

TURUN YLIOPISTON JULKAISUJA
ANNALES UNIVERSITATIS TURKUENSIS

SARJA - SER. C OSA - TOM. 373

SCRIPTA LINGUA FENNICA EDITA

**MOTONEURONITAUTIIN
LIITTYVÄ HENGITYSVAJAUS:
HENGITYSTOIMINNAN JA ENERGIA-
AINEENVAIHDUNNAN MITTAAMINEN**

Waltteri Siirala

TURUN YLIOPISTO
UNIVERSITY OF TURKU
Turku 2013

Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine, Kliininen laitos, Lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopiston kliininen tohtoriohjelma (TKT), Turun yliopisto
Toimenpide-, tehoahoito- ja kivunhoitopalvelut, Turun Yliopistollinen Keskussairaala

Ohjaajat

Professori Klaus Olkkola
Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine
Turun yliopisto
Toimenpide-, tehoahoito- ja kivunhoitopalvelut
Turun Yliopistollinen Keskussairaala

Dosentti Riku Aantaa
Toimenpide-, tehoahoito- ja kivunhoitopalvelut
Turun Yliopistollinen Keskussairaala

ja

LKT Arno Vuori
Toimenpide-, tehoahoito- ja kivunhoitopalvelut
Turun Yliopistollinen Keskussairaala

Esitarkastajat

Professori Olli Polo
Keuhkosairauksien klinikka
Tampereen Yliopistollinen Keskussairaala

ja

Dosentti Tero Varpula
Anestesiologian, tehohoidon, ensihoidon ja kivunhoidon klinikka
HYKS, Jorvin sairaala, Helsingin ja Uudenmaan Sairaanhoitopiiri

Vastaväittäjä

Dosentti Irma Jousela
Anestesiologian, tehohoidon, ensihoidon ja kivunhoidon klinikka
HYKS, Meilahden sairaala, Helsingin ja Uudenmaan Sairaanhoitopiiri

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä.

ISBN 978-951-29-5591-6 (Painettu/PRINT)

ISBN 978-951-29-5592-3 (Sähköinen/PDF)

ISSN 0082-6995

Painosalama Oy – Turku, 2013

*Omistettu lasteni äidille ja puolisololleni Marjaanalle
sekä lapsillemme Iirikselle ja Veikalle*

ABSTRACT

Waltteri Siirala

Motor neuron disease -related respiratory insufficiency: measurement of ventilation and basal metabolic rate

From the Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Turku, Finland.

Annales Universitatis Turkuensis, Medica-Odontologica, 2013, Turku, Finland.

Aims: The aim of this series of studies was to assess changes in ventilation function and basal metabolic rate (BMR) in motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis, ALS). Specific points of interest were the impact of age and treatment with non-invasive ventilation on survival and signs of respiratory function reflecting respiratory insufficiency, in ALS patients, the accuracy of indirect calorimetry, and basal metabolic rate (BMR), in ALS patients using invasive mechanical ventilator.

Patients and methods: The effect of non-invasive ventilation and age on survival was assessed in 84 patients with ALS. The respiratory rate and thoracic movement at the moment of diagnosis were assessed in 42 ALS patients. The accuracy of indirect calorimetry during NIV supported breathing was assessed in twelve healthy men while awake. The BMR was measured in five invasive mechanical ventilation dependent ALS patients. Two studies were retrospective and two were prospective.

Results: NIV users (age > 65 years) survived longer than those following conventional treatment (22 vs 8 months, Hazard Ratio = 0.25, CI 95% 0.11 – 0.55, $p < 0.001$). The mean respiratory rate at the time of diagnosis among ALS patients to whom the NIV was considered within six months from diagnosis was 21 breaths per minute compared to other patients with ALS to whom the NIV was considered later was 16 breaths per minute ($p = 0.005$). The mean thoracic movement was 2.9 cm and 4.0 ($p = 0.01$), respectively. The mean measured BMR in healthy volunteers was similar during spontaneous breathing (1852 kcal/d) and during NIV (1858 kcal/d), $p = 0.8$. The mean measured BMR in five invasively ventilated ALS patients was 1130 kcal/d. The mean calculated BMR with five different predictive equations was 1700 kcal/d. The difference was statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusions: ALS patients (age > 65 years) who did not use NIV had a 4-fold higher risk for premature death compared with NIV users. ALS patients who received NIV within six months of the diagnosis of ALS had higher respiratory rates and smaller thoracic movement compared with patients who received NIV later. BMR can be accurately measured with an indirect calorimeter also during NIV-supported breathing. The measured BMR in five invasive ventilator dependent ALS patients was significantly lower for every patient than the BMR calculated with predictive equations.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, basal metabolic rate, indirect calorimetry, invasive and non-invasive mechanical ventilation, ventilation

TIIVISTELMÄ

Waltteri Siirala

Motoneuronitautiin liittyvä hengitysvajaus: hengitystoiminnan ja energia-aineenvaihdunnan mittaaminen

Anestesiologian ja tehohoidon oppiaine, Turun yliopisto

Toimenpide-, tehohoito- ja kivunhoitopalvelut, Turun Yliopistollinen Keskussairaala

Annales Universitatis Turkuensis, Medica-Odontologica, 2013, Turku, Finland.

Tavoitteet: Tämän tutkimussarjan tavoitteena oli tutkia hengitystoiminnan sekä energia-aineenvaihdunnan muutoksia motoneuronitautia (amyotrofinen lateraaliskleroosi, ALS) sairastavilla potilailla. Erityisenä mielenkiinnon kohteena olivat kotihoitoon soveltuvan hengityslaitteen vaikutus elinajan ennusteeseen sekä hengitysvajauksen etenemistä kuvaavien keuhkotoimintakokeiden arviointi ALS-potilailla, epäsuoran kalorimetrian mittaustarkkuus ja perusaineenvaihdunnan (PAV) suuruus kajoavaa hengityslaitetta käyttävillä ALS-potilailla.

Aineisto ja menetelmät: Kajoamattoman hengityslaitteen käytön ja iän vaikutusta elinajan ennusteeseen arvioitiin 84:llä ja hengitystoiminnan muutoksia 42 ALS-potilaalla. Epäsuoran kalorimetrian mittaustarkkuutta kajoamatonta hengityslaitetta käytettäessä arvioitiin hereillä olevilla 12 vapaaehtoisella mieshenkilöllä. PAV:n suuruutta arvioitiin viidellä kajoavaa hengityslaitetta käyttävällä ALS-potilaalla. Osatöistä kaksi ensimmäistä olivat luonteeltaan havainnoivia (retrospektiivisiä) ja kaksi viimeistä seurantatutkimuksia (prospektiivisiä).

Tulokset: Alle 65-vuotiailla ALS-potilailla ei havaittu eroa elinajan ennusteessa kajoamatonta hengityslaitetta käyttävien ja käyttämättömien potilaiden välillä. Sen sijaan yli 65-vuotiailla ALS-potilailla elinajan ennuste piteni merkittävästi kajoamatonta hengityslaitetta käyttävillä potilailla (elin aika diagnoosin jälkeen 22 vs. 8 kk, Hazard Ratio = 0.25, 95 % luottamusväli 0.11 – 0.55, $p < 0.001$). ALS-potilailla, joilla kajoamaton hengityslaite katsottiin tarpeelliseksi kuuden kuukauden kuluessa diagnoosihetkestä, hengitystiheys osoittautui diagnoosihetkellä merkittävästi kiihtyneeksi (21/min) ja rintakehän liike merkittävästi alentuneeksi (2.9 cm) verrattuna ALS-potilaisiin, joille kajoamaton hengityslaite katsottiin tarpeelliseksi myöhemmin (16/min ja 4.0 cm). Kajoamattoman hengityslaittehoiton aikana keskimääräinen mitattu PAV vapaaehtoisilla miehillä oli 1858 kcal/vrk kun PAV ilman hengityslaitetta oli 1852 kcal/vrk, $p = 0.8$. Kajoavaa hengityslaittehoitoa käyttävien viiden ALS-potilaan keskimääräinen PAV vastaavalla mittausasetelmalla mitattaessa oli 1130 kcal/vrk, kun vastaava PAV laskettuna viidellä eri laskentakaavalla oli 1700 kcal/vrk, $p < 0.001$.

Johtopäätökset: Yli 65-vuotiailla ALS-potilailla, jotka eivät sopeutuneet kajoamattomaan hengityslaittehoitoon, oli nelinkertainen riski menehtyä aiemmin kuin kajoamattomaan hengityslaittehoitoon sopeutuneilla ALS-potilailla. Hengitystiheys osoittautui merkittävästi kiihtyneeksi ja rintakehän liike alentuneeksi ALS-potilailla, joille kajoamaton hengityslaittehoito katsottiin aiheelliseksi kuuden kuukauden kuluessa diagnoosihetkestä. Kajoamattoman hengityslaittehoiton aikana mitattu PAV ei poikennut mitatusta PAV:sta itsenäisen hengityksen aikana. Näin ollen epäsuoraa kalorimetriamenetelmää voidaan käyttää luotettavasti PAV:n määrittämiseen käytettäessä samanaikaisesti kotihoitoon soveltuvaa hengityslaittehoitoa. Elämää ylläpitävää kajoavaa hengityslaittehoitoa käyttävien ALS-potilaiden PAV oli merkittävästi hidastunut laskennallisella menetelmällä arvioituun PAV verrattuna.

Avainsanat: Amyotrofinen lateraaliskleroosi, motoneuronitauti, epäsuora kalorimetria, hengitys, kajoamaton ja kajoava hengityslaittehoito, perusaineenvaihdunta

SISÄLLYSLUETTELO

ABSTRACT	4
TIIVISTELMÄ	5
SISÄLLYSLUETTELO	6
LYHENTEET	8
LUETTELO ALKUPERÄISJULKAISUISTA	9
1. JOHDANTO	10
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	12
2.1. Motoneuronisairaus	12
2.2. Hengitys ja sen erityispiirteet als-sairaudessa	13
2.2.1. Hengitystoiminta ja sen arviointi	13
2.2.2. Hengitystoiminta ja sen arviointi ALS-potilailla	16
2.2.3. Hengityksen keinotekoinen avustaminen.....	18
2.2.4. Kotikäyttöön soveltuva kajoamaton ja kajoava hengityslaitehoito	19
2.2.4.1. ALS ja kajoamaton hengityslaitehoito.....	20
2.2.4.2. ALS ja kajoava hengityslaitehoito.....	22
2.3. Perusaineenvaihdunta ja sen erityispiirteet ALS-sairaudessa.....	23
2.3.1. Perusaineenvaihdunta.....	23
2.3.2. Poikkeava perusaineenvaihdunta	23
2.3.3. Energiatasapaino ja sen säätely	24
2.3.4. Perusaineenvaihdunta ALS-potilailla.....	24
2.3.5. Ravitsemushoito ALS-potilailla	25
2.4. Perusaineenvaihdunnan määrittäminen epäsuoralla kalorimetriamenetelmällä...26	
2.4.1. Kaupallinen epäsuora kalorimetrialaite Deltatrac®	27
2.4.1.1. Kupumenetelmä	28
2.4.1.2. Hengityslaitemenetelmä.....	29
2.4.2. Perusaineenvaihdunnan laskeminen VCO ₂ - ja VO ₂ -tuloksista	30
2.4.3. Epäsuora kalorimetria ja mittaustarkkuus	30
2.4.4. Epäsuora kalorimetria ja tulosten tulkinta.....	31
3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	32
4. AINEISTO JA MENETELMÄT	33
4.1. Koehenkilöt ja potilaat.....	33
4.1.1. Osatöiden I ja II potilaat.....	33

4.1.2. Osatyön III koehenkilöt.....	34
4.1.3. Osatyön IV potilaat	34
4.2. Tutkimusmenetelmät	35
4.2.1. Osatyöiden I ja II tutkimusmenetelmät	35
4.2.2. Osatyön III tutkimusmenetelmä	36
4.2.3. Osatyön IV tutkimusmenetelmä.....	38
4.3. Tilastolliset menetelmät.....	38
5. TULOKSET	40
5.1. Kajoamattoman hengityslaitteiden ja iän vaikutus ALS-potilaan elinajan ennusteeseen (osatyö I).....	40
5.2. Hengitystoiminnan arviointi ALS-sairauden diagnoosihetkellä (osatyö II).....	40
5.3. Deltatrac-metaboliamonitorin mittaustarkkuus kajoamatonta hengityslaitetta käytettäessä (Osatyö III).....	42
5.4. Perusaineenvaihdunnan suuruus kajoavaa hengityslaittehoitoa käyttävillä ALS-potilailla (osatyö IV).....	44
6. POHDINTA	45
6.1. Kajoamattoman hengityslaitteiden ja iän vaikutus ALS-potilaan elinajan ennusteeseen (osatyö I).....	45
6.2. Hengitystoiminnan arviointi ALS-sairauden diagnoosihetkellä (osatyö II).....	46
6.3. Deltatrac-metaboliamonitorin mittaustarkkuus kajoamatonta hengityslaitetta käytettäessä (osatyö III).....	48
6.4. Perusaineenvaihdunnan suuruus kajoavaa hengityslaittehoitoa käyttävillä ALS-potilailla (osatyö IV).....	49
6.5. Eettiset näkökohdat.....	51
6.6. Tulevaisuuden näkökohtia.....	51
7. JOHTOPÄÄTÖKSET.....	52
8. KIITOKSET.....	53
9. LÄHDELUETTELO	55

LYHENTEET

AEE	Liikunnan aiheuttama energian tarve (activity-induced energy expenditure)
ALS	Motoneuronitauti (amyotrophic lateral sclerosis)
ATP	Adenosiinitrifosfaatti (adenosine triphosphate)
BMI	Painoindeksi (body mass index)
CO	Sydämen minuuttivirtaus (cardiac output)
C_aO_2	Valtimoveren happisisältö
C_vO_2	Laskimoveren happisisältö
DIT	Aterian aiheuttama energian tarve (dietary induced energy expenditure)
EFSN	Euroopan neurologiyhdistys (European Federation of Neurological Societies EFNS)
FALS	perinnöllinen motoneuronitauti (familiaalinen ALS)
F_iCO_2	Sisäänhengityksen hiilidioksidipitoisuus
F_iO_2	Sisäänhengitysilman happipitoisuus
F_eCO_2	Uloshengityksen hiilidioksidipitoisuus
F_eO_2	Uloshengityksen happipitoisuus
FVC	Nopea vitaalikapasiteetti (forced vital capacity)
FEV ₁	Uloshengityskapasiteetti (forced expiratory volume in one second)
MEP	Uloshengitysvoima (maximal expiratory pressure)
MIP	Sisäänhengitysvoima (maximal inspiratory pressure)
PAV	Perusaineenvaihdunta
PCF	Yskäisyn huippuvirtaus (peak cough flow)
PEF	Uloshengityksen huippuvirtaus (peak expiratory flow)
PEEP	Uloshengityksen loppuilmatiepaine (positive end expiratory pressure)
PET	Positroniemissiotomografia
PaCO ₂	Valtimoveren hiilidioksidiosapaine
PIP	Sisäänhengityksen loppuilmatiepaine (positive inspiratory pressure)
PaO ₂	Valtimoveren happiosapaine
Q	Vakiovirtaus (Deltatrac)
REE	Lepoenergian kulutus (resting energy expenditure)
RQ	Hengitysosamäärä (respiratory quotient)
SALS	Satunnainen motoneuronitauti (sporadic ALS)
Tyks	Turun yliopistollinen keskussairaala
VCO ₂	Elimistön hiilidioksidin tuotto
VO ₂	Elimistön hapen kulutus
V _i	Sisäänhengitystilavuus
V _e	Uloshengitystilavuus

LUETTELO ALKUPERÄISJULKAISUISTA

Tämä väitöskirjatyö perustuu seuraaviin alkuperäisjulkaisuihin (I-IV):

- I Siirala W, Aantaa R, Olkkola KT, Saaresranta T, Vuori A. Is the effect of non-invasive ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis age-dependent? *BMC Palliat Care*. 2013;12:23.
- II Siirala W, Saaresranta T, Vuori A, Salanterä S, Olkkola KT, Aantaa R. Using respiratory rate and thoracic movement to assess respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study. *BMC Palliat Care*. 2012;11:26.
- III Siirala W, Noponen T, Olkkola KT, Vuori A, Koivisto M, Hurme S, Aantaa R. Validation of indirect calorimetry for measurement of energy expenditure in healthy volunteers undergoing pressure controlled non-invasive ventilation support. *J Clin Monit Comput*. 2012;26:37-43.
- IV Siirala W, Olkkola KT, Noponen T, Vuori A, Aantaa R. Predictive equations over-estimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. *Nutr Metab*. 2010;7:70.

Alkuperäisjulkaisut on julkaistu väitöskirjassa alkuperäisten tekijänoikeuksien haltijoiden luvalla.

1. JOHDANTO

Motoneuronitauti (amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS)) on liikehermoja rappeuttava sairaus, johon sairastuu vuosittain keskimäärin yhdestä kolmeen henkilöä sadastatuhannesta (Brooks 1996; Worms 2001). Sairaudelle on ominaista tahdonalaisten lihasten etenevä surkastuminen (Wijesekera ym. 2009; Kiernan ym. 2011). Keskimääräinen sairastumisikä on noin 55 – 65 vuotta (Kiernan ym. 2011). Jatkuvasta tutkimustyöstä huolimatta parantavaa hoitoa ei ole vielä toistaiseksi keksitty (Morren ym. 2012). Rilutsoli on ainoa käytössä oleva lääke, jolla on sokkoutetuissa seurantatutkimuksissa osoitettu sairauden etenemistä hidastava vaikutus (Bensimon ym. 1994; Miller ym. 2012). ALS-potilaiden yleisin kuolinsyy on hengityslihaksisen surkastumisesta johtuva hengitysvajaus (Braun 1987). Huonon ennusteen riskitekijöinä on pidetty sairastumista yli 65 vuoden iässä, naissukupuolta sekä sairauden painottumista nielun alueelle (del Aguila ym. 2003; Wijesekera ym. 2009; Kiernan ym. 2011).

Nyky-suositusten mukaan ALS-sairauden hoidossa tulisi keskittyä oireenmukaiseen (palliativiseen) hoitoon. Palliativisen hoidon keskeisiä kulmakiviä ovat hengitystukihoito sekä ravitsemustasapainosta huolehtiminen (Andersen ym. 2012; Miller ym. 2012; Muscaritoli ym. 2012; Greenwood 2013). Euroopan neurologiyhdistyksen (EFNS) laatiman suosituksen mukaan ALS-potilaita hoitavan henkilökunnan tulisi koostua moniammatillisesta työryhmästä perussairautta hoitavan neurologin lisäksi (Andersen ym. 2012).

Hengitystukihoito voidaan jakaa kolmeen hengenahdistusta lievittävään hoitomuotoon: kajoamattomaan ja kajoavaan hengityslaittehoitoon sekä hengenahdistusta lievittävään lääkkeelliseen hoitoon (McVeigh ym. 2010; Andersen ym. 2012; Spataro ym. 2012). Näistä hoitomuodoista erityisesti kajoamattoman hengityslaitteen käyttö on lisääntynyt kahden viime vuosikymmenen aikana paljon (Simonds 2003; O'Neill ym. 2012). Kajoamattoman hengityslaittehoito on osoitettu parantavan sekä potilaiden elinajan ennustetta että elämän laatua (Bourke ym. 2006; Chio ym. 2012; Gordon ym. 2012; O'Neill ym. 2012). Kajoavalla hengityslaittehoitolla tarkoitetaan joko henkitorveen asetettavan hengityspotken tai henkitorviavanteen kautta toteutettavaa hengityslaittehoitoa (Spataro ym. 2012). Näistä jälkimmäinen tulee kyseeseen ALS-potilaiden pitkäaikaisessa hoidossa. Kajoavan hengityslaittehoito avulla potilaan elinaikaa voidaan pitkittää siitä huolimatta, että tauti etenee väijäämättä ja lihastoiminta vähenee lopulta olemattomiin. Niinpä kajoavan hengityslaittehoito yhteydessä potilas saattaa ajautua tilanteeseen, missä hänelle kehittyy lopulta loukkuhalvaus. Loukkuhalvaus on tila, missä potilas on tajuissaan, mutta kaikki tahdonalainen liiketoiminta ja kommunikaatio on mahdotonta (Hayashi ym. 2003). Lääkkeelliseksi hengenahdistuksen hoidoksi EFNS suosittelee pitkävaikutteisten loratsepaamin ja morfiinin käyttöä potilaan ahdistuneisuuden vähentämiseksi (Andersen ym. 2012).

Noin 15 – 55 %:lla ALS-potilaista esiintyy merkittävää aliravitsemusta (Greenwood 2013). Aliravitsemus on seurausta paitsi ylemmän liikehermon aiheuttamasta niele-

misvaikeudesta myös henkisestä ruokahalua vähentävästä kuormituksesta (DePaul ym. 1987; Holm ym. 2013). Viime vuosikymmenen aikana on saatu lisää viitteitä siitä, että ALS-sairaudessa perusaineenvaihdunnan nopeus olisi kiihtynyt terveisiin henkilöihin verrattuna (Kasarskis ym. 1996; Desport ym. 2001; Desport ym. 2005; Bouteloup ym. 2009). Onkin mahdollista, että kaikki edellä mainitut tekijät yhdessä altistaisivat ALS-potilaan aliravitsemukselle. Kajoavaa hengityslaittehoitoa käyttävien ALS-potilaiden energian tarpeesta on edelleen varsin vähän tietoa (Shimizu ym. 1991).

Väitöskirjatyössä haluttiin selvittää, onko sairastumisiällä ja kajoamattoman hengityslaittehoidon käytöllä vaikutusta elinajan ennusteeseen. Lisäksi haluttiin tutkia, olisiko hengitystiheydellä ja rintakehän liikkuvuudella yhteyttä heikentyneeseen hengitystoimintaan. Koska yhä useampi ALS-potilas käyttää kajoamatonta hengityslaittehoitoa, tuntuisi tarkoituksenmukaiselta, että perusaineenvaihdunta (PAV) mitattaisiin myös hengityslaittehoidon aikana. Tätä varten päätettiin selvittää, voidaanko epäsuoraa kalorimetriaa käyttää kajoamattoman hengityslaittehoidon aikana. Lopuksi haluttiin selvittää, onko PAV todella kiihtynyt myös kajoavaa hengityslaittehoitoa käyttävillä ALS-potilaila.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1. MOTONEURONISAIRAUS

Motoneuronisairaus on liikehermoja rappeuttava sairaus, jolle on ominaista tahdonalaisten lihasten etenevä surkastuminen (Tandan ym. 1985; Rowland ym. 2001; Kiernan ym. 2011). Sairauden kuvasi ensimmäisenä ranskalainen neurologi Jean-Martin Charcot vuonna 1874 ja sen nimi tulee sanoista ”amyotrofia”, joka tarkoittaa lihaskatoa ja ”lateraaliskleroosi”, joka tarkoittaa selkäytimen etusarven kovettumaa (Kumar ym. 2011). Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS) on sairaudesta yleisimmin käytetty nimitys, mutta sairaus tunnetaan myös keksijänsä mukaan Charcotin tautina. Yhdysvalloissa ALS tunnetaan myös Gehrigin tautina sairauteen menehtyneen baseball-pelaajan Lou Gehrigin mukaan (Rowland ym. 2001). Tässä työssä käytetään sairaudesta kirjainlyhennelmää ALS.

ALS on verraten harvinainen sairaus: vuosittainen ilmaantuvuus on noin 1–3/100 000 henkilöä ja esiintyvyys 3–8/100 000 henkilöä (Brooks 1996; Worms 2001). Keskimääräinen sairastumisikä on 55–65 vuotta. Vajaalla viidellä prosentilla sairaus alkaa alle 30 vuoden iässä (Gouveia ym. 2007). ALS-sairaudesta tunnetaan kaksi muotoa, perinnöllinen (familiaalinen ALS, FALS) ja satunnainen (sporadinen ALS, SALS). Jopa 95 % tapauksista on satunnaisia ja loput perinnöllisiä sairauden muotoja (Wijesekera ym. 2009; Kiernan ym. 2011). Perinnöllisiä tautitapauksia tavataan useammin miehillä ja heidän sairastumisikänsä on noin 40 ikävuoden tienoilla eli noin 10 vuotta varhaisemmin kuin SALS:ssa (Haverkamp ym. 1995). Keskimääräinen elinikä diagnoosin jälkeen on 3–5 vuotta (del Aguila ym. 2003; Chio ym. 2009).

Noin 20 %:lla FALS- ja noin 2 %:lla SALS-muotoa sairastavista potilaista on osoitettavissa nk. kupari-sinkki superoksidimutaatio (SOD1) kromosomissa 21 (Rosen ym. 1993). SOD1 geenimutaation lisäksi geenimutaatioita on tunnistettu lukuisia, joista ehkä viimeisimpänä nk. C9ORF72-mutaatio kromosomista 9 (Orr 2011). Geenimutaatioiden myötä taudin etiologiaa on opittu yhä paremmin ymmärtämään, mutta sairauden perimmäinen syy on yhä arvoitus (Kiernan ym. 2011; Morren ym. 2012). Glutamaattiantagonisti rilutsoli on tällä hetkellä ainoa käytössä oleva lääke, jolla on kontrolloiduissa tutkimuksissa osoitettu olevan selkäytimen liikehermosoluja suojaavaa vaikutusta (Bensimon ym. 1994; Miller ym. 1996). Keskimääräinen sairautta hidastava vaikutus on ollut noin kolme kuukautta, kun lääkettä on käytetty vähintään 18 kuukauden ajan (Miller ym. 2012). Tämänhetkisten suositusten mukaan rilutsolia tulisi tarjota ALS-potilaille, joiden diagnoosi kuuluu ryhmään todennäköinen tai varma ALS (Andersen ym. 2012; Miller ym. 2012).

Keskimäärin noin 75 %:lla sairastuneista oireisto alkaa selkäytimen alueelta alemman liikehermon alueelta (Kiernan ym. 2011). Tästä sairauden muodosta on käytetty myös nimitystä klassinen Charcot ALS-taudin ensimmäisenä kuvanneen Jean-Martin

Charcot'n mukaan. Tälle tautimuodolle on tyypillistä paikallinen lihaskato ja siitä johdettu lihasheikkous, joka alkaa useimmiten raajoista edeten myöhemmin symmetrisesti käsittämään kaikkia tahdonalaisia lihaksia. Lihaskadon seurauksena potilailla voi esiintyä myös lihasten tahatonta nykimistä (faskikulaatio) sekä lihassyiden spontaania supistustaipumusta eli yleiskielellä nk. kramppeja (Tandan ym. 1985; Wijesekera ym. 2009; Kiernan ym. 2011).

