

Medulla Spinalis Yaralanmasında Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Alanındaki Yenilikler

Recent Advances in the Cardiopulmonary Rehabilitation in Spinal Cord Injury

Yeşim KURTAIŞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Medulla spinalis yaralanması (MSY) olan hastalarda kardiyak ve pulmoner sorunlar başta gelen mortalite ve morbidite nedenleridir. MSY'li hastaların yaşam sürelerinin uzaması ile bu sorunlarla karşılaşma oranları da artmaktadır. MSY sonrası 5-20 yıl içinde kardiyopulmoner sorunlar nedeni ile yıllık hastaneye yatış oranı %25-40 arasındadır. Hem pulmoner hem kardiyak sistemdeki birçok soruna, MSY sonrası ortaya çıkan sempatik denervasyon ile birlikte otonomik disfonksiyon yol açmaktadır. Ayrıca, kas denervasyonu, immobilité, obezite gibi duruma ikincil sorunlar da kardiyopulmoner hastalıklar ile ilişkili morbiditeyi artırmaktadır. Aterosklerotik kalp hastalığı normal toplumda %5-10 oranında görülürken, MSY olan bireylerde prevalans %30-50 düzeyine ulaşmakta; yani risk 5-6 kat artmaktadır. Aterosklerotik kalp hastalığı MSY normal topluma göre daha erken yaşta ortaya çıkmakta, yüksek lezyon seviyesi ve lezyonun ciddiyeti riski artırmaktadır. Bu veriler MSY geçiren bireyin kardiyak ve pulmoner sorunların ve komplikasyonlarının izlenimini ve bu sorunlarının farkında olunmasının önemini göstermektedir. Bu derlemede, kardiyopulmoner sorunlarla ilişkili rehabilitasyon yaklaşımları tartışılmış ve özellikle bu alandaki güncel bilgilere yer verilmiştir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2010; 56 Özel Sayı 2: 67-74*

Anahtar Kelimeler: Medulla spinalis yaralanması, kardiyak rehabilitasyon, pulmoner rehabilitasyon

Summary

Cardiac and pulmonary disorders are the leading causes of mortality and morbidity in spinal cord injury (SCI). As the life expectancy increased for patients with SCI, the prevalence of these disorders increased as well. The rate of yearly hospitalization due to cardiopulmonary problems is around 25-40% within 5-20 years after the injury. Sympathetic denervation associated with autonomic dysfunction leads to many cardiac and pulmonary problems. Furthermore, secondary conditions such as muscle denervation, immobility, obesity contribute to the morbidity related to cardiopulmonary problems. The prevalence of atherosclerotic heart diseases in patients with SCI is 30-50%, whereas it is 5-10% in healthy individuals; this implies a 5-6 fold increased risk in this population. Atherosclerotic heart disease appears at a younger age in cases of SCI and correlates with the level and completeness of the lesion. These data demonstrate the importance of awareness about cardiopulmonary problems and their complications. In this review, rehabilitation approaches to these problems will be discussed and recent advances will be emphasized. *Turk J Phys Med Rehab 2010; 56 Suppl 2: 67-74*

Key Words: Spinal cord injury, cardiac rehabilitation, pulmonary rehabilitation

Giriş

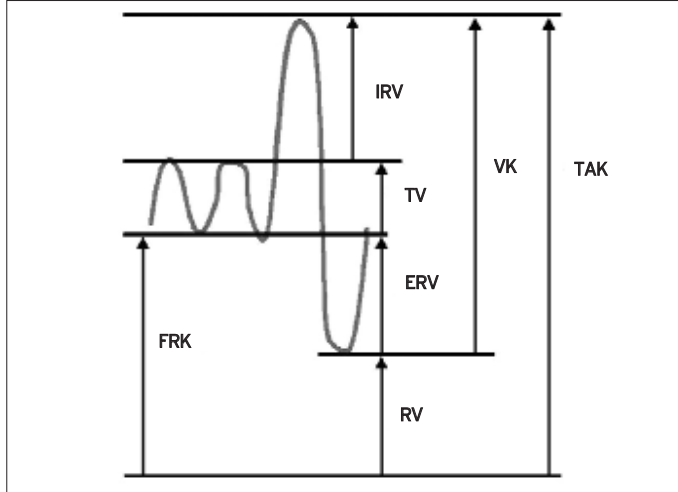
Medulla spinalis yaralanması (MSY) olan bireylerde erken ve geç dönemde başta gelen ölüm nedenleri kardiyovasküler ve pulmoner sistem sorunlarıdır (1). Bu sorunlar, ayrıca MSY olan hasta için yaşam boyu önemli morbidite nedenlerini oluşturmaktadır. Yaralanma sonrası 5-20 yıl içinde kardiyopulmoner sorunlar nedeni ile yıllık hastaneye yatış hızı %25-40 arasındadır (2). Pulmoner

sorunlar içerisinde pnömoni ikinci sıradaki ölüm nedenidir. Pnömoni birinci yılda %19, sonraki yıllarda ise %13 oranı ile ölüm nedenleri arasında yerini almaktadır. Pulmoner emboli ise, ilk yılda ikinci sıradaki ölüm nedenidir. Yaşam boyu tüm pulmoner komplikasyonların oranı %50-67'yi bulurken, bu oran tetraplejiklerde %85, torakal MSY olanlarda ise %65 civarındadır. Kardiyovasküler hastalıklara baktığımızda aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) normal toplumda %5-10 oranında görülürken MSY olan bireylerde

prevalans %30-50 düzeyine ulaşmakta; yani risk 5-6 kat artmaktadır. MSY'li bireylerdeki tüm ölümlerin %20'si, 30 yıllık MSY'de ölümlerin %50'si, 60 yaş üzerindeki MSY'li bireylerdeki ölümlerin %35'i ASKH nedeniyle (3). ASKH MSY'de normal topluma göre daha erken yaşta ortaya çıkmakta, yüksek lezyon seviyesi ve lezyonun ciddiyeti riski artırmaktadır. Bu veriler MSY geçiren bireyde kardiyak ve pulmoner sorunların ve komplikasyonlarının izleminin ve bu sorunların farkında olunmasının önemini göstermektedir.

Medulla Spinalis Yaralanması Sonrası Görülen Solunum Bozukluğu

MSY'de lezyonun seviyesi ve ciddiyeti ile ağırlığı değişmekle birlikte çeşitli derecelerde solunumla ilgili sorunlar ortaya çıkar. Hem kısıtlayıcı hem de tıkaçıcı tipte solunum yetersizliği görülmektedir. Lezyon seviyesi yükseldikçe artan oranda tüm akciğer hacimlerinde azalma gözlenir. Vital kapasite (VK) %30-50 düzeyinde azalır, buna karşın rezidüel volüm (RV) artar (Şekil 1).



Şekil 1. Akciğer hacimleri.

TAK: total akciğer kapasitesi, VK: vital kapasite, IRV: inspiratuvar rezerv volüm, TV: tidal volüm, ERV: ekspiratuvar rezerv volüm, RV: rezidüel volüm, FRK: fonksiyonel rezidüel kapasite

Tablo 1. Otonom sinir sisteminin kardiyopulmoner sistemle ilişkisi.

