congresso Internazionale ECSS (European College Of Sport Science), Barcellona 2013. INTENSIVE PHYSICAL RETRAINING PROGRAM FOR PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). G. Calcagno, **G. Aquino**, A. Vardaro, E. Iuliano, C. Di Gioia, G. Verlingieri, A. Di Cagno, G. De Simone. 18th annual Congress of the ECSS.
- Presentazione- Congresso Internazionale ECSS (European College Of Sport Science), Barcellona 2013. Physical Exercise for the Prevention of Dementia (EPD): a randomized, parallel-group, observer-blinded clinical trial's **G. Aquino**, E. Iuliano, P. Mignogna, A. Di Cagno, A., A. Cristofano, G. Fiorilli, G. Calcagno, M. Tagliatela, A. Di Costanzo. 18th annual Congress of the ECSS.
- Presentazione- Congresso Nazionale SISMES (Società Italiana delle scienze Motorie e sportive), Palermo 2012. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome (CPFE) ; case report of role of aerobic physical retraining **G. Aquino** (Relatrice), G. Calcagno, A. Bianco, A. Di Sorbo, G. D'Addio, G. De Simone. Sport Sciences for Health 2012; vol. 8 -1; p. 65
- Presentazione- Congresso Nazionale SISMES (Società Italiana delle scienze Motorie e sportive), Palermo 2012. Physical well-being and social participation assessment in visually impaired subjects playing Torball: a controlled study E. Iuliano, **G. Aquino**, A. Giombini, C. Battaglia, G. Fiorilli, A. Di Cagno G. Calcagno Sport Sciences for Health 2012; vol. 8 -1; p. 64.
- Presentazione - Congresso Nazionale SISMES (Società Italiana delle scienze Motorie e sportive), Palermo 2012. The effect of the step frequency manipulation on the step length in marathon runners . J. Padulo, E. Iuliano, **G. Aquino**, G. Calcagno .Sport Sciences for Health 2012; vol. 8 -1; p. 10
- Presentazione - Congresso Internazionale ECSS (European College Of Sport Science), Bruges 2012. Effects of rhythmical and extra rhythmical musical qualities on spinning performance. Iuliano, E., **Aquino G.**, Moffa, S., Fiorilli, G., Giombini, A., Di Cagno, A., Calcagno, G. 17th annual Congress of the ECSS. p.445/446

- Poster- Congresso Nazionale SISMES (Società Italiana delle scienze Motorie e sportive) Verona 2011. Motor skill learning as a talent indicator in rhythmic gymnastics .E. Iuliano, C. Battaglia, **G. Aquino**, G. Calcagno, A. di Cagno.; Sport Medicine and physical fitness 2011; vol 52(1)-3, p.50
- Presentazione Orale - Congresso Nazionale SISMES (Società Italiana delle scienze Motorie e sportive), Verona 2011. Efficacy of a physical retraining program in COPD subjects .G. Aquino (relatrice), S. De Simone, G. Fiorilli, A. Di Cagno, G. Calcagno; Sport Medicine and physical fitness 2011; vol 52(1)-3, p.17.

Bibliografia

- 1- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1498-1504
- 2- The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life of World Health Organization.
- 3- Fix AJ, Daughton D, Kass I et al. Cognitive functioning and survival among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Neurosci*. 1985; 27(1-2):13-7
- 4- Dustman RE, Emmerson R, Shearer D. Physical activity, age, and cognitive-neuropsychological function. *J Aging Phys Act* 1994; 2:143–181.
- 5- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF COPD. Review 2013 Gold COPD Organization
- 6- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
- 7- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
- 8- Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000; 109:207-212
- 9- Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, et al. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:19-38
- 10- Langer D, Hendriks E, Burtin C, et al. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil* 2009; 23:445-462
- 11- Tirimanna PR, Schayck CP, Otter JJ, et al. Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: has it changed since 1977. *Br J Gen Pract* 1996; 46:277-281
- 12- Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, DM. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
- 13- Boom G, Schayck CP, Mollen MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1730-8.
- 14-Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32
- 15- Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65
- 16-Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2152-8.
- 17-Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.