Noin 25 %:lla potilaista sairaus alkaa kasvojen ja nielun lihaksiston alueelta. Tällöin kyse on ylemmän liikehermon alueelta alkavasta liikehermon vauriosta (Tandan ym. 1985; Wijesekera ym. 2009). Ylemmän liikehermon vauriolle on tyypillistä vilkastuneet jänneheijasteet, positiivinen Babinskin heijaste, klonus sekä liikesuoritusten muuttuminen kömpelöiksi (Tandan ym. 1985; Wijesekera ym. 2009; Kiernan ym. 2011). Puheen tuoton vaikeus on niin ikään usein ensimmäisiä oireita ylemmän liikehermon vauriossa (DePaul ym. 1987). Sairauden edetessä alkaa esiintyä myös nielemisvaikeutta, joka on seurausta aivohermojen V, VII, IX, X, ja XII vauriosta (DePaul ym. 1987). Sairauden loppuvaiheessa ylemmän motoneuronivaurion aiheuttamia oireita voi ilmetä myös potilailla, joilla sairaus alkoi raajapainotteisena (Traynor ym. 2000).

ALS:n aiheuttamasta lihasheikkoudesta johtuen sairauden oirekuva on moninainen (Wijesekera ym. 2009; Kiernan ym. 2011). Keskeisimpiä oireita ovat hengityslihasten heikkoudesta johtuva hengitysvajaus (Braun 1987) sekä nielemisvaikeudesta johtuva aliravitsemus (Desport ym. 1999). Parantavan hoitomenetelmän yhä puuttuessa potilashoidon keskeisimpiä kulmakiviä ovat hengitysvajauksen ja aliravitsemuksen oireenmukainen hoito. Tällaista hoitoa kutsutaan palliatiiviseksi. Kansainväliset ohjeistukset suosittavatkin moniammatillista työryhmää hoidon suunnittelemiseksi ja järjestämiseksi (Miller ym. 2009; Andersen ym. 2012).

2.2. HENGITYS JA SEN ERITYISPIIRTEET ALS-SAIRAUDESSA

2.2.1. Hengitystoiminta ja sen arviointi

Hengitystoiminta voidaan jakaa karkeasti kahteen osaan: kaasujen (O₂ ja CO₂) vaihtoon tarvittavaan keuhkokudokseen sekä keuhkokudoksen tuuletuksesta huolehtivaan vuoroin laajentavaan ja supistavaan lihastoimintaan, hengityspumppuun (Hillman ym. 1987; Lumb ym. 2010). Terveen aikuisen keuhkokudos koostuu keskimäärin noin 500 miljoonasta keuhkorakkulasta (alveolista), joita jokaista ympäröi oma verisuonten muodostama hiussuoniverkosto (Crapo ym. 1982; Ochs ym. 2004). Alveolien seinämät muodostuvat kahdenlaisesta epiteelisolukosta: tyyppin I epiteelisolusta, jotka ovat rakenteeltaan levymäisiä, ja tyyppin II epiteelisolusta, jotka ovat tyyppin I epiteelisolujen kantasoluja (Fehrenbach 2001). Tyyppin I solut vastaavat kaasujen vaihdosta keuhkoverenkierron ja alveoli-ilman välillä (Crapo ym. 1982). Tyyppin II solut puolestaan erittävät surfaktantia, joka on tärkeä alveolien pintajännitystä alentava aine (Fehrenbach 2001). Sekä hapen että hiilidioksidin kulku alveoli-ilman, verenkierron ja lopulta solujen välillä tapahtuu

diffundoitumalla pitoisuuseron mukaan suuremmasta pitoisuudesta pienempään (Svanberg 1957; Staub 1963; Lumb ym. 2010). Valtimoveren O_2 -pitoisuuteen vaikuttaa alveolituuletus, sydämen minuuttivirtaus, alveolien happipitoisuus, hemoglobiinin määrä sekä verenkierron jakaantuminen keuhkokudoksessa, kun taas sekoittuneen laskimoveren O_2 -pitoisuuteen vaikuttaa ennen kaikkea solujen hapenkulutus (Kelman ym. 1967; Hsia 1998; Roussos ym. 2003). Valtimoveren CO_2 -pitoisuuteen vaikuttaa puolestaan alveolituuletus ja sekoittuneen laskimoveren CO_2 -pitoisuuteen vaikuttaa hiilidioksidin kokonaistuotto. Sydämen minuuttivirtauksella ei ole vaikutusta veren CO_2 -pitoisuuteen (Geers ym. 2000).

Alveolituulettusta ohjaa ydinjatkoksessa sijaitseva hengityskeskus, jonka toimintaan vaikuttavat useat eri tekijät (Bianchi ym. 1995). Toiminta on toisaalta itsenäistä (Del Negro ym. 2008), mutta siihen vaikuttavat myös niin humoraaliset tekijät kuin fysikaalisesti välittyvät refleksit (Bianchi ym. 1995; Widdicombe ym. 2001). Lisäksi, toisin kuin sydämen rytmiä, hengitystä on mahdollista tahdonalaisesti kontrolloida (Horn ym. 1998). Tahdonalainen ohjaaminen on erityisen tärkeää puhuttaessa, syötäessä ja muissa vastaavissa toiminnoissa (Winkworth ym. 1995; Matsuo ym. 2008). Tahdonalaisesta ohjauksesta vastaa isoaivojen molemmin puolinen motorinen kuorikerros yhdessä lukuisten aivojen tyviosien rakenteiden kanssa (Koritnik ym. 2009). Humoraalinen säätely perustuu ennen kaikkea veren CO_2 -pitoisuuksien vaihteluun. Keskushermostossa ja ääreisverenkierrossa sijaitsee kemoreseptoreita, jotka aistivat CO_2 :n ja ennen kaikkea vetyionien (H^+) pitoisuuksien muutoksia (Gourine 2005). PAV:n kiihtyessä veren CO_2 -pitoisuus nousee, jolloin elimistön karboanhydraasientsyymi muuttaa syntyvää CO_2 :a bikarbonaatiksi ja H^+ -ioniksi (Geers ym. 2000). Lisääntynyt H^+ -ionien määrä aiheuttaa hengitystilavuuden kasvun ja hengitystiheyden nousun. Vaste on nopea, ja tapahtuu muutamassa minuutissa (Tansley ym. 1998). Vastaavasti H^+ -ionien määrän lasku vähentää hengitystä. Levossa CO_2 -tuoton pysyessä muuttumattomana hengityskeskus pyrkii mahdollisimman energiataloudelliseen hengitystyöhön. Tällöin hengitys on itsenäistä ja rytmistä, ja sen taajuus on keskimäärin 12–16 kertaa minuutissa (Del Negro ym. 2008; Lumb ym. 2010).

Kaasujen vaihto ulkoilman ja alveoli-ilman välillä tapahtuu lihasten aikaansaaman keuhkotuuletuksen avulla (Hillman ym. 1987). Sisäänhengityksen aikana rintaontelon tilavuus kasvaa, jolloin ilma virtaa ylähengitysteiden kautta sisään alahengitysteihin ja täyttää alveolit (Hillman ym. 1987). Sisäänhengitys kuluttaa energiaa (Campbell ym. 1957). Sisäänhengityksen aikana energiaa kuluu toisaalta keuhkojen elastisen (keuhkojen kimmoisuutta ylläpitävän) voiman voittamiseen ja toisaalta ilmapirran vastuksen voittamiseen. Levossa hengitysilhasten energiankulutus on noin 2 % koko elimistön kuluttamasta energiasta (Campbell ym. 1957). Mitä useampia alveoleita (ts. keuhkoalueita) on laajennettava ja toisaalta mitä suurempi ilmatievastus on, sitä suuremmaksi hapen ja energian kulutus kasvaa (McGregor ym. 1961; Lumb ym. 2010).

Pallealihas yhdessä kylkivälilihasten kanssa vastaa sisäänhengityksestä (Gauthier ym. 1994; De Troyer ym. 2005). Pallea on tärkein sisäänhengitysilhas ja se on luurankoli-

hakseksi hyvin aktiivinen: vuorokaudessa pallea on supistustilassa n. 45 % ajasta (Sieck 1994). Pallea sijaitsee holvimaisena lihaksena rintaontelon ja vatsaontelon välissä. Aikuisen ihmisen pallean kokonaispinta-ala levossa on noin 900 cm². Supistuessaan lihasyiden pituus lyhenee jopa 40 % lepopituutta lyhyemmäksi (Gauthier ym. 1994). Pallean supistuessa sen holvimainen rakenne muuttuu muodoltaan tasaiseksi ja se saa aikaan rintaontelon tilavuuden kasvun (Hillman ym. 1987).

Uloshengitys on levossa olevilla terveillä ihmisillä pääsääntöisesti passiivista eikä kuluta energiaa toisin kuin sisäänhengitys (Campbell ym. 1957; Lumb ym. 2010). Uloshengityksen aikana keuhkojen ja rintaontelon elastinen voima vetää keuhkoja kasaan, palleanholvi palautuu, rintaontelon tilavuus pienenee ja alveoli-ilma puristuu keuhkoputkien kautta ulkoilmaan. Aktiivista uloshengitystä, jolloin keuhkot on saatava nopeammin tyhjennettyä, tarvitaan yskimiseen, puhumiseen tai fyysisen suorituksen aikana hengitystiheyden kasvaessa tehostettuun hengitykseen (Lumb ym. 2010). Aktiivisia uloshengityslihaksia ovat mm. sisemmät kylkivälilihakset, rintalihakset sekä vatsalihakset (Hillman ym. 1987).

Hengityksen toimintaa (tilavuuksia ja virtausnopeuksia) voidaan arvioida spirometrian avulla (Crapo 1994). Tällöin tutkittavan suuhun asetetaan sylinterimäinen mittalaite eli spirometri, jonka kautta tutkittava vetää ensin keuhkot täyteen ilmaa ja puhaltaa sitten keuhkot maksimaalisella nopeudella tyhjäksi. Spirometri mittaa virtauksen nopeuden ilmavirtauksesta. Puhalluksen kestosta saadaan laskettua keuhkojen toiminnallinen tilavuus (vital capacity (VC)) ja uloshengityksen sekuntikapasiteetti (forced expiratory flow in one second (FEV₁)). Samalla mittalaitteella voidaan arvioida myös uloshengityksen ja yskäisy huippuilmavirtausnopeutta (peak expiratory flow (PEF) ja peak cough flow (PCF)). Edellä kuvatut mittaukset kuvastavat tutkittavan keuhkojen kokonaistilavuutta, kykyä yskäistä sekä sitä kuinka suuren tilavuuden tutkittava saa puhallettua ulos yhden sekunnin aikana. Kullekin mittaustapahtumalle on laadittu sukupuolen ja iän huomioivat normaaliarvot (Viljanen ym. 1982).

Sisäänhengityslihasten voimaa (maximal inspiratory pressure (MIP)) ja uloshengityslihasten voimaa (maximal expiratory pressure (MEP)) voidaan puolestaan arvioida suuhun asetettavan painemittarin avulla (Black ym. 1969; Polkey ym. 1995). Sisäänhengityspainetta voidaan arvioida myös nenään asetettavalla painemittarilla (sniff nasal pressure (SNP)) (Miller ym. 1985). Tämän mittaustavan etuna on, ettei sen luotettavuutta häiritse esimerkiksi potilaan huono kyky tiivistää huulillaan suukappaletta. Mittausta on kehitetty erityisesti potilaille, joiden kasvojen lihasvoimat ovat heikentyneet (Fitting ym. 1999).

Jotta spirometria- ja hengityslihasoimamittausten tulokset olisivat luotettavat, on kullekin mittaustapahtumalle määritetty yksityiskohtaiset kriteerit, joita mittaustapahtumassa tulisi noudattaa (Crapo 1994; Miller ym. 2005). Erityisesti mittaustapahtuma edellyttää sekä tutkijalta että tutkittavalta hyvää yhteistyökykyä. On tärkeää, että tutkija osaa selittää tutkittavalle tutkimuksen tarkoituksen ja toisaalta, että tutkittava myös ymmärtää sen.

Tutkittavan tulee myös harjoitella mittaustapahtumaa ennen virallista mittausta. Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että tutkimus tulisi suorittaa ensisijaisesti koulutetun terveydenhuollon ammattilaisen toimesta (Schermer ym. 2009).

2.2.2. Hengitystoiminta ja sen arviointi ALS-potilailla

ALS-sairaudessa hengitystoiminta vaikeutuu hengityslihaksiston heikkouden myötä (Braun 1987; Rowland ym. 2001). Sairauden alkuvaiheessa hengitysvaikeus on usein tyypillistä selin maataessa, jolloin vatsan paine hankaloittaa heikentyneen pallean toimintaa sisäänhengityksen aikana (Culebras 2010). Hengitysvajauksen seurauksena keuhkotuuletus heikkenee, mistä on seurauksena CO₂-pitoisuuden nousu ja O₂-pitoisuuden lasku (Roussos ym. 2003). Koska ALS-potilas ei kykene lisäämään keuhkotuuletusta kaasujen vaihdon korjaamiseksi, on hengityskeskuksen asteittain sopeuduttava muuttuneisiin verikaasupitoisuuksiin. Alussa vain vähän muuttuneet verikaasupitoisuudet aiheuttavat usein epämääräisiä oireita ja ne voivat ilmetä muun muassa unen laadun heikkenemisenä, yöllisenä heräilyinä, aamupäänsärkynä sekä päiväväsyyksenä. Siten niiden yhdistäminen hengitysvajauksesta johtuviksi voi etenkin alkuun olla vaikeaa (Culebras ym. 2008).

Varsinainen hengenahdistus tulee ilmeiseksi vasta sairauden loppuvaiheessa, jolloin valtaosa hengitystoiminnasta on vaurioitunut (Schiffman ym. 1993). Schiffman ja Belsh havaitsivat, että heidän tutkimistaan 36 ALS-potilaasta vain seitsemän kertoi kokevansa hengenahdistusta, vaikka 31:llä voitiin todeta spirometriamenetelmin selvä hengitysvajaus (Schiffman ym. 1993). Vasta kun sairaus oli edennyt niin pitkälle, että potilaat viettivät yli 50 % vuorokaudesta istuen tai vuoteessa maaten, potilaat kertoivat kokevansa selvää hengenahdistusta. Tutkijat osoittivatkin, että ALS-potilailla voi olla ilmeinen hengitysvajaus ilman merkittävää hengenahdistusta. Tutkijat pohtivat, että mahdollinen selitys tähän voi olla ensinnäkin se, että keuhkoilla on laaja toiminnallinen kapasiteetti, jolloin potilas ei havaitse lievää toiminnallisen reservin vähenemistä etenkin sairauden alkuvaiheessa. Toisaalta potilaat myös vähentävät liikunnallista aktiivisuutta sairauden myötä, jolloin liikunnan tuomaa perusaineenvaihdunnan kiihtymistä ja täten hengityksen kiihtymistä ei tapahdu (Schiffman ym. 1993).

Noin 1–3 %:lla potilaista sairaus alkaa hengityslihasten alueelta (Gautier ym. 2010). Tätä sairauden muotoa on joskus kuvattu myös dyspnea-faskikulaatio -oireyhtymäksi, sillä potilailla on ennen menehtymistään ilmennyt ainoastaan ALS:lle tyypillistä faskikulaatiota sekä hengenahdistusta, mutta ei lainkaan muiden lihasalueiden heikkoutta. Gautier ryhmineen seurasi viiden vuoden aikana yhteensä 573 ALS-potilasta (Gautier ym. 2010). Heistä 17:llä havaittiin sairauden alkaneen hengityslihasten alueelta. Kaikille 17 potilaalle oli tyypillistä, että he säilyttivät liikkumiskykynsä lähes sairauden loppuun saakka. Poikkeavaa oli, että kaikki 17 potilasta olivat miehiä. Toiseksi puolella näistä potilaista ilmeni vaikeuksia pään kannattelussa. Koska päätä kannattelevat lihakset toimivat tarvittaessa myös apuhengityslihaksina, tutkijat päättelivät, että päätä kannattelevien lihasten hermotuksen sekä palleahermon hermovauriolla saattaa olla yh-

teys toisiinsa. Koska hengitysvajauksen oireet voivat olla piileviä, tulisi niitä osata aktiivisesti epäillä sellaisilla potilailla, joiden kliininen kuva viittaa ALS-sairauteen vaikka diagnoosi ei olisikaan selvä (Gautier ym. 2010; Andersen ym. 2012). ALS-potilaiden yleisin kuolinsyy on hengityslihaksesta surkastumisesta johtuva hengitysvajaus ja sen aiheuttama keuhkokuume (Braun 1987).

ALS:n monimuotoisen taudinkuvan vuoksi hengitysvajauksen kehittymisen ennustaminen on vaikeaa (Kiernan ym. 2011). Keuhkojen toimintaa sekä hengityksen lihasvoimaa mittaavat toimintakokeet ovat edelleen hengitysvajauksen arvioinnin kulmakiviä erityisesti juuri niiden hyvän herkkyuden, kustannustehokkuuden sekä yksinkertaisuuden vuoksi (Stambler ym. 1998; Baumann ym. 2010). Kansainvälisten suositusten mukaan ALS-potilaan hengityksen riittävyttä tulisi arvioida sekä potilaan hengitysvajaukseen liittyvää oirekuvaa kartoittamalla että keuhkojen toimintaa mittaavilla tutkimuksilla (Radunovic ym. 2007; Miller ym. 2009; Andersen ym. 2012). Taulukossa 1 on esitetty EFNS:n (Andersen ym. 2012) laatimat suositukset hengitystoiminnan arvioimiseksi ALS-potilaalla.

Taulukko 1. Euroopan neurologiyhdistyksen (European Federation of Neurological Societies EFNS) laatimat suositukset hengitystoiminnan arvioimiseksi sekä kajoamattoman hengityslaitteiden aloittamiseksi ALS-potilailla (Andersen ym. 2012).

Hengitysvajauksen oire (vähintään yksi alla olevista)
Hengenahdistus
Lisääntynyt hengitystiheys
Asentoon liittyvä hengenahdistus
Unihäiriöt
Aamupäänsärky
Apuhengityslihasten käyttö levossa
Päiväväsytys
Poikkeava hengitystoiminta (vähintään yksi alla olevista)
FVC < 80 % viitearvosta
SNP < 40 cmH ₂ O
MIP < 60 cmH ₂ O
Yöaikainen happisaturaation lasku
Aamun valtimoverinäytteessä pCO ₂ > 6.0 kPa

Toimintakokeiden ongelma on kuitenkin niiden huono herkkyys vaikeaa bulbaaripainotteista taudinkuvaa sairastavilla ALS-potilailla. Bulbaaripainotteista taudin kuva sairastavilla ALS-potilailla hengityskyky saattaa olla normaalia, mutta potilaat eivät kykene suorittamaan mittauksia luotettavasti kasvojen ja nielun lihasten alentuneen toimintakyvyn vuoksi (Pinto ym. 2009; Singh ym. 2011). Tämän ongelman ratkaisemiseksi on ehdotettu mm. pallealihaksen ja hermotuksen elektrofysiologisia mittauksia (Sathyaprabha ym. 2010), jolla voitaisiin havaita suoraan onko pallealihaksen toiminta heikentynyt. Ongelma keuhkojen toimintakokeiden sekä elektrofysiologisten mittausten tekemisessä on niiden työläisyys; luotettavan mittauservion tekemiseksi tulisi mittaus tehdä koke-

neen ammattihenkilön toimesta ja mieluiten riittävän usein, jotta ero hengitystoiminnan muutoksissa voitaisiin havaita (Crapo ym. 1995; Miller ym. 2005; Schermer ym. 2009; Sathyaprabha ym. 2010). Niin ikään hengitysvajauksen oirekuvaa kartoittavat kyselytutkimukset ovat osoittautuneet huonoksi tavaksi arvioida hengitysvajauden vaikeutta, sillä potilaat kokevat harvoin hengenahdistusta, vaikka keuhkojen toimintakokeilla mitattuna hengitysvajaus osoittautuisikin ilmeiseksi (Schiffman ym. 1993; Sathyaprabha ym. 2010; Singh ym. 2011).

2.2.3. Hengityksen keinotekoinen avustaminen

Mekaaninen hengityslaitehoito voidaan toteuttaa joko kajoavasti (viemällä putki hengitysteihin) tai kajoamatta (kasvoille asetettavan naamarin kautta (non-invasive ventilation (NIV)) (Tobin 1994; Truwit ym. 2011). Mekaanisen hengityslaitehoidon tavoite on korjata elimistössä vallitseva kaasujenvaihtohäiriö silloin, kun elimistön oma hengitystyö on riittämätöntä (Tobin 1994). Pääasiallinen tarkoitus on huuhdella hiilidioksidin kyllästämää alveoli-ilmaa pois ja tuoda happirikasta ilmaa tilalle ja siten mahdollistaa potilaan selviytyminen akuutin hengitysvajauksen yli (Hickling ym. 1990; Amato ym. 1998).

Mekaaninen hengityslaitehoito voidaan toteuttaa kahdella eri tavalla: kontrolloidussa (controlled) hengityksessä laite antaa pakotettuja hengityksiä, kun taas hengitystä tukevassa (assisted) muodossa laite mukailee potilaan omaa hengitystä antaen kullekin sisäänhengitykselle painetukea (Tobin 1994). Kajoavassa hoitomuodossa on mahdollista käyttää molempia edellä mainittuja hengitysmuotoja, kun taas kajoamattomassa hoidossa kyseeseen tulee lähinnä hengitystä tukeva hoitomuoto (Tobin 1994; Truwit ym. 2011). Ilmavirtauksen nopeutta muuttamalla voidaan vaikuttaa hengitettävän ilman määrään, kaasujen jakautumiseen keuhkoissa sekä ilmatiepaineeseen (Bonmarchand ym. 1996; Verbrugge ym. 2007). Käyttämällä uloshengityksen loppuvaiheessa positiivista ilmatiepainetta (positive end expiratory pressure, PEEP) vallitsee keuhkoissa koko hengitysyklin ajan positiivinen ilmatiepaine, jonka ansiosta voidaan ehkäistä keuhkojen kasaan painuminen (Neumann ym. 1999; Verbrugge ym. 2007). PEEP:n käyttö korostuu erityisesti kajoavaa ilmatietä käytettäessä, jolloin äänihuulten ylläpitämä fysiologinen PEEP jää pois (Kenn ym. 2011). Ilmatiepaineen kontrollointi on tärkeää, jotta hengitys ja kaasujen vaihto olisi tehokasta, mutta vältettäisiin keuhkojen ylivenyntyminen ja keuhkovaurio (Verbrugge ym. 2007). Käytännössä keuhkojen ylivenyttymisen ehkäisemiseksi ilmatiepaine ei saisi nousta yli 35 cmH₂O (Marini ym. 1992; Verbrugge ym. 2007).

Viime vuosina on saatu lisää viitteitä siitä, että erityisesti kajoavassa hengityslaitehoidossa tulisi suosia ensisijaisesti potilaan omaa hengitystä tukevaa eikä kontrolloitua hengitysmuotoa (Levine ym. 2008; Sieck ym. 2008). Levine ym. osoittivat, että jo 18 tunnin korvaavan hengityslaitehoidon jälkeen pallealihaksen histopatologisissa näytteissä oli havaittavissa lihasatrofiaa (Levine ym. 2008). Päiviä jatkuneen hengityslaitehoidon jälkeen pallean toiminnan oli havaittu heikentyvän merkittävästi (Levine ym. 2008; Sieck ym. 2008). Näin ollen hengityslaitehoidon tulisikin olla mahdollisimman lyhytkestoista, jotta potilaan oma hengitystoiminta ja mahdollisuudet vieroittua laitehoidosta eivät heik-

kenisi. Kajoamattoman hengityslaittehoitotekniikan kehittymisen myötä hoitomuodon käyttö onkin yleistynyt niin akuutin kuin kroonisen hengitysvajauksen hoidossa (Simonds 2003; Antonelli ym. 2007; Kolodziej ym. 2007; O'Neill ym. 2012). Eräissä sairauksissa kuten akuutissa sydämen vajaatoiminnassa sekä akuutissa keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheessa kajoamattoman hengityslaittehoiton on havaittu jopa ehkäisevän kajoavan hengityslaittehoiton tarvetta (Brochard ym. 1995; Masip ym. 2005). Kajoavaan hengityslaittehoitoon verrattuna kajoamaton hengityslaittehoito on yksinkertaisempi toteuttaa, eikä sen käyttöön liity vakavia komplikaatioita (Miller ym. 2005; Truwit ym. 2011). Kajoavan hengityslaittehoiton käyttöä puoltavat edelleen vaikea kaasujenvaihtohäiriö, laaja-alaiset kirurgiset toimenpiteet sekä tajuttomuus (Hinson ym. 1992).

2.2.4. Kotikäyttöön soveltuva kajoamaton ja kajoava hengityslaittehoito

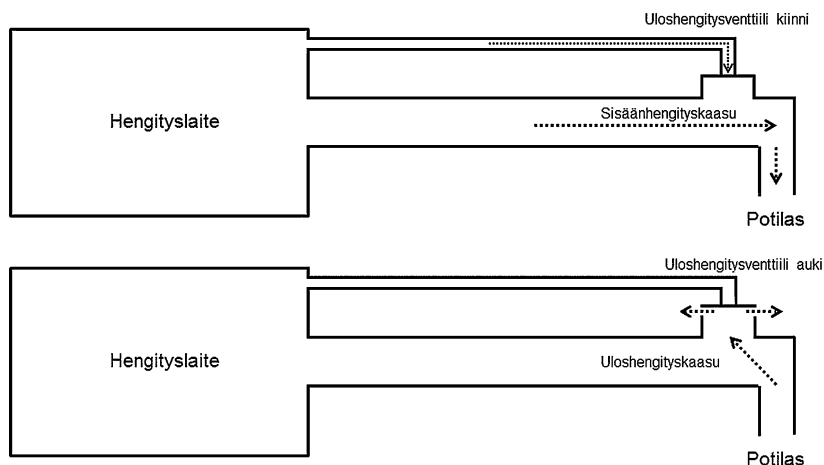
Kotikäyttöön soveltuva hengityslaittehoito on kuluneen 20 vuoden aikana lisääntynyt lähes eksponentiaalisesti (Simonds 2003; Hess 2012). Sairaala- ja kotikäyttöön soveltuvan hengityslaitteen perustoimintaperiaate on sama (Tobin 1994; Lofaso ym. 1996; Brown ym. 2012). Kuten sairaalahoidossa käytettäviä hengityslaitteita, myös kotikäyttöön soveltuvia laitteita voidaan käyttää joko hengitysteihin kajoavasti tai kajoamattakin (Lofaso ym. 1996; Ozsancak ym. 2008). Merkittävin ero sairaalakäyttöön ja kotikäyttöön soveltuvien laitteiden välillä liittyy siihen, onko kyse elämää ylläpitävästä vai hengitystä tukevasta laitteesta (Brown ym. 2012). Jälkimmäistä laitetta käytetään tavallisesti kajoamatta naamarin kautta, kun taas ensiksi mainittu soveltuu niin kajoamattomaan kuin kajoavaankin käyttöön (Schönhofer ym. 2002). Kun kyse on hengitystä tukevasta laitteesta, oleellinen piirre on erityisesti laitteen käyttömukavuus, kun taas elämää ylläpitävässä laitteessa tärkeintä on potilasturvallisuus (Brown ym. 2012). Elämää ylläpitävissä hengityslaitteissa potilasturvallisuudesta huolehtiminen edellyttää laitteilta mahdollisuutta hengityksen tarkempaan valvontaan, erityisesti mahdollisuutta kontrolloida uloshengitysilman hiilidioksidipitoisuutta, hälytysominaisuuksia sekä usein myös lisääkkua (Brown ym. 2012). Karsimalla edellä mainittuja ominaisuuksia on kotihoitoon soveltuvista hengityslaitteista saatu keveämpiä, käytännöllisempiä sekä hinnaltaan edullisempia kuin sairaalakäyttöön soveltuvista hengityslaitteista (Brown ym. 2012).