Hedef organ	Sempatik	Parasempatik
Kalp		
Kalp kası	β_1 - β_2 : kontraktilitede \uparrow	M2: kontraktilitede \downarrow
SA düğüm	β_1 - β_2 : kalp hızında \uparrow	M2: kalp hızında \downarrow
AV düğüm	β_1 : iletimde \uparrow	M2: iletimde \downarrow
Kan damarları		
Damarların düz kasları	α 1: vazokonstriksiyon	M3: kavernöz doku damarlarında vazodilatasyon
Solunum sistemi		
Bronşiyol düz kasları	β_2 : gevşetir α 1: kasar (minör etki)	M3: kasar
Sempatik inervasyon sadece trakea ve bronşlarda, bronşiyoller dolaşan katekolaminlerden etkilenir.		
Bronşiyol bezler		M1-M3: sekresyonu \downarrow

Olaydan sonraki bir ay içinde akciğer hacimlerinde hızla azalma olur, ancak bir yıl içinde bu azalma kısmen geriye döner (4,5). Abdominal tonusun artışı ve gittikçe artan spastisite uzun dönemde akciğer hacimlerinde artışa katkıda bulunur. Vital kapasite, zorlu vital kapasite (ZVK) ve 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (ZEV1) yatar durumda iken oturur duruma göre daha fazladır. Çünkü, yatar durumda karın kapsamının diyaframı yukarı itmesi diyaframın yapışma bölgesinin uzamasına neden olarak mekanik olarak daha verimli kasılmasını sağlar. Bireyin yaşı, sigara içme durumu, vücut kitle indeksinin artması akciğer hacimlerini etkileyen faktörlerdir. Zorlu vital kapasitenin referans değerinin %25'inin altında olması ciddi respiratuvar yetmezlik olarak kabul edilir ve özellikle akut dönemde diyafram sağlam olsa bile ventilatör desteğini gerektirir. İspiratuvar kasların kuvvetindeki azalmanın bir göstergesi olarak statik inspiratuvar ve ekspiratuvar ağız basınçları azalır (MIP ve MEP). Göğüs duvarının elastik özellikleri azalır; bu da göğüs kafesinin sertleşmesi ile abdominal duvar kompliyansında artışa yol açar. Havayolunu koruyan reflekslerde kayıp gözlenir; öksürük, hapsirme, ekspirasyon refleksi, laringeal addüksiyon ve aralıklı derin nefes (iç geçirme) kaybı bazı komplikasyonlara neden olmaktadır. Tetraplejiklerde mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte dispne algısı körelir, hiperkapni durumunda gelişmesi beklenen ventilasyon artışı %75 oranında daha az olur (6). Uzun dönemde hava yollarının çapı daralır. Parasempatik sistemin baskın olması nedeni ile bronşiyal sekresyonda artış olur. Yine, sempatik denervasyon nedeni ile bronşiyal konstriksiyon bronşiyal hiperreaktivite ile sonuçlanır ve bu durum da akciğerin havalanmasını olumsuz etkiler. Erken dönemde sempatik tonus azlığı, nörojenik şok, sıvı yüklenmesi gibi faktörler pulmoner ödeme yol açar. Tablo 1'de kardiyopulmoner sistemin otonom sinir sistemi ile ilişkisi görülmektedir. Tablo 2'de ise MSY sonrası sık görülen pulmoner komplikasyonlar yer almaktadır.

Tablo 2. MSY sonrası sık görülen pulmoner komplikasyonlar.

Atelektazi	%37
Pnömoni	%12-54
Solunum yetmezliği	%10-40
Hipoksemi	
Sekresyonlar	
Atelektazi	
Pnömoni	
Hiperkarbi	
Solunum kaslarının zayıflığı	
Pulmoner ödem	
Pulmoner emboli	
Plöral komplikasyonlar-eşlik eden torakal travma	
Efüzyon	
Pnömotoraks	
Hemotoraks	
Uyku apnesi	
Disfoni	

Pulmoner Fonksiyonu Artırmaya ve Komplikasyonları Önlemeye/Tedavi Etmeye Yönelik Rehabilitasyon Yaklaşımları

Özellikle erken dönemdeki pulmoner komplikasyonları önlemek için havayolundaki sekresyonların temizlenmesi ve akciğer dokusunun yeniden genişlemesini sağlamak iki önemli adımdır. Bu amaçla medikal tedavinin yanı sıra mekanik cihazların kullanımı ve solunum rehabilitasyonu ile ilgili yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu yöntemler şunlardır:

1. Yardımlı öksürük
2. Derin soluma ve öksürme
3. Glossofaringeal solunum
4. Solunum kaslarının eğitimi
5. Pozisyonlama
6. İnspiratif spirometri
7. Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP; *Continuous positive airway pressure*) ve iki seviyeli pozitif havayolu basıncı (BiPAP; *bilevel positive airway pressure*) kullanımı
8. İnsüflatör-ekssüflatör kullanımı
9. İntermitan pozitif basınçlı soluma (IPPB)
10. Bronkoskopi
11. Ventilatör kullanımı

Solunum kaslarının kuvvetinin artırılması, dolayısı ile, solunum derinliğinin ve veriminin artırılması amacı ile uygulanan çeşitli egzersizler mevcuttur. Bunların içerisinde etkinliği gösterilmiş olanlar dirençli inspiratuvar ve ekspiratuvar kas eğitimi, normokapnik hiperpne ile ergometrik egzersizlerdir. Yine de, bu egzersizlerle yapılan çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür. Çünkü randomize kontrollü çalışma sayısı az olup çalışmaların çoğu kohort çalışması ve olgu serisi niteliğindedir. Çalışmalarda olgu sayısı az olup lezyon seviyeleri farklıdır. Ayrıca, çalışmalarda değerlendirilen parametreler ve ölçütler çok farklıdır, bu nedenle de sistematik analizler yeterince yol gösterememektedir (7-9). Çalışmalarda sıklıkla kullanılan ölçütler dinamik akciğer testleri ile değerlendirilen AC hacimleri; VK, ZVK, ZEV1, MIP ve MEP, solunum kaslarının enduransı, dispnenin değerlendirimi ve komplikasyon oranlarıdır. Yapılan analizlerin sonuçları solunum egzersizlerinin akciğer hacimlerinde artışa yol açtığı konusunda düşük düzeyde kanıt olduğunu göstermektedir. Bazı yöntemler ise diğerlerine göre daha etkili gibi gözükmektedir. Bunlar; aerobik egzersizler, abdominal kasların kuvvetlendirilmesi, elektrik stimülasyonu ile birlikte hiperne eğitimi ve akım cihazları ile dirençli solunum egzersizleridir.

IPPB uygulaması ile ne uzun dönemde akciğer hacimlerinde değişiklik ne de kısa veya uzun dönemde pulmoner komplikasyonlarda azalma gözlenmiştir. Mekanik insüflasyon-ekssüflasyon cihazı solunum sırasında basınç değişiklikleri oluşturur, basınçtaki hızlı değişiklikler hızlı ekspiratuvar akıma yol açar, bu yolla öksürme uyarılır. Rehabilitasyondaki yeri sınırlıdır, daha çok akut dönemdeki ve komplikasyon gelişmiş hastada sekresyonun atılmasında yardımcı olarak kullanılmaktadır (10,11).