- 18-Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD et al. The costs of treating COPD in the United States. *Chest* 2001; 119:344-352.
- 19-Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and under diagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9. 15.
- 20- Talamo C, Oca MM, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007;131:60-7. *European Lung White Book*. European Respiratory Society 2003.
- 21-Morbidity and mortality: 2007 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.
- 22-Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
- 23-Scognamiglio A, Mattelli G, Baldacci S et al. L' epidemiologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva. *Ann Ist Super Sanita* 2003;39:467-48.
- 24- Guida pratica sulla BPCO (2005). Società medicina generale. progetto ASCO
- 25-. Morbidity and mortality chart book on cardiovascular, lung and blood diseases. National Heart, Lung, and Blood Institute Bethesda, Maryland: US 2009
- 26-Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2008
- 27- Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, e al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68:4-19.,
- 28-Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239-44;.
- 29-Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
- 30- Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, e al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001; 68:4-19.
- 31- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36
- 32- Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:414-20.; .
- 33- Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A et al. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480-5
- 34-Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW et al. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):616-9;
- 35-Barker DJ, Godfrey KM, Fall C et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303(6804):671-5.
- 36- Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.; .
- 37-Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM et al. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-37

- 38- Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.
- 39- Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346:793-801
- 40- Grazzi G., Mazzoni G., Codeca L. La riabilitazione del soggetto cardiopatico. *Riabilitazione E Prevenzione Cardiologica da Basaglia N.* (ed) Trattato di Medicina Riabilitativa. Milano Ediermes
- 41- Blair SN, Horton E, Leon AS, et al. Physical activity, nutrition, and chronic disease. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28:335-349
- 42- Blair SN, Brodney S. Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:S646-662
- 43- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5.
- 44- de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-9.
- 45- Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co; 1991:357-63.
- 46- Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775-9.,
- 47- Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW et al. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1009-14
- 48- Talamo C, Oca MM, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of COPD in five Latin American cities. *Chest* 2007;131:60-7
- 49- European Respiratory Society. *European Lung White Book*: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
- 50- Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
- 51- Gosker HR, Mameren H, Dijk PJ et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002 Apr;19(4):617-25.
- 52- Diagnosi e trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva. Documento approvato dalla Società Respiratoria Europea. *Rass Patol App Respir* 1996; 11:246-272
- 53- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85).
- 54- Barker DJ, Godfrey KM, Fall C et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991;303:671-5
- 55- Stern DA, Morgan WJ, Wright AL et al. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.,
- 56- Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med* 2010;362:217-27.
- 57- De Palma M, Fabbri LM eds *Federazione italiana contro le malattie polmonari sociali e la tubercolosi*, Milano 2005, pp 10-18.

- 58-Antonelli Incalzi R, Bellia V, Maggi S for the Sa.R.A. Study Group: Mild to moderate chronic cognitive dysfunction. *Aging Clin Exp Res*. 2002 Oct;14(5):395-401.
- 59- Antonelli Incalzi R, Gemma A, Marra C et al: Chronic obstructive pulmonary disease: an original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148:418-420
- 60- Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
- 61-Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, et al. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994;65:161-71
- 62-Antonelli Incalzi R, Gemma A, Marra C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: an original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148:418-420
- 63- Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65
- 64- Krop H, Block AJ, Cohen E: Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1973; 64:317-32
- 65-Heaton RK, Grant I, Mc Sweeny J et al. Psychological effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983; 143:1941-1947.
- 66- Antonelli Incalzi R, Chiappini F, Fuso L et al. Predicting cognitive decline in patients with hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92:527-533.
- 67- Kunik ME, Braun U, Stanley MA et al. One session cognitive behavioural therapy for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychol Med* 2001; 31:717-723
- 68-Withers NJ, Rudkin ST, White RJ. Anxiety and depression in severe chronic obstructive pulmonary disease: the effects of pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1999; 19:362-365
- 69- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-35
- 70- Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.,
- 71- Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8.
- 72- Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. *Ann Epidemiol* 2004;14:740-7.
- 73- Oroczo-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J et al. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:542-6
- 74-Sezer H, Akkurt I, Guler Net al. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;16:59-62.
- 75- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442.
- 76-Maciewicz RA, Warburton D, Rennard SI. Can increased understanding of the role of lung development and aging drive new advances in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:614-7
- 77-Wensing M, Vingerhoets E, Grol R: Functional status, health problems, age and comorbidity in primary care patients. *Qual Life Res* 2001; 10:141-148.