Eräs merkittävä tekijä, jolla kotihoitoon soveltuvia hengityslaitteita on saatu kevennettyä, on ollut tinkiä laitteiden kyvystä sekoittaa sisäänhengitysilmaan happikaasua (Hess 2012). Toisin kun sairaalahoidossa olevilla potilailla, joilla on useimmiten ongelmia sekä happeutuksessa, että hiilidioksidin poistossa, kotihoidossa olevien potilaiden ongelmana on yleensä vain hiilidioksidin kertyminen (Lloyd-Owen ym. 2005; Garpestad ym. 2007; Ozsancak ym. 2008; Hess 2012). Käytännössä kotihoitoon soveltuviin hengityslaitteisiin lisähappi on liitettävissä sisäänhengityslaitteeseen erillisen sovittimen kautta. Parhaimmillaan kotihoitoon soveltuvilla hengityslaitteilla voidaan saavuttaa noin 30 - 50 % sisäänhengitysilman happipitoisuus (Thys ym. 2002).

Kolmas merkittävä ero sairaala-, ja kotihoitoon soveltuvien hengityslaitteiden välillä liittyy laitteen ja potilaan väliseen letkustoon. Toisin kuin sairaalahoitoon tarkoitettulle

hengityslaitteelle, kotihoitoon soveltuvalle hengityslaitteelle on tavallista, että hengityskaasut ohjataan potilaaseen nk. yksöisletkuston kautta (Schönhofer ym. 2002). Yksöisletkustoa käytettäessä sisäänhengityskaasut kulkevat laitteesta letkun kautta potilaaseen, mutta ulos tulevat hengityskaasut vapautuvat huoneilmaan letkun loppupäähän sijoitetun uloshengitysventtiilin kautta (Lofaso ym. 1998). Letkuston keveys helpottaa laitteen käyttöä. Samalla on huomioitava, että kaksoisletkuston puuttuessa menetetään mahdollisuus mitata toteutuvia hengitystilavuuksia, mikä vaikuttaa potilasturvallisuuteen erityisesti kajoavaa hengityslaitetta käytettäessä (Brown ym. 2012).

Yksöisletkustoa käytettäessä uloshengitysventtiilin käyttö on oleellista, jotta voidaan ehkäistä potilaan altistuminen CO₂-kaasun takaisinhengittämiselle (Ferguson ym. 1995; Lofaso ym. 1995). Tällöin on lisäksi tärkeää, että uloshengitysventtiili ei aiheuta ylimääräistä ilmatievastusta uloshengitysvaiheessa niin, että potilas altistuisi niin kutsutun sisäisen uloshengitysvaiheen loppupaineen (intrinsic PEEP) kohoamiselle (Lofaso ym. 1998). Erillisen vuotoventtiilin käyttö edellyttää hengityslaitteelta ominaisuutta sietää suurtakin ilmapuotoa. Ilmapuodon korvauksessa kotihoitoon soveltuvat laitteet ovat usein tehokkaampia kuin sairaalakäyttöön soveltuvat hengityslaitteet (Truwit ym. 2011). Kuvassa 1 on esiteltyä yksöisletkuston ja vuotoventtiilin toimintaperiaate.



Kuva 1. Kotikäyttöön soveltuvasa hengityslaitteidossa potilaaseen menevät hengityskaasut ohjataan sisäänhengitysletkun kautta uloshengitysventtiilin ollessa suljettuna (ylempi kuva). Uloshengityksen aikana ulos tulevat hengityskaasut vapautuvat suoraan huoneilmaan hengityskaamarin tai henkitorviavanteen läheisyyteen sijoitetun uloshengitysventtiilin kautta (alempi kuva). Kuva muokattu Schönhoferin (Schönhofer ym. 2002) artikkelin pohjalta.

2.2.4.1. ALS ja kajoamaton hengityslaittehoito

Kajoamattoman hengityslaitteidon käyttö on kolmen viime vuosikymmenen aikana lisääntynyt huomattavasti ALS:iin liittyvän hengitysvajauksen palliatiivisissa hoidossa

(Chio ym. 2012; O'Neill ym. 2012). Bourke työryhmineen havaitsi prospektiivisessa työssään kajoamattoman hengityslaitteiden ylläpitävän elämänlaatua sekä parantavan elinajan ennustetta erityisesti niillä laitehoitoa käyttävillä ALS-potilailla, joilla ei esiintynyt tai esiintyi vain lieviä bulbaarioireita (Bourke ym. 2006). Sen sijaan voimakkaita bulbaarioireita kokeneet potilaat, jotka kykenivät käyttämään kajoamatonta hengityslaitetta, kokivat ainoastaan unen laadun paranemista, mutta eivät kokonaisvaltaista elämänlaadun paranemista (Bourke ym. 2006).

Vastikään julkaistun Cochrane-katsauksen mukaan Bourken tekemä tutkimustyö näyttää jääneen ainoaksi luonteeltaan prospektiiviseksi tutkimukseksi koskien ALS:n ja kajoamattoman hengityslaitteiden yhteisvaikutusta arvioivaksi työksi (Bourke ym. 2006; Radunovic ym. 2013). Aiheeseen liittyviä retrospektiivisiä tutkimuksia on sen sijaan tehty runsaammin (Aboussouan ym. 1997; Kleopa ym. 1999; Aboussouan ym. 2001; Lechtzin ym. 2007; Gordon ym. 2012; Radunovic ym. 2013). Tulokset ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia. Kleopa työryhmineen havaitsi kajoamattoman hengityslaitteen käytön hidastavan hengitysvajauksen etenemistä sekä pidentävän elinaikaa (Kleopa ym. 1999). Muutama vuotta myöhemmin Aboussouan työryhmineen havaitsi kuitenkin, ettei kajoamaton hengityslaittehoito sittenkään hidasta hengitysvajauksen kehittymistä. Sen sijaan kajoamaton hengityslaittehoito hidasti yleisen voimattomuuden tunteen sekä elämän hallinnan heikkenemisen etenemistä (Aboussouan ym. 2001). Lechtzin työtovereineen puolestaan havaitsi, että kajoamattoman hengityslaitteiden ennusteeseen vaikuttava hyöty saattaisi olla yhteydessä hoidon aloitusajankohdan kanssa. Retrospektiivisessä työssään tutkijat kävivät läpi 92 ALS-potilasta, joille oli aloitettu kajoamaton hengityslaittehoito (Lechtzin ym. 2007). He havaitsivat, että ne potilaat joille laitehoito oli aloitettu ennen merkittävää hengitysvajauksen kehittymistä (FVC \geq 65 % viitearvosta) ennuste oli merkittävästi parempi kuin potilaiden, joille hoito oli aloitettu vasta silloin kun FVC oli alle 65 % viitearvosta. Tutkijat pohtivat, että aikaisempi kajoamattoman laitehoidon aloitus mahdollistaisi hengityslihakille enemmän lepoaikaa ja siten lihakset jaksaisivat selviytyä paremmin päiväaikaan ja näin mahdollisesti hengitysvajauksen kehittyminen hidastuisi (Lechtzin ym. 2007). Aivan vastikään julkaistussa ranskalaisessa seurantatutkimuksessa seurattiin 2037 ALS-potilaan elinajanennustetta vuosina 2002–2009 (Gordon ym. 2012). Tutkimusajanjakson aikana kajoamatonta hengityslaittehoitoa käyttävien potilaiden osuus lisääntyi 16 %:sta 51 %:iin. Ajanjakson lopussa suhteellinen riski menehtyä puolittui ajanjakson alkuvaiheeseen verrattuna, jolloin hengityslaitteiden käyttö oli myös vähäisempää. Tutkimuksen tulosten tulkintaa vaikeuttaa myös muiden hoitojen kehittyminen seuranta-ajanjakson aikana (Gordon ym. 2012).

Georgouloupoulou työryhmineen päätyi puolestaan aivan päinvastaiseen tulokseen äskettäin julkaistussa tutkimusraportissaan, jossa seurattiin 193 ALS-potilaan elinajanennustetta ottamalla huomioon rilutsolin, kajoamattoman hengityslaitteiden ja ravitsemushoidon yhteisvaikutus. Työssään tutkijat havaitsivat rilutsolia käyttävillä potilailla kajoamattoman hengityslaitteiden tarpeen sekä ravitsemushoidon tarpeen viivästyvän

merkittävästi (keskimäärin 1.5 v), verrattuna rilutsolista kieltäytyneisiin (keskimäärin 1 v) potilaisiin (Georgouloupoulou ym. 2013). Tutkijat päättelivätkin, että aiempiin tuloksiin nojautuen rilutsolia tulisi ensisijaisesti suositella kaikille ALS-potilaille (Georgouloupoulou ym. 2013).

Edellä mainittujen tutkimustöiden heikkous on kuitenkin ollut niiden retrospektiivinen luonne (Aboussouan ym. 1997; Kleopa ym. 1999; Aboussouan ym. 2001; Lechtzin ym. 2007; Gordon ym. 2012; Georgouloupoulou ym. 2013). Koska kajoamaton hengityslaittehoito on silti näinkin useissa, joskin retrospektiivisissä töissä havaittu lievittävän hengenahdistusta ja parantavan elämänlaatua, on uusiin prospektiivisiin tutkimusasetelmiin alettu suhtautua yhä kriittisemmin. Nykyään kajoamattoman hengityslaittehoidon aloitusta suositellaankin kaikille hengitysvajauksesta kärsiville ALS-potilaille (Taulukko 1) (McVeigh ym. 2010; Andersen ym. 2012).

2.2.4.2. ALS ja kajoava hengityslaittehoito

Kajoavalla hengityslaittehoidolla tarkoitetaan tässä henkitorviavanteen kautta toteutettavaa hengityslaittehoitoa. Kajoavan hengityslaittehoidon esiintyvyydessä ALS-sairausten osalta on runsaasti vaihtelua maanosien välillä: USA:ssa kajoavaa hengityslaittehoitoa saa noin 10 %:a kaikista ALS-potilaista, kun taas Japanissa kajoavan hengityslaittehoidon osuus on n. 30 % kaikista ALS-tapauksista (Atsuta ym. 2009; Chio ym. 2010). Euroopassa puolestaan esiintyvyydessä on eroja maiden välillä (Spataro ym. 2012). Toisin kuin kajoamaton hengityslaittehoito, kajoava hengityslaittehoito on elämää ylläpitävää hoitoa (Spataro ym. 2012). Kajoava hengityslaittehoito ei pysäytä ALS:n etenemistä, ja näin ollen riskinä on, että potilaista tulee ajan myötä täysin ulkopuolisesta avusta, ravitsemuksesta sekä hengityskoneesta riippuvaisia (Hayashi ym. 2003). Tällaista tilaa, jossa potilas elää täysin liikkumattomana hengityslaitteen varassa kutsutaan loukkuhalvaukseksi. Loukkuhalvaus on sekä inhimillisesti että eettisesti monella tapaa pulmallinen tilanne. Monet tahot suhtautuvatkin kriittisesti kajoavan hengityslaittehoidon aloittamiseen ALS-potilailla, sillä se mahdollistaa potilaan ajautumisen loukkuhalvaustilaan.

Kajoavan hengityslaittehoidon esiintyvyyden eroja on selitetty myös maanosien välisillä kulttuurisilla eroilla (Smyth ym. 1997; Borasio ym. 1998; Rabkin ym. 2013). Siinä missä amerikkalaiset ja eurooppalaiset neurologit korostavat potilaan itsemääräämisoikeutta, Japanissa valinnan tekee ensisijaisesti hoitava neurologi (Rabkin ym. 2013). Neurologeille tehdyn haastattelututkimuksen perusteella amerikkalaisista neurologeista lähes 80 % ei suositellut omille potilailleen kajoavaa hengityslaittehoitoa, kun vastaava luku Japanissa oli vain 36 %:a (Rabkin ym. 2013). Nykysuosituksissa korostetaan moniammatillisen työryhmän merkitystä sekä eri hoitomuodoista kertomista potilaalle ja hänen läheisilleen (Miller ym. 2009; McVeigh ym. 2010; Andersen ym. 2012).

2.3. PERUSAINENVAIHDUNTA JA SEN ERITYISPIIRTEET ALS-SAIRAUDESSA

2.3.1. Perusaineenvaihdunta

Ravinnossa energia esiintyy kolmessa muodossa: hiilihydraatteina, rasvoina ja proteiineina. Elimistössä näistä saatava energia sidotaan joko suoraan korkeaenergiisiin adeniinitrifosfaatti (ATP) -yhdisteisiin tai varastoidaan triglyserideinä rasvakudokseen tai glykogeeninä maksa- ja lihaskudokseen myöhempää käyttöä varten (Leyva ym. 2003). Energiaa, joka kuuluu elintärkeiden elintoimintojen ylläpitoon, kutsutaan perusaineenvaihdunnaksi (PAV) (Harris ym. 1918; Ben-Porat ym. 1983; Ravussin ym. 1986).

PAV kuluttaa energiaa levossa olevalla terveellä aikuisella keskimäärin noin 1600 kcal/vrk (Haugen ym. 2003; Wang ym. 2010). Tätä kutsutaan myös lepoenergiankulutukseksi (resting energy expenditure, REE). Valtaosan (60–70 %) PAV:ssa kuluvasta energiasta käyttävät sydän, aivot, maksa ja munuaiset (Miller ym. 1953; Wang ym. 2010). Lihaskudoksen on arvioitu kuluttavan levossa n. 20 % PAV:sta (Zurlo ym. 1990). Aikuisella ihmisellä PAV ei juuri vaihtele (Rumpler ym. 1990; Black ym. 2000; Haugen ym. 2003). Haugen työryhmineen mittasi PAV:aa kahtena eri vuorokauden aikana; aamulla ja iltapäivällä ja havaitsi PAV:n olevan alhaisimmillaan aamulla (1500 kcal/vrk \pm 35 kcal/vrk), kiihtyvän sitten keskimäärin n. 100 \pm 35 kcal/vrk iltapäivää kohden aiheuttaen n. 6 prosentin muutoksen aamumittaukseen verrattuna (Haugen ym. 2003). PAV:n on eri tutkimuksissa todettu vaihtelevan päivästä toiseen keskimäärin 2–10 % (Rumpler ym. 1990; Black ym. 2000).

Arvioitaessa vuorokautista kokonaisenergian kulutusta (total energy expenditure, TEE) myös liikunnan (activity-induced energy expenditure, AEE) ja aterioinnin (dietary-induced thermogenesis, DIT) (Acheson ym. 1984; Jequier 1986; Stein ym. 1987; Laforgia ym. 1997) aiheuttama PAV:n hetkellinen lisääntyminen on otettava huomioon. Raskas liikuntasuoritus voi aiheuttaa PAV:aan jopa 50 % energiankulutuksen lisäyksen (Stein ym. 1987; Laforgia ym. 1997). Aterioinnin on puolestaan arvioitu aiheuttavan PAV:aan n. 10 % lisäyksen (Acheson ym. 1984; Jequier 1986). Aterioinnin aiheuttamaan energian kulutuksen lisäykseen vaikuttavat aterian koko, ravinnon energiakoostumus, sekä yleinen ravitsemustila (Bursztein 1989). Tällöin elimistön vuorokautinen kokonaisnäisenergiankulutus saadaan laskettua kertomalla REE luvulla 1.2–2.5. Kertoimen suuruuden määrittelee liikunnan luonne sekä liikuntaan vuorokaudessa käytetty aika (van Baak 1999; Ainsworth ym. 2000).

2.3.2. Poikkeava perusaineenvaihdunta

Tutkijat Harris ja Benedict havaitsivat jo lähes sata vuotta sitten PAV:n olevan suoraan verrannollinen tutkittavan sukupuolen, pituuden ja painon kanssa. Sen sijaan iän suhteen PAV oli kääntäen verrannollinen. Tuloksistaan tutkijat määrittelivät laskentakaavat PAV määrittämiseksi sekä miehille että naisille (Harris ym. 1918). Vaikka laskentakaavoja on tuon ajan jälkeen kehitetty useita, (Fleisch 1951; Atinmo ym. 1985; Owen ym. 1986;

Owen ym. 1987; Mifflin ym. 1990), on Harris-Benedictin luoma yhtälö edelleen kliinissä käytössä. Koska myöhemmissä PAV:aa koskevista mittauksista on havaittu useiden eri sairaustilojen aiheuttavan muutoksia Harris-Benedictin määrittelemään laskennalliseen PAV:aan, PAV:aa on alettu kutsua joko kiihtyneeksi (hypermetabolism) tai hidastuneeksi (hypometabolism) sen mukaan, kuinka mitattu PAV poikkeaa Harris-Benedictin yhtälöllä lasketusta PAV:sta. Nykysuositusten mukaan energiankulutus tulisikin eri sairaustilojen yhteydessä ensisijaisesti mitata, sillä muuten laskentakaavojen käyttö saattaa johtaa virheelliseen energiatarpeen arvioon (Westenskow ym. 1988; McClave ym. 1998).

2.3.3. Energiatasapaino ja sen säätely

Silloin kun elimistö kuluttaa kaiken aterioinnin yhteydessä hankitun energiamäärän, sanotaan elimistön olevan energiatasapainossa. Energiatasapainon säätely ja siten painon ylläpitäminen on monimutkainen tapahtuma, jota ohjaa aivojen tyviosissa sijaitseva ravinnonsäätelykeskus (Schwartz ym. 2000; Woods ym. 2008). Erityisessä roolissa ovat hormonaaliset välittäjäaineet, jotka ohjaavat elimistön ravinnon ottoa aiheuttaen vuoroin nälän ja vuoroin kylläisyyden tunnetta (Cummings ym. 2001; Friedman 2002; Woods ym. 2006; Raybould 2007). Tällaisia hormoneja ovat mm. mahalaukun ja pohjukaissuolen erittämä greliini (Cummings ym. 2001), pohjukaissuolen erittämä kolekystokiniini (Raybould 2007), haiman Langerhansin solujen erittämät insuliini ja glukagoni (Woods ym. 2006), sekä rasvasolujen erittämä leptiini (Friedman 2002).

Positiivisella energiatasapainolla tarkoitetaan tilaa, jossa elimistön energian saanti on suurempaa kuin kulutus (Webber 2003). Kulutuksen pieneneminen voi olla seurausta hidastuneesta PAV:sta tai vähentyneestä fyysisestä aktiivisuudesta (Baron 1956; Ravussin ym. 1988; Webber 2003). Positiivisen energiatasapainotilan jatkuessa pitkään seurauksena on ylimääräisen energian kertyminen erityisesti maksaan ja rasvakudokseen ja sen myötä painon nousu (Webber 2003). Painon nousu on lisääntyvä kansantaloudellinen ongelma. Yksinomaan BMI:n nousun yli 30 kg/m² on havaittu vähentävän elinajan enustetta keskimäärin 2–4 v ja nousu yli 40 kg/m² jopa 8–10 vuotta (Whitlock ym. 2009).

Negatiivisella energiatasapainolla tarkoitetaan vuorostaan tilaa, jossa elimistön energian saanti on vähäisempää kuin kulutus. Ruoan puutteesta johtuva aliravitsemus on yhä merkittävä lapsi- ja äitikuolleisuuden syy alikehittyneissä maissa (Black ym. 2008). Kehittyneissä maissa ruoan puutteesta johtuvan aliravitsemuksen ajatellaan olevan syömishäiriöitä (Walsh ym. 2000) lukuun ottamatta harvinaista. Negatiivisen energiatasapainon taustalla voi myös olla joko lisääntynyt PAV, kuten elimistön vaikeassa vammassa tai tulehdustilassa (Weissman ym. 1986; Brandi ym. 1997), eräissä syöpäsairauksissa kuten keuhkosityövässä (Hansell ym. 1986; Fredrix ym. 1991) tai suoliston imeytymishäiriötiloissa (Kastin ym. 2002).

2.3.4. Perusaineenvaihdunta ALS-potilailla

Aliravitsemusta ja painon laskua esiintyy eri lähteiden mukaan 15–55 %:lla ALS-potilaista (Slowie ym. 1983; Desport ym. 2000; Greenwood 2013; Holm ym. 2013). Alira-

vitsemuksen taustalla on usein monen tekijän yhteisvaikutus. Aivohermojen vaurioitessa ja sairauden edetessä ruoan pureskelu ja muokkaus suussa heikkenee ja samalla nieleminen vaikeutuu (Robbins 1987). Toisaalta sairauden vaikeuttaessa raajojen toimintaa ruoan valmistaminen ja käsittely vaikeutuu. Yhdessä raskaan henkisen kuormituksen kanssa myös ruokahalu heikkenee (Holm ym. 2013). ALS-potilaan painon laskun on osoitettu olevan itsenäinen ennusteeseen vaikuttava tekijä (Kasarskis ym. 1996; Desport ym. 1999; Desport ym. 2008).

Kuluneen 20 vuoden aikana tutkimuksissa on saatu lisää viitteitä siitä, että ALS-sairauksessa PAV olisi kiihtynyt terveisiin henkilöihin verrattuna (Kasarskis ym. 1996; Desport ym. 2001; Desport ym. 2005; Bouteloup ym. 2009). Kiihtyneen PAV:n on yhdessä vaikeutuneen nielemisen kanssa arveltu johtavan aliravitsemukseen. Vuonna 1996 Kasarskis työtovereineen mittasi epäsuoraa kalorimetriaa hyväksi käyttäen kuuden kuukauden ajanjaksoissa 16 ALS-potilaan PAV:n ja havaitsi PAV:n kiihtyvän sairauden edetessä ja hengityksen vaikeutuessa. He esittivät teorian, että kiihtynyt PAV johtuisi heikentyvästä hengitystoiminnasta elimistön käyttäessä energiaa yhä enemmän heikentyvän hengitystoiminnan ylläpitoon (Kasarskis ym. 1996). Heidän teoriaansa tuki muutamaa vuotta aiemmin vuonna 1991 Schimizun työryhmän tekemä koe, jossa tutkijat mittasivat 11 kajoavaa hengityslaitetta käyttävän ALS-potilaan PAV:n ja havaitsivat sen olevan keskimäärin 11–27 % vähäisempää kuin Harris-Benedictin menetelmällä laskettu energian tarve (Shimizu ym. 1991). Alentunutta energiankulutusta tutkijat perustelivat sillä, että heidän mittaamansa potilaat olivat täysin liikkumattomia ja hengityslaiteriippuvaisia, jolloin energiaa ei potilailla kulunut lihaksiston ja hengitystoiminnan ylläpitoon (Shimizu ym. 1991).

Sittemmin Schimizun työtä on arvosteltu erityisesti siksi, että heidän tutkimansa potilaat olivat tutkimushetkellä merkittävän alipainoisia (keskimääräinen painoindeksi vain $15.3 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$) (Desport ym. 2001). Alentunut PAV olisikin johtunut merkittävästä aliravitsemuksesta eikä niinkään hengityslaitteen käytöstä. Desport työryhmineen mittasi epäsuoraa kalorimetria apuna käyttäen 62 ALS-potilaan energiankulutusta ja havaitsi PAV:n olevan noin 10 % suurempi kuin Harris-Benedictin yhtälöllä laskettu energian kulutus (Desport ym. 2001). Tutkijat havaitsivat kiihtyneen PAV:n olevan yhteydessä suureen veren valkosolulukemaan ja erityisesti neutrofiilien määrään. Tutkijat esittivät teorian valkosolujen aineenvaihdunnan muutoksista, jotka johtaisivat hermosolujen lisääntyneeseen sytokiiniin erityykseen ja näin hermosolujen tuhoutumiseen, mikä puolestaan kiihdyttäisi PAV:aa. Myöhemmissä tutkimuksissa PAV:n on havaittu olevan systemaattisesti kiihtynyt, mutta selkeää selitystä ilmiölle ei silti ole esitetty (Bouteloup ym. 2009). Toisaalta Schimizun työ lienee edelleen ainoa, jossa PAV on mitattu täysin hengityslaitteen varassa eläviltä ALS-potilailta (Shimizu ym. 1991).

