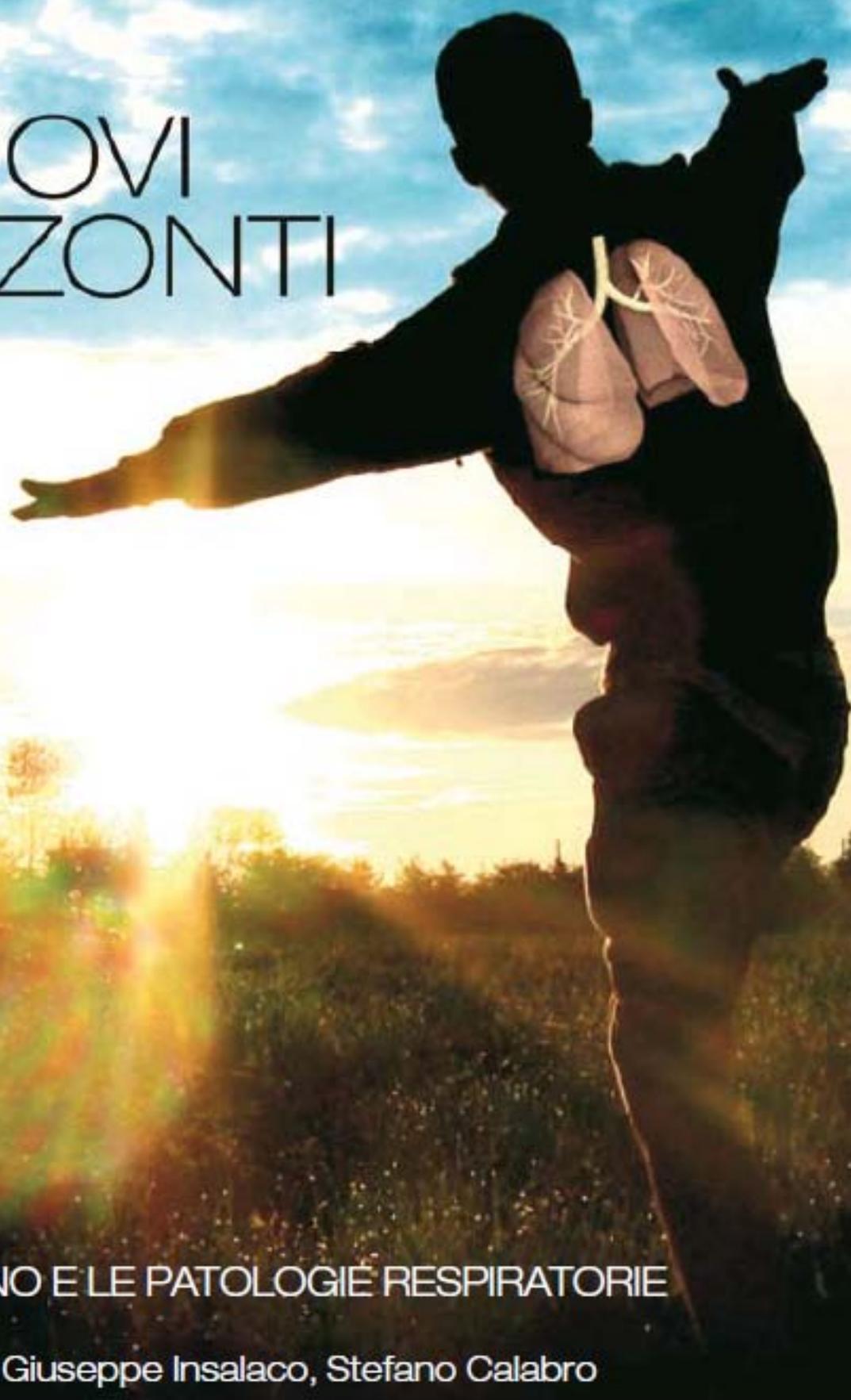


NUOVI ORIZZONTI



2

IL SONNO E LE PATOLOGIE RESPIRATORIE

a cura di Giuseppe Insalaco, Stefano Calabro



AIPQ
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGHI
OSPITALISTI

IL SONNO E LE PATOLOGIE RESPIRATORIE

a cura di Giuseppe Insalaco (Palermo), Stefano Calabro (Bassano del Grappa, VI)