- 78-Spencer S, Calverley PM, Burge PS, et al. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:698-702
- 79-Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-2653
- 80- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Institute of Health, National Heart Lung, and Blood Institute. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop report. Update 2006
- 81- O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:770-777.
- 82-Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
- 83- Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. Why quality of life should be used in the treatment of patients with respiratory illness. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49(1):79-82;
- 84- Jones PW, Baveystock CM, Littlejohns P. Relationships between general health measured with the Sickness Impact Profile and respiratory symptoms, physiological measures and mood in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1538-1543
- 85- Jones PW. Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. *Thorax* 1991; 46:676- 682.
- 86- Calverley PM. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51: 5–6.
- 87- Jones PW, Agusti AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 822–832.;
- 88- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV, 1994
- 89- American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and Other Dementias of later life. Arlington, American Psychiatric Association, 1997.
- 90- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*(1975);12 (3): 189–98.
- 91-Oja P, Tuxworth B, eds. Eurofit for Adults: Assessment of Health-Related Fitness. Finland: Council of Europe Publishing; 1995:1-13
- 92- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, eds. Neuropsychological Assessment. 4th Edn. New York, Oxford University Press, 2004.
- 93- J.W. Dodd, S.V. Getov and P.W. .Cognitive function in COPD. *Jones Eur Respir J* 2010; 35: 913–922
- 94- Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, et al. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1470–1476
- 95- Grant I, Prigatano GP, Heaton RK, et al. Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia. Relationship in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:999–1006 .
- 96- Hung W, Wisnivesky JP, Siu AL, et al. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 134–137
- 97- Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, et al. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1941–1947

- 98- Shim TS, Lee JH, Kim SY, et al. Cerebral metabolic abnormalities in COPD patients detected by localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 2001; 120: 1506–1513
- 99- Duong T, Acton PJ, Johnson RA, et al. The in vitro neuronal toxicity of pentraxins associated with Alzheimer's disease brain lesions. *Brain Research* 1998; 813: 303–312
- 100- Warnberg J, Gomez-Martinez S, Romeo J, et al. Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1153: 164–175. 13
- 101- Borson S, Scanlan J, Friedman S, et al. Modeling the impact COPD on the brain. *Int J Copd* 2008; 3: 429–434.
- 102- Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 4th Edn. New York, Oxford University Press, 2004
- 103- Sachdev PS, Anstey KJ, Parslow RA, et al. Pulmonary function, cognitive impairment and brain atrophy in a middle-aged community sample. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 300–308
- 104- Sachdev PS, Anstey KJ, Parslow RA, et al. Pulmonary function, cognitive impairment and brain atrophy in a middle-aged community sample. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 300–308
- 105- Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, et al. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1470–1476;
- 106- Fix AJ, Golden CJ, Daughton D, et al. Neuropsychological deficits among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Neurosci* 1982; 16: 99–105.
- 107- Prigatano GP, Parsons O, Wright E, et al. Neuropsychological test performance in mildly hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51: 108–116.
- 108- Liesker JJ, Postma DS, Beukema RJ, et al. Cognitive performance in patients with COPD. *Respir Med* 2004; 98: 351–356.
- 109- Favalli A, Miozzo A, Cossi S, et al. Differences in neuropsychological profile between healthy and COPD older persons. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 220–221. .
- 110- Incalzi RA, Gemma A, Marra C, et al. Verbal memory impairment in COPD: its mechanisms and clinical relevance. *Chest* 1997; 112: 1506–1513. .
- 111- Kirkil G, Tug T, Ozel E, et al. The evaluation of cognitive functions with P300 test for chronic obstructive pulmonary disease patients in attack and stable period. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 553–560
- 112- Vos PJ, Folgering HT, van Herwaarden CL. Visual attention in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biol Psychol* 1995; 41: 295–305;
- 113- Wilson DK, Kaplan RM, Timms RM, et al. Acute effects of oxygen treatment upon information processing in hypoxemic COPD patients. *Chest* 1985; 88: 239–243,
- 114- Incalzi RA, Gemma A, Marra C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 418–424;
- 115- Hjalmarsen A, Waterloo K, Dahl A, et al. Effect of long-term oxygen therapy on cognitive and neurological dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Neurol* 1999; 42: 27–35
- 116- Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, et al. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1941–1947;
- 117- Krop HD, Block AJ, Cohen E. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1973; 64: 317–322.