2.3.5. Ravitsemushoito ALS-potilailla

Nielemisvaikeuden myötä ALS-potilas altistuu herkemmin ruoan takertumiselle ylänieluun ja vaikeimmissa tapauksissa ruoka voi joutua myös hengitysteihin, mikä altistaa

keuhkokuumeelle (Bevan ym. 1989). Vatsanpeitteiden läpi asetettava enteraalinen ravitsemusletku (percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG)) on osoittautunut hyvin siedetyksi ja turvalliseksi hoitomuodoksi ALS-potilailla nenämahaletkun kautta toteutettavan ravitsemushoitoon verrattuna (Shaw ym. 2006; Spataro ym. 2011; Czell ym. 2013). Erityisesti bulbaaripainotteisilla ALS-potilailla PEG-letkun kautta toteutetulla ravitsemushoidolla on voitu ehkäistä painon laskua (Strong ym. 1999). Shaw työryhmineen havaitsi elinajan ennusteen olevan merkittävästi (keskimäärin n. 7 kk:ta) parempi PEG-letkun kautta ravituilla ALS-potilailla nenämahaletkun kautta toteutettuun ravitsemushoitoon verrattuna (Shaw ym. 2006). Vastaavanlaiseen tulokseen päätyi Spataro työtovereineen, joka havaitsi elinajan ennusteen lisääntyvän keskimäärin kuudella kuukaudella (Spataro ym. 2011). Chio puolestaan havaitsi ennusteen kohenevan erityisesti silloin, kun ravitsemus päästiin aloittamaan varhaisessa vaiheessa ennen painon merkittävää pienenemistä (Chio ym. 1999). Tutkimusten heikkoutena on ollut kuitenkin niiden retrospektiivinen luonne, jolloin ainoaksi mahdollisuudeksi on jäänyt verrata takautuvasti elinaikatieitoja PEG-letkua käyttävien ja siitä kieltäytyneiden kesken (Mazzini ym. 1995; Finocchiaro ym. 1997; Chio ym. 1999; Spataro ym. 2011). Sökkoutettujen seurantatutkimusasetelmien tekeminen PEG-letkun hyötyjen ja haittojen osoittamiseksi on kuitenkin katsottava nykyajan ALS-potilaan oireenmukaisessa hoidossa epäeettiseksi, joten täyttä varmuutta PEG-letkun hyödyistä tuskin koskaan saadaankaan. Sen sijaan vakavia komplikaatioita PEG-letkun laittoon liittyen ei ole raportoitu (Spataro ym. 2011), joten nykysuositusten mukaan PEG-letkua tulisi suositella kaikille ALS-diagnoosin saaneille potilaille, joilla nieleminen on vaikeutunut (Andersen ym. 2012; Muscaritoli ym. 2012; Greenwood 2013). Sen sijaan suonen sisäistä ravitsemusta tulisi suosia vain poikkeustapauksissa (Greenwood 2013).

2.4. PERUSAINENVAIHDUNNAN MÄÄRITTÄMINEN EPÄSUORALLA KALORIMETRIAMENETELMÄLLÄ

Epäsuoran kalorimetrian toiminta-ajatus perustuu aineenvaihdunnan yhteydessä kuluvan hapen (VO_2) ja tuotetun hiilidioksidin (VCO_2) mittaamiseen hengityskaasuseoksesta (Ferrannini 1988; Takala 1991; Branson ym. 2004). PAV:n kuluttama energia voidaan laskea näiden tietojen pohjalta. Yksinkertaisin sovellus epäsuorasta kalorimetriasta on nk. kymometri, jossa VO_2 -mittaus perustuu hapen mittaamiseen erillisestä happisäiliöstä (Makita ym. 1990). Tällöin tutkittavan hengittäessä happea hapen tilavuuden pieneminen säiliössä saadaan suoraan kirjattua ajan funktiona eli VO_2 :na. Mittausasetelman tulee olla suljettu, jotta kaikki VO_2 saadaan mitattua. Koska mittausasetelma on suljettu, tulee lisäksi varmistaa, ettei tutkittava altistu hiilidioksidin takaisinhengitykselle. Näin ollen VCO_2 tulee imeyttää kalsiumhydroksidi- tai natriumhydroksidirakeisiin. Menetelmää kutsutaan suljetuksi epäsuoraksi kalorimetriaksi (Fowler ym. 1957; Makita ym. 1990).

Kymometri on varhaisimpia sovelluksia epäsuorasta kalorimetriasta, eikä sillä ollut sen varhaisessa vaiheessa mahdollisuutta mitata VCO_2 :n määrää (Harris ym. 1918;

Fowler ym. 1957). Vaikka kymometrin mittausasetelma on suhteellisen tarkka, on se jossain määrin haasteellinen toteuttaa (Makita ym. 1990). Kymometrin tarkkuutta häiritsee erityisesti, mikäli suljettuun piiriin tulee pienikin vuoto esim. jos huulet eivät ole riittävän tiiviisti mittalaitteen ympärillä. Keskimäärin kymometrillä mitattu PAV poikkeaa noin 5–12 % avoimella epäsuoralla kalorimetrillä mitatusta PAV:sta (Fowler ym. 1957). Nykyisin saatavilla olevilla kalorimetreillä voidaan mitata sekä VO_2 että VCO_2 , joiden mittaus perustuu kaasujen pitoisuuksien mittaamiseen uloshengitettävästä kaasuseoksesta. Menetelmää kutsutaan avoimeksi epäsuoraksi kalorimetriksi (Meriläinen 1987; Ferrannini 1988; Takala 1991; Branson ym. 2004; Sundström ym. 2013).

2.4.1. Kaupallinen epäsuora kalorimetrialaite Deltatrac®

Deltatrac-metaboliamonitori on kaupallinen avoin epäsuora kalorimetri, jolla voidaan mitata elimistön hengityskaasujen vaihtoa niin itsenäisesti hengittäviltä henkilöiltä (nk. kupumenetelmä) kuin hengityslaittehoidossa olevilta potilailta (nk. hengityslaitemenetelmä) (Meriläinen 1987; Takala 1991). Käytännössä VO_2 - ja VCO_2 -mittaus perustuu niiden pitoisuuksien mittaamiseen hengityskaasuseoksesta (Meriläinen 1987; Meriläinen 1988; Meriläinen 1989). Deltatrac-metaboliamonitorissa on molemmille kaasuille omat mittausanturit. Happipitoisuuden (FO_2) mittausanturin toiminta perustuu hapen paramagneettisen ominaisuuden hyväksikäyttöön magneetikentässä (Meriläinen 1988). Hiilidioksidipitoisuuden (FCO_2) mittausanturin toiminta perustuu puolestaan hiilidioksidimolekyylin ominaisuuteen absorboida infrapunavalosta tiettyä aallonpituutta (4.3 μm) (Meriläinen 1987; Takala 1991).

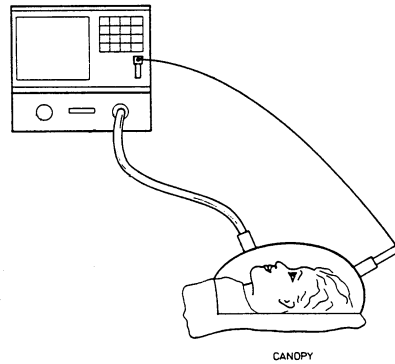
Deltatrac-metaboliamonitorin mittaustarkkuutta VO_2 :lle ja VCO_2 :lle on arvioitu useissa sekä kokeellisissa *in vitro*, että kliinisissä *in vivo* tutkimuksissa (Takala ym. 1989; Phang ym. 1990; Weissman ym. 1990; Tissot ym. 1995). Takala työtovereineen ja Weissman työtovereineen arvioivat laboratorio-olosuhteissa eri ilmatiepaineiden sekä lisähapen aiheuttamaa muutosta mitatuissa VO_2 - ja VCO_2 -tuloksissa poltettaessa joko etanolia tai metanolia ja havaitsivat tulosten poikkeavan enintään 7 % laskennallisista arvoista (Takala ym. 1989; Weissman ym. 1990). Sen sijaan, kun sisäänhengitetyn hapen osuus (F_iO_2) nostettiin yli 80 %:n, mitattu VO_2 poikkesi yli 16 % laskennallisesta arvosta (Takala ym. 1989). Tutkijat päättelivätkin, että Deltatrac-metaboliamonitoria voi luotettavasti käyttää F_iO_2 :n pitoisuuden ollessa alle 60 % (Takala ym. 1989; Weissman ym. 1990). Phang työryhmineen puolestaan vertasi Deltatrac-metaboliamonitoria toiseen vastaavaan epäsuoraan kalorimetriin (SensorMedics 2900 Metabolic Measurement Cart; SensorMedics, Loma Linda, Yhdysvallat) myös koeolosuhteissa, mutta ei havainnut mitatuissa VO_2 - ja VCO_2 -arvoissa merkittävää eroa kun F_iO_2 :n oli alle 60 % (Phang ym. 1990). Tissot ym. vertasivat Deltatrac-metaboliamonitoria menetelmään, jossa hengityskaasut kerättiin kokonaisuudessaan erilliseen säiliöön, josta VO_2 ja VCO_2 mitattiin erikseen massaspektrometrillä (Douglas bag method) (Tissot ym. 1995). Tutkijat eivät

havainneet mitatuissa VO_2 - ja VCO_2 -tuloksissa eroa ja pitivät Deltatrac-metaboliamonitoria luotettavavana mittausratkaisuna (Tissot ym. 1995).

Myöhemmissä tutkimuksissa Deltatrac-metaboliamonitoria on käytetty verrokkimenetelmänä uudemmille epäsuorille kalorimetreille (Kato ym. 2002; McLellan ym. 2002; Stewart ym. 2005; Sundström ym. 2013). Eriyisen tarpeen uusien laitteiden kehittämiselle on aiheuttanut Deltatrac-metaboliamonitorin valmistuksen loppuminen (Sundström ym. 2013). Samalla uusien laitteiden kehitystyössä on pyritty kevyempiin ja edullisempiin laitteisiin, lyhyempiin mittausaikoihin, sekä mahdollisuuteen mitata kaasujen vaihtoa esim. fyysisen suorituksen aikana (Kato ym. 2002; Stewart ym. 2005). Myöhemmin markkinoille tulleiden epäsuorien kalorimetrien ongelmana on kuitenkin ollut niiden mittausratkaisuvuuden varsin suuri vaihtelu laitteiden välillä (Sundström ym. 2013). Sundström ym. havaitsivat uudella epäsuoralla kalorimetrialla mitatussa PAV:ssa jopa 64 %:n vaihtelua verrattuna Deltatrac-metaboliamonitorilla mitattuun tulokseen (Sundström ym. 2013). Tako ym. havaitsivat toisen uuden epäsuoran kalorimetrin (Metavine® Metavine; Vine, Tokyo, Japan) korreloivan hyvin ($r = 0.65$, $p < 0.001$) Deltatrac-metaboliamonitorin kanssa silloin kun PAV vaihteli välillä 800–1500 kcal. Sen sijaan korrelaatio huononi kun mitattiin pienempiä tai suurempia PAV:a kuin edellä mainittu mittausratkaisu (Kato ym. 2002). Stewart ym. vertasivat puolestaan käsikäyttöisen (MedGem® (HealthTech, Golden, Colorado) epäsuoran kalorimetrin mittausratkaisuvuutta Deltatrac-metaboliamonitorin kanssa siten, että tutkittavan VO_2 ja VCO_2 mitattiin samanaikaisesti sekä tutkittavalla laitteella että Deltatrac-metaboliamonitorilla kun tutkittava oli koko ajan kuvun alla (Stewart ym. 2005). Mittaustuloksissa tutkijat eivät havainneet merkittävää eroa siinä, käytettiinkö käsikäyttöistä epäsuoraa kalorimetriä vai Deltatrac-metaboliamonitoria (Stewart ym. 2005).

2.4.1.1. Kupumenetelmä

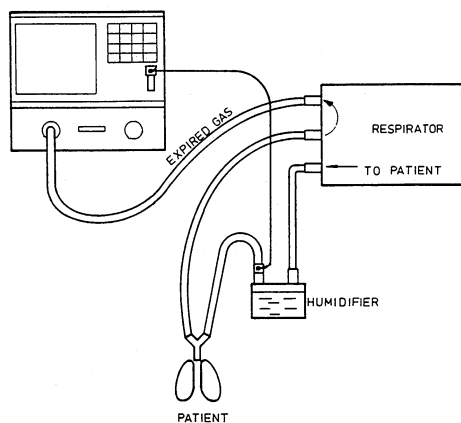
Mitattaessa kaasujen vaihtoa ja energian kulutusta itsenäisesti hengittävältä koehenkilöltä, peitetään tutkittavan pää kuvulla ja tutkittava hengittää kuvun sisäänvirtausaukosta virtaavaa ulkoilmaa. VO_2 ja VCO_2 mitataan tutkittavan uloshengitysilmaasta, joka ohjataan Deltatrac-metaboliamonitoriin imemällä kuvun alle tietty vakio ilmavirtaus Q , johon uloshengityskaasut sekoittuvat (Kuva 2 a kupumenetelmä). Ilmavirtauksen on oltava riittävän suuri, jotta se huuhtoisi kuvun sisällä olevaa kaasuseosta, muttei toisaalta liiallinen, jottei kaasuseos tarpeettomasti laimene. Deltatrac-metaboliamonitorissa on käytössä neljä eri vakiovirtausta (3, 12, 40 ja 80 l/min). Vakiovirtauksen nopeus valitaan laitevalmistajan ohjeen mukaan tutkittavan painoon perustuen: alle 3 kg painavilla vastasyntyneillä tulisi käyttää < 3 l/min, kun taas normaalipainoisilla aikuisilla laitevalmistaja suosittaa 40 l/min virtauksen käyttöä. 80 l/min virtausta tulisi käyttää vain yli 120 kg painavilla tutkittavilla (Meriläinen 1987; Takala 1991).



Kuva 2 a) Kupumenetelmä: Tutkittavan pää on peitetty (tässä muovisella) kuvulla. Kuvun alle imetään vakiovirtaus Q , johon tutkittavan hengityskaasut sekoittuvat. Kaasuseos ohjataan Deltatrac-metaboliomonitoriin O_2 ja CO_2 pitoisuuksien mittausta varten (Meriläinen 1987; Takala 1991).

2.4.1.2. Hengityslaitemenetelmä

Hengityslaittehdossa olevalta potilaalta hengityskaasujen kerääminen tapahtuu siten, että hengityslaitteen uloshengitysletkuun saapuvat tutkittavan uloshengityskaasut ohjataan erillisen letkun kautta Deltatrac-metaboliomonitoriin (kuva 2 b). Toisin kuin kupumenetelmällä mitattaessa, jolloin hengityskaasut sekoittuvat vakiovirtaukseen, on uloshengitysvirtaus hengityslaittehdon aikana jaksottaista. Näin ollen hengityskaasut on ohjattava erillisen sekoituskammion läpi O_2 - ja CO_2 -pitoisuuksien tasaamiseksi (Meriläinen 1987; Takala 1991).



Kuva 2 b) Hengityslaitemenetelmä: Hengityskaasuseos kerätään liittämällä hengityslaitteen ulostuloletku Deltatrac-metaboliomonitoriin. O_2 - ja CO_2 -pitoisuuksien tasaamiseksi hengityskaasut ohjataan Deltatrac-metaboliomonitorissa erillisen sekoituskammion läpi. Kuvat 2 a ja b julkaistu GE Healthcare:n luvalla.

2.4.2. Perusaineenvaihdunnan laskeminen VCO_2 - ja VO_2 -tuloksista

Deltatrac-metaboliamonitorissa VCO_2 :n laskenta perustuu hiilidioksidin pitoisuuden mittaamiseen sekä sisään (F_iCO_2), että uloshengityskaasuseoksesta (F_eCO_2). Tällöin $VCO_2 = V_e * F_eCO_2 - V_i * F_iCO_2$, missä V_i on sisäänhengitys- ja V_e uloshengityskaasun tilavuus. Käytännössä ulkoilman eli sisäänhengitetyn F_iCO_2 :n pitoisuus on alle 0.03 % ja voidaan näin ollen pyöristää nolaksi (Takala 1991). Tällöin kaava supistuu muotoon $VCO_2 = F_eCO_2 * V_e$. Deltatrac-metaboliamonitorissa uloshengityskaasut sekoittuvat ennalta määrättyyn vakiovirtaukseen Q , jolloin V_e voidaan korvata Q :lla, ja kaava saa muodon $VCO_2 = F_eCO_2 * Q$.

VO_2 saadaan laskettua vastaavasti sisään- ja uloshengityskaasun happipitoisuuksista seuraavasti $VO_2 = V_i * F_iO_2 - V_e * F_eO_2$. V_i ja V_e saadaan puolestaan ratkaistua Haldanen muunnosyhtälöstä, joka olettaa, että keuhkoissa vaihtuvat ainoastaan O_2 - ja CO_2 -kaasut. Tällöin $(1 - F_iO_2) * V_i = (1 - F_eO_2 - F_eCO_2) * V_e$. Ratkaisemalla jälkimmäisestä yhtälöstä V_i , saadaan VO_2 yhtälö kirjoitettua muotoon: $VO_2 = V_e * [F_iO_2 - F_eO_2 - (F_iO_2 * F_eCO_2)] / (1 - F_iO_2)$. Vastaavasti kuin VCO_2 :ta laskettaessa V_e voidaan korvata kupumenetelmää käytettäessä virtauksella Q (Takala 1991).

Aineenvaihdunnassa energiana käytetyn proteiinin kokonaismäärä saadaan laskettua virtsaan vuorokaudessa erittyneen typen määrästä (N_{urea}). Kun VO_2 , VCO_2 sekä virtsaan vuorokaudessa erittynyt N_{urea} tunnetaan, saadaan taulukon 1 arvoja apuna käyttäen laskettua energian kulutus. Yhtälöä kutsutaan laatijansa mukaan Weirin yhtälöksi (Weir 1949).

$$PAV \text{ (kcal/vrk)} = 3.941 VO_2 + 1.11 VCO_2 - 2.17 N_{urea} \text{ (Weir 1949).}$$

2.4.3. Epäsuora kalorimetria ja mittaustarkkuus

VO_2 :n ja VCO_2 :n mittaukseen liittyy joukko virhelähteitä, jotka on otettava huomioon sekä mittausta suoritettaessa, että tuloksia tulkittaessa (Ferrannini 1988; Takala 1991). Epäsuora kalorimetria on erityisen herkkä mitattavien kaasupitoisuuksien muutoksille. Tämän vuoksi kaasuvuodot kupumenetelmällä ja hengityslaitemenetelmällä mitattaessa on pyrittävä ehkäisemään mahdollisimman huolellisesti. Kupumenetelmää käytettäessä tutkittavan ylävartalo tulee peittää mahdollisimman huolellisesti erityisellä muovipeitolla, joka on toisesta reunastaan kiinnitetty kupuun. Vastaavasti hengityslaitetta käytettäessä letkujen tiiviys (erityisesti uloshengitysletkun tiiviys) tulee tarkistaa ennen mittauksen aloittamista. Toinen virhelähde liittyy kaasujen laimenemiseen. Kupumenetelmällä mitattaessa tulee virtausnopeus Q valita tutkittavan painon mukaan. Liian suuren virtausnopeuden käyttö esim. pienillä lapsilla aiheuttaa kaasujen laimenemisen ja näin ollen erheellisen pienen mittaustuloksen VO_2 - ja VCO_2 -arvoissa (Meriläinen 1987). Kolmas mittaustarkkuuteen vaikuttava virhe liittyy lisähapen käyttöön. Mitä korkeampaa happilisää käytetään, sitä pienemmäksi muuttuu Haldanen muunnosyhtälön nimittäjän arvo $(1 - F_iO_2)$. Aiempien tutkimusten perusteella sisäänhengitettävää happipitoisuutta ei suositella nostettavan yli 60 %:n (Weissman ym. 1990; Takala 1991; Branson ym.

2004). Neljäs huomioon otettava seikka liittyy kaasujen puristuvuuteen hengityslaitte-hoidossa olevilla potilailla. Koska Deltatrac-metaboliamonitori mittaa hapen ja hiili-dioksidin kaasupitoisuuksia, erityinen virheen riski liittyy laskennalliseen VO_2 -mittaukseen. Sisäänhengityksen aikana hengityslaitteella avustetun sisäänhengityspaineen olles-sa ulkoilmanpainetta korkeampi kaasu puristuu paineen vaikutuksen vuoksi pienempään tilavuuteen aiheuttaen näin nousun myös mitatussa happipitoisuudessa. Kaasun puristu-vuudesta aiheutuva erheellinen happipitoisuuden nousu aiheuttaa näin myös erheellisen nousun laskennallisessa VO_2 :ssa (Meriläinen 1987; Takala 1991). Tämän vuoksi Del-tatrac-metaboliamonitorissa kaasujen puristuvuus on huomioitu erillisellä korjausyhtä-löllä. Takala työtovereineen arvioi Deltatrac-metaboliamonitorin mittaussuorittavuutta laboratorio-olosuhteissa käyttämällä korkeita ilmatiepaineita. Tutkimuksessaan he eivät havainneet mittaustarkkuuden muuttuvan korkeitakaan sisään- (vaihteluväli 13–63 cm- H_2O) tai uloshengityspaineita (vaihteluväli 0–20 cm H_2O) käytettäessä kun korjausyhtä-löä käytettiin (Takala ym. 1989). Keskimääräinen virhe mitatussa VO_2 :ssa oli $4 \pm 2 \%$ ja VCO_2 :ssa oli $3 \pm 1 \%$ kun huippuilmatiepaine nostettiin 63 cm H_2O :n tasolle.

2.4.4. Epäsuora kalorimetria ja tulosten tulkinta

Tulkittaessa epäsuoralla kalorimetriamenetelmällä laskettuja energiankulutusarvoja, tu-lee erityisesti kiinnittää huomiota laskennalliseen RQ-arvoon (Ferrannini 1988; Takala ym. 1989; Branson ym. 2004). Käytännön kliinisessä työssä PAV:aa laskettaessa RQ:n tulisi vaihdella välillä 0.707–1 ja VCO_2 - sekä VO_2 -mittausarvojen vaihtelun tulisi olla yhtäjaksoisesti 5 min ajan alle 10 %, jotta mittaus voidaan tulkita luotettavaksi (Mc-Clave ym. 2003). Mikäli hengitystoiminnan voidaan katsoa olevan normaali, mutta siitä huolimatta RQ saa arvoja alle 0.707, voi liian alhainen VCO_2 olla seurausta elimistössä vallitsevasta paastotilasta, jolloin elimistö muodostaa energiaa hapettamalla rasvaa epä-täydellisesti betahydroksibutyyraatiksi, asetoasetaatiksi sekä asetoniksi (Ferrannini 1988; Laffel 1999). Tapahtumaa kutsutaan ketogeneesiksi.

Kun RQ saa arvon yli 1.0, on kyse liian korkeasta VCO_2 :a suhteessa VO_2 :een. Tällainen tilanne voi olla seurausta hengityksen hetkellisestä liikatoiminnasta (hyperventilaatio). Erityisesti kupumenetelmällä mitattaessa hetkellinen hyperventilaatio on tavallista mit-tauksen alkuvaiheessa. Se aiheutuu useimmiten tutkittavan vaikeudesta sopeutua mit-tausasetelmaan (Ferrannini 1988). Käytännössä tutkittavien tulisi totuttautua mittausase-telmaan noin 15–20 min ajan ennen kuin varsinaista PAV:n mittausta aloitetaan (Takala 1991).

3. TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tämän tutkimustyön tarkoitus oli arvioida hengitystoiminnan ja aineenvaihdunnan muutoksia motoneuronitautia sairastavilla potilailla.

Tutkimuksen erityistavoitteina oli selvittää:

1. Vaikuttaako ikä ja kajoamaton hengityslaitehoito ALS-potilaan elinajan ennusteeseen (osatyö I).
2. Miten hengitystoiminta eroaa diagnoosihetkellä sellaisilla ALS-potilailla, joille kajoamaton hengityslaitehoito katsotaan tarpeelliseksi kuuden kuukauden kuluessa diagnoosihetkestä verrattuna ALS-potilaisiin, joille laitehoito katsotaan aiheelliseksi myöhemmin (osatyö II).
3. Deltatrac-metaboliamonitorin mittausluotettavuutta kajoamattoman hengityslaitehoidon aikana terveillä vapaaehtoisilla miehillä (osatyö III).
4. Deltatrac-metaboliamonitoria apuna käyttäen aineenvaihdunnan nopeutta viidellä kajoavaa hengityslaitetta käyttävällä ALS-potilaalla (osatyö IV).

4. AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1. KOEHENKILÖT JA POTILAAT

Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 101 potilasta tai vapaaehtoista koehenkilöä vuosien 2004–2012 aikana. Näistä 89:llä oli neurologian erikoislääkärin vahvistama diagnoosi ALS-sairaudesta. Koehenkilötyöhön osallistui 12 tervettä vapaaehtoista miestä. Kaikkia ALS-sairautta sairastavia potilaita hoidettiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa. Taulukossa 2 on esitelty tutkittavien henkilöiden ominaispiirteet.

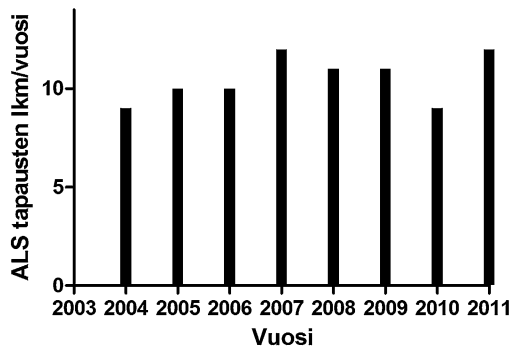
Taulukko 2. Osatöiden koehenkilöt sekä potilaat. Tulokset ilmoitettu mediaaneina ja vaihteluvälinä

Osatyö	Koehenkilö/ potilas (n)	Keski-ikä (vaihteluväli)	Kajoamattoman hengityslaitteen käyttäjiä n (% kaikista)	Kajoavan hengityslaitteen käyttäjiä n (% kaikista)
1	Potilas (84)	66 (49–85)	41 (49 %)	0
2	Potilas (42)	69 (49–85)	39 (93 %)	0
3	Koehenkilö (12)	28 (19–62)	0	0
4	Potilas (5)	55 (50–76)	0	5 (100 %)

4.1.1. Osatöiden I ja II potilaat

Osatöiden I ja II potilaat koostuivat potilaista, jotka oli lähetetty Tyksin Hengitystukiyksikön arvioon vuosina 2004–2012. Potilaiden diagnoosit oli asetettu vuosina 2001–2011. Kuvassa 3 on havainnollistettu uusien Tyksin Hengitystukiyksikön tietoon tulleiden ALS-tapausten vuosittainen ilmaantuvuus vuosina 2004–2011. Poissulkukriteereinä oli kajoavan hengityslaitteen käyttö, sairauden kesto yli 10 vuotta sekä vahvistamaton ALS-diagnoosi. Kummankin osatyön tiedot kerättiin takautuvasti potilastietojärjestelmästä.

ALS tapausten ilmaantuvuus vuosina 2004 - 2011



Kuva 3. Uusien Tyksin Hengitystukiyksikön tietoon tulleiden ALS-tapausten vuosittainen ilmaantuvuus vuosina 2004–2011.

Osatyöhön I kerättiin elinaikatiedot kaikista Tyksin Hengitystukiyksikön seurantaan ja hoitoon lähetetyistä potilaista sitä mukaan kun diagnoosi vahvistui. Seuranta-aika oli tammikuusta 2001 – kesäkuuhun 2012. Kaikkiaan potilaita oli 84. Osatyöhön II kerättiin hengitystoimintaa kuvaavat tiedot sellaisista ALS-potilaista, jolle joko aloitettiin kajoamaton hengityslaitehoito tai sitä suositeltiin ajanjaksona tammikuu 2005 – maaliskuu 2012. Kaikkiaan näitä potilaita kertyi 42.