con la collaborazione di Fulvio Benassi (Roma), Alberto Braghiroli (Veruno, NO), Caterina Bucca (Torino), Pasquale Capano (Battipaglia, SA), Fabrizio Dal Farra (Bassano del Grappa, VI), Francesco Fanfulla (Pavia-Montescano, PV), Giuseppe Idotta (Padova), Rita Le Donne (Rieti), Donatella Mancini (Rieti), Marco Pagni (San Miniato, PI), Onofrio Resta (Bari), Mario Schisano (Siracusa)

1. Introduzione	
<i>Giuseppe Insalaco, Stefano Calabro</i>	pag. 5
2. Fisiopatologia dei disturbi respiratori durante il sonno	
<i>Caterina Bucca</i>	» 7
3. Metodiche di diagnostica notturna dei disturbi respiratori sonno correlati	
<i>Fulvio Benassi</i>	» 15
4. Esami diagnostici diurni predittivi di disturbi respiratori sonno correlati	
<i>Rita Le Donne, Donatella Mancini</i>	» 23
5. Broncopneumopatia cronica ostruttiva ed asma bronchiale: quale l'effetto del sonno?	
<i>Giuseppe Idotta</i>	» 31
6. Disturbi respiratori sonno correlati: malattie genetiche e della gabbia toracica	
<i>Mario Schisano, Marco Pagni</i>	» 43
7. Sindrome obesità-ipoventilazione	
<i>Onofrio Resta</i>	» 55
8. La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno	
<i>Fabrizio Dal Farra, Pasquale Capano</i>	» 63
9. Apnee/ipopnee centrali: diagnosi differenziale e principi di trattamento nell'adulto	
<i>Alberto Braghiroli</i>	» 81
10. La ventiloterapia a lungo termine nell'insufficienza respiratoria cronica da cause polmonari ed extrapolmonari	
<i>Francesco Fanfulla</i>	» 93

INTRODUZIONE

Giuseppe Insalaco, Stefano Calabro*

Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, CNR, Palermo;

**S.C. Pneumologia, Ospedale San Bassiano, Azienda ULSS 3, Bassano del Grappa (VI)*

Noi trascorriamo dormendo oltre un terzo della nostra vita. Durante il sonno avvengono modificazioni fisiologiche della respirazione, che nel soggetto normale non determinano effetti negativi. Se lo stato di veglia garantisce un continuo stimolo dei centri nervosi che mantiene la ventilazione in rapporto alle esigenze metaboliche e allo svolgimento delle normali attività di vita, lo stato di sonno determina una generale caduta del tono della muscolatura scheletrica con un aumento delle resistenze delle vie aeree cui consegue, in soggetti affetti da patologie respiratorie, un peggioramento delle tensioni dei gas arteriosi, che raggiungono solitamente livelli tanto peggiori quanto più alterati sono i valori emogasanalitici nella veglia. La fisiologia della respirazione nel sonno, ha un impatto rilevante nelle patologie respiratorie e frequentemente si associa ad una ridotta qualità del sonno che può rappresentare un fattore per lo sviluppo di fatica cronica, ridotta qualità della vita e ridotte funzioni neuropsicologiche. Le patologie respiratorie dunque, accentuano i disturbi respiratori durante il sonno, per cui frequentemente, una completa valutazione funzionale del paziente pneumologico richiede anche di mettere in evidenza il grado di compromissione della funzione respiratoria durante il sonno. Se vi sono pazienti che peggiorano il loro quadro funzionale durante il sonno come ad esempio quelli affetti da broncopneumopatia

cronica ostruttiva o da patologie della gabbia toracica, non mancano pazienti che hanno disturbi respiratori *solo* durante il sonno, come quelli affetti da “sindrome delle apnee ostruttive nel sonno” (OSAS), condizione epidemiologicamente rilevante ed in grado di determinare sequele cardiovascolari e neuro-comportamentali. Si calcola che in Italia oltre 1.600.000 soggetti siano affetti da OSAS. Il trattamento di questo quadro sindromico, in particolare il trattamento con la applicazione non invasiva di pressione positiva continua (CPAP), si è dimostrato efficace nel migliorare la qualità di vita dei pazienti oltre che ridurre in modo significativo i costi diretti e indiretti per il trattamento delle patologie associate all’OSAS.