- 118- Borak J, Sliwinski P, Tobiasz M, et al. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51: 7–11
- 119- Parekh PI, Blumenthal JA, Babyak MA, et al. Gas exchange and exercise capacity affect neurocognitive performance in patients with lung disease. *Psychosom Med* 2005; 67: 425–432.;
- 120- Antonelli-Incalzi C, Corsonello A, Pedone C, et al. Drawing impairment predicts mortality in severe COPD. *Chest* 2006; 130: 1687–1694.;
- 121- Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, et al. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1941–1947.
- 122- Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, et al. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2.
- 123- Etner JL, Berry M. Fluid intelligence in an older COPD sample after short- or long-term exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 1620–1628.
- 124- Kozora E, Emery CF, Ellison MC, et al. Improved neurobehavioral functioning in emphysema patients following lung volume reduction surgery compared with medical therapy. *Chest* 2005; 128: 2653–2663.
- 125- Incalzi RA, Corsonello A, Trojano L, et al. Cognitive training is ineffective in hypoxemic COPD: a six-month randomized controlled trial. *Rejuvenation Res* 2008; 11: 239–250.
- 126- J.W. Dodd, S.V. Getov and P.W. Jones .Cognitive function in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 913–922
- 127- Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Engl J Med* 1999;340:1948-53;
- 128- N. Vestbo J, Sorensen T, Lange P et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1819-23.
- 129- Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1248-53.
- 130- Young P, Dewse M, Fergusson W et al. Improvements in outcomes for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) attributable to a hospital-based respiratory rehabilitation programme. *Aust N Z J Med* 1999;29:59-65.;
- 131- Foglio K, Bianchi L, Bruletti G et al. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13:125-32.
- 132- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
- 133- NIH Workshop Summary: Pulmonary Rehabilitation Research. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:825-833 ;
- 134 - Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest* 1997; 112:1363-1396.
- 135- Donner CF, Muir JF. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society*. *Eur Respir J* 1997; 10:744-757
- 136- Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1390-1413
- 137- Guell R, Casan P, Belda J et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD. A randomized trial. *Chest* 2000; 117: 976-983.

- 138- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al. On behalf of the GOLD Scientific Committee: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. NHLBI/ WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276.
- 139- Goldstein RS, Gort EH, Stubbing D et al: Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet* 1994; 344:1394-1397
- 140- Guell R, Casan P, Belda J et al: Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD. A randomized trial. *Chest* 2000; 117:976-983.
- 141- Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH et al: Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-1119.
- 142- Carolyn L. Rochester, MD. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2003; 40(5):59-80
- 143- Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348:1115-1119.
- 144- Guell R, Casan P, Belda J et al: Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD. A randomized trial. *Chest* 2000; 117:976-983.
- 145- Foglio K, Bianchi L, Bruletti G et al. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction (CAO). *Eur Resp J* 1999; 11:125-132.
- 146- Foglio K, Bianchi L, Ambrosino N: Is it really useful to repeat outpatient pulmonary rehabilitation programs in patients with chronic airway obstruction? A 2-year controlled study. *Chest* 2001; 119:1696-1704.
- 147- Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-967
- 148- Gerardi DA, Lovett ML, Benoit-Connors JZ et al. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996; 9:431-435.
- 149- Bowen JB, Votto JJ, Thrall RS et al: Functional status and survival following pulmonary rehabilitation. *Chest* 2000; 118:697-703.
- 150- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362-368.
- 151- Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S et al: Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001; 56:779-784.
- 152- Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. The components of a respiratory rehabilitation program: a systematic overview. *Chest* 1997; 111:1077-88
- 153- Ambrosino N e Foglio K: Selection criteria for pulmonary rehabilitation. *Respir Med* 1996; 90:317-322.
- 154- Couser JI, Guthmann R, Hamadeh MA et al: Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity in older elderly patients with COPD. *Chest* 1995; 107:730-734.
- 155- Foster S, Lopez D, Thomas HM III. Pulmonary rehabilitation in COPD patients with elevated PCO₂. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1519-1523.
- 156- Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE et al. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1248-1253.
- 157- Ries AL, Farrow JT, Clausen JL. Pulmonary function tests cannot predict exercise-induced hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 93:454-459