Ekspiratuvar kas eğitimi ile VK ve RV'de iyileşme gözlenmiştir. Solunum egzersizlerinin komplikasyonları azaltıp azaltmadığı ve egzersiz kapasitesi üzerindeki etkinliği belirsizdir. Solunum kaslarının egzersizlerinin etkinliği ile ilgili sonuçlar büyük ölçüde kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astımı olan kişilerde yapılan çalışmalara dayanmaktadır.

Dirençli inspiratuvar kas eğitimi (IMT), içindeki yay sisteminin inspiyumu sırasında bir karşıt direnç oluşturarak solunumun bir yüke karşı yapılmasını sağlayan eşik veya hedef dirençli cihazlarla yapılmaktadır. Bu egzersizler için standart bir protokol yoktur.

Egzersiz başlangıcında MIP ölçülür ve hasta yapabileceği ölçüde MIP'in %30-70'i oranında bir dirençle çalıştırılır. Her seansta 15-30 dk (sürekli veya aralıklı), haftada 4-6 defa olmak üzere bu egzersizlere yaşam boyu devam edilmelidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda inspiratuvar kasların hem kuvvetinde hem de enduransında ve MIP değerinde artış sağlanmıştır (12-14). Elit sporcularda yapılan bir çalışmada bir aylık IMT eğitimi sonucu ekspiratuvar kasların kuvvetinde ve solunum kaslarının enduransında artış saptanmış, inspiratuvar kaslarda ve akciğer hacimlerinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca, egzersiz performansında da bir artış sağlanmamış, ancak aktivite sırasında sporcuların dispne algısı azalmıştır (15).

Normokapnik hiperpne (NH) mümkün olduğunca derin ve hızlı solunum yapma anlamındadır ve solunum kaslarının dayanıklılığını artıran bir egzersizdir. Normokapnik hiperpne eğitimi ile maksimal istemli solunum (MVV), MIP, MEP ve solunum kaslarının enduransında gelişme, dispne azalma olduğu gösterilmiştir (16). Atletlerde yapılan çalışmalarda ise NH ile egzersiz enduransında minimal artış olduğu saptanmıştır. Önerilen optimal yoğunluk günde 10-20 dakika olup paraplejiklerde MVV değerinin %60'ında, tetraplejiklerde ise %40'ında egzersiz yapılmasıdır. Kas yorgunluğuna ve spatisitede artışa yol açabildiği bilinmelidir.

Paraplejiklerde solunum fonksiyonlarında artış için ergometrik kol egzersizlerinin yüksek yoğunlukta günde 30 dakika, haftada üç kez, en az altı hafta sürdürülmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur (17,18). Üst ekstremitte egzersizleri ile yardımcı solunum kaslarının kuvvetinin ve enduransının da artacağı düşünülmektedir. Ancak, bu konudaki çalışmaların kanıt düzeyi düşüktür.

Abdominal kaslarda innervasyonunun kısmen veya tamamen korunduğu paraplejiklerde pulmoner fonksiyonu artırdığı düşünülen diğer yöntemlerden birisi abdominal kasların kuvvetlendirilmesidir. Abdominal kas kuvvetinin artması abdominal kompliyansı düşürerek diyaframın daha etkili kasılmasını sağlar. Abdominal kompliyansı düşüren bir başka unsur abdominal korse kullanımıdır. Korse kullanımı ile tetraplejiklerde VK'nin %2-7 arttığı, rezidüel hacmin azaldığı, ancak total akciğer kapasitesinin değişmediği gösterilmiştir (19).

Hava yollarının açılması ve temizlenmesi için en sık uygulanan klasik fizyoterapi teknikleri etkin öksürme ve yardımcı öksürmedir. Ayrıca, IMT cihazına benzer bir ağızlık yardımı ile dirençli ekspiratuvar kas eğitimi de havayolları sekresyonlarının temizlenmesine yardımcı olur. Bu cihazla dirence karşı yapılan birkaç ekspiratör sonrası öksürme indüklenmekte ve etkin ve yardımcı öksürme teknikleri ile sekresyonların temizlenmesi sağlanmaktadır. Kronik akciğer hastalığı olan bireylerde bu yöntem etkili olmakla birlikte bronşiyal obstrüksiyonu da artırabildiği unutulmamalıdır.

Pulmoner fonksiyonu artırmaya yönelik uygulanan diğer yöntemler ekspiratuvar kasların elektriksel ve manyetik olarak uyarılmasıdır. Bu yöntemlerle ekspiratuvar kas fonksiyonunu artırmak ve öksürüğe yardımcı olmak hedeflenir. Elektriksel uyarı sistemlerinde karın duvarına yerleştirilen elektrodlarla abdominal kasların doğrudan uyarımı yapılabilir. Diğer bir sistemde abdominal kasların innervasyonunu sağlayan omuriliğin alt torakal segmentine elektriksel uyarı verilmesi ile abdominal kasların uyarılması söz konusudur. Abdominal kasların doğrudan uyarımı ile TV, ZVK, ZEV1, MEP ile pik ekspiratuvar akımda (PEF) artış ile öksürmede manuel yardım kadar etkinlik sağlandığı gösterilmiştir (20-22). Diğer bir çalışmada pektoralis majör ve abdominal kasların dört haftalık elektiriksel uyarımı ile PEF, ZEV1, VK, MEP ve MIP'te artış görülmüştür (23).

Alt torakal spinal stimülasyon ile ekspiratuvar kasların etkin kasılması akım hızlarında artışa ve etkin öksürmeye yol açmaktadır (24). Ancak, bütün elektriksel uyarı sistemlerinde olduğu gibi bu yöntemin devamlılığı olmalıdır, uygulama bırakıldıktan sonra hızla kazanılanlar geriye dönmektedir.

Ekspiratuvar kasların manyetik stimülasyonunda da stimülasyon bobini alt torakal bölgeye yerleştirilerek ekspiratuvar kasların maksimal aktivasyonu, hava akım hızlarında ve basınçlarında artış, etkili öksürme ve sekresyonların kolay atılması hedeflenir (25). Manyetik uyarı ile ösofagial basınçta ve ekspiratuvar akım hızlarında artış olduğu gösterilmiştir (26). Yine, omurilik alt torakal segmentine uygulanan dört haftalık uyarım ile MEP, ekspiratuvar rezerv volüm (ERV) ve zorlu ekspiratuvar akım hızında artış saptanmış, ancak bu artışın tedavinin bitiminden iki hafta sonra gerilediği gözlemlenmiştir (27).

Özellikle tetraplejiklerde sempatik denervasyon ve parasempatik hakimiyet sonucu ortaya çıkan bronşiyal konstrikasyon ve sekresyon artışı nedeni ile son yıllarda ilaç tedavilerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Uzun etkili, α 2 adrenerjik agonist (salmeterol) kullanımı ile ilgili az sayıda tetraplejik hastada yapılan, bir yıldan uzun süre izlemin olduğu randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çapraz çalışmada dört hafta sonunda ZVK, ZEV1, PEF, MIP ve MEP'te artış gözlenmiştir (28). Oral teofilinin kullanıldığı randomize, çapraz çalışmada ise altı hafta sonunda pulmoner fonksiyon değişikliği saptanmamıştır (29). Bu alandaki çalışmalar genel bir sonuca varmak için yetersizdir. Ancak, özellikle erken dönemde komplikasyonlara açık tetraplejik hastalarda kısa süreli, α 2 adrenerjik agonist ilaç kullanımı bir seçenek olarak düşünülmelidir.