Oggi il ruolo dei disturbi respiratori nel sonno (DRS) nell’ambito delle malattie dell’apparato respiratorio è riconosciuto ed attualmente, nel contesto pneumologico, tale settore è affrontato negli aspetti preventivi, diagnostici e terapeutici. Un recente censimento promosso dal Gruppo di Studio “Disturbi Respiratori nel Sonno” dell’Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) ha evidenziato la presenza di 120 centri attivi in Italia nel 2007.

L’importanza dei DRS ha determinato la necessità di promuovere formazione ed aggiornamento medico e altresì di informare e sensibilizzare adeguatamente i pazienti

su queste malattie e sui rischi a loro correlati.

Scopo di questa monografia, cui hanno contribuito pneumologi nazionali esperti nella materia, è fornire una panoramica su vari

aspetti delle relazioni tra sonno e patologie respiratorie.

Ci auguriamo che possa essere un valido strumento di consultazione per tutti coloro che già si interessano o vogliono avvicinarsi ai DRS.

FISIOPATOLOGIA DEI DISTURBI RESPIRATORI DURANTE IL SONNO

Caterina Bucca

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università di Torino

Il termine disordini respiratori nel sonno comprende una varietà di sindromi caratterizzate da una riduzione della ventilazione durante il sonno. Queste sindromi, ad eziologia e conseguenze fisiologiche differenti, includono: apnee notturne centrali e ostruttive, ipoventilazione alveolare, respiro di Cheyne-Stokes. I meccanismi principali alla base dei disturbi respiratori nel sonno ¹ si possono ricondurre a:

1. meccanismi che influenzano la pervietà delle vie aeree superiori, sia in stato di veglia che durante il sonno, che sono coinvolti nella patogenesi dell'apnea ostruttiva;
2. meccanismi di controllo della stabilità ventilatoria durante il sonno, che sono coinvolti nella patogenesi sia dell'apnea centrale che di quella ostruttiva.

Fisiopatologia della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno

L'apnea ostruttiva, la sindrome più comune e meglio studiata, consiste nella cessazione del flusso aereo, parziale (ipopnea) o totale (apnea), dovuta a brevi e ripetuti episodi di ostruzione delle vie aeree superiori, intervallati dalla ripresa del respiro regolare, conseguente al risveglio.

La caratteristica fisiopatologia dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSA) è il collasso delle vie aeree superiori a livello della faringe ². Il

collasso si verifica quando alla normale riduzione del tono dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori si associa una riduzione anatomica del calibro della faringe o un'aumentata *compliance* della stessa. Questo sottolinea l'importanza dell'interazione fra fattori anatomici e neurofisiologici ³.

Fattori anatomici

La faringe è una struttura complessa che assolve numerose funzioni, quali fonazione, deglutizione e respirazione. Essa è racchiusa da ossa (turbini nasali, palato duro, mandibola, osso ioide, vertebre cervicali) e da tessuti molli (lingua, palato molle, pilastri tonsillari, mucosa e muscoli faringei, epiglottide, cuscinetti di grasso e vasi sanguigni del collo). In generale, nei pazienti con OSA, la massa dei tessuti molli delle vie aeree superiori è eccessiva rispetto allo spazio reso disponibile dalle strutture ossee che circondano la faringe. In altre parole, la maggior parte dei pazienti OSA ha un'eccessiva quantità di tessuti molli e/o una gabbia ossea faringea troppo piccola.