- 158- Mathur RS,Revill SM,Vara DD et al.Comparison of peak oxygen consumption during cycle and treadmill exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50:829-833.
- 159- Ambrosino N.Field tests in pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:191-193
- 160- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43. :
- 161- Mahler D, Guyatt GH, Jones PW.Clinical measurement of dyspnea. In Mahler D: *Dyspnea*. Marcel Dekker Pub, New York, 1998:149-198.
- 162- Anna Rózańska-Kirschke, Piotr Kocur, Małgorzata Wilk, Piotr Dylewicz, The Fullerton Fitness Test as an index of fitness in the elderly, *Medical Rehabilitation* 2006; 10(2): 9-16.
- 163- Jones C.J., Rikli R.E., Measuring functional fitness of older adults, *The Journal on Active Aging*, March April 2002, pp. 24–30
- 164- J.A. NederI, S. Andreoni, M.C. Lerario and L.E. Nery. Reference values for lung function tests II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation.*Braz J Med Biol Res* 1999; 32(6) 719-727
- 165- P Deurenberg, JA Weststrate, JC Seidell. Body mass index as a measure of body fatness: age-and sex-specific prediction formulas.*Br J Nutr*. 1991 Mar;65(2):105-14.
- 166- Langer D, Hendriks E, Burtin C, et al. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil* 2009; 23:445-462
- 167- J.Larry Durstine,G.Moore, P.Painter et al. Exercise management for person with chronic Disease and disabilities. *ACSM* 2009 3 Edition.
- 168- Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson T.J. et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews Online*(2006); 4:4.
- 169- Green RH, Singh SJ, Williams J et al. A randomized controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 2001; 56: 143
- 170- Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2018-27
- 171- Singh SJ, Smith DL, Hyland ME et al.A short outpatient pulmonary rehabilitation programme: immediate and longer-term effects on exercise performance and quality of life. *Respir Med* 1998; 92: 1146-54.
- 172- Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000; 109: 207-12 ;
- 173- Ries A.L., Bauldoff G.S.,Carlin B.W. et al. Pulmonary Rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-Based Clinical practise Guidelines.*Chest* 2007;131 (5) Suppl, 4S-42S.
- 174- Garber C. E., Blissmer B., Deschenes M. R. et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2011 ; 43(7),1334-1359.
- 175- Martín R., Valero A. I., Cuesta-Vargas. Types of Physical Exercise Training for COPD Patients "Chronic Obstructive Pulmonary Disease - Current Concepts and Practice", book edited by Kian-Chung Ong, 2012 capitulo 18
- 176- Horowitz M.B., Littenberg B. and Mahler, D.A. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest* 1996; 109 (5),1169-1175.
- 177- Mahler D.A., Ward J. and Mejia-alfaro R. et al.Stability of dyspnea ratings after exercise training in patients with COPD. *Med Sci Sport Exercise* 2003; 35(7), 1083-1087