C4 üzeri lezyonlarda ventilatöre bağımlı hastalar için frenik sinir pili yeni bir seçenek olarak unutulmamalıdır. Bu durumdaki bireylerde mekanik ventilatöre göre pil hareketliliği artırdığı ve daha iyi bir konfor sağladığı için tercih edilmektedir (30). Ancak, pil takılsa bile obstrüktif uyku apnesi riski nedeni ile trakeostomi kapatılmamakta ve hastalar uykuda CPAP veya mekanik ventilatör kullanmaktadır.

Medulla Spinalis Yaralanması Sonrası Görülen Kardiyak Bozukluklar

MSY ile birlikte ortaya çıkan kardiyovasküler bozukluklar büyük ölçüde sempatik denervasyon ve parasempatik hakimiyetin ortaya çıkmasına; yani otonomik kontrol ve dengenin bozulmasına bağlıdır. T1-6 seviyesindeki lezyonlarda sempatik çıkış etkilendiği için daha fazla sorun gözlenirken, T5 veya T6 altındaki lezyonlarda adrenallerin santral inhibitör kontrolü sağlam kaldığı için özellikle egzersizde daha normale yakın kardiyovasküler yanıtlar gözlenir (31). Tablo 3'de kardiyovasküler bozuklukların nedenleri görülmektedir. Tablo 4'de ise bozuklukların sonucunda ortaya çıkan kardiyovasküler komplikasyonlar yer almaktadır (32).

MSY sonrası görülen çoğu kardiyovasküler sorun ve komplikasyonun rehabilitasyonu ile ilgili son yıllarda farklı ve yeni uygulamalar yoktur. Otonomik disfonksiyonla ilişkili hipotansiyon, bradikardi gibi sorunlarda genel tıbbi yaklaşımlar sözkonusudur. Derin ven trombozu için yayınlanan rehberlere başvurulabilir (33,34). Bu hasta grubunda kardiyak rehabilitasyon açısından son yıllarda önemi daha da anlaşılan ve üzerinde durulması gereken sorunlar bozulmuş egzersiz yanıtları ve aterosklerotik kalp hastalığıdır.

MSY'de ASKH prevalansının normal popülasyona göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Kalp hastalığı prevalansını artıran temel neden hemen tüm risk faktörlerinde artış görülmesidir. MSY'de metabolik sendrom riskinde artış görülmektedir. Beslenme bozukluğu ve immobilizasyonla ilişkili obezite, dislipidemi, insulin direncinde artış metabolik sendroma zemin hazırlamaktadır (35-37). Sempatik denervasyon ve otonomik disfonksiyonun da dislipidemi, insulin direncinde bozulma, hipertansiyon ve protrombotik olaylara yatkınlığı artırması sözkonusudur. MSY'li hastalarda total kolesterol ve LDL düzeylerinde artış görülmektedir. Hastaların %40'ından fazlasında HDL kolesterol düzeyi ASKH için risk sınırı olarak kabul edilen 35 mg/dL'nin altındadır. Fiziksel uygunluk düzeyi de lipid profili ile ilişkilidir, fiziksel olarak daha aktif olan MSY hastalarında lipid profilinin çok daha iyi olduğu gösterilmiştir (38). Diğer bir risk faktörünün pro-inflamatuvar yatkınlık olduğu düşünülmektedir. MSY'li hastalarda C-reaktif protein (CRP) düzeyleri normal sınırlarda bulunmakla birlikte kantitatif düzeylerinin normal toplumla karşılaştırıldığında biraz daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, CRP düzeylerinin yardımcı cihazla ambule olanlarda tekerlekli sandalyede olanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür (39). Yine, otonomik disfonksiyon nedeniyle ortaya çıkan kan basıncı ve kalp hızı düzensizlikleri, egzersize kardiyak yanıtın körelmiş olması, bozulmuş vasküler yanıtlar ve duruma ilişkili olarak bazı hastalarda gözlenen sigara ve alkol kullanımındaki artış da ASKH riskini artıran faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.

MSY'de zorunlu olarak fiziksel aktivitede azalma olması beklenen bir durumdur. İş kapasitesinde azalma kas kitlesi kaybı, sempatik

Tablo 3. Medulla Spinalis Yaralanması sonrası görülen kardiyovasküler bozuklukların nedeni.

Supraspinal (eksitator ve inhibitör) kontrol kaybı
Lezyon düzeyi altında sempatik tonusun ↓
Erken dönemde sempatik preganglionik nöronlarda atrofi
Geç dönemde sempatik preganglionik nöronlarda plastisite
Otonomik disrefleksi
Spinal segmental ara nöronlarda gelişen plastisite
Periferik α -adrenoseptörlerin artmış yanıtı
Denervasyon hipersensitivitesi
Kutanöz ve viseral uyarı ile spinal internöronlardan preganglionik nöronlara gelen uyarılarda artış
Spinal reflekslerin abartılı yanıtı
Sempatik denervasyon sonucu adrenallerden artmış norepinefrin salınımı

Tablo 4. Medulla Spinalis Yaralanması sonrası görülen kardiyovasküler sorunlar.

Hipotansiyon
Otonomik disrefleksi
Poikilotermi
Bradikardi / kardiyak aritmi
Derin ven trombozu
Bozulmuş egzersiz yanıtları
Aterosklerotik kalp hastalığı

kontrol ve lokal kan akımında bozulma, kardiyak debide azalma ve lezyon seviyesine göre maksimal kalp hızında azalma ile ilişkilidir. Atım hacminin azalması ve periferik venöz göllenme nedeni ile T6 düzeyinin altındaki lezyonlarda istirahat kalp hızı ile aktivite sonrası kalp hızı artışı beklenenden yüksektir, T1-6 arasındaki lezyonlarda ise aksine maksimal kalp hızı dakikada 110-130 atım civarında olmaktadır. Genç paraplejiklerin %25'i kol ergometresi testinde günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmek için gerekli oksijen tüketiminin altında performans göstermektedir (40).