4.1.2. Osatyön III koehenkilöt

Osatyöhön III valittiin 12 vapaaehtoista koehenkilöä. Kaikki olivat terveitä tupakoimattomia aikuisia miehiä. Tutkittavat kutsuttiin tutkimukseen anestesiaalääkäreille ja lääketieteen opiskelijoille yhteisesti suunnatun sähköpostiviestin avulla. Poissulkukriteereinä olivat hengityselin-, sydän-, ja verisuonisairaudet, kilpirauhasen toimintaan tai mielialaan vaikuttava lääkitys sekä aliravitsemus.

4.1.3. Osatyön IV potilaat

Osatyöhön IV osallistui viisi ALS-sairautta sairastavaa aikuista potilasta. Näistä neljä oli miehiä ja yksi nainen. Kaikkien potilaiden diagnoosi oli vahvistettu El Escorial -kriteereiden (Brooks 1994) mukaisesti neurologiaan erikoistuneen lääkärin toimesta. Kaikki potilaat elivät täysin kajoavan hengityslaitteen varassa. Kaksi potilasta oli loukkuhalvauksessa ja muilla esiintyi vähäistä silmien liikettä. Potilaiden hoito toteutettiin joko kotona tai kodinomaisessa laitoksessa. Taulukossa 3 on esitelty potilaiden ominaispiirteet.

Taulukko 3. Osatyöhön 4 osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet.

Ominaispiirteet	Mediaani	Vaihteluväli
Ikä (vuosi)	55	50–76
Pituus (cm)	177	155–192
Paino (kg)	83	58–98
Painoindeksi (kg/m ²)	25	23–27
Sairauden kesto (kk)	78	64–122

4.2. TUTKIMUSMENETELMÄT

Osatyöt I ja II olivat luonteeltaan taannehtivia (retrospektiivisiä) töitä. Osatyöt III ja IV olivat puolestaan havainnoivia kokeellisia (prospektiivisiä) töitä.

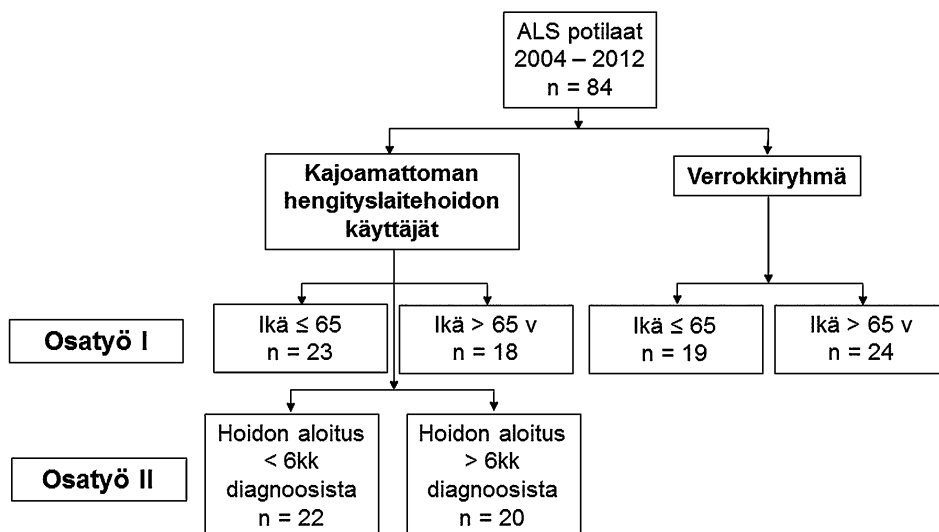
4.2.1. Osatöiden I ja II tutkimusmenetelmät

Osatyössä I tavoitteena oli selvittää, onko ALS-potilaan iällä ja kajoamattoman hengityslaitteen käytöllä vaikutusta potilaiden elinajan ennusteeseen. Vuosina 1/2001 – 6/2012 kerättiin elinaikatiedot 84 ALS-potilaalta. Elinajan ennustetta tarkasteltiin kahdessa eri ikäryhmässä (Ryhmä Nuoret ikä ≤ 65 ja Ryhmä vanhat ikä > 65 vuotta). Ryhmien ikä- ja sukupuoli perustui aiempiin seurantatutkimuksiin, joissa 65 vuoden ikä ALS:n diagnoosintekohetkellä on todettu itsenäiseksi huonon ennusteen riskitekijäksi (del Aguila ym. 2003). Elinakatiedot, kajoamattoman hengityslaitteen käyttö sekä potilaiden ilmoittamien oireiden alkuaikajankohta kerättiin potilastietojärjestelmästä. Elin aika laskettiin kuukausissa diagnoosihetkestä kuolemaan tai kesäkuun 2012 loppuun, jolloin tutkimus päättyi. Seurannan päättyessä elossa oli 13 ALS-potilasta.

Osatyössä II kerättiin hengitystoimintaa kuvaavat tiedot diagnoosintekohetkellä sellaisilta ALS-potilailta, joille aloitettiin (tai suositeltiin) kajoamatonta hengityslaittehoitoa. Vuosien 1/2005 – 3/2012 aikana hengitystukiyksiköllä oli käytettävissä yhteensä 42 sellaisen ALS-potilaan tiedot hengityksen toiminnasta diagnoosihetkellä joille joko kuuden kuukauden sisällä diagnoosihetkestä (Ryhmä 1) tai myöhemmin (Ryhmä 2) aloitettiin (tai suositeltiin) kajoamaton hengityslaittehoito.

Hengityksen toimintaa kuvaavat spirometriamittaukset teki alaan erikoistunut hengitysfysioterapeutti osana potilaiden hoitoa. Kaikki mittaukset tehtiin istuvassa asennossa kolme kertaa. Paras tulos tallennettiin potilastietojärjestelmään. Ennen mittauksia potilas lepäsi noin tunnin ajan. Hengitystiheys laskettiin heti aamulla potilaan herättyä istuma-asennossa. Keuhkojen toimintakokeet (FVC ja FEV₁) mitattiin MicroPlusW spirometrilla (Cardinal Health, Chatham, UK). Tulokset on ilmoitettu keskiarvoina tai prosentuaalisina keskiarvoina iän ja sukupuolen mukaisesta viitearvosta (Viljanen ym. 1982). Hengitysvoimista MIP, MEP, SNP, ja PCF mitattiin käyttämällä apuna MicroR-PMW (CardinalHealth, Chatham, UK) mittalaitetta. Rintakehän liikkuvuutta arvioitiin mittaamalla rintakehän ympäräsmitta mamillatasolta sekä sisäänhengityksen lopussa että uloshengityksen lopussa. Valtimoverinäytteet otettiin rannevaltimosta aamulla potilaan juuri herättyä. Hengitysvajauksen oirekuvaa kartoitettiin viidellä kysymyksellä: hengenahdistus, yskimisheikkous, inhäiriöt, aamupäänsärky ja päiväväsytys. Potilaat vastasivat oireen vaikeusasteen 10–kohtaisella asteikolla (visual analogical scale, VAS), jossa arvo 10 vastasi pahinta kuviteltavissa olevaa oiretta ja arvo 0 puolestaan oireetonta tilannetta.

Kuvassa 4 on havainnollistettuna osatöiden I ja II yhdistetty potilasvuokaavio.

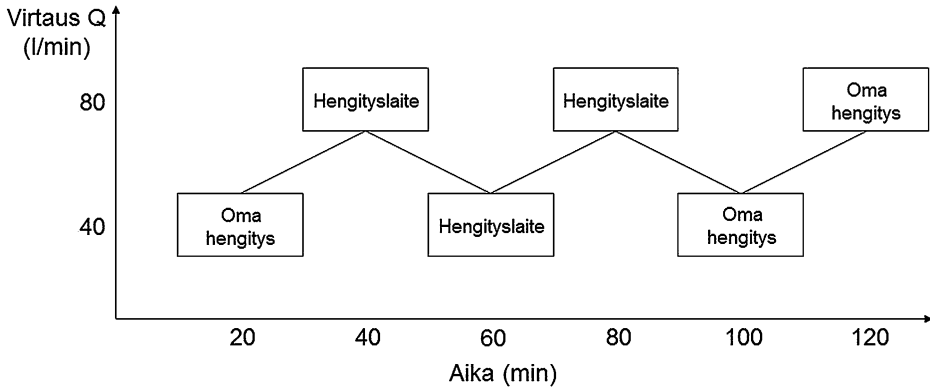


Kuva 4. Osatöiden I ja II yhdistetty potilasvuokaavio.

4.2.2. Osatyön III tutkimusmenetelmä

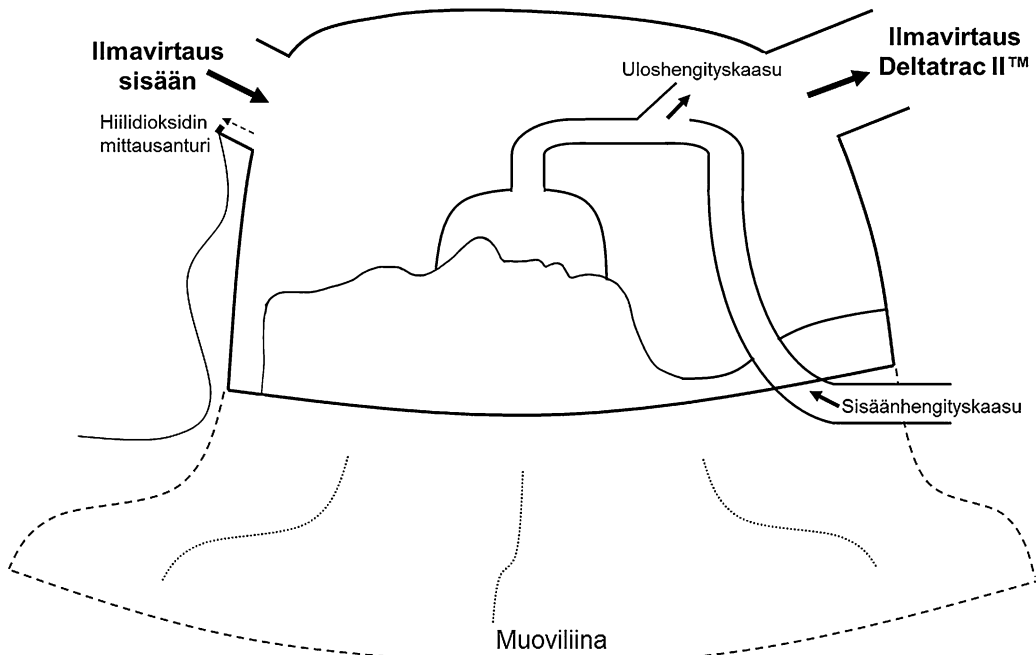
Deltatrac-metaboliamonitori on kehitetty joko itsenäisesti hengittävien koehenkilöiden tai kajoavaa sairaalahoitoon soveltuvaa (kaksoisletkullista) hengityslaitetta käyttävän potilaan VO_2 :n ja VCO_2 :n mittaamiseen. Sen sijaan Deltatrac-metaboliamonitoria ei ole aiemmin käytetty yksöisletkustoa käyttävän potilaan VO_2 :n ja VCO_2 :n mittaamiseen. Osatyön III tarkoituksena oli arvioida, vaikuttaako kajoamattoman yksöisletkullisen hengityslaitteen käyttö Deltatrac-metaboliamonitorin mittaustarkkuuteen.

Mittaus koostui kokonaisuudessaan kuudesta mittausjaksosta, joista jokainen kesti noin 20 min. Kaikki mitattavat saivat aluksi sopeutua noin 20–30 min ajan kupu-
menetelmään ennen kuin varsinaisia mittauksia alettiin tallentaa. Samoin tutkittavat saivat sopeutua hengityslaitteen (Breas PV 403, Mölnlycke, Sweden) kanssa hengittämiseen. Hengityslaitteen paineet asetettiin ensisijaisesti tutkittavien tuntemusten mukaan. Keskimääräinen tutkittavien sietämä PIP oli 11 (keskihajonta 1) ja PEEP 2 (1) cmH_2O . Tutkimusta edeltävästi koehenkilöt paastosivat 12 h ajan sekä välttivät fyysistä aktiiviteettia tutkimuspäivän aamuna. VO_2 - ja VCO_2 -mittaukset tehtiin vuoroin kajoamattoman hengityslaitteen kanssa ja ilman sitä sekä samoin vuoroin kahta eri virtausarvoa 40 ja 80 l/min kuvun sisällä käyttäen. Kuvassa 5 on esitetty osatyön III tutkimusvuokaavio.



Kuva 5. Osatyön III tutkimusvuokaavio.

Kuvassa 6 on puolestaan esitetty osatyön III mittausasetelma. Koska kotihoitoon soveltuvissa hengityslaitteissa ei ole ulostuleville hengityskaasuille erillistä letkua, ainoa mahdollisuus mitata hengityskaasuja on käyttää kupumenetelmää. Tällöin uloshengityskaasujen venttiili on sijoitettava kuvun alle (Kuva 6).



Kuva 6. Osatyön III mittausasetelma. Tutkittavan koehenkilön pää on peitetty muovisella kuvulla, jonka reunoihin kiinnitetty muovinen liina on kääritty tiiviisti tutkittavan ylävartalon ympärille. Tutkittava hengittää kasvoille asetetun kajoamattoman hengityslaitteen avustamana. Uloshengityskaasut vapautuvat kuvun alle erillisen uloshengityskaventtiin kautta ja sekoittuvat Deltatrac-metaboliamonitoriin ohjattavaan vakiovirtaukseen Q . Mahdollinen kaasuvuoto mitattiin kuvun sisäänvirtausaukon läheisyyteen kiinnitetyn hiilidioksidimittalaitteen avulla.

Osatyön III hypoteesi oli, että uloshengitysvaiheessa uloshengitysventtiilin auetessa kuvun alainen paine hetkellisesti kohoaisi aiheuttaen hengityskaasujen vuotoa ilman sisäänvirtausaukosta. Käyttämällä korkeampaa virtausarvoa olisi mahdollinen ilmavuoto ehkäistävässä. Ilmavuodon selvittämiseksi asetettiin hiilidioksidin pitoisuutta mittaava anturi (Datex Ohmeda, S/5, Oregon, USA) kuvun sisäänvirtausaukkoon (ks. Kuva 6). Samalla mitta-anturilla mitattiin myös happipitoisuuden laskua kuvun sisäänvirtausaukosta. CO_2 - ja O_2 -pitoisuudet kerättiin jatkuvana aika-pitoisuuskuvaajana. Yli 0.06 % nousu CO_2 -pitoisuudessa tai vastaavasti lasku O_2 -pitoisuudessa tulkittiin kaasuvuodoksi kuvun sisäänvirtausaukosta. Vuotojen aiheuttamat muutokset aika-pitoisuuskuvaajassa laskettiin pinta-alana (area under curve, AUC). Mikäli vuotojen aiheuttama pinta-ala ylitti 10 %:lla keskimääräisen pinta-alan, tulkittiin vuoto todelliseksi. Raja-arvon valinta perustui kuvaajien silmämääräiseen tarkasteluun. Tämän jälkeen laskettiin todellisten vuotohetkien lukumäärän sekä O_2 -, että CO_2 -kaasuille.

4.2.3. Osatyön IV tutkimusmenetelmä

Osatyössä IV mitattiin VO_2 :ta ja VCO_2 :ta viideltä kajoavaa hengityslaitetta käyttävältä ALS-potilaalta. Kunkin potilaan arvot mitattiin kahteen kertaan eri päivinä. Mittausta edeltävästi potilaat paastosivat 12 h. Mittaus tehtiin heti aamulla potilaan herättyä. Mittausasetelma oli samanlainen kuin Kuvassa 6 esitettyssä koehenkilöillä toteutetussa tutkimustyössä sillä erolla, että potilaat hengittivät kajoavan hengityslaitteen avustamana. Mittaukset suoritettiin käyttämällä kahta eri Deltatrac-metaboliamonitorin virtausarvoa 40 ja 80 l/min. Tämän jälkeen verrattiin saatua energiankulutusrvoa viiden eri laskentakaaavan kanssa: Harris ja Benedict (Harris ym. 1918), WHO/FAO/UNU (Atinmo ym. 1985), Mifflin-St Jeor (Mifflin ym. 1990), Owen (Owen ym. 1986; Owen ym. 1987) sekä Fleisch (Fleisch 1951).

4.3. TILASTOLLISET MENETELMÄT

Osatöiden I ja III tulosten laskennassa käytettiin tilasto-ohjelmana SAS system for Windows (version 9.2, SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). Osatyön II tulosten laskennassa käytettiin tilasto-ohjelmana GraphPad Prism Software (version 5.00, San Diego, California, USA) ja osatyön IV tulosten laskennassa käytettiin tilasto-ohjelmana SYSTAT for Windows (version 10.2, Systat Software, Richmond, CA, USA). Tulokset on ilmoitettu keskiarvoina yhdessä 95 % luottamusvälien tai keskihajontojen kanssa, mikäli ei ole erikseen toisin mainittu. P arvo < 0.05 katsottiin tilastollisesti merkitseväksi eroiksi.

Osatyössä I ja II potilaiden ominaisuuksien sekä hengitystoiminnan tuloksien vertaamiseen diagnoosihetkellä käytettiin Mann-Whitneyn U testiä. Osatyössä II CO_2 - ja O_2 -tulosten vertailussa diagnoosihetkellä kahden tutkimusryhmän välillä käytettiin Studentin t-testiä. Iän ja kajoamattoman hengityslaittehoiton vaikutusta elinajanennusteeseen tarkasteltiin Coxin regressioanalyysillä. Elinaikakuvaajat esitettiin Kaplan-Meierin kuvaajina. Käyrien eroavaisuudet analysoitiin log-rank testillä.

Osatyössä III tutkittavien painoindeksin, kajoamattoman hengityslaitteen käytön sekä kahden eri virtausnopeuden (40 ja 80 l/min) vaikutusta mitattuihin VO_2 -, VCO_2 -, RQ- ja PAV-suureisiin arvioitiin käyttäen yleistä lineaarista mallia (general linear mixed models). CO_2 - ja O_2 -vuotohetkien lukumäärien vertailuun käytettiin logistista regressioanalyysiä.

Osatyössä IV kahdella eri virtausarvolla (40 ja 80 l/min) mitattujen VO_2 -, VCO_2 -, RQ- ja PAV-tulosten vertailuun käytettiin Wilcoxonin testiä. Verrattaessa mitattuja PAV-arvoja viidellä eri laskennallisella kaavalla saatuihin PAV- arvoihin käytettiin Wilcoxonin testiä. Saadut p-arvot korjattiin Bonferronin korjauskertoimella.

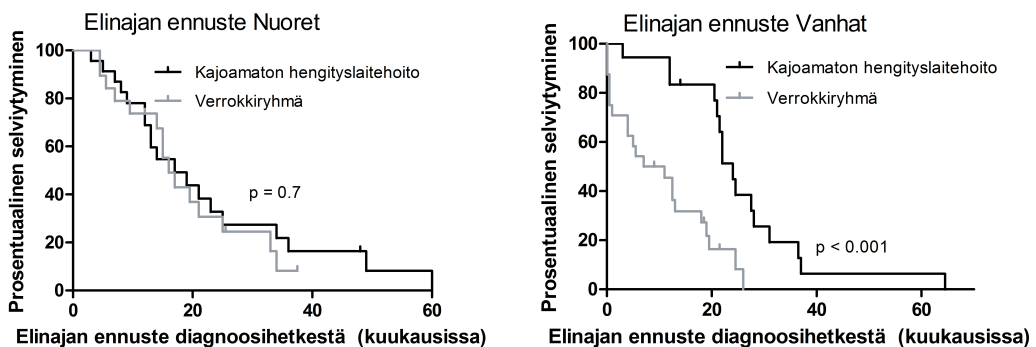
5. TULOKSET

5.1. KAJOAMATTOMAN HENGITYSLAITEHOIDON JA IÄN VAIKUTUS ALS-POTILAAN ELINAJAN ENNUSTEeseen (OSATYÖ I)

Kaikkiaan 41:lle ALS potilaalle aloitettiin kajoamaton hengityslaittehoito. Näistä 23 potilasta kuului ryhmään Nuoret ja 18 ryhmään Vanhat. Potilaat, joille kajoamatonta hengityslaitetta ei aloitettu, sijoitettiin molemmissa ikäluokissa verrokkiryhmiin. Mediaani-aika oireiden alkuehetkestä diagnoosiin kesti sekä Nuorilla että Vanhoilla 12 kk. Ero ei ollut merkittävä ($p = 0.8$).

Ryhmässä Nuoret kajoamatonta hengityslaitetta käyttävillä ALS-potilailla elinajan mediaani diagnoosihetkestä kuolemaan oli 14 kk (vaihteluväli 1–60) kun vastaava aika Nuorten verrokkiryhmässä oli 15 kk (vaihteluväli 5–38). Ero ei ollut merkittävä (Hazard Ratio = 0.88, 95 % luottamusväli 0.44–1.77, $p = 0.7$). Ryhmässä Vanhat elinajan mediaani diagnoosihetkestä kuolemaan oli kajoamatonta hengityslaittehoitoa käyttävillä ALS-potilailla 22 (vaihteluväli 3–65) kk:ta, kun vastaava aika Vanhojen verrokkiryhmässä oli 8 kk (vaihteluväli 1–26). Ero oli merkittävä (Hazard Ratio = 0.25, 95 % luottamusväli 0.11–0.55, $p < 0.001$).

Kuvassa 7 on havainnollistettuna elinajan ennustetta kuvaavat Kaplan Meier -kuvaajat molemmissa ryhmissä.



Kuva 7. Kajoamattoman hengityslaittehoidon vaikutus elinajan ennusteeseen kahdessa eri ikäryhmässä: Nuoret (≤ 65 v) ja Vanhat (> 65 v). Ero tarkasteltu käyttämällä log-rank testiä. (osatyö I).

5.2. HENGITYSTOIMINNAN ARVIOINTI ALS-SAIRAUDEN DIAGNOOSIHETKELLÄ (OSATYÖ II)

Ryhmässä 1 mediaani aika ensioireiden ilmaantumisesta diagnoosiin oli 11 kk (1–48 kk), kun se Ryhmässä 2 oli 13 kk (3–60 kk). Ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa ($p = 0.8$). Diagnoosihetkellä mitatussa aamun valtimoveren verikaasuanalyysissä PaO_2

Ryhmässä 1 oli 9.8 (9.3–10.4) kPa, kun vastaava arvo Ryhmässä 2 oli 10.7 (9.4–12) kPa. Ero ei ollut merkittävä ($p = 0.4$). Sen sijaan $p\text{CO}_2$ erosi merkittävästi ryhmien välillä, Ryhmässä 1 PaCO_2 oli 6.3 (5.6–6.9) kPa, kun Ryhmässä 2 PaCO_2 oli 5.3 (5.0–5.6) kPa ($p = 0.007$). Ryhmässä 1 olevilla potilailla oli siis havaittavissa vähintään lievä hengitysvajaus diagnoosihetkellä.

Tarkasteltaessa hengitystiheyttä sekä rintakehän liikettä diagnoosihetkellä Ryhmien 1 ja 2 välillä havaittiin kummankin eroavan merkitsevästi toisistaan. Ryhmässä 1 hengitystiheys diagnoosihetkellä oli 21 (18–24)/min kun Ryhmässä 2 vastaava luku oli 16 (14–18)/min ($p = 0.005$). Vastaavasti rintakehän liike diagnoosihetkellä Ryhmässä 1 oli 2.9 (2.2–3.6) cm, kun vastaava luku Ryhmässä 2 oli 4.0 (3.4–4.8) cm ($p = 0.01$).

Muissa hengitystoimintaa kuvaavissa suureissa ei havaittu eroa. Taulukossa 4 on havainnollistettu muut hengitystoimintaa kuvaavat mittasuureet.

Taulukko 4. Hengityksen toimintaa kuvaavat mittasuureet 42 ALS-potilaalla diagnoosinteko-
hetkellä. Ryhmä 1 = hengityslaittehoidon aloitus enintään 3 kk:ta diagnoosihetkestä ja Ryhmä 2 = hengityslaittehoidon aloitus yli 6 kk:n kuluttua diagnoosihetkestä. Tulokset on ilmoitettu keskiarvoina (95 % luottamusvälinä). Tulosten vertailussa on käytetty Mann Whitneyyn U testiä. N = käytettävissä olevien mittausten lukumäärä. Hengitysvajauksen oire -kyselyssä arvo 0 merkitsi ei minkäänlaista oiretta, ja vastaavasti arvo 10 vaikeinta mahdollista oiretta, jonka potilas saattoi kuvitella (osatyö II).