- 178- Zacarias E.C., Neder J. A., Cendom S.P. et al. Heart rate at the stimed lactate threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects on the targhet intensity for dynamic exercise training. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20 (6),369-376.
- 179- Steiner MC1, Singh SJ, Morgan MD. The contribution of peripheral muscle function to shuttle walking performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005 Jan-Feb;25(1):43-9.
- 180- MC Steiner, SJ Singh, MDL Morgan - *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*: January/February 2005; 25(1) : 43–49
- 181- Kortianou EA, Nasis IG, Spetsioti ST, et al. Effectiveness of interval exercise training in patients with COPD. *Cardiopulm Phys Ther J* 2010; 21: 12–19
- 182- Nici L, ZuWallack R, Wouters E, et al. On pulmonary rehabilitation and the flight of the bumblebee: the ATS/ERS Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Eur Respir J* 2006; 28: 461–462.
- 183- Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N. et al. (2007). Physical activity and public health in older adults: Recommendation from the american college of sports medicine and the american heart association. *Circulation*, 116(9), 1094-1105.
- 184- Lotters F, Tol B, Kwakkel G et al. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a metaanalysis. *Eur Respir J* 2002; 20: 570–576.
- 185- Feldman GJ. Improving the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: focus on indacaterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:89-96
- 186- Langer D, Hendriks E, Burtin C et al. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil* 2009; 23:445-462
- 187- Porszasz J, Emtner M, Goto S, et al. Exercise training decreases ventilatory requirements and exercise-induced hyperinflation at submaximal intensities in patients with COPD. *Chest* 2005; 128:2025-2034
- 188- Butcher SJ, Jones RL. The impact of exercise training intensity on change in physiological function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sports Med* 2006; 36:307-325
- 189- Fernandez AM, Pascual J, Ferrando C et al. Home-based pulmonary rehabilitation in very severe COPD: is it safe and useful? *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29:325-331
- 190- Resistance training preserves skeletal muscle function in patients with COPD who are hospitalised with an acute exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 199; 159(6): 1726-1734
- 191- Ernest Sala, Josep Roca, Ramón M. et al. Effects of Endurance Training on Skeletal Muscle Bioenergetics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159(6):1726-34.
- 192- Spruit M.A, Gosselink R., Troosters T. et al. Resistance versus endurance training in patients with COPD and peripheral muscle weakness. *Eur Respir J* 2002; 19:1072–1078
- 193- Donesky-Cuenco D1, Nguyen HQ, Paul S et al. Yoga Therapy Decreases Dyspnea-Related Distress and Improves Functional Performance in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study. *J Altern Complement Med*. 2009 Mar;15(3):225-34
- 194- Kortianou EA, Nasis IG, Spetsioti ST, et al. Effectiveness of Interval Exercise Training in Patients with COPD. *Cardiopulm Phys Ther J*. 2010 Sep;21(3):12-9.
- 195- Kamahara K1, Homma T, Naito A et al. Circuit training for elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004 ;39(2):103-10.