MSY'li hastalarda bu risk faktörlerini azaltmada en etkili yöntem fiziksel aktivite düzeyini artırmaktır. Kalp hastalığını önlemeye yönelik fiziksel uygunluğu sağlamak açısından MSY'deki engeller kas paralizi, inerve ve aktif kas kitlesinde azalma, adrenerjik disfonksiyon, günlük aktivite düzeyinin kardiyovasküler uygunluk için yetersiz olması ve egzersizle kalp hızı artışının ve oksijen tutulumunun sağlıklı bireylere göre daha düşük olmasıdır (40,41). Bu bireylerde inkomplet lezyonu yoksa sadece gövdenin üst yarısı ile egzersizler yapılabilir. Ancak, MSY'de varolan kas kitlesi kalbin maksimal hacim yüklenmesini uyarmak için yeterli değildir. Bu durumda, kardiyovasküler sistemi uyaracak düzeyde maksimal santral hemodinamik değişiklikler gerçekleşmez. Atım hacmi ve ventriküler dolun daha azdır. Üst ekstremitelerde egzersizlerinde total periferik dirençte artış daha fazla görülmektedir. Normal bireylerde üst ekstremitelerde egzersizleri sırasında alt ekstremitelerde egzersizlerine göre kan basıncı ve kalp hızı artışı yapılan işe oranlandığında daha fazla olmakta, ulaşılan maksimum oksijen tüketimi (VO₂maks) ise %30 daha düşük olmaktadır. Kalbin iş yükü artmakla birlikte, kardiyak debinin oksijen tüketimine oranı yapılan işe göre beklenenden düşüktür. Bunun yanı sıra, alt ekstremitelerdeki venöz göllenme de hemodinamiyi etkilemektedir. Gövdenin üst yarısı ile yapılan egzersizlerde MSY olan bireylerde ise sağlıklı gruba göre atım hacmi ve kardiyak debi %10-30 oranında daha azdır. Hemodinamik yanıtlar yeterli olmadığı için zorlanma olur. Egzersize katılmayan periferik dokularda olması beklenen vazokonstriksiyonun bozulması, venöz göllenmenin artışı ve egzersize katekolamin yanıtının bozulması sempatik denervasyonla ve otonomik disfonksiyonla ilişkili olup hemodinamiyi olumsuz etkileyen faktörlerdir. Kısıtlılıkların farkında olarak planlamak ve düzenlemek gereklidir (43-45).

Fiziksel aktiviteyi artırmaya yönelik egzersizler öncesinde hastanın kapasitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Kardiyak rehabilitasyon hastalarında egzersiz programlarının belirlenmesi için koşu bandında veya bisiklet ergometresinde yapılan testlerin eşdeğerleri MSY'de de uygulanmaktadır. Bunlardan en sık uygulanan kol ergometresi testidir. Kol ergometresi ile yapılan örnek bir test protokolünde 0 watt (dirençsiz) ve 60-80 rpm (dakikada dönme hızı) hızında ısınma sonrası paraplejiklerde dakikada 10 wattlık artışla, tetraplejiklerde ise 5 wattlık artışla elde edilir ve hastanın egzersizi ne kadar sürdürebildiği değerlendirilir. Sık uygulanan diğer bir değerlendirme yöntemi ise tekerlekli sandalye ile yapılan endurans testidir. Bu testin yapılabilmesi için en az 200 m'lik düz bir alan veya tekerlekli sandalye için treadmill platformuna gereksinim vardır. İdeal olanı her iki yöntem sırasında oksijen tüketimi ölçümünün de yapılmasıdır. Kol ergometresi testi için sağlıklı kişilerde yapılan pik oksijen tüketimi denklemlerinin MSY için geçerli olmadığı unutulmalıdır.

Kalp hızı istirahat sırasında da, egzersiz sırasında da paraplejiklerde tetraplejiklere göre daha yüksektir; yani paraplejiklerde sempatik çıkış etkilenmediği için hemodinamik yanıtlar normal bireylerinkine daha yakındır. Kol ergometresi testi sonrasında tetraplejiklerde kan basıncı daha fazla düşer.

MSY'li hastalarda egzersize yanıtlarla ilgili bozulmuş dinamikler iyi bilinmekle birlikte, hastaların lezyon seviyesine, lezyon tipine ve eşlik eden komplikasyonların sonuçlarına göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle MSY olan hastalar için standardize edilmiş egzersiz rehberleri yoktur. Birçok kardiyopulmoner egzersiz çalışmaları MSY'de pik oksijen tüketiminde %20-40 oranında artış sağlandığını göstermektedir (46-50). Egzersiz yoğunluğunu ve şiddetini belirlemek için klasik maksimal KH formülü (200-yaş) kullanılabilir. Yine egzersiz şiddetinin hasta tarafından derecelendirildiği Borg gibi yorgunluğun derecelendirildiği (RPE; *rated perceived exertion*) ölçekler kullanılabilir. Aerobik egzersiz için önerilen klasik formüller MSY'de da geçerlidir. Yani; istenen kardiyovasküler uyum değişikliklerinin olabilmesi için yapılacak egzersizin maksimum KH'nın %70'i veya üzerinde, pik oksijen tüketiminin %50-80'inde, en az 20-60 dakika, haftada 3-5 gün yapılması ve en az 8 hafta sürdürülmesi gereklidir. MSY'de uygulanacak egzersiz tipi kol ergometresi, tekerlekli sandalye sürme, yüzme, tekerlekli sandalye sporları, elektrik stimülasyonu ile bisiklet veya yürüme egzersizi ve kısmi veya tam ağırlık destekli egzersizler olabilir (51,52). BENEfit çalışmasında MSY olan bireylere kol ergometresi ile 0 wattla 70 rpm hızında iki dakika ısınma sonrası dakikada 10 wattlık direnç artışı ile ilk haftada 10 dakika süreyle, daha sonra iki haftada bir sürenin 5'er dakika artırılması ile dört ay boyunca egzersiz yaptırılmış, bu sürenin sonunda maksimum oksijen tüketiminde %35 oranında artış sağlanmıştır (53).

Kol ergometresi sırasında daha verimli egzersiz yanıtları elde edebilmek için farklı yöntemler denenmiştir. Supin pozisyonda ve elastik çoraplarla egzersiz yapıldığında paraplejiklerde ve tetraplejiklerde kalp hızının daha düşük olduğu, kardiyak debinin arttığı, anti-G giysilerle kalp hızının daha düşük olduğu, abdominal korse kullanımının hemodinamik yanıtları etkilemediği gösterilmiştir (54). Egzersiz sırasında alt ekstremitelere elektrik stimülasyonu uygulamasının ise tetraplejiklerde maksimum oksijen tüketimini ve kardiyak debiyi artırdığı saptanmıştır (54). Başka bir çalışmada da elastik çorap kullanımı ile paraplejiklerde venöz laktat düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür (55). Sonuç olarak; uygulanan yöntemler venöz dönüşü artırmaya yönelik girişimler olup, bazı bireylerde olumlu sonuçlar elde edildiği söylenebilir.

Klasik egzersiz uygulamalarının dışında, hem venöz dönüşü artırmak hem de denerve kasları da egzersize dahil edip kalbin zorlanmasını artırarak kardiyovasküler uyumda daha fazla gelişme sağlamak amacı ile egzersiz sırasında elektrik uyarımı yapılması da son yıllarda tekrar popülerlik kazanmıştır. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda haftada 2-3 kez, 12-16 hafta süre ile fonksiyonel elektrik stimülasyonu (FES) ile bisiklet egzersizi yaptırıldığında maksimum oksijen kapasitesinde, kardiyak debide, kalbin atım hacminde ve ventilasyon hacminde (VE) artış sağlandığı görülmüştür (56-58). Kardiyovasküler uyumda artışın yanı sıra, FES-bisiklet egzersizi ile altı aylık eğitim sonucu bazal norepinefrin (NE) ve epinefrin (E) düzeylerinde düşme saptanmış, ancak egzersize yanıt olarak salınan NE ve E düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır (59). Sempatik denervasyon sonrası adrenalenden artmış NE ve E düzeylerinin kardiyovasküler patofizyolojiye olumsuz katkısı düşünülecek olursa, bazal katekolamin düzeylerinin düşmesi önemlidir. Ancak, araştırma koşullarında yürütülen bu

egzersizlerin yaşam boyu bireysel olarak sürdürülmesi pek mümkün değildir.