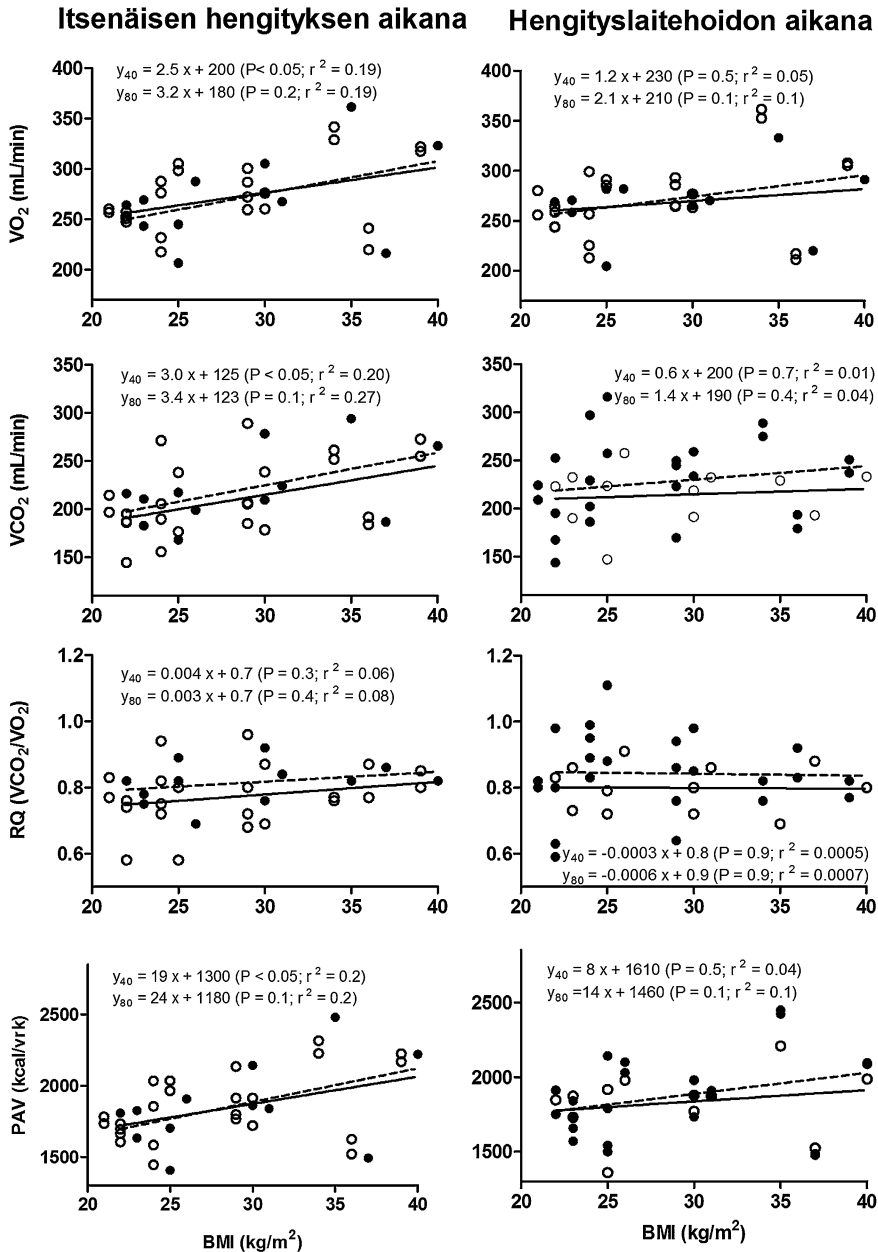
	Ryhmä 1		Ryhmä 2		
Mittaus	Keskiarvo	n	Keskiarvo	n	p
<i>Keuhkojen toimintaa kuvaava mittaus</i>					
FVC (%)	58 (44–72)	20	69 (58–74)	20	0.4
FEV 1/s (%)	59 (46–72)	20	69 (61–72)	20	0.2
<i>Hengitysvoimaa kuvaava mittaus</i>					
MIP (cmH ₂ O)	29 (20–39)	21	48 (30–65)	20	0.07
MEP (cmH ₂ O)	40 (28–52)	21	60 (42–78)	20	0.07
SNP (cmH ₂ O)	24 (9–40)	18	31 (21–41)	18	0.1
PCF (l/min)	240 (180–300)	18	310 (250–370)	20	0.1
<i>Hengitysvajauksen oire</i>					
Hengenahdistus	4 (3–6)	21	2 (1–3)	20	0.05
Yskimisheikkous	3 (2–5)	21	3 (1–4)	20	0.4
Unihäiriö	5 (3–6)	21	3 (2–3)	20	0.05
Aamupäänsärky	2 (0–3)	21	1 (0–2)	20	0.7
Päiväväsytys	4 (3–6)	21	4 (2–5)	20	0.4
<i>Valtimoverinäyte</i>					
PaO ₂ (kPa)	9.8 (9.3–10.4)	17	10.7 (9.4–12)	12	0.4
PaCO ₂ (kPa)	6.3 (5.6–6.9)	17	5.3 (5.0–5.6)	12	0.007
<i>Hengitystiheys ja rintakehän liike</i>					
Hengitystiheys/min	21 (18–24)	22	16 (14–18)	20	0.005
Rintakehän liike (cm)	2.9 (2.2–3.6)	22	4.0 (3.4–4.8)	20	0.01

5.3. DELTATRAC-METABOLIAMONITORIN MITTAUSTARKKUUS KAJOAMATONTA HENGITYSLAITETTA KÄYTETTÄESSÄ (OSATYÖ III)

Mitattaessa 12 koehenkilön VO_2 ja VCO_2 sekä kajoamattoman hengityslaitteen kanssa että ilman hengityslaitetta, ei keskimääräisissä VO_2 - ja VCO_2 -tuloksissa ollut havaittavissa eroa. Myöskään virtausnopeuden kasvattaminen 40:stä 80:een l/min ei vaikuttanut VO_2 - tai VCO_2 -arvoihin. Keskimääräisissä laskennallisissa RQ- ja PAV-arvoissa ei myöskään ollut eroa. Painoindeksin nousu aiheutti hienoista VO_2 :n, VCO_2 :n sekä PAV:n kasvua sekä hengityslaitetta käytettäessä että ilman (kuva 7). Sen sijaan RQ-arvot pysyivät muuttumattomina kajoamattoman hengityslaitteen käytöstä, painoindeksistä tai virtausarvosta huolimatta.

Kajoamattoman hengityslaitteiden aikana keskimääräinen mitattu VO_2 oli 273.3 ml/min (ilman hengityslaitetta 270.6 ml/min) $p = 0.3$, VCO_2 216.8 ml/min (221.9 ml/min) $p = 0.5$, RQ 0.79 (0.82) $p = 0.3$ ja PAV 1858 kcal/vrk (1852 kcal/vrk) $p = 0.8$. Vastaavasti ei havaittu eroa sillä, käytettiinkö virtausarvona 40 vai 80 l/min. $VO_{2\ 40}$ 271.5 ml/min ($VO_{2\ 80}$ 272.3 ml/min) $p = 0.8$, $VCO_{2\ 40}$ 213.4 ml/min (225.2 ml/min) $p = 0.1$, RQ_{40} 0.78 (0.83) $p = 0.1$ ja PAV 1843 kcal/vrk (1868 kcal/vrk) $p = 0.3$. Kajoavan hengityslaitteen käytöllä tai virtausarvon muuttamisella ei ollut vaikutusta mitattuihin VO_2 -, VCO_2 -, RQ- tai PAV-arvoihin.

Kuvassa 7 on esitetty kunkin koehenkilön yksilölliset mittausarvot (VO_2 , VCO_2 , RQ ja PAV) itsenäisen hengityksen ja kajoamattoman hengityslaitteiden aikana sekä kahden eri virtausarvon (40 ja 80 l/min) aikana painoindeksin mukaan suhteutettuna.



Kuva 7. Epäsuoralla kalorimetriamenetelmällä mitatut yksilölliset VO₂, VCO₂, RQ ja PAV arvot omahengityksen aikana sekä kajoamattoman hengityslaittehoidon aikana painoindeksin suhteen. Avoimet pallot: mittaus suoritettu 40 l/min virtausarvolla. Mustat pallot: mittaus suoritettu 80 l/min arvolla. Musta viiva: regressiosuora virtausarvon ollessa 40 l/min. Katkoviiva regressiosuora virtausarvon ollessa 80 l/min. VO₂ = hapen kulutus, VCO₂ = hiilidioksidin tuotto, RQ = hengitysosamäärä, PAV = perusaineenvaihdunta, BMI = painoindeksi. Tulokset laskettu yleistä lineaarista mallia (general linear mixed models) apuna käyttäen. $P < 0.05$ on tulkittu tilastollisesti merkitseväksi eroksi (osatyö III).

Mittauksen aikana esiintyi hetkittäisiä kaasuvuotoja (AUC-arvoina tarkasteltuna) erityisesti kajoamattoman hengityslaittehoidon aikana virtausarvon ollessa 40 l/min. Vuotojaksoiksi muutettujen hetkittäisten kaasuvuotojaksojen määrä uloshengityksen aikana kuitenkin väheni virtausnopeutta nostettaessa: O₂-kaasulla kahdeksasta viiteen ja CO₂-kaasulla kahdeksasta kuuteen jaksoon. Ero oli O₂-kaasuvuodolle tilastollisesti merkitsevä ($p = 0.046$), mutta ei CO₂-kaasuvuodolle ($p = 0.1$).

5.4. PERUSAINENVAIHDUNNAN SUURUUS KAJOAVAA HENGITYSLAITEHOITOA KÄYTTÄVILLÄ ALS-POTILAILLA (OSATYÖ IV)

Keskimääräinen PAV viidellä kajoavaa hengityslaittehoitoa käyttävällä ALS-potilaalla oli virtausarvolla 40 l/min mitattuna 1110 (keskihajonta, 160) kcal/vrk ja virtausarvolla 80 l/min 1150 (200) kcal/vrk. Vastaavasti mitattu keskimääräinen VO₂:n virtausarvoilla 40 ja 80 l/min oli 163 (23) ml/min ja 140 (29) ml/min sekä keskimääräinen VCO₂ virtausarvoilla 40 ja 80 l/min oli 130 (23) ml/min ja 140 (25) ml/min. Tulokset ryhmien välillä eivät poikenneet merkittävästi toisistaan. Potilaiden laskennallisen PAV:n keskiarvo viidellä eri laskennallisella menetelmällä laskettuna oli 1700 (30) kcal/vrk. Mitattu PAV-tulos oli keskimäärin 34 % pienempi kuin laskennallisesti määritetty PAV riippumatta siitä kummalla Deltatrac-metaboliamonitorin virtausarvolla tai millä laskentakaavalla PAV määritettiin ($p < 0.001$). Taulukossa 5 on esitetty kullakin laskentakaavalla lasketut PAV-arvot mediaaneina.

Taulukko 5. Mitatun ja laskennallisen PAV ero viidellä eri laskentakaavalla. Tulokset ilmoitettu keskiarvoina. Ero laskettu Wilcoxon testillä (osatyö IV).

Laskentakaava	Mitattu PAV (kcal/vrk)	Laskettu PAV (kcal/vrk)	Keskimääräinen ero 95 % luottamusvälillä	p
Harris Benedict	1130	1700	585* (425-760)	< 0.01
WHO/FAO/UNU	1130	1750	590* (472-780)	< 0.01
Mifflin-St Jeo	1130	1680	538* (439-688)	< 0.01
Owen	1130	1730	566* (414-691)	< 0.01
Fleisch	1130	1680	567* (417-727)	< 0.01

6. POHDINTA

6.1. KAJOAMATTOMAN HENGITYSLAITEHOIDON JA IÄN VAIKUTUS ALS-POTILAAN ELINAJAN ENNUSTEeseen (OSATYÖ I)

Osatyön I tärkein havainto oli, että yli 65-vuotiailla ALS-potilailla kajoamattoman hengityslaitteen käyttö vaikutti pidentävän elinajan ennustetta, kun taas alle 65-vuotiailla kajoamattoman hengityslaitteen käytöllä ei vaikuttaisi olevan mitään merkitystä elinajan ennusteeseen. Osatyön I tulos näyttäisi olevan iäkkäämpien ALS-potilaiden osalta yhtenevä aiempien retrospektiivisten tutkimusten kanssa, joissa keskimääräinen elinaika on pidentynyt noin 14–17 kuukautta verrattuna potilaisiin, jotka ovat kieltäytyneet laitehoidosta (Aboussouan ym. 1997; Kleopa ym. 1999; Aboussouan ym. 2001; Bach 2002; Bourke ym. 2003; Gordon ym. 2012). Osatyössä I ero oli merkittävästi pidempi iäkkäillä potilailla huolimatta siitä, että tutkimusryhmässä ja kontrolliryhmässä oli yhtä paljon bulbaarista taudinkuvaa sairastavia potilaita. Tältä osin tulos onkin ristiriitainen aiempien ja erityisesti Bourken ym. vuonna 2006 tekemän prospektiivisen tutkimuksen kanssa, jossa mediaanielinajan ennusteen havaittiin pitenevän ainoastaan raajapainotteista taudinkuvaa sairastavilla ALS-potilailla (Bourke ym. 2006). Toisaalta nuorten potilaiden osalta osatyön I tulos oli yhtenevä Bourken työn kanssa (Bourke ym. 2006).

Osatyön I uusi ja aiemmista tutkimuksista poikkeava löydös oli myös havainto, että bulbaarista taudinkuvaa sairastavat potilaat hyväksyivät laitehoidon samalla tavoin, kuin raajapainotteista sairaudenkuvaa sairastavat ALS-potilaat. Aiemmissä töissä potilaiden hoitomyönteisyys on osoittautunut huonommaksi bulbaaripainotteista taudinkuvaa sairastavilla ALS-potilailla (Aboussouan ym. 1997; Kleopa ym. 1999; Aboussouan ym. 2001; Bach 2002; Bourke ym. 2003; Bourke ym. 2006; Gordon ym. 2012). Uuden vastikään julkaistun tutkimuksen mukaan hoitomyöntyvyys parani merkittävästi, kun hengitysfysioterapeutin roolia lisättiin kajoamattoman hengityslaitteiden toteuttamisessa neurologisille potilaille (Simonelli ym. 2013). Vaikka osatyössä ei erikseen tutkittukaan hoitajan roolia kajoamattoman hengityslaitteiden onnistumisessa, oli potilaita varten palkattu erikseen hoitaja hoidon koordinoimista varten. Tämä saattaisi selittää bulbaaripainotteisten potilaiden paremman hoitomyöntyvyyden omassa aineistossamme.

Osittain prospektiivisten töiden puute on aiheuttanut sen, ettei kajoamattoman hengityslaitteiden vaikutusmekanismia elinajan ennusteeseen ole kyetty selvittämään (Radunovic ym. 2013). Lechtzin ym. ovat ehdottaneet kajoamattoman hengityslaitteen yöaikaisen käytön tarjoavan sairauden uuvuttamille hengityslihakseille lepoa erityisesti, jos laitehoito aloitetaan sairauden varhaisessa vaiheessa (Lechtzin ym. 2006; Lechtzin ym. 2007). ALS-sairaudessa rintakehän komplianssi on yleensä madaltunut, mistä seuraa alentunut kertahengitystilavuus ja hengitystiheyden nousu (Lechtzin ym. 2006). Yhdessä alentunut kertahengitystilavuus ja lisääntynyt hengitystiheys lisäävät hengitystyötä, jota voitaisiin ehkäistä kajoamattomalla hengityslaitteella (Kallet ym. 2009).

Lechtzinin esittämä teoria ei kuitenkaan täysin tue nyt saatua löydöstä, jossa kajoamaton hengityslaittehoito osoittautui elinajan ennusteen suhteen suotuisaksi vain iäkkäämmillä potilailla (Lechtzin ym. 2007). Aiemmista tutkimuksista tiedetään, että kajoamaton hengityslaittehoito tukee myös sydämen toimintaa vähentämällä sekä sydämen esi- että jälkikuormaa (Masip ym. 2005). Omassa aineistossa sydän- ja verisuonisairauksia esiintyi merkittävästi enemmän vanhemmassa ikäryhmässä kuin nuorilla, mutta toisaalta yhdenveroisesti vanhemmassa ryhmässä sekä kajoamatonta hengityslaitetta käyttävillä kuin verrokeilla. Koska tiedetään, että yli 65 vuoden ikä diagnoosihetkellä on yksittäinen ennusteeseen vaikuttava riskitekijä (del Aguila ym. 2003) on mahdollista, että kajoamattoman hengityslaitteen käyttö vaikutti suotuisasti myös sydämen toimintaan vanhemmilla potilailla pidentäen näin laitetta käyttävien elinaikaa.

Osatyön I merkittävin heikkous aiheutui kuitenkin potilasmäärän pienuudesta. Koska aiempien tutkimusten perusteella tiedetään, että ALS-potilaiden elinajan ennusteeseen vaikuttavat korkean iän lisäksi negatiivisesti myös naissukupuoli, sairauden bulbaari-painotteisuus sekä ravitsemuslaskusta kieltäytyminen (del Aguila ym. 2003; Chio ym. 2009; Georgouloupoulou ym. 2013), ei pienen potilasmäärän vuoksi voitu arvioida näiden tekijöiden yhteisvaikutusta. Samoin potilasmäärä ei myöskään riittänyt arvioimaan iän ja ventilaation aloitusajankohdan merkitystä elinajan ennusteeseen. Pienestä potilasmäärästä johtuen saatuun tulokseen tulisikin suhtautua varauksella, ennen kuin se on voitu varmentaa laajemmassa tutkimuksessa.

Toinen merkittävä heikkous tutkimuksessa oli se, ettei taannehtiva tutkimusasetelma antanut mahdollisuutta arvioida kajoamatonta hengityslaitetta käyttävien potilaiden elämänlaatua laitehoidon aloituksen jälkeen. Toisaalta hengityslaitteen tallentamat käyttötunnit sairauden loppuvaiheessa (yli 14 h/vrk) antoivat aiheen olettaa potilaiden olleen tyytyväisiä laitehoitoon. Kajoamattoman hengityslaittehoidon vaikutusta elämänlaatuun etenevän ALS-sairauden hoidossa on kuitenkin haasteellista arvioida. Kajoamaton hengityslaittehoito on jo laajalti vakiinnuttanut asemansa ALS-sairauden palliatiivisessa hoidossa, minkä vuoksi erityisesti satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten tekemistä voidaan pitää epäeettisenä (Miller ym. 2009; McVeigh ym. 2010; Andersen ym. 2012).

6.2. HENGITYSTOIMINNAN ARVIOINTI ALS-SAIRAUDEN DIAGNOOSIHETKELLÄ (OSATYÖ II)

Osatyön II tärkein tulos oli havainto hengitystilheyden noususta niillä ALS-potilailla, joille kajoamaton hengityslaittehoito katsottiin tarpeelliseksi kuuden kuukauden kuluessa diagnoosihetkestä verrattuna potilaisiin, joille hoitoa ei katsottu tarpeelliseksi aloittaa. Samalla tavoin rintakehän liike oli edellä mainituilla potilailla pienempää. Valtimoveren keskimääräinen PaCO₂ oli korkeampi potilailla, joille kajoamaton hengityslaittehoito katsottiin tarpeelliseksi diagnoosihetkellä. Muissa keuhkojen toimintaa tai hengityshasten voimaa mittaavissa toimintakokeissa tai hengitysvajauksen oireiden vaikeutta selvittämissä kysymyksissä ei havaittu ryhmien välillä eroa.

Toinen merkittävä löydös osatyössä II oli, ettei kukaan potilaista ilmoittanut tuntevansa merkittävää hengenahdistusta, aamupäänsärkyä, päiväväsymystä, yskimisheikkoutta tai univaikeuksia (keskimääräinen VAS-oirearvio oli kaikissa ryhmissä < 5), vaikka keuhkojen toimintakokeiden tulosten perusteella potilailla oli keskimäärin lievä tai kohtalainen hengitysvajaus. Perustuen nykyisiin EFNS:n (Andersen ym. 2012) laatiin suosituksiin, olisi kaikille potilaille tullut suositella kajoamatonta hengityslaittehoitoa. Koska laitehoitoa suositeltiin kuitenkin osana potilaiden hoitoa, jossa painotettiin potilaan omaa myöntyvyyttä, saattoi aloitusta rajoittaa erityisesti potilaiden raportoimat vähäiset oireet sekä valtimoveren keskimääräisen hiilidioksidiosapaineen pysyminen normaaliarjoissa. Potilaiden raportoimat vähäiset oireet ovat myös yhteneviä aiemmin Schiffmanin ym. tekemän työn kanssa, jossa tutkijat osoittivat, että ALS-potilaat raportoivat hengitysvajauksesta vasta sitten, kun keuhkojen vitaalikapasiteetti oli laskenut noin 30 % viitearvosta (Schiffman ym. 1993).

Säännöllisen hengitystoiminnan arviointi spirometriamittauksin tai valtimoverinäytteiden tutkiminen edellyttää potilaan saapumista joko terveystakeskukseen tai sairaalaan tutkimuksia varten (Crapo 1994; Miller ym. 2009; Schermer ym. 2009). Sen sijaan hengitystiheyden tai rintakehän liikkeen mittaaminen onnistuu myös kotona. Koska aiemmasta kirjallisuudesta kuitenkin tiedetään, että terveillä aikuisilla lepo hengitystiheyden ollessa noin 15 /min, hengitystyöhön kuluva energia on kaikkein vähäisintä (Sharp ym. 1964; Lumb ym. 2010) antaisivat nyt saadut tulokset aihetta tarkkailla ALS-potilaiden hengitystä tarkemmin, mikäli lepo hengitystiheys nousee yli 16 /min.

Osatyön II merkittävin heikkous oli sen retrospektiivinen luonne ja tutkittavien potilaiden pieni määrä. Tutkitut potilaat saivat lähetteen hengitystilannearvioon pääosin vasta sitten, kun ALS-diagnoosi oli varmistunut. Näin ollen ei ollut mahdollisuutta arvioida hengityksen toimintaa sairauden alkuvaiheessa. Toisaalta diagnoosin asettamista hidasti myös se, että iso osa potilaista hakeutui lääkäriin vasta sitten, kun sairauden oireet olivat jo ilmeisiä. Keskimääräinen viive potilaan ilmoittamista ensioireista diagnoosihetkeen oli noin 12 kk. Se vastaa laajemminkin aineistoissa havaittua viivettä (Zoccollella ym. 2006). Näin ollen vain harvoista potilaista oli saatavilla mittaustuloksia ennen diagnoosihetkeä. Tutkimuksen kannalta oli ongelmallista myös se, että mittaukset tehtiin kliinisten tarpeiden mukaan: potilaat saapuivat sairauden etenemisnopeuden mukaan vaihtelevin aikaväleihin hengitysarvioon (1–12 kk välein). Kaikista potilaista ei myöskään ollut käytettävissä kaikkia mittauksia. Edellä mainituista syistä johtuen hengityksen toimintaa kuvaavien toimintakokeiden tuloksia oli mahdollista tarkastella vain yhtenä ajanhetkenä eli diagnoosihetkellä. Vaikka tutkittavat jaettiin kahteen eri ryhmään, ei tuloksista voi päätellä raja-arvoja hengityslaittehoiton aloitusta suunniteltaessa. Tulevaisuudessa olisi mielenkiintoista selvittää, miten hengitystiheys ja rintakehän liike korreloivat hengityksen toimintakokeiden kanssa ja voiko niitä käyttää luotettavasti kajoamattoman hengityslaittehoiton aloitusajankohdan määrittämisessä.

6.3. DELTATRAC-METABOLIAMONITORIN MITTAUSTARKKUUS KAJOAMATONTA HENGITYSLAITETTA KÄYTETTÄESSÄ (OSATYÖ III)

Osatyön III tärkein havainto oli, ettei kajoamattoman hengityslaitteen käyttö samanaikaisesti epäsuoralla kalorimetrialla mitattaessa aiheuttanut eroa mitattuihin VO_2 -, VCO_2 -, RQ- ja PAV-arvoihin. Myöskään tutkittavan paino tai virtausnopeuden muuttaminen 40:stä 80:een l/min Deltatrac-metaboliamonitorissa ei vaikuttanut häiritsevästi mittaustulokseen.

Aiemmin Deltatrac-metaboliamonitorin mittaustarkkuutta on arvioitu ainoastaan kajoavan hengityslaittehoidon aikana. Takalan ym. tekemässä koeasetelmassa sisäänhengityspaine nostettiin enimmillään 63 cmH_2O :n tasolle (vaihteluväli 13–63 cmH_2O) ja uloshengityspaine 20 cmH_2O :n tasolle (vaihteluväli 0–20 cmH_2O). Korkeista ilmatiepaineista huolimatta keskimääräinen mitattu virhe mitatussa VO_2 :ssa oli vain 4 ± 2 % ja VCO_2 :ssa 3 ± 1 % (Takala ym. 1989). Osatyössä III käytetyt huippuilmatiepaineet (PIP keskimäärin 11 cmH_2O) olivat merkittävästi pienempiä, kuin Takalan ym. tekemässä tutkimuksessa (Takala ym. 1989). Käytännössä kotihoitoon soveltuvassa kajoamattomassa hengityslaitteessa tulisi käyttää enintään 30 cmH_2O huippuilmatiepainetta (Berry ym. 2010). Näin ollen kaasun puristuvuus kajoamatonta hengityslaitetta käytettäessä tuskin aiheuttaa mitausvirhettä VO_2 - ja VCO_2 -mittauksessa. Sen sijaan korkeampien ilmatiepaineiden käyttö saattaa altistaa kaasuvuodoille kuvun alta. Tuloksessa tämä oli havaittavissa kaasuvuotojen laskennallinen määrän lisääntyessä pienempää virtausnopeutta käytettäessä. Vuoto ei kuitenkaan aiheuttanut muutosta mitattuihin VO_2 -, VCO_2 -, RQ- ja PAV-arvoihin.

Osatyön III heikkous oli, ettei kajoamattoman hengityslaittehoidon ja Deltatrac-metaboliamonitorin yhteisvaikutuksesta ollut aiempaa tutkimustietoa. Tämän vuoksi ei ollut mahdollista tehdä varsinaista voima-analyysiä otoskoon laskemiseksi. Siksi otoskoko perustui alustavaan mittaustutkimukseen, jossa mitattiin kokeellisesti kolmen koehenkilön VO_2 , VCO_2 , RQ, PAV sekä kajoamattoman hengityslaitteen kanssa että ilman ja molemmilla tavoilla myös kahdella eri virtausarvolla (40 ja 80 l/min). Koska mitatuissa alustavissa tuloksissa ei havaittu eroavaisuuksia, päätettiin otoskoko nelinkertaistaa ja eettiseltä toimikunnalta haettiin tutkimuslupaa 12 koehenkilön tutkimiseksi.

Osatyön III toinen heikkous oli, ettei VO_2 -, VCO_2 -, RQ- ja PAV-arvoja mitattu lisähäpen kanssa. Deltatrac-metaboliamonitorin mittaustarkkuus on kuitenkin aiemmissa tutkimuksissa (Takala ym. 1989; Phang ym. 1990; Weissman ym. 1990) havaittu tarkaksi jopa 60 % F_iO_2 -pitoisuuksilla, minkä vuoksi nyt tehdyissä tutkimuksissa ensisijainen tavoite olikin arvioida hoitopaineiden vaikutusta mittaustarkkuuteen. Hoitopaineita asettaessa havaittiin kuitenkin, etteivät tutkittavat lyhyen totuttautumisajan aikana sopeutuneet tottuneet kroonisessa hengitysvajauksessa keskimäärin suositeltaviin hoitopaineisiin (hoitopainesuositus keskimäärin PIP 15 cmH_2O ja PEEP 5 cmH_2O ; (Berry ym. 2010)). Sen vuoksi hoitopaineita jouduttiin alentamaan tutkittavien tuntemusten mukaan. Keskimääräinen PIP oli tämän tutkimuksen aikana 11 cmH_2O ja PEEP 2 cm -

H₂O. Koska tutkittaville oli annettava totuttautumisaikaa vielä kupumenetelmän kanssa mittaukseen, jouduttiin käytännön syistä varsinaisen tutkimuksen mittausaika rajoittamaan kahteen tuntiin. Näin ollen kukin yksittäinen mittausjakso kesti vain 20 min. Kajoavassa hengityslaitteidossa 20 min on aiemmissa tutkimuksissa katsottu riittävän luotettavaksi mittausajaksi, mutta itsenäisesti hengittävillä henkilöillä mittausaika tulisi olla vähintään 30 min (Bursztein 1989; Takala 1991). Lyhyt mittausaika aiheutti sen, että viidellä tutkittavalla esiintyi hetkittäin hyperventilointia (jolloin RQ < 0.7). Hyperventiloinnin aikaiset mittaustulokset poistettiin. Kokonaisuudessaan poistettiin tästä syystä mittauksia noin 10 min ajanjaksolta kultakin koehenkilöltä. Tämän tutkimuksen tulokset tulisi tulevaisuudessa varmistaa vielä suuremmalla otoskoolla ja korkeammilla hoitopaineilla kuin nyt tehtiin. Samoin lisähapen vaikutus tulisi varmistaa ennen kuin mittausasetelmaa käytetään lisähappea saavien kajoamatonta hengityslaitetta käyttävien PAV:n määrittämiseen. Mahdollisuuksien mukaan tutkittavien tulisi saada myös enemmän aikaa sopeutua kajoamattomalla hengityslaitteella hengittämiseen.