Il collasso faringeo può verificarsi al termine dell'espiazione o all'inizio dell'inspirazione; nella maggior parte dei casi (56-75%) esso inizia nel segmento orofaringeo ^{6,7}, indi si estende alla base della lingua (25-44% dei casi) e infine alla regione ipofaringea (0-33% dei casi) ^{4,8}. L'estensione del segmento

collassato varia a seconda dello stadio del sonno, tendendo ad estendersi in senso caudale durante la fase REM. Nei soggetti con OSA grave, il sito di collasso è riproducibile di notte in notte⁹. La riapertura delle vie aeree dopo l'episodio di apnea avviene durante inspirazione, e può essere improvvisa o graduale.

Alterazioni strutturali dell'anatomia delle vie aeree superiori quali ipertrofia tonsillare, retrognazia e anomalie craniofacciali¹⁰ sono fra i più importanti fattori determinanti il collasso della faringe, soprattutto quando, al momento dell'addormentamento, vengono meno i meccanismi protettivi neuromuscolari¹¹.

Recenti osservazioni evidenziano una familiarità nelle anomalie dei tessuti molli faringei e della lingua, che suggerisce una suscettibilità genetica all'OSA¹². È universalmente riconosciuto che i più importanti fattori di rischio per l'OSA sono l'obesità, l'aumento della circonferenza del collo¹³ e il deposito di grasso perifaringeo¹⁴. Quest'ultimo può favorire il collasso della faringe, opponendosi agli effetti dei muscoli dilatatori, che mantengono pervie le vie aeree.

L'obesità favorisce il collasso faringeo anche attraverso la riduzione dei volumi polmonari, soprattutto della capacità residua funzionale, già fisiologicamente ridotta dal decubito supino. Volumi polmonari più piccoli esercitano una minor trazione sulla trachea influenzando anche la pervietà delle vie aeree superiori¹⁵. Al contrario, l'aumento dei volumi polmonari accresce la trazione della trachea e stabilizza le vie aeree superiori durante inspirazione¹⁶.

Controllo della pervietà delle vie aeree superiori

Le due forze principali coinvolte nel collasso delle vie aeree sono la pressione intraluminale negativa (generata dal diaframma durante inspirazione) e la pressione tissutale extraluminale (derivante dai tessuti molli e dalle strutture ossee che circondano le

vie aeree)¹⁷. A queste forze si oppongono i muscoli dilatatori della faringe e la trazione longitudinale sulle vie aeree derivante dalla distensione del polmone^{18,19}.

Pressione intraluminale negativa

Durante inspirazione, la pressione negativa generata dal diaframma riduce il calibro delle vie aeree, in ragione dell'equilibrio fra *compliance* della parete e risposta neuromuscolare compensatoria (forza esercitata dai muscoli dilatatori). La faringe umana può essere considerata come un tubo suscettibile di collasso a causa della sua lunghezza e relativa tortuosità, superiore a quella di altri mammiferi, e a causa dell'instabilità dell'osso ioide. La pervietà della faringe è mantenuta dall'azione dei muscoli faringei, stimolati da vie nervose riflesse dal sistema nervoso centrale (SNC) e dalla faringe stessa.

La relazione tra pressione e flusso in un tubo collassabile è ben definita dal modello resistore di Starling. Come schematizzato nella Figura 1, nelle vie aeree superiori il segmento collassabile (faringe) è compreso tra un segmento superiore (naso) e inferiore (trachea). La pressione necessaria a produrre il collasso della faringe è definita pressione critica di occlusione (P_{crit}); essa è funzione della pressione al di sopra del segmento collassato.