FES ile uygulanan egzersiz programlarının trombosit agregasyonu üzerine etkisi de araştırılmış, tek egzersiz seansı ile trombosit agregasyonunun arttığı gösterilmiştir (60), başka bir çalışmada da kol ergometresinde eğitim ile trombosit agregasyonunda azalma olduğu saptanmıştır (61).

FES eşliğinde gövdenin üst yarısı ile yapılan yoğun endürans ve kuvvetlendirme çalışmaları sonucunda lipid profilinde iyileşme, bunu sonucu olarak da kardiyovasküler hastalıklar yönünden %25'lere varan risk azalması olduğu hesaplanmıştır (62,63). Egzersiz sonucu lipoprotein lipaz ve asetil transferaz aktivitelerinde artış sonucu HDL kolesterol düzeylerinde artış olmaktadır.

Sadece elektrik stimülasyonu ve egzersiz uygulamalarının kardiyak yanıtlar üzerine olan etkisi de incelenmiştir. Elektrik stimülasyonu ile uzun süreli diz fleksiyonu ve ekstansiyonu yaptırıldığında kardiyak debide artış gözlenmiştir (64). Paraplejik bireylerde kol ergometresi egzersizine elektrik stimülasyonu ile alt ekstremitelerde egzersizleri eklendiğinde oksijen tüketiminde daha fazla artış, kalp hızında daha normal yanıtlar saptanmıştır (65). Yine, elektrik stimülasyonu ile alt ekstremitelerde bisiklet ergometresinde çalıştırıldığında kas kitlesinde ve gaz değişim kinetiklerinde düzelleme gözlenmiştir (66,67).

Son yıllarda nörolojik hastalarda uygulanan tredmilde vücut ağırlığı destekli yürüme egzersizleri komplet ve inkomplet paraplejik hastalarda da denenmektedir. Bu egzersizlerin ilk uygulanış felsefesi santral patern oluşturan merkezlerin uyarılması ile yürümenin yeniden organizasyonunu sağlamaktır. Ancak, MSY'de egzersizin olası kardiyak olumlu etkileri nedeni ile de bu alanda çalışmalar yapılmıştır. Komplet ve inkomplet MSY olan bireylerde yapılan bu tip egzersizlerin kalp hızı ve kan basıncının otonomik regülasyonunda ve vasküler dinamiklerde iyileşme ile kan glikozunun düzenlenmesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (68-71). Büyük kas kitlelerinin hareket ettirilmesi ve dik pozisyonda egzersizin yapılması nedeni ile kardiyovasküler değişiklikler daha fazla uyarılmaktadır. Ancak aynı zamanda otonomik disrefleksiye de artırılabilmektedir (72). Vücut ağırlığı desteği ile tredmil egzersizlerine benzer prensiple geliştirilen robotik sistemlerdeki egzersizlerde de aynı gelişmelerin olması beklenir. Her iki sistemin etkinlikleri açısından karşılaştırma yapıldığında ağırlık desteği ile yapılan egzersizde kas işinin eşit olmakla birlikte oksijen maliyetinin daha fazla olduğu bilinmektedir (73). Robotik sistemlerle yürütülen bir projede ASIA C ve D grubunda olan bireylere altı ay egzersiz yaptırılması sonucu istirahat ve maksimum kalp hızında daha normal değerlere ulaşılmış, maksimum oksijen tüketiminde de artış sağlanmıştır (74).

MSY'li bireylerde kardiyovasküler uyumu artırmaya yönelik yapılan egzersizlerde lezyon seviyesine göre değişimle birlikte hipotansiyon, ısı regülasyonunda bozulma ve otonomik disrefleksinin tetiklenebileceği unutulmamalı, bu yönden bireye egzersiz yaptırılırken yakın takipte tutulmalıdır.

MSY olan bireylerde kardiyovasküler rehabilitasyon ve uyumu artırmak amacıyla yapılan egzersizlerin MSY üzerine olası etkileri de araştırma konusu olmuştur. Nitekim yapılan hayvan çalışmalarında artmış fiziksel aktivitenin spinal nörotropin düzeylerini de artırdığı, nörotropin artışının ise afferent dallanma ve snaptik plastisiteye yol açtığı gösterilmiştir (75). Tekerlekli sandalye egzersizleri, tredmil eğitimi gibi fiziksel aktiviteler sonucu spinal

nöronlarda ve gliada nörotropin mRNA ve protein düzeyleri artmaktadır (76,77). Yine, MSY olan atletlerde egzersiz ile BDNF (beyin-kökenli nörotrofik faktör; *brain-derived neurotrophic factor*) düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır (78). Bugünkü araştırmaların ışığında bu sonuçları yorumlamak zordur, ancak egzersizin nöroplastisiteyi uyardığı açıktır. Bu uyarının klinik olarak şimdilik bilinen tek etkisi otonomik disrefleksiye artırması olup bu da olumsuz bir etkidir.

Kaynaklar

1. Hagen EM, Lie SA, Rekan T, Gilhus NE, Gronning M. Mortality after traumatic spinal cord injury: 50 years of follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:368-73. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
2. Waddimba AC, Jain NB, Stolzmann K, Gagnon DR, Burgess JF Jr, Kazis LE, et al. Predictors of cardiopulmonary hospitalization in chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:193-200. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
3. Bauman WA, Spungen AM, Raza M, Rothstein J, Zhang RL, Zhong YG, et al. Coronary artery disease: metabolic risk factors and latent disease in individuals with paraplegia. *Mt Sinai J Med* 1992;59:163-8. [Abstract]
4. Axen K, Pineda H, Shunfenthal I, Haas F. Diaphragmatic function following cervical cord injury: neurally mediated improvement. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66:219-22. [Abstract]
5. Bluehardt MH, Wiens M, Thomas SG, Plyley MJ. Repeated measurement of pulmonary function following spinal cord injury. *Paraplegia* 1992;30:768-74. [Abstract]
6. Lieberman SL, Mourad I, Brown R, Schwartzstein RM. Spinal cord injury diminishes both the ventilatory response and air hunger due to steady state hypercapnia (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1993;147:550.
7. Brooks D, O'Brien K, Geddes EL, Crowe J, Reid WD. Is inspiratory muscle training effective for individuals with cervical spinal cord injury? A qualitative systematic review. *Clin Rehabil* 2005;19:237-46. [Abstract] / [PDF]
8. Van Houtte S, Vanlandewijck Y, Gosselink R. Respiratory muscle training in persons with spinal cord injury: a systematic review. *Respir Med* 2006;100:1886-95. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
9. Sheel AW, Reid WD, Townson AF, Ayas NT, Konnyu KJ. Spinal Cord Rehabilitation Evidence Research Team. Effects of exercise training and inspiratory muscle training in spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med* 2008;31:500-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
10. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000;118:1390-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
11. Winck JC, Goncalves MR, Lourenco C, Viana P, Almeida J, Bach JR. Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest* 2004;126:774-80. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
12. Gross D, Ladd HW, Riley EJ, Macklem PT, Grassino A. The effect of training on strength and endurance of the diaphragm in quadriplegia. *Am J Med* 1980;68:27-35. [Abstract] / [Full Text]
13. Rutchik A, Weissman AR, Almenoff PL, Spungen AM, Bauman WA, Grimm DR. Resistive inspiratory muscle training in subjects with chronic cervical spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:293-7. [Abstract] / [PDF]
14. Ujil SG, Houtman S, Folgering HT, Hopman MT. Training of the respiratory muscles in individuals with tetraplegia. *Spinal Cord* 1999;37:575-9. [Abstract]
15. Vergès S, Flore P, Nantermoz G, Lafaix PA, Wuyam B. Respiratory muscle training in athletes with spinal cord injury. *Int J Sports Med* 2009;30:526-32. [Abstract] / [PDF]
16. Van Houtte S, Vanlandewijck Y, Kiekens C, Spengler CM, Gosselink R. Patients with acute spinal cord injury benefit from normocapnic hyperpnoea training. *J Rehabil Med* 2008;40:19-25. [Full Text] / [PDF]
17. Silva AC, Neder JA, Chiurciu MV, Pasqualin DC, da Silva RC, Fernandez AC et al. Effect of aerobic training on ventilatory muscle endurance of spinal cord injured men. *Spinal Cord* 1998;36:240-5. [Abstract]