- 196- Puente-Maestu LI, SantaCruz A, Vargas T et al. Effects of Training on the Tolerance to High-Intensity Exercise in Patients with Severe COPD. *Respiration* 2003;70:367–370.
- 197- Clark C.J, Cochrane L., Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 1996; 9: 2590–2596.
- 198- Punzal A., Ries A.L, Kaplan R.M. et al. Maximum Intensity Exercise Training in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest*. 1991 Sep;100(3):618-23.
- 199- Garrod R, Marshall J, Barley E. et al. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *European Respiratory Journal* 2006; 27(4),788-794.
- 200-Probst V.S., Troosters T, Pitta F. et al. Cardiopulmonary stress during exercise training in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2006; 27 (6), 1110-1118.
- 201- Celli B. R. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;152:861–864
- 200- Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, Altena R et al. Long term benefits of rehabilitation at home on measure on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:824–828.
- 203- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels G. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362–368.
- 204- W. Dodd, Rebecca A., Charlton MD. Le alterazioni cognitive nei pazienti ospedalizzati e con riacutizzazione di BPCO. *Chest edizione italiana* 2013;3:4-12
- 203- Dodd JW, Chung AW, Barrick TR et al. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multinodal cranial magnetic resonance imaging study. *Am J respir Crit Care Med.* 2012; 186(3) 240-245
- 204- Jennifer Etnier, Rebecca Johnston, Dale Dagenbach et al. The Relationships Among Pulmonary Function, Aerobic Fitness, and Cognitive Functioning in Older COPD Patients. *CHEST* 1999; 116(4).
- 205- Incalzi RA, Gemma A, Marra C et al. Chronic obstructive pulmonary disease. An original model of cognitive decline. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:418–424.
- 206- Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ et al. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982;142:1470–1476
- 207- Hung W.W, Juan P.W. , Siu A.L et al. Cognitive Decline among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:134–137.
- 208- Ortapamuk H, Naldoken S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Annals of Nuclear Medicine* 2006;20(2):99-106
- 209- Kozora E, Tran ZV, Make B. Neurobehavioral improvement after brief rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22: 426–430.
- 210- Emery CF. Effects of age on physiological and psychological functioning among COPD patients in an exercise program. *J Aging Health* 1994; 6: 3–16
- 211- Prigatano GP, Parsons O, Wright E, et al. Neuropsychological test performance in mildly hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51:108–116
- 212- Grant I, Heaton RK, McSweeney AJ, et al. Neuropsychologic findings in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142:1470–1476
- 213- Grant I, Prigatano GP, Heaton RK. Progressive neuropsychologic impairment and hypoxemia: relationship in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Gen Psychiatr* 1987; 44:999–1006
- 214- Emery CF, Honn VJ, Frid DJ, et al. Acute effects of exercise on cognition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1624–1627.

- 215- Barry A. Frankli. ACSM Linee Guida per i Test e la prescrizione d'esercizi. 6Ed, Bologna 2004- Clueb.
- 216- Roig M, Janice J.E., Donna MacIntyre D.L., Road J.D., Reid WD. Associations of the Stair Climb Power Test With Muscle Strength and Functional Performance in People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cross-Sectional Study. *Physical* 2000;90- (12).
- 217- Matt Brzyck. Strength Testing- Predicting a One-Rep Max from Reps-to-Fatigue. *Journal of Physical Education Recreation and Dance* 1993; 64 (1):88-90.
- 218- Pekka Oja, Bill Tuxworth. Eurofit for Adults: Assessment of Health-related Fitness. Concil of Europe 1995.
- 219- Wells, K.F. & Dillon, E.K. The sit and reach. A test of back and leg flexibility. *Research Quarterly*(1952); 23:115-118.
- 220- Kita K., Hujino K., Nasu T. et al. A simple protocol for preventing falls and fractures in elderly individuals with musculoskeletal disease. *Osteoporosis International* 2007;18(5): 611-619.
- 221- Carlesimo G.A., Caltagirone C., Gainotti G. et al. The Mental Deterioration Battery: Normative Data, Diagnostic Reliability and Qualitative Analyses of Cognitive Impairment *Eur Neurol* 1996;36:378-384
- 222- Rey A. L'examen clinique en psychologie. / The clinical examination in psychology. Oxford, England: Presses Universitaires De France. (1958). 222 pp.
- 223- Kaszniak A.W., Garron D.C., Fox J.H. et al. Cerebral atrophy, EEG slowing, age, education, and cognitive functioning in suspected dementia. *Neurology*. 1979; 29 (9 Pt 1):1273-9.
- 224- Basso A, Capitani E, Luzzatti C et al. Intelligence and left hemisphere disease. The role of aphasia, apraxia and size of lesion. *Brain*. 1981 Dec;104(Pt 4):721-34.
- 225- Keele SW1, Cohen A, Ivry R. Tests of a temporal theory of attentional binding. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* 1988; 14(3): 444-452.
- 226- Gleichgerricht E1, Roca M, Manes F Comparing the clinical usefulness of the Institute of Cognitive Neurology (INECO) Frontal Screening (IFS) and the Frontal Assessment Battery (FAB) in frontotemporal dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(9):997-1004.
- 227- Gabrieli E, Vidotto G., Bertolotti G. Una comparazione di tre misure di Qualità di Vita legate allo stato di salute in pazienti BPCO . *Supplemento B, Psicologia* 2011; 33(3): B47-B54
- 228- Ferrer M1, Villasante C, Alonso J et al. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire M. *Eur Respir J* 2002; 19: 405-413
- 229- Lippincott Williams & Wilkins. Guidelines for exercise testing and prescription. ACSM 2006, 6th ed, Philadelphia;137-134.
- 230- Casaburi R1, Patessio A, Ioli F et al. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Jan;143(1):9-18
- 231- Maltais F, LeBlanc P, Jobin J et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:555-61.
- 232- Casaburi R, Porszasz J, Burns MR et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1541-51.
- 233- Ries AL, Archibald CJ. Endurance exercise training at maximal targets in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 1987;7:594-601.
- 234- Vallet G, Ahmaidi S, Serres I, et al. Comparison of two training programmes in chronic airway limitation patients: standardized versus individualized protocols. *Eur Respir J* 1997;10:114-22