L'ostruzione faringea si verifica quando la pressione circostante (P_{crit}) supera quella intraluminale, cosicché la pressione transmurale diventa 0. Nel modello di via aerea schematizzato in figura 1, P_{us} è la pressione atmosferica all'apertura delle vie aeree, mentre P_{ds} è la pressione tracheale. Quando la P_{crit} è significativamente più bassa della P_{us} e della P_{ds} ($P_{us} > P_{ds} > P_{crit}$), il flusso attraverso il tubo segue la legge di Ohm. Quando la P_{ds} durante inspirazione cade al di sotto della P_{crit} ($P_{us} > P_{crit} > P_{ds}$), si verifica una limitazione al flusso, cosicché la faringe è in uno stato di collasso parziale; in tal caso il flusso è indipendente da ulteriori

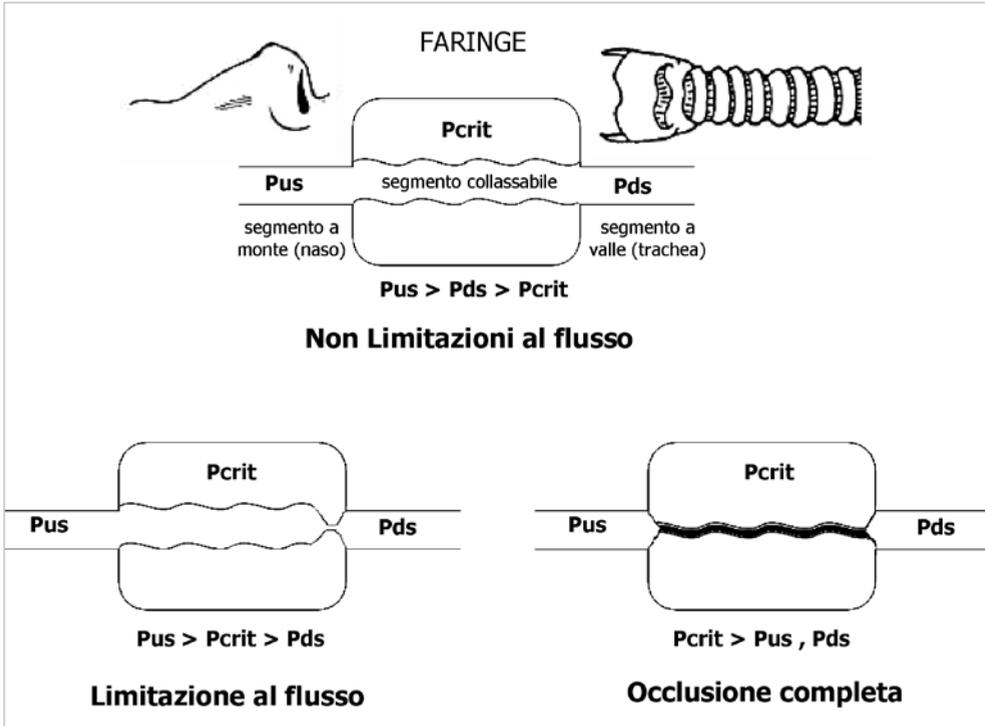


Figura 1. Schematizzazione del segmento collassabile della faringe, collocato fra i segmenti superiore (naso) e inferiore (trachea). La pervietà del lume è condizionata dalla differenza di pressione fra il segmento superiore (P_{us}) e inferiore (P_{ds}). Vedere il testo per ulteriore descrizione.

riduzioni della P_{ds} , ma è condizionato dalla differenza fra P_{us} e P_{crit} . Infine, quando la P_{us} è inferiore alla P_{crit} ($P_{crit} > P_{us} > P_{ds}$), la faringe è totalmente occlusa.

Per valutare la P_{crit} nelle vie aeree superiori, si induce un abbassamento della pressione nasale fino ad ottenere la cessazione del flusso. I valori di P_{crit} sono inferiori a -10 cm H_2O durante respirazione normale, variano tra -10 e -5 cm H_2O durante russamento, variano tra -5 e 0 cm H_2O nell'ipopnea ostruttiva, e, infine, superano 0 cm H_2O nell'apnea ostruttiva^{20 21}. I pazienti affetti dalla *Upper Airway Resistance Syndrome* (UARS), un'anomalia caratterizzata da una limitazione al flusso aereo che causa risvegli, hanno valori di P_{crit} che si collocano fra quelli del

russamento e quelli dell'ipopnea²². I valori di P_{crit} riflettono sia il carico meccanico imposto dalle strutture anatomiche sia le risposte neuromuscolari dinamiche che mantengono la pervietà delle vie aeree.