18. Sutbeyaz ST, Koseoglu BF, Gokkaya NK. The combined effects of controlled breathing techniques and ventilatory and upper extremity muscle exercise on cardiopulmonary responses in patients with spinal cord injury. *Int J Rehabil Res* 2005;28:273-6. [Abstract]
19. Wadsworth BM, Haines TP, Cornwell PL, Paratz JD. Abdominal binder use in people with spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis. *Spinal Cord* 2009;47:274-85. [Full Text]
20. Jaeger RJ, Turba RM, Yarkony GM, Roth EJ. Cough in spinal cord injured patients: comparison of three methods to produce cough. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:1358-61. [Abstract]
21. Stanic U, Kandare F, Jaeger R, Sorli J. Functional electrical stimulation of abdominal muscles to augment tidal volume in spinal cord injury. *IEEE Trans Rehabil Eng* 2000;8:30-4. [Abstract]
22. Langbein WE, Maloney C, Kandare F, Stanic U, Nemchausky B, Jaeger RJ. Pulmonary function testing in spinal cord injury: effects of abdominal muscle stimulation. *J Rehabil Res Dev* 2001;38:591-7. [Abstract]
23. Cheng PT, Chen CL, Wang CM, Chung CY. Effect of neuromuscular electrical stimulation on cough capacity and pulmonary function in patients with acute cervical cord injury. *J Rehabil Med* 2006;38:32-6. [Abstract]
24. DiMarco AF, Kowalski KE, Geertman RT, Hromyak DR. Spinal cord stimulation: a new method to produce an effective cough in patients with spinal cord injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1386-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
25. DiMarco AF, Kowalski KE, Geertman RT, Hromyak DR, Frost FS, Creasey GH et al. Lower thoracic spinal cord stimulation to restore cough in patients with spinal cord injury: results of a National Institutes of Health-Sponsored clinical trial. Part II: clinical outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:726-32. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
26. Estenne M, Pinet C, De Troyer A. Abdominal muscle strength in patients with tetraplegia. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:707-12. [Abstract] / [PDF]
27. Lin VW, Hsiao IN, Zhu E, Perkas I. Functional magnetic stimulation for conditioning of expiratory muscles in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:162-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
28. Grimm DR, Schilero GJ, Spungen AM, Bauman WA, Lesser M. Salmeterol improves pulmonary function in persons with tetraplegia. *Lung* 2006;184:335-9. [Abstract] / [PDF]
29. Tzelepis GE, Bascom AT, Safwan Badr M, Goshgarian HG. Effects of theophylline on pulmonary function in patients with traumatic tetraplegia. *J Spinal Cord Med* 2006;29:227-33. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
30. Esclarin A, Bravo P, Arroyo O, Mazaira J, Garrido H, Alcaraz MA. Tracheostomy ventilation versus diaphragmatic pacemaker ventilation in high spinal cord injury. *Paraplegia* 1994;32:687-93. [Abstract]
31. Bloomfield SA, Jackson RD, Mysiw WJ. Catecholamine response to exercise and training in individuals with spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1213-9. [Abstract]
32. Grigorean VT, Sandu AM, Popescu M, Iacobini MA, Stoian R, Neascu C, et al. Cardiac dysfunctions following spinal cord injury. *J Med Life* 2009;2:133-45. [Abstract]
33. Furlan JC, Fehlings MG. Cardiovascular complications after acute spinal cord injury: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurosurg Focus* 2008;25:13. [Abstract]
34. Burns SP, Nelson AL, Bosshart HT, Goetz LL, Harrow JJ, Gerhart KD, et al. Implementation of clinical practice guidelines for prevention of thromboembolism in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2005;28:33-42. [Abstract]
35. Bauman WA, Spungen AM. Disorders of carbohydrate and lipid metabolism in veterans with paraplegia or quadriplegia: a spinal cord injury statistical center database. *J Spinal Cord* 1994;43:749-56. [Abstract] / [PDF]
36. Karlsson AK, Attvall S, Jansson PA, Sullivan L, Lönnroth P. Influence of the sympathetic nervous system on insulin sensitivity and adipose tissue metabolism: a study in spinal cord-injured subjects. *Metabolism* 1995;44:52-8. [Abstract]
37. Bauman WA, Adkins RH, Spungen AM, Herbert R, Schechter C, Smith D, et al. Is immobilization associated with an abnormal lipoprotein profile? Observations from a diverse cohort. *Spinal Cord* 1999;37:485-93. [Abstract]
38. de Groot S, Dallmeijer AJ, Post MW, Angenot EL, van den Berg-Emons RJ, et al. Prospective analysis of lipid profiles in persons with a spinal cord injury during and 1 year after inpatient rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:531-7. [Abstract]
39. Morse LR, Stolzmann K, Nguyen HP, Jain NB, Zayac C, Gagnon DR, et al. Association between mobility mode and C-reactive protein levels in men with chronic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:726-31. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
40. Noreau L, Shephard RJ, Simard C, Paré G, Pomerleau P. Relationship of impairment and functional ability to habitual activity and fitness following spinal cord injury. *Int J Rehabil Res* 1993;16:265-75. [Abstract]
41. Washburn RA, Figoni SF. Physical activity and chronic cardiovascular disease prevention in spinal cord injury: a comprehensive literature review. *Top Spinal Cord Injury Rehabil* 1998;3:16-32.
42. Jacobs PL, Nash MS. Exercise recommendations for individuals with spinal cord injury. *Sports Med* 2004;34:727-51. [Abstract]
43. Kessler KM, Pina I, Green B, Burnett B, Laighold M, Bilsker M, et al. Cardiovascular findings in quadriplegic and paraplegic patients and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1986;58:525-30. [Abstract] / [PDF]
44. Hopman MT. Circulatory responses during arm exercise in individuals with paraplegia. *Int J Sports Med* 1994;15:126-31. [Abstract] / [PDF]
45. Hopman MT, van Asten WN, Oeseburg B. Changes in bloodflow in the common femoral artery related to inactivity and muscle atrophy in individuals with long-standing paraplegia. *Adv Exp Med Biol* 1996;388:379-83. [Abstract]
46. Cowell LL, Squires WG, Raven PB. Benefits of aerobic exercise for the paraplegic: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:501-8. [Abstract]
47. Hoffman MD. Cardiorespiratory fitness and training in quadriplegics and paraplegics. *Sports Med* 1986;3:312-30. [Abstract]
48. Taylor AW, McDonnell E, Brassard L. The effects of an arm ergometer training programme on wheelchair subjects. *Paraplegia* 1986;24:105-14. [Abstract]
49. Hooker SP, Wells CL. Effects of low- and moderate-intensity training in spinal cord-injured persons. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21:18-22. [Abstract]
50. Wicks JR, Oldridge NB, Cameron BJ, Jones NL. Arm cranking and wheelchair ergometry in elite spinal cord-injured athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15:224-31.
51. Jacobs PL, Nash MS. Exercise recommendations for individuals with spinal cord injury. *Sports Med* 2004;34:727-51. [Abstract]
52. Rimaud D, Calmels P, Devillard X. Training programs in spinal cord injury. *Ann Readapt Med Phys* 2005;48:259-69.
53. Liusuwan RA, Widman LM, Abresch RT, Johnson AJ, McDonald CM. Behavioral intervention, exercise, and nutrition education to improve health and fitness (BENEFIT) in adolescents with mobility impairment due to spinal cord dysfunction. *J Spinal Cord Med* 2007;30:119-26. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
54. Hopman MT, Oeseburg B, Binkhorst RA. The effect of an anti-G suit on cardiovascular responses to exercise in persons with paraplegia. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:984-90. [Abstract]
55. Rimaud D, Calmels P, Roche F, Mongold JJ, Trudeau F, Devillard X. Effects of graduated compression stockings on cardiovascular and metabolic responses to exercise and exercise recovery in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:703-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
56. Ragnarsson KT. Physiologic effects of functional electrical stimulation-induced exercises in spinal cord-injured individuals. *Clin Orthop* 1988;233:53-63. [Abstract]
57. Hooker SP, Figoni SF, Rodgers MM, Glaser RM, Mathews T, Suryaprasad AG, Gupta SC. Physiologic effects of electrical stimulation leg cycle exercise training in spinal cord injured persons. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:470-6. [Abstract]
58. Faghri PD, Glaser RM, Figoni SF. Functional electrical stimulation leg cycle ergometer exercise: training effects on cardiorespiratory responses of spinal cord injured subjects at rest and during submaximal exercise. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:1085-93. [Abstract]
59. Bloomfield SA, Jackson RD, Mysiw WJ. Catecholamine response to exercise and training in individuals with spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:1213-9. [Abstract]