- 235- Zacarias E, Neder A, Cendom S et al. Heart rate at the estimated lactate threshold in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects on the target intensity for dynamic exercise training. *J Cardiopulm Rehabil* 2000;20:369–75
- 236- Punzal PA, Ries A, Kaplan R et al. Maximal intensity exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;100:618–23
- 237- Hsieh MJ, Lan CC, Chen NH et al. Effects of high-intensity exercise training in a pulmonary rehabilitation programme for patients with chronic obstructive pulmonary disease *Respirology*. 2007 May;12(3):381-8..
- 238- Gimenez MI, Servera E, Vergara P. Endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of high versus moderate intensity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Jan;81(1):102-9.
- 239- Decramer MJ. Response of the respiratory muscles to rehabilitation in COPD. *Appl Physiol* .2009;107(3):971-6.
- 240- Riccardo Pellegrino, Carlo Villosio, Ugo Milanese et al. Breathing during exercise in subjects with mild-to-moderate airflow obstruction: effects of physical training 1999; *J Appl Physiol* 87:1697-1704.
- 241- Sullivan M, Higginbotham M, Cobb F. et al. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1988; 78:506-15
- 242- Simone D. O'Shea; Nicholas F. Taylor et al. Progressive Resistance Exercise Improves Muscle Strength and May Improve Elements of Performance of Daily Activities for People With COPD.,; *Chest*. 2009;136(5):1269-1283.
- 243- Ortega F1, Toral J, Cejudo P et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 1;166(5):669-74.
- 244-. Heyn PC, Johnson KE, Kramer AF. Endurance and strength training outcomes on cognitively impaired and cognitively intact older adults: a meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2008 Jun-Jul;12(6):401-9.
- 245- Kuo HK, Jones RN, Milberg WP, et al. Effect of blood pressure and diabetes mellitus on cognitive and physical functions in older adults: a longitudinal analysis of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1154–1161
- 246- Soya H, Mukai A, Deocaris CC, Ohiwa et al. Threshold-like pattern of neuronal activation in the hypothalamus during treadmill running: establishment of a minimum running stress (MRS) rat model. *Neurosci Res* (2007). 58: 341–34
- 247- Morgan WP. Exercise and mental health. In: Dishman RK, editor. *Exercise adherence: Its impact on public health*. Champaign, Ill: Human Kinetics;1988; Spirduso WW, MacRae HH, MacRae PG, Prewitt J, Osborne L. Exercise effects on aged motor function. *Ann N Y Acad Sci* 1988;515:363-375.
- 248- Molteni R, Ying Z, Go´mez-Pinilla F. Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci* 2002;16(6):1107-1116.
- 249- Neeper SA, Go´mez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 1996;726(1-2):49-56
- 250- Gibson, GE, Peterson C. Amelioration of age-related deficits in acetylcholine release and behavior with 3, 4-diaminopydrine. In: Samuel D, Algeri S, Gershon S, Grimm VE, Toffano G. *Aging of the brain*. New York: Raven; 1983: 22:337-348
- 251- Jensen JL1, Marstrand PC, Nielsen JB. Motor skill training and strength training are associated with different plastic changes in the central nervous system. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Oct;99(4):1558-68. Epub 2005 May 12.