6.4. PERUSAINENVAIHDUNNAN SUURUUS KAJOAVAA HENGITYSLAITEHOITOA KÄYTTÄVILLÄ ALS-POTILAILLA (OSATYÖ IV)

Neljännän osatyön tärkein löydös oli, että kajoavaa hengityslaitetta käyttävien ALS-potilaiden PAV oli merkittävästi hidastunut. Keskimääräinen mitattu PAV oli vain 1130 kcal/vrk, joka oli noin 34 %:a pienempi kuin viidellä eri laskennallisella kaavalla määritetty PAV (1799 kcal/vrk) (Harris ym. 1918; Fleisch 1951; Atinmo ym. 1985; Owen ym. 1986; Owen ym. 1987; Mifflin ym. 1990). Tulos näyttäisi olevan yhtenevä aiemmin Shimizun vuonna 1991 tekemän tutkimustyön tuloksen kanssa, jossa tutkijat havaitsivat kajoavassa hengityslaitteidossa olevien ALS-potilaiden PAV:n olevan n. 11–27 %:a vähäisempää kuin terveillä henkilöillä (Shimizu ym. 1991). Toisaalta erona Shimizun työhön tutkimamme potilaat olivat normaalipainoisia, kun taas Shimizun työssä potilaat olivat merkittävän alipainoisia (keskimääräinen BMI 15 kg/m²).

Vastikään julkaistuissa ALS-potilaiden hoitoa koskevissa suosituksissa korostetaan ensisijaisesti suolen sisäistä ravitsemushoitoa (Muscaritoli ym. 2012; Greenwood 2013). Sen sijaan edelleenkin on epäselvää mikä olisi riittävä energiamäärä ALS-potilaiden energiantarpeen tyydyttämiseksi erityisesti kajoava hengityslaitetta käyttävillä ALS-potilailla (Shimizu ym. 1991; Kasarskis ym. 1996; Desport ym. 2001; Desport ym. 2005; Bouteloup ym. 2009; Cistaro ym. 2012). Lukuisista tutkimustöistä huolimatta Shimizun työ vaikuttaa jääneen ainoaksi PAV käsittäväksi työksi, joka on tehty kajoavaa hengityslaitetta käyttävillä potilailla (Shimizu ym. 1991). Myöhemmin tehdyissä tutkimuksissa ALS-potilailla on havaittu PAV:n merkittävää kiihtymistä keskimäärin 10 % terveisiin henkilöihin verrattuna (Kasarskis ym. 1996; Desport ym. 2001; Desport ym. 2005; Bouteloup ym. 2009; Cistaro ym. 2012). Tutkimuksista huolimatta PAV:n kiihtymisen syy on edelleen epäselvää. Aivan vastikään ALS-potilaille tehdyssä tutkimuksessa Cistaro ym. selvittivät positroniemissiotomografia-menetelmää (PET) apuna käyttäen 32

ALS-potilaan aivojen glukoosiaineenvaihduntaa. He havaitsivat erityisesti aivojen syvässä osissa aineenvaihdunnan selvää kiihtymistä verrokkihenkilöihin verrattuna (Cistaro ym. 2012). Tutkijat eivät kuitenkaan selvittäneet ALS-potilaiden kokonaisperusaineenvaihduntaa, joten löydöksen merkitys jäi vielä siltä osin epäselväksi.

Selkäydinvammalle on ominaista lihaskato vammautuneiden liikehermojen hermottamalla alueella (Shizgal ym. 1986), mutta toisin kuin ALS-potilailla, joilla lihaskato on niin ikään sairauden pääasiallinen seuraus, selkäydinvamman saaneilla potilailla PAV hidastuu: keskimäärin PAV on selkäydinvammaisilla noin 13–27 %:a hitaampaa terveisiin verrokkeihin verrattuna, joten nykyisten käytössä olevien laskentakaavojen on havaittu yliarvioivan energian tarvetta jopa 32 % (Sedlock ym. 1990; Monroe ym. 1998; Buchholz ym. 2004). Tästä syystä selkäydinvammaisilla ylipaino onkin yleistä ja kansainvälisissä arvioissa jopa 40–66 %:lla on todettu lievä tai kohtalainen ylipaino (Gupta ym. 2006; Rajan ym. 2008). PAV:n hidastumiselle selkäydinvammapotilailla on esitetty kaksi pääasiallista syytä: toisaalta sympaattisen hermoston aktiviteetin heikkeneminen vamman seurauksena (Schmid ym. 1998; Schmid ym. 1998; Buchholz ym. 2004) toisaalta aineenvaihdunnallisesti aktiivisen lihaskudoksen surkastuminen (Monroe ym. 1998; Buchholz ym. 2004). Lihaskudoksen tiedetään käsittävän terveillä henkilöillä levossa noin 20 % kokonaisperusaineenvaihdunnasta (Zurlo ym. 1990). Toisin kuin ALS-potilailla, selkäydinvammapotilailla PAV näyttäisi siis välittömästi vammautumisen jälkeen hidastuvan, kun taas ALS-potilailla PAV puolestaan vaikuttaisi sairastumisen myötä kiihtyvän. Sen sijaan ALS-potilailla, joille aloitetaan kajoava hengityslaittehoito, PAV näyttäisi omien tulosten mukaan olevan merkittävästi hidastunut esim. Harris-Benedictin yhtälöllä (Harris ym. 1918) määritettävään PAV:aan verrattuna. Nyt saadulla tuloksella, jossa viidellä pitkälle edenneellä ALS-potilaalla PAV:n todettiin olevan merkittävästi hidastunut (Siirala ym. 2010), vaikuttaisi olevan yhtäläisyyttä korkeaa selkäydinvammaa sairastavien potilaiden PAV:n kanssa (Sedlock ym. 1990; Monroe ym. 1998; Webber 2003) sekä Shimizun ALS-potilailla saaman tuloksen kanssa (Shimizu ym. 1991).

Osatyön IV merkittävin heikkous oli tutkittavien kajoavaa hengityslaitetta käyttävien potilaiden pieni määrä ja epätasainen sukupuolijakauma, sillä tutkittavista vain yksi oli nainen. Tämän vuoksi on mahdotonta arvioida sukupuolen mahdollista vaikutusta tuloksiin. Aiemmissä tutkimuksissa on havaittu sukupuolen vaikuttavan PAV:aan siten, että naisilla PAV on miehiä hitaampaa (Harris ym. 1918; Owen ym. 1986; Owen ym. 1987). Toinen tuloksia tulkittaessa huomioon otettava seikka oli tutkimusasetelman poikkeavuus. Aiemmissä tutkimuksissa ei omaa koehenkilötyötä (Siirala ym. 2012) lukuun ottamatta ole käytetty kupumenetelmää yhdessä kajoamattoman hengityslaitteen kanssa. Vaikka omassa koehenkilötyössä havaittiin, ettei yksöisletkuston käytön pitäisi vaikuttaa mittaustuloksen luotettavuuteen, potilastyössä ei arvioitu kuvun alta tapahtuvaa mahdollista kaasuvuotoa. Mahdollinen kaasuvuoto saattoi teoriassa aiheuttaa mitattujen VO_2 - ja VCO_2 -pitoisuuksien laskua, mistä olisi aiheutunut myös alhainen Weirin yhtälöllä laskettu PAV-arvo (Weir 1949). Nyt saatu tulos tulisi varmentaa isommalla potilasaineistolla.

6.5. EETTISET NÄKÖKOHDAT

Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta hyväksyi kaikkien neljän osatyön tutkimussuunnitelman. Osatyöhön I kerättiin sellaisten ALS-potilaiden elinaik tiedot, jotka olivat olleet Tyksin Hengitystukiyksikön hoidossa vuosina 2001–2012. Osatyössä II hengitysvajauksen kehittymistä arvioivia suureita mitattiin osana ALS-potilaiden kliinistä hoitoa. Molempien tutkimusten tiedot kerättiin takautuvasti potilastietojärjestelmästä. Kaikille potilaille tarjottiin normaalin kliinisen hoitomallin edellyttämä oireita lievittävä hoito. Kummassakaan osatyössä potilaita ei tutkittu kokeellisesti.

Kokeellisessa osatyössä III tutkittavat vapaaehtoiset saivat erillisen tiedotteen tutkimuksen tarkoituksesta, kulusta sekä mahdollisista kajoamattoman hengityslaitteen ja epäsuoran kalorimetrian aiheuttamista epämukavuuksista. Koska tutkimus oli täysin kajoamaton, ei siihen liittynyt vakavien haittavaikutuksien riskiä. Käytännön haittavaikutus oli lähinnä kajoamattomasta hengityslaitteesta sekä Deltatrac-metaboliamonitorista johtuva hetkellinen psyykinen ahdistus. Tutkittaville annettiin mahdollisuus keskeyttää tutkimus kaikissa tutkimuksen vaiheissa tahansa. Kaikilta tutkittavilta pyydettiin ja saatiin kirjallinen suostumus.

Osatyössä IV tutkittavien PAV:aa selvitettiin osana kajoavaa hengityslaitetta käyttävien ALS-potilaiden kliinistä hoitoa ja ravitsemuksen suunnittelua. Samoin kuin osatyössä I ja II, tutkimustulokset kerättiin jälkikäteen potilastietojärjestelmästä.

6.6. TULEVAISUUDEN NÄKÖKOHTIA

Edellä tehdyt tutkimukset olivat pääasiallisesti havainnoivia ja tutkittavien pienestä lukumäärästä johtuen sisälsivät lukuisia heikkouksia. Näin ollen tuloksiin tulisi suhtautua varauksella. Osatyön I tulos antaa aiheutta jatkaa tutkimusta suuremmassa potilasaineistossa, jolloin olisi helpompaa ottaa huomioon myös mahdollisten sekoittavien tekijöiden vaikutus.

Toisen osatyön tuloksen varmentaminen suunnitelmallisella seurantatutkimuksella olisi erityisen tärkeää. Mikäli hengitystiheyttä ja rintakehän liikettä voitaisiin jatkossa käyttää luotettavasti hengitysvajauksen vaikeutumisen arviointiin, voitaisiin tulevaisuudessa vähentää hengityksen toimintaa arvioivia mittauksia ja näin vähentää potilaiden sairaalakäyntejä tutkimusten mahdollistuessa kotona.

Kolmannen osatyön tulos tulisi tulevaisuudessa varmistaa uusien markkinoille tulleiden epäsuorien kalorimetrialaitteiden kanssa. Tämä olisi erityisen tärkeää siksi, että Deltatrac-laitteen valmistus on loppunut, eikä uusia Deltatrac-laitteita ole enää saatavana.

Kajoamattoman hengityslaitteiden käyttö lisääntyy jatkuvasti. Sen vuoksi olisi tärkeää, että kajoamatonta ja kajoavaa hengityslaitetta käyttävien ALS-potilaiden PAV selvitettäisiin suuremmalla potilasaineistolla.

7. JOHTOPÄÄTÖKSET

Väitöskirjatutkimuksen perusteella voidaan tehdä seuraavat johtopäätökset

1. Alle 65-vuotiailla ALS-potilailla kajoamaton hengityslaitehoito ei vaikuta elinajan ennusteeseen. Sen sijaan yli 65-vuotiailla ALS-potilailla, jotka eivät sopeudu tai kieltäytyvät kajoamattomasta hengityslaitehoidosta, on nelinkertainen riski menehtyä aiemmin samanikäisiin hengityslaitehoidossa oleviin ALS-potilaisiin verrattuna.
2. Hengitystiheys on merkittävästi lisääntynyt ja rintakehän liike vähentynyt sellaisilla ALS-potilailla, joille kajoamaton hengityslaitehoito aloitetaan kuuden kuukauden kuluessa diagnoosihetkestä verrattuna sellaisiin ALS-potilaisiin, joille kajoamaton hengityslaitehoito aloitetaan myöhemmin.
3. Deltatrac-metaboliamonitoria voidaan käyttää luotettavasti perusaineenvaihdunnan määrittämiseen kajoamattoman hengityslaitehoidon aikana silloin, kun lisähappea ei käytetä.
4. Deltatrac-metaboliamonitorilla mitattu PAV on merkittävästi hidastunut verrattuna laskennallisella menetelmällä määritettyyn PAV:aan sellaisilla ALS-potilailla, jotka käyttävät kajoavaa hengityslaitehoitoa.

8. KIITOKSET

Tämä tutkimus on tehty anestesiologian professori Klaus Olkkolan, anestesiaklinikan hallinnoivan ylilääkärin, dosentti Riku Aantaan ja hengitystukiyksikön osastonylilääkäri LKT Arno Vuoren ohjauksessa. Esitän heille syvimät kiitokseni. Klaus Olkkolaa haluan erityisesti kiittää kannustavasta suhtautumisesta tutkimustyötäni kohtaan. Riku Aantaalle olen kiitollinen kaikista arvokkaista kommenteista, joita olen vuosien varrella saanut. Arno Vuorelle olen vilpittömän kiitollinen kannustuksesta tieteellisen työn pariin sekä johdatuksesta perinteisenä pidetyn anestesiologiatyön ulkopuolelle.

Tutkimustyöni edetessä minulla oli onni tutustua keuhkosairauksien dosentti Tarja Saarsrantaan ja fysiikan dosentti Tommi Noposeen. Tarjan osallistuminen osatöiden I ja II sekä Tommin osallistuminen osatöiden III ja IV suunnitteluun ja käytännön toteutukseen on ollut lähestulkoon korvaamatonta. Osoitan teille lämpimät kiitokseni.

Professori Olli Poloa ja dosentti Tero Varpulaa kiitän huolellisesta ja asiantuntevasta esitarkastuksesta. Heidän rakentavien korjausehdotustensa myötä väitöskirjani käsikirjoitus hioutui viimein lopulliseen asuunsa.

Esimiehilleni, anestesiologian dosentti Tuula Mannerille, dosentti Minna Tallgrenille, dosentti Erkki Kentalalle ja erikoislääkäri Armi Vuorelle olen sanomattoman kiitollinen joustosta, jota tämän tutkimustyön tekeminen kliinisen päivätyön ohessa on teiltä vaatinut.

Kliinisen hoitotieteen professori Sanna Salanterää kiitän saamastani käytännönläheisestä ohjauksesta osatyön III kirjoitusvaiheessa. Neurologian tohtori Mika Martikaiselle esitän kiitokseni väitöskirjakäsikirjoituksen neurologisen osuuden tarkistuksesta ja kommentoinnista.

Kiitos koko anestesiaklinikan, hengitystukiyksikön, hengityshalvaustiimien ja teho-osaston henkilökunnalle hyvän ja kannustavan työilmapiirin luomisesta. Kiitos myös keuhkoklinikan, lastenklinikan, korvaklinikan ja neurologian klinikan henkilökunnalle hyvästä yhteistyöstä potilaiden hoidossa.

Kaikkein nöyrimmät kiitokseni osoitan potilaille ja heidän omaisilleen. Olen kiitollinen myös tutkimukseen osallistuneille vapaaehtoisille, jotka ovat uhranneet (vapaa-)aikaansa tämän tutkimustyön hyväksi.

Kirurgian tohtori Jukka Karvoselle olen kiitollinen käytännönläheisestä avusta lukuisten vastaan tulleiden kysymysten kanssa. Kiitos myös huumoristasi, jolla olet muistuttanut minua jokapäiväisen elämän arkisesta puolesta.

Ilkalle, Jaakolle, Mikalle, Juhalle, Harrille ja Mikolle osoitan vilpittömät kiitokseni ystävydestä, joka on kestänyt itsekkään elämäntapani tutkimusprosessin aikana. Sama kiitos kuuluu myös muille ystäväilleni, kollegoilleni ja sukulaisilleni.

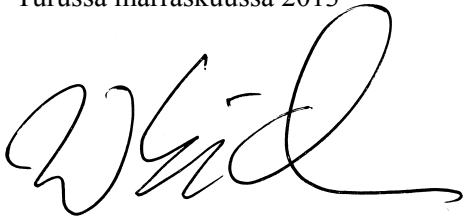
Tämä väitöstutkimus on saanut taloudellista tukea TYKS:n erityisvastuualueelle myönnetystä valtion tutkimusrahoituksesta, Rauno ja Anne Puolimatkan säätiöltä, Suomen Anestesiologiyhdistykseltä sekä professori Jouko Jalosen 60-vuotisjuhlarahastosta. Kiitän Teitä lämpimästi saamastani tuesta.

Appivanhempiani Sinikka ja Veikko Koirasta haluan kiittää osoittamastanne mielenkiinnosta työtäni kohtaan. Olette olleet korvaamaton apu lukemattomissa arjen järjestelyissä.

Lämmin kiitos kuuluu vanhemmilleni Liisalle ja Markulle sekä sisarelleni Eriikalle. Ilman kotoa perittyä oppia asioiden valmiiksi saattamisesta tämä työ olisi tuskin koskaan valmistunut. Eriikalle toivotan menestystä oman tutkimusprojektin parissa.

Rakkaimmat kiitokset omistan vaimolleni Marjaanalle sekä lapsillemme Iirikselle ja Veikalle, elämäni tärkeimmille ihmisille. Marjaanan osoittaman rajattoman tuen ja toisaalta Iiriksen ja Veikan työtäni kohtaan osoittaman olemattoman mielenkiinnon myötä olen löytänyt tasapainon arjen ja tutkimustyön välillä. Kiitokset saamastani kärsivällisyydestä. Rakastan teitä.

Turussa marraskuussa 2013



Waltteri Siirala

9. LÄHDELUETTELO

1. Aboussouan, LS, Khan, SU, Banerjee, M, Arroliga, AC and Mitsumoto, H 2001. Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 24(3): 403-409.
2. Aboussouan, LS, Khan, SU, Meeker, DP, Stelmach, K and Mitsumoto, H 1997. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med* 127(6): 450-453.
3. Acheson, KJ, Schutz, Y, Bessard, T, Ravussin, E, Jequier, E and Flatt, JP 1984. Nutritional influences on lipogenesis and thermogenesis after a carbohydrate meal. *Am J Physiol* 246(1 Pt 1): E62-70.
4. Ainsworth, BE, Haskell, WL, Whitt, MC, Irwin, ML, Swartz, AM, Strath, SJym. 2000. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 32(9 Suppl): S498-504.
5. Amato, MB, Barbas, CS, Medeiros, DM, Magaldi, RB, Schettino, GP, Lorenzi-Filho, Gym. 1998. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6): 347-354.
6. Andersen, PM, Abrahams, S, Borasio, GD, de Carvalho, M, Chio, A, Van Damme, Pym. 2012. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 19(3): 360-375.
7. Antonelli, M, Conti, G, Esquinas, A, Montini, L, Maggiore, SM, Bello, Gym. 2007. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35(1): 18-25.
8. Atinmo, T, Beaton, G, Calloway, D, Debry, G, Durnin, J, Ferro-Luzzi, Aym. 1985. Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 724: 1-206.
9. Atsuta, N, Watanabe, H, Ito, M, Tanaka, F, Tamakoshi, A, Nakano, Iym. 2009. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 276(1-2): 163-169.
10. Bach, JR 2002. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest* 122(1): 92-98.
11. Baron, DN 1956. Hypothyroidism; its aetiology and relation to hypometabolism, hypercholesterolaemia, and increase in body-weight. *Lancet* 271(6937): 277-281.
12. Baumann, F, Henderson, RD, Morrison, SC, Brown, M, Hutchinson, N, Douglas, JAym. 2010. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 11(1-2): 194-202.
13. Ben-Porat, M, Sideman, S and Bursztein, S 1983. Energy metabolism rate equation for fasting and postabsorptive subjects. *Am J Physiol* 244(6): R764-769.
14. Bensimon, G, Lacomblez, L and Meininger, V 1994. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 330(9): 585-591.
15. Berry, RB, Chediak, A, Brown, LK, Finder, J, Gozal, D, Iber, Cym. 2010. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. *J Clin Sleep Med* 6(5): 491-509.
16. Bevan, K and Griffiths, MV 1989. Chronic aspiration and laryngeal competence. *J Laryngol Otol* 103(2): 196-199.
17. Bianchi, AL, Denavit-Saubie, M and Champagnat, J 1995. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiol Rev* 75(1): 1-45.
18. Black, AE and Cole, TJ 2000. Within- and between-subject variation in energy expenditure measured by the doubly-labelled water technique: implications for validating reported dietary energy intake. *Eur J Clin Nutr* 54(5): 386-394.
19. Black, LF and Hyatt, RE 1969. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 99(5): 696-702.
20. Black, RE, Allen, LH, Bhutta, ZA, Caulfield, LE, de Onis, M, Ezzati, Mym. 2008. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 371(9608): 243-260.
21. Bonmarchand, G, Chevron, V, Chopin, C, Jusserand, D, Girault, C, Moritz, Fym. 1996. Increased initial flow rate reduces inspiratory work of breathing during pressure support ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med* 22(11): 1147-1154.
22. Borasio, GD, Gelinas, DF and Yanagisawa, N 1998. Mechanical ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-cultural perspective. *J Neurol* 245 Suppl 2: S7-12; discussion S29.
23. Bourke, SC, Bullock, RE, Williams, TL, Shaw, PJ and Gibson, GJ 2003. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 61(2): 171-177.

24. Bourke, SC, Tomlinson, M, Williams, TL, Bullock, RE, Shaw, PJ and Gibson, GJ 2006. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 5(2): 140-147.
25. Bouteloup, C, Desport, JC, Clavelou, P, Guy, N, Derumeaux-Burel, H, Ferrier, Aym. 2009. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 256(8): 1236-1242.
26. Brandi, LS, Bertolini, R and Calafa, M 1997. Indirect calorimetry in critically ill patients: clinical applications and practical advice. *Nutrition* 13(4): 349-358.
27. Branson, RD and Johannigman, JA 2004. The measurement of energy expenditure. *Nutr Clin Pract* 19(6): 622-636.
28. Braun, SR 1987. Respiratory system in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 5(1): 9-31.
29. Brochard, L, Mancebo, J, Wysocki, M, Lofaso, F, Conti, G, Rauss, Aym. 1995. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333(13): 817-822.
30. Brooks, BR 1994. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 124 Suppl: 96-107.
31. Brooks, BR 1996. Clinical epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 14(2): 399-420.
32. Brown, KA, Bertolizio, G, Leone, M and Dain, SL 2012. Home noninvasive ventilation: what does the anesthesiologist need to know? *Anesthesiology* 117(3): 657-668.
33. Buchholz, AC and Pencharz, PB 2004. Energy expenditure in chronic spinal cord injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7(6): 635-639.
34. Bursztein, SE, DH. Askanazi, J. Kinney, JM. 1989. Energy Metabolism, Indirect Calorimetry, and Nutrition. 428 East Preston Street, Baltimore, Maryland 21202, USA, Williams&Wilkins.
35. Campbell, EJ, Westlake, EK and Cherniack, RM 1957. Simple methods of estimating oxygen consumption and efficiency of the muscles of breathing. *J Appl Physiol* 11(2): 303-308.
36. Chio, A, Calvo, A, Ghiglione, P, Mazzini, L, Mutani, R and Mora, G 2010. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(10): 1141-1143.
37. Chio, A, Calvo, A, Moglia, C, Gamma, F, Mattei, A, Mazzini, Lym. 2012. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a 10 year population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83(4): 377-381.
38. Chio, A, Finocchiaro, E, Meineri, P, Bottacchi, E and Schiffer, D 1999. Safety and factors related to survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. ALS Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Study Group. *Neurology* 53(5): 1123-1125.
39. Chio, A, Logroscino, G, Hardiman, O, Swingler, R, Mitchell, D, Beghi, Eym. 2009. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 10(5-6): 310-323.
40. Cistaro, A, Valentini, MC, Chio, A, Nobili, F, Calvo, A, Moglia, Cym. 2012. Brain hypermetabolism in amyotrophic lateral sclerosis: a FDG PET study in ALS of spinal and bulbar onset. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39(2): 251-259.
41. Crapo, JD, Barry, BE, Gehr, P, Bachofen, M and Weibel, ER 1982. Cell number and cell characteristics of the normal human lung. *Am Rev Respir Dis* 126(2): 332-337.
42. Crapo, RO 1994. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 331(1): 25-30.
43. Culebras, A 2010. Interface of sleep and neurologic disease. *Rev Neurol Dis* 7(2-3): e76-81.
44. Culebras, A and Kelly, JJ 2008. Sleep disorders and neuromuscular diseases. *Rev Neurol Dis* 5(3): 153-158.
45. Cummings, DE, Purnell, JQ, Frayo, RS, Schmidova, K, Wisse, BE and Weigle, DS 2001. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50(8): 1714-1719.
46. Czell, D, Bauer, M, Binek, J, Schoch, OD and Weber, M 2013. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion in respiratory impaired amyotrophic lateral sclerosis patients under noninvasive ventilation. *Respir Care* 58(5): 838-844.
47. De Troyer, A, Kirkwood, PA and Wilson, TA 2005. Respiratory action of the intercostal muscles. *Physiol Rev* 85(2): 717-756.
48. del Aguila, MA, Longstreth, WT, Jr., McGuire, V, Koepsell, TD and van Belle, G 2003. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 60(5): 813-819.
49. Del Negro, CA and Hayes, JA 2008. A 'group pacemaker' mechanism for respiratory rhythm generation. *J Physiol* 586(9): 2245-2246.
50. DePaul, R and Abbs, JH 1987. Manifestations of ALS in the cranial motor nerves: dynamic, neuropathologic, and speech motor data. *Neurol Clin* 5(2): 231-250, v-vi.