Fattori neuromuscolari

Il carico meccanico imposto dai fattori anatomici sulle vie aeree superiori può essere insufficiente a produrre collasso faringeo nel sonno. Ad esempio, le donne, nonostante abbiano calibro faringeo e giunzione orofaringea più piccoli degli uomini, hanno una prevalenza di OSA significativamente più bassa²³. Questo suggerisce che le vie aeree superiori sono protette dal collasso da fattori non strutturali, quali la componente neuromuscolare.

L'*output* motorio faringeo è modulato da vari meccanismi collegati allo stato di veglia o di sonno, dalla risposta dei meccanocettori locali alla pressione negativa, e dai meccanismi di controllo ventilatorio.

Remmers et al.²⁴ hanno osservato, mediante elettromiografia, che l'attività neuromuscolare del genioglosso è ridotta all'insorgere dell'apnea e si ripristina col risveglio. D'altra parte, l'ostruzione delle vie aeree può evocare varie risposte neuromuscolari che ne ripristinano la pervietà reclutando muscoli che dilatano e allungano le vie aeree, sia ad attività tonica (muscolo tensore del palato) che fasica (genioglosso). Nei pazienti con OSA, l'attività di tali muscoli in condizione di veglia è aumentata rispetto ai soggetti non OSA²⁵, a suggerire un meccanismo di compenso alle vie aeree superiori anatomicamente più strette. Però all'inizio del sonno i pazienti OSA hanno un decremento dell'attività del muscolo tensore palatino significativamente più ampio di quello dei soggetti normali, a suggerire una perdita del compenso neuromuscolare presente in stato di veglia²⁶.

I sensori di pressione giocano un ruolo importante nel modulare l'attività neuromuscolare sia durante la veglia che durante il sonno. Il riflesso scatenato dalla pressione endoluminale negativa serve a stabilizzare le vie aeree superiori durante inspirazione. Numerose osservazioni indicano che tale riflesso è mediato da meccanocettori faringei^{27,28}.

Si ipotizza che nell'OSA l'insufficienza dei meccanismi neuromuscolari derivi da un danno delle fibre muscolari e nervose delle vie aeree superiori causato dai ripetuti collassi e riaperture delle vie aeree. A sostegno della compromissione sensoriale delle vie aeree superiori nell'OSA, vi sono le osservazioni che i soggetti con OSA hanno un'alterata soglia discriminante, vibratoria e termica rispetto ai soggetti normali^{29,30}. Tale anomalia sensoriale potrebbe attenuare la risposta dei muscoli dilatatori faringei alla pressione negativa generatasi durante

gli episodi ostruttivi. La presenza di disfunzione sensorimotoria e di miopatia nelle vie aeree superiori è dimostrata dalle alterazioni istopatologiche e immunoistochimiche osservate nel muscolo palatofaringeo e nella parte muscolare dell'ugola nei pazienti con OSA rispetto ai soggetti normali e ai russatori asintomatici^{31,32}.

Stabilità del controllo ventilatorio

Nell'uomo l'entità e il tipo della ventilazione sono regolati al fine di mantenere i livelli di ossigeno e anidride carbonica nei limiti della norma e di minimizzare il lavoro richiesto per realizzare questo scopo. I sistemi di controllo sono i chemocettori (per O₂ e CO₂), i recettori intrapolmonari e le afferenze ai muscoli respiratori. Un'alterazione della PCO₂ inizia una serie di eventi che riportano rapidamente il suo valore nel range ottimale: questo meccanismo opera sia in condizioni di sonno che di veglia, ma durante il sonno è meno efficiente, cosicché la soglia ventilatoria per la CO₂ è più elevata^{33,34}.