60. El-Sayed MS, Younesian A, Rahman K, Ismail FM, El-Sayed Ali Z. The effects of arm cranking exercise and training on platelet aggregation in male spinal cord individuals. *Thromb Res* 2004;113:129-36. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
61. Kahn NN, Feldman SP, Bauman WA. Lower-extremity functional electrical stimulation decreases platelet aggregation and blood coagulation in persons with chronic spinal cord injury: a pilot study. *J Spinal Cord Med* 2010;33:150-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
62. Nash MS, Jacobs PL, Mendez AJ, Goldberg RB. Circuit resistance training improves the atherogenic lipid profiles of persons with chronic paraplegia. *J Spinal Cord Med* 2001;24:2-9. [Abstract]
63. de Groot PC, Hjeltnes N, Heijboer AC, Stal W, Birkeland K. Effect of training intensity on physical capacity, lipid profile and insulin sensitivity in early rehabilitation of spinal cord injured individuals. *Spinal Cord* 2003;41:673-9. [Full Text] / [PDF]
64. Thomas AJ, Davis GM, Sutton JR. Cardiovascular and metabolic responses to electrical stimulation-induced leg exercise in spinal cord injury. *Methods Inf Med* 1997;36:372-5. [Abstract]
65. Raymond J, Davis GM, Climstein M, Sutton JR. Cardiorespiratory responses to arm cranking and electrical stimulation leg cycling in people with paraplegia. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:822-8. [Abstract]
66. Barstow TJ, Scremin AM, Mutton DL, Kunkel CF, Cagle TG, Whipp BJ. Changes in gas exchange kinetics with training in patients with spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:1221-8. [Abstract]
67. Gerrits HL, de Haan A, Sargeant AJ, van Langen H, Hopman MT. Peripheral vascular changes after electrically stimulated cycle training in people with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:832-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
68. Ditor DS, Kamath MV, MacDonald MJ, Bugaresti J, McCartney N, Hicks AL. Effects of body weight-supported treadmill training on heart rate variability and blood pressure variability in individuals with spinal cord injury. *J Appl Physiol* 2005;98:1519-25. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
69. Ditor DS, Macdonald MJ, Kamath MV, Bugaresti J, Adams M, McCartney N, et al. The effects of body-weight supported treadmill training on cardiovascular regulation in individuals with motor-complete SCI. *Spinal Cord* 2005;43:664-73. [Full Text] / [PDF]
70. Phillips S, Stewart BG, Mahoney DJ, Hicks AL, McCartney N, Tang JE, et al. Body-weight-support treadmill training improves blood glucose regulation in persons with incomplete spinal cord injury. *J Appl Physiol* 2004;97:716-24. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
71. Millar PJ, Rakobowchuk M, Adams MM, Hicks AL, McCartney N, MacDonald MJ. Effects of short-term training on heart rate dynamics in individuals with spinal cord injury. *Auton Neurosci* 2009;150:116-21. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
72. Laird AS, Carrive P, Waite PM. Effect of treadmill training on autonomic dysreflexia in spinal cord-injured rats. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:910-20. [Abstract] / [PDF]
73. Israel JF, Campbell DD, Kahn JH, Hornby TG. Metabolic costs and muscle activity patterns during robotic- and therapist-assisted treadmill walking in individuals with incomplete spinal cord injury. *Phys Ther* 2006;86:1466-78. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
74. Hidler J, Hamm LF, Lichy A, Groah SL. Automating activity-based interventions: the role of robotics. *J Rehabil Res Dev* 2008;45:337-44. [Full Text]
75. Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol* 2002;88:2187-95. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
76. Gómez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, Roy RR, Edgerton VR. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. *Eur J Neurosci* 2001;13:1078-84. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
77. Skup M, Dwornik A, Macias M, Sulejczak D, Wiater M, Czarkowska-Bauch J. Long-term locomotor training up-regulates TrkB(FL) receptor-like proteins, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin 4 with different topographies of expression in oligodendroglia and neurons in the spinal cord. *Exp Neurol* 2002;176:289-307. [Abstract] / [PDF]
78. Rojas Vega S, Abel T, Lindschulten R, Hollmann W, Bloch W, Strüder HK. Impact of exercise on neuroplasticity-related proteins in spinal cord injured humans. *Neuroscience* 2008;153:1064-70. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]