51. Desport, JC, Marin, B, Funalot, B, Preux, PM and Couratier, P 2008. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 9(5): 273-278.
52. Desport, JC, Preux, PM, Magy, L, Boirie, Y, Vallat, JM, Beaufriere, Bym. 2001. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 74(3): 328-334.
53. Desport, JC, Preux, PM, Truong, CT, Courat, L, Vallat, JM and Couratier, P 2000. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1(2): 91-96.
54. Desport, JC, Preux, PM, Truong, TC, Vallat, JM, Sautereau, D and Couratier, P 1999. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology* 53(5): 1059-1063.
55. Desport, JC, Torny, F, Lacoste, M, Preux, PM and Couratier, P 2005. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis* 2(3-4): 202-207.
56. Fehrenbach, H 2001. Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respir Res* 2(1): 33-46.
57. Ferguson, GT and Gilmartin, M 1995. CO₂ rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 151(4): 1126-1135.
58. Ferrannini, E 1988. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism* 37(3): 287-301.
59. Finocchiaro, C, Galletti, R, Rovera, G, Ferrari, A, Todros, L, Vuolo, Aym. 1997. Percutaneous endoscopic gastrostomy: a long-term follow-up. *Nutrition* 13(6): 520-523.
60. Fitting, JW, Paillex, R, Hirt, L, Aebischer, P and Schlupe, M 1999. Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 46(6): 887-893.
61. Fleisch, A 1951. [Basal metabolism standard and its determination with the "metabocalculator"]. *Helv Med Acta* 18(1): 23-44.
62. Fowler, WS, Blackburn, CM and Helmholtz, HF, Jr. 1957. Determination of basal rate of oxygen consumption by open and closed-circuit methods. *J Clin Endocrinol Metab* 17(6): 786-796.
63. Fredrix, EW, Wouters, EF, Soeters, PB, van der Aalst, AC, Kester, AD, von Meyenfeldt, MFym. 1991. Resting energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer* 68(7): 1616-1621.
64. Friedman, JM 2002. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 60(10 Pt 2): S1-14; discussion S68-84, 85-17.
65. Garpestad, E, Brennan, J and Hill, NS 2007. Noninvasive ventilation for critical care. *Chest* 132(2): 711-720.
66. Gauthier, AP, Verbanck, S, Estenne, M, Segebarth, C, Macklem, PT and Paiva, M 1994. Three-dimensional reconstruction of the in vivo human diaphragm shape at different lung volumes. *J Appl Physiol* 76(2): 495-506.
67. Gautier, G, Verschuere, A, Monnier, A, Attarian, S, Salort-Campana, E and Pouget, J 2010. ALS with respiratory onset: clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. *Amyotroph Lateral Scler* 11(4): 379-382.
68. Geers, C and Gros, G 2000. Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. *Physiol Rev* 80(2): 681-715.
69. Georgouloupoulou, E, Fini, N, Vinceti, M, Monelli, M, Vacondio, P, Bianconi, Gym. 2013. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 14(5-6): 338-345.
70. Gordon, PH, Salachas, F, Bruneteau, G, Pradat, PF, Lacomblez, L, Gonzalez-Bermejo, Jym. 2012. Improving survival in a large French ALS center cohort. *J Neurol* 259(9): 1788-1792.
71. Gourine, AV 2005. On the peripheral and central chemoreception and control of breathing: an emerging role of ATP. *J Physiol* 568(Pt 3): 715-724.
72. Gouveia, LO and de Carvalho, M 2007. Young-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a distinct nosological entity? *Amyotroph Lateral Scler* 8(6): 323-327.
73. Greenwood, DI 2013. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Clin Pract* 28(3): 392-399.
74. Gupta, N, White, KT and Sandford, PR 2006. Body mass index in spinal cord injury -- a retrospective study. *Spinal Cord* 44(2): 92-94.
75. Hansell, DT, Davies, JW and Burns, HJ 1986. The effects on resting energy expenditure of different tumor types. *Cancer* 58(8): 1739-1744.
76. Harris, JA and Benedict, FG 1918. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 4(12): 370-373.
77. Haugen, HA, Melanson, EL, Tran, ZV, Kearney, JT and Hill, JO 2003. Variability of measured resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 78(6): 1141-1145.
78. Haverkamp, LJ, Appel, V and Appel, SH 1995. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 118 (Pt 3): 707-719.
79. Hayashi, H and Oppenheimer, EA 2003. ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology* 61(1): 135-137.

80. Hess, DR 2012. The growing role of noninvasive ventilation in patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Respir Care* 57(6): 900-918; discussion 918-920.
81. Hickling, KG, Henderson, SJ and Jackson, R 1990. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16(6): 372-377.
82. Hillman, DR and Finucane, KE 1987. A model of the respiratory pump. *J Appl Physiol* 63(3): 951-961.
83. Hinson, JR and Marini, JJ 1992. Principles of mechanical ventilator use in respiratory failure. *Annu Rev Med* 43: 341-361.
84. Holm, T, Maier, A, Wicks, P, Lang, D, Linke, P, Munch, Cym. 2013. Severe loss of appetite in amyotrophic lateral sclerosis patients: online self-assessment study. *Interact J Med Res* 2(1): e8.
85. Horn, EM and Waldrop, TG 1998. Suprapontine control of respiration. *Respir Physiol* 114(3): 201-211.
86. Hsia, CC 1998. Respiratory function of hemoglobin. *N Engl J Med* 338(4): 239-247.
87. Jequier, E 1986. The influence of nutrient administration on energy expenditure in man. *Clin Nutr* 5(4): 181-186.
88. Kasarskis, EJ, Berryman, S, Vanderleest, JG, Schneider, AR and McClain, CJ 1996. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr* 63(1): 130-137.
89. Kastin, DA and Buchman, AL 2002. Malnutrition and gastrointestinal disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5(6): 699-706.
90. Kato, M, Tajika, M, Miwa, Y and Moriwaki, H 2002. Validation of a portable indirect calorimeter (Metavine) for measuring energy expenditure in an elderly population. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*(29): S9-12.
91. Kelman, GR, Nunn, JF, Prys-Roberts, C and Greenbaum, R 1967. The influence of cardiac output on arterial oxygenation: a theoretical study. *Br J Anaesth* 39(6): 450-458.
92. Kenn, K and Balkissoon, R 2011. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur Respir J* 37(1): 194-200.
93. Kiernan, MC, Vucic, S, Cheah, BC, Turner, MR, Eisen, A, Hardiman, Oym. 2011. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 377(9769): 942-955.
94. Kleopa, KA, Sherman, M, Neal, B, Romano, GJ and Heiman-Patterson, T 1999. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neuro Sci* 164(1): 82-88.
95. Kolodziej, MA, Jensen, L, Rowe, B and Sin, D 2007. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 30(2): 293-306.
96. Koritnik, B, Azam, S, Andrew, CM, Leigh, PN and Williams, SC 2009. Imaging the brain during sniffing: a pilot fMRI study. *Pulm Pharmacol Ther* 22(2): 97-101.
97. Kumar, DR, Aslinia, F, Yale, SH and Mazza, JJ 2011. Jean-Martin Charcot: the father of neurology. *Clin Med Res* 9(1): 46-49.
98. Laffel, L 1999. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 15(6): 412-426.
99. Laforgia, J, Withers, RT, Shipp, NJ and Gore, CJ 1997. Comparison of energy expenditure elevations after submaximal and supramaximal running. *J Appl Physiol* 82(2): 661-666.
100. Lechtzin, N, Scott, Y, Busse, AM, Clawson, LL, Kimball, R and Wiener, CM 2007. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 8(3): 185-188.
101. Levine, S, Nguyen, T, Taylor, N, Friscia, ME, Budak, MT, Rothenberg, Pym. 2008. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 358(13): 1327-1335.
102. Leyva, JA, Bianchet, MA and Amzel, LM 2003. Understanding ATP synthesis: structure and mechanism of the F1-ATPase (Review). *Mol Membr Biol* 20(1): 27-33.
103. Lloyd-Owen, SJ, Donaldson, GC, Ambrosino, N, Escarabill, J, Farre, R, Fauroux, Bym. 2005. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J* 25(6): 1025-1031.
104. Lofaso, F, Aslanian, P, Richard, JC, Isabey, D, Hang, T, Corriger, Eym. 1998. Expiratory valves used for home devices: experimental and clinical comparison. *Eur Respir J* 11(6): 1382-1388.
105. Lofaso, F, Brochard, L, Hang, T, Lorino, H, Harf, A and Isabey, D 1996. Home versus intensive care pressure support devices. Experimental and clinical comparison. *Am J Respir Crit Care Med* 153(5): 1591-1599.
106. Lofaso, F, Brochard, L, Touchard, D, Hang, T, Harf, A and Isabey, D 1995. Evaluation of carbon dioxide rebreathing during pressure support ventilation with airway management system (BiPAP) devices. *Chest* 108(3): 772-778.
107. Lumb, AB and Pearl, RG 2010. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. Churchill Livingstone Elsevier.
108. Makita, K, Nunn, JF and Royston, B 1990. Evaluation of metabolic measuring instruments for

- use in critically ill patients. *Crit Care Med* 18(6): 638-644.
109. Marini, JJ and Ravenscraft, SA 1992. Mean airway pressure: physiologic determinants and clinical importance--Part 1: Physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 20(10): 1461-1472.
110. Masip, J, Roque, M, Sanchez, B, Fernandez, R, Subirana, M and Exposito, JA 2005. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 294(24): 3124-3130.
111. Matsuo, K, Hiiemae, KM, Gonzalez-Fernandez, M and Palmer, JB 2008. Respiration during feeding on solid food: alterations in breathing during mastication, pharyngeal bolus aggregation, and swallowing. *J Appl Physiol* 104(3): 674-681.
112. Mazzini, L, Corra, T, Zaccala, M, Mora, G, Del Piano, M and Galante, M 1995. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 242(10): 695-698.
113. McClave, SA, Lowen, CC, Kleber, MJ, Nicholson, JF, Jimmerson, SC, McConnell, JWym. 1998. Are patients fed appropriately according to their caloric requirements? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 22(6): 375-381.
114. McClave, SA, Spain, DA, Skolnick, JL, Lowen, CC, Kieber, MJ, Wickerham, PSym. 2003. Achievement of steady state optimizes results when performing indirect calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 27(1): 16-20.
115. McGregor, M and Becklake, MR 1961. The relationship of oxygen cost of breathing to respiratory mechanical work and respiratory force. *J Clin Invest* 40: 971-980.
116. McLellan, S, Walsh, T, Burdess, A and Lee, A 2002. Comparison between the Datex-Ohmeda M-COVX metabolic monitor and the Deltatrac II in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 28(7): 870-876.
117. McVeigh, G, Allott, K, Angus, R, Bourke, SC, Callagher, P, Carlow, Uym. 2010. The use of non-invasive ventilation in the management of motor neurone disease. *Motor Neurone Disease: The Use of Non-Invasive Ventilation in the Management of Motor Neurone Disease*. London.
118. Meriläinen, PT 1987. Metabolic monitor. *Int J Clin Monit Comput* 4(3): 167-177.
119. Meriläinen, PT 1988. A fast differential paramagnetic O₂-sensor. *Int J Clin Monit Comput* 5(3): 187-195.
120. Meriläinen, PT 1989. Sensors for oxygen analysis: paramagnetic, electrochemical, polarographic, and zirconium oxide technologies. *Biomed Instrum Technol* 23(6): 462-466.
121. Mifflin, MD, St Jeor, ST, Hill, LA, Scott, BJ, Daugherty, SA and Koh, YO 1990. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr* 51(2): 241-247.
122. Miller, AT, Jr. and Blyth, CS 1953. Lean body mass as a metabolic reference standard. *J Appl Physiol* 5(7): 311-316.
123. Miller, JM, Moxham, J and Green, M 1985. The maximal sniff in the assessment of diaphragm function in man. *Clin Sci (Lond)* 69(1): 91-96.
124. Miller, MR, Crapo, R, Hankinson, J, Brusasco, V, Burgos, F, Casaburi, Rym. 2005. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 26(1): 153-161.
125. Miller, RD, Fleisher, LA, Johns, RA, Savarese, JJ, Wiener-Kronish, JP and Young, WL 2005. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier.
126. Miller, RG, Bouchard, JP, Duquette, P, Eisen, A, Gelinas, D, Harati, Yym. 1996. Clinical trials of riluzole in patients with ALS. *ALS/Riluzole Study Group-II. Neurology* 47(4 Suppl 2): S86-90; discussion S90-82.
127. Miller, RG, Jackson, CE, Kasarskis, EJ, England, JD, ForsheW, D, Johnston, Wym. 2009. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73(15): 1218-1226.
128. Miller, RG, Jackson, CE, Kasarskis, EJ, England, JD, ForsheW, D, Johnston, Wym. 2009. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73(15): 1227-1233.
129. Miller, RG, Mitchell, JD and Moore, DH 2012. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD001447.
130. Monroe, MB, Tataranni, PA, Pratley, R, Manore, MM, Skinner, JS and Ravussin, E 1998. Lower daily energy expenditure as measured by a respiratory chamber in subjects with spinal cord injury compared with control subjects. *Am J Clin Nutr* 68(6): 1223-1227.
131. Morren, JA and Galvez-Jimenez, N 2012. Current and prospective disease-modifying therapies for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 21(3): 297-320.
132. Muscaritoli, M, Kushta, I, Molfino, A, Inghilleri, M, Sabatelli, M and Rossi Fanelli, F 2012. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition* 28(10): 959-966.

133. Neumann, P, Rothen, HU, Berglund, JE, Valtysson, J, Magnusson, A and Hedenstierna, G 1999. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. *Acta Anaesthesiol Scand* 43(3): 295-301.
134. O'Neill, CL, Williams, TL, Peel, ET, McDermott, CJ, Shaw, PJ, Gibson, GJym. 2012. Non-invasive ventilation in motor neuron disease: an update of current UK practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83(4): 371-376.
135. Ochs, M, Nyengaard, JR, Jung, A, Knudsen, L, Voigt, M, Wahlers, Tym. 2004. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 169(1): 120-124.
136. Orr, HT 2011. FTD and ALS: genetic ties that bind. *Neuron* 72(2): 189-190.
137. Owen, OE, Holup, JL, D'Alessio, DA, Craig, ES, Polansky, M, Smalley, KJym. 1987. A reappraisal of the caloric requirements of men. *Am J Clin Nutr* 46(6): 875-885.
138. Owen, OE, Kavle, E, Owen, RS, Polansky, M, Caprio, S, Mozzoli, MAMy. 1986. A reappraisal of caloric requirements in healthy women. *Am J Clin Nutr* 44(1): 1-19.
139. Ozsancak, A, D'Ambrosio, C and Hill, NS 2008. Nocturnal noninvasive ventilation. *Chest* 133(5): 1275-1286.
140. Phang, PT, Rich, T and Ronco, J 1990. A validation and comparison study of two metabolic monitors. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14(3): 259-261.
141. Polkey, MI, Green, M and Moxham, J 1995. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 50(11): 1131-1135.
142. Rabkin, J, Ogino, M, Goetz, R, McElhiney, M, Marziliano, A, Imai, Tym. 2013. Tracheostomy with invasive ventilation for ALS patients: neurologists' roles in the US and Japan. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 14(2): 116-123.
143. Radunovic, A, Annane, D, Rafiq, MK and Mustfa, N 2013. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD004427.
144. Radunovic, A, Mitsumoto, H and Leigh, PN 2007. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 6(10): 913-925.
145. Rajan, S, McNeely, MJ, Warms, C and Goldstein, B 2008. Clinical assessment and management of obesity in individuals with spinal cord injury: a review. *J Spinal Cord Med* 31(4): 361-372.
146. Ravussin, E, Lillioja, S, Anderson, TE, Christin, L and Bogardus, C 1986. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest* 78(6): 1568-1578.
147. Ravussin, E, Lillioja, S, Knowler, WC, Christin, L, Freymond, D, Abbott, WGym. 1988. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 318(8): 467-472.
148. Raybould, HE 2007. Mechanisms of CCK signaling from gut to brain. *Curr Opin Pharmacol* 7(6): 570-574.
149. Robbins, J 1987. Swallowing in ALS and motor neuron disorders. *Neurol Clin* 5(2): 213-229.
150. Rosen, DR, Siddique, T, Patterson, D, Figlewicz, DA, Sapp, P, Hentati, Aym. 1993. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 362(6415): 59-62.
151. Roussos, C and Koutsoukou, A 2003. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl* 47: 3s-14s.
152. Rowland, LP and Shneider, NA 2001. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 344(22): 1688-1700.
153. Rumlper, WV, Seale, JL, Conway, JM and Moe, PW 1990. Repeatability of 24-h energy expenditure measurements in humans by indirect calorimetry. *Am J Clin Nutr* 51(2): 147-152.
154. Schermer, TR, Crockett, AJ, Poels, PJ, van Dijke, JJ, Akkermans, RP, Vlek, HFym. 2009. Quality of routine spirometry tests in Dutch general practices. *Br J Gen Pract* 59(569): e376-382.
155. Schiffman, PL and Belsh, JM 1993. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest* 103(2): 508-513.
156. Schmid, A, Huonker, M, Barturen, JM, Stahl, F, Schmidt-Trucksass, A, Konig, Dym. 1998. Catecholamines, heart rate, and oxygen uptake during exercise in persons with spinal cord injury. *J Appl Physiol* 85(2): 635-641.
157. Schmid, A, Huonker, M, Stahl, F, Barturen, JM, Konig, D, Heim, Mym. 1998. Free plasma catecholamines in spinal cord injured persons with different injury levels at rest and during exercise. *J Auton Nerv Syst* 68(1-2): 96-100.
158. Schwartz, MW, Woods, SC, Porte, D, Jr., Seeley, RJ and Baskin, DG 2000. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404(6778): 661-671.
159. Schönhofer, B and Sortor-Leger, S 2002. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J* 20(4): 1029-1036.
160. Sedlock, DA and Laventure, SJ 1990. Body composition and resting energy expenditure in long term spinal cord injury. *Paraplegia* 28(7): 448-454.
161. Sharp, JT, Henry, JP, Sweany, SK, Meadows, WR and Pietras, RJ 1964. The Total Work of Breathing in Normal and Obese Men. *J Clin Invest* 43: 728-739.
162. Shaw, AS, Ampong, MA, Rio, A, Al-Chalabi, A, Sellars, ME, Ellis, Cym. 2006. Survival of patients with ALS following institution of enteral feeding is

- related to pre-procedure oximetry: a retrospective review of 98 patients in a single centre. *Amyotroph Lateral Scler* 7(1): 16-21.
163. Shimizu, T, Hayashi, H and Tanabe, H 1991. [Energy metabolism of ALS patients under mechanical ventilation and tube feeding]. *Rinsho Shinkeigaku* 31(3): 255-259.
164. Shizgal, HM, Roza, A, Leduc, B, Drouin, G, Villemure, JG and Yaffe, C 1986. Body composition in quadriplegic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 10(4): 364-368.
165. Sieck, GC 1994. Physiological effects of diaphragm muscle denervation and disuse. *Clin Chest Med* 15(4): 641-659.
166. Sieck, GC and Mantilla, CB 2008. Effect of mechanical ventilation on the diaphragm. *N Engl J Med* 358(13): 1392-1394.
167. Siirala, W, Noponen, T, Olkkola, KT, Vuori, A, Koivisto, M, Hurme, Sym. 2012. Validation of indirect calorimetry for measurement of energy expenditure in healthy volunteers undergoing pressure controlled non-invasive ventilation support. *J Clin Monit Comput* 26(1): 37-43.
168. Siirala, W, Olkkola, KT, Noponen, T, Vuori, A and Aantaa, R 2010. Predictive equations over-estimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. *Nutr Metab (Lond)* 7: 70.
169. Simonds, AK 2003. Home ventilation. *Eur Respir J Suppl* 47: 38s-46s.
170. Simonelli, C, Paneroni, M and Vitacca, M 2013. An implementation protocol for noninvasive ventilation prescription: the physiotherapist's role in an Italian hospital. *Respir Care* 58(4): 662-668.
171. Slowie, LA, Paige, MS and Antel, JP 1983. Nutritional considerations in the management of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Am Diet Assoc* 83(1): 44-47.
172. Smyth, A, Riedl, M, Kimura, R, Olick, R and Siegler, M 1997. End of life decisions in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-cultural perspective. *J Neurol Sci* 152 Suppl 1: S93-96.
173. Spataro, R, Bono, V, Marchese, S and La Bella, V 2012. Tracheostomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: clinical features and survival analysis. *J Neurol Sci* 323(1-2): 66-70.
174. Spataro, R, Ficano, L, Piccoli, F and La Bella, V 2011. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J Neurol Sci* 304(1-2): 44-48.
175. Stambler, N, Charatan, M and Cedarbaum, JM 1998. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology* 50(1): 66-72.
176. Staub, NC 1963. Alveolar-arterial oxygen tension gradient due to diffusion. *J Appl Physiol* 18: 673-680.
177. Stein, TP, Hoyt, RW, Settle, RG, O'Toole, M and Hiller, WD 1987. Determination of energy expenditure during heavy exercise, normal daily activity, and sleep using the doubly-labelled-water (2H2 18O) method. *Am J Clin Nutr* 45(3): 534-539.
178. Stewart, CL, Goody, CM and Branson, R 2005. Comparison of two systems of measuring energy expenditure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 29(3): 212-217.
179. Strong, MJ, Rowe, A and Rankin, RN 1999. Percutaneous gastrojejunostomy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 169(1-2): 128-132.
180. Sundström, M, Tjader, I, Rooyackers, O and Wernerman, J 2013. Indirect calorimetry in mechanically ventilated patients. A systematic comparison of three instruments. *Clin Nutr* 32(1): 118-121.
181. Svanberg, L 1957. Influence of posture on the lung volumes, ventilation and circulation in normals; a spirometric-bronchspirometric investigation. *Scand J Clin Lab Invest* 9 Suppl 25: 1-195.
182. Takala, J, Keinanen, O, Vaisanen, P and Kari, A 1989. Measurement of gas exchange in intensive care: laboratory and clinical validation of a new device. *Crit Care Med* 17(10): 1041-1047.
183. Takala, JM, P 1991. *Handbook of Gas Exchange And Indirect Calorimetry*, Datex Division Instrumentarium.
184. Tandan, R and Bradley, WG 1985. Amyotrophic lateral sclerosis: Part 1. Clinical features, pathology, and ethical issues in management. *Ann Neurol* 18(3): 271-280.
185. Tansley, JG, Pedersen, ME, Clar, C and Robbins, PA 1998. Human ventilatory response to 8 h of euoxic hypercapnia. *J Appl Physiol* 84(2): 431-434.
186. Thys, F, Liistro, G, Dozin, O, Marion, E and Rodenstein, DO 2002. Determinants of FiO2 with oxygen supplementation during noninvasive two-level positive pressure ventilation. *Eur Respir J* 19(4): 653-657.
187. Tissot, S, Delafosse, B, Bertrand, O, Bouffard, Y, Viale, JP and Annat, G 1995. Clinical validation of the Deltatrac monitoring system in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 21(2): 149-153.
188. Tobin, MJ 1994. Mechanical ventilation. *N Engl J Med* 330(15): 1056-1061.
189. Traynor, BJ, Codd, MB, Corr, B, Forde, C, Frost, E and Hardiman, OM 2000. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A

- population-based study. *Arch Neurol* 57(8): 1171-1176.
190. Truwit, JD and Epstein, SK 2011. A practical guide to mechanical ventilation, Wiley-Blackwell.
191. Walsh, JM, Wheat, ME and Freund, K 2000. Detection, evaluation, and treatment of eating disorders the role of the primary care physician. *J Gen Intern Med* 15(8): 577-590.
192. van Baak, MA 1999. Physical activity and energy balance. *Public Health Nutr* 2(3A): 335-339.
193. Wang, Z, Ying, Z, Bosty-Westphal, A, Zhang, J, Schautz, B, Later, Wym. 2010. Specific metabolic rates of major organs and tissues across adulthood: evaluation by mechanistic model of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 92(6): 1369-1377.
194. Webber, J 2003. Energy balance in obesity. *Proc Nutr Soc* 62(2): 539-543.
195. Weir, JB 1949. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 109(1-2): 1-9.
196. Weissman, C, Kemper, M, Askanazi, J, Hyman, AI and Kinney, JM 1986. Resting metabolic rate of the critically ill patient: measured versus predicted. *Anesthesiology* 64(6): 673-679.
197. Weissman, C, Sardar, A and Kemper, M 1990. In vitro evaluation of a compact metabolic measurement instrument. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 14(2): 216-221.
198. Verbrugge, SJ, Lachmann, B and Kesecioglu, J 2007. Lung protective ventilatory strategies in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: from experimental findings to clinical application. *Clin Physiol Funct Imaging* 27(2): 67-90.
199. Westenskow, DR, Schipke, CA, Raymond, JL, Saffle, JR, Becker, JM, Young, EWym. 1988. Calculation of metabolic expenditure and substrate utilization from gas exchange measurements. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 12(1): 20-24.
200. Whitlock, G, Lewington, S, Sherliker, P, Clarke, R, Emberson, J, Halsey, Jym. 2009. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 373(9669): 1083-1096.
201. Widdicombe, J and Lee, LY 2001. Airway reflexes, autonomic function, and cardiovascular responses. *Environ Health Perspect* 109 Suppl 4: 579-584.
202. Wijesekera, LC and Leigh, PN 2009. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 4: 3.
203. Viljanen, AA, Halttunen, PK, Kreuz, KE and Viljanen, BC 1982. Spirometric studies in non-smoking, healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 159: 5-20.
204. Winkworth, AL, Davis, PJ, Adams, RD and Ellis, E 1995. Breathing patterns during spontaneous speech. *J Speech Hear Res* 38(1): 124-144.
205. Woods, SC and D'Alessio, DA 2008. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1): S37-50.
206. Woods, SC, Lutz, TA, Geary, N and Langhans, W 2006. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361(1471): 1219-1235.
207. Worms, PM 2001. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 191(1-2): 3-9.
208. Zoccolella, S, Beghi, E, Palagano, G, Fraddosio, A, Samarelli, V, Lamberti, Pym. 2006. Predictors of delay in the diagnosis and clinical trial entry of amyotrophic lateral sclerosis patients: a population-based study. *J Neurol Sci* 250(1-2): 45-49.
209. Zurlo, F, Larson, K, Bogardus, C and Ravussin, E 1990. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. *J Clin Invest* 86(5): 1423-1427.