Come ogni sistema meccanico regolato da un sistema di feedback, il sistema respiratorio può divenire instabile. In un sistema instabile di controllo della ventilazione, questa non ritorna al suo livello normale in seguito ad una breve perturbazione³⁵. Questo dipende dal ritardo con il quale si mettono in atto i meccanismi correttivi al disturbo ventilatorio (es. ipopnea conseguente a iperpnea), dovuto alla lentezza del meccanismo di feedback, che fa sì che la risposta dei chemocettori appaia solo dopo che si è verificata gran parte dell'iperpnea. Di conseguenza, la risposta mediata dai chemocettori, anziché neutralizzare gli effetti del disturbo originale, diventa un'iper-correzione che perturba il sistema in direzione opposta. Quindi l'iperpnea sarà seguita da una breve ipopnea, che rappresenta un nuovo disturbo al sistema, e che a sua volta evocherà un aumento compensatorio della ventilazione. Un prolungamento del tempo di circolo (come si osserva nello scompen-

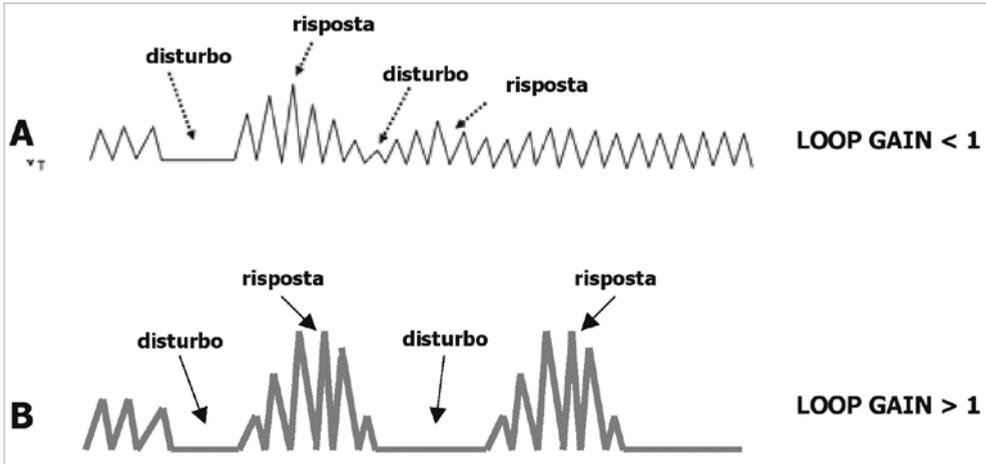


Figura 2. Risposta ventilatoria a un episodio di apnea in: (A) un individuo con loop gain basso (0,5) e (B) un individuo con loop gain più elevato (1). In A, la ventilazione si regolarizza rapidamente dopo l'apnea. In B, l'apnea innesca un'oscillazione persistente.

so cardiaco congestizio) amplifica ulteriormente questo ritardo, può destabilizzare ulteriormente la ventilazione. È attraverso questa ciclica catena di eventi che l'iperpnea originale produce una risposta oscillatoria. Fluttuazioni periodiche della ventilazione e dell'attività dei muscoli e delle resistenze delle vie aeree superiori durante il sonno sono caratteristiche dell'OSA³⁶, cosicché piccole alterazioni nelle pressioni parziali arteriose di O₂ e CO₂ producono un esagerato aumento dell'attività dei muscoli inspiratori e della ventilazione, che si traduce a sua volta in un'esagerata variazione dei gas arteriosi, seguita da un'esagerata soppressione della ventilazione. Tale instabilità è descritta dal termine ingegneristico di *loop gain*, che indica il rapporto fra l'entità della risposta a un disturbo (iperpnea) e il disturbo stesso (ipopnea o apnea).

La durata e ampiezza del *loop gain* è determinata dall'amplificazione con cui le variazioni ventilatorie si traducono in variazioni della PaCO₂, e dall'entità della risposta dei chemorecettori. Sono questi fattori che determinano la stabilità del sistema.

Come dimostrato in figura 2, un sistema ad elevato *loop gain* (B) risponde rapidamente e vigorosamente a una perturbazione, mentre un sistema a basso *loop gain* (A) risponde più debolmente e lentamente ma ritorna più facilmente alla condizione normale. Se il *loop gain* è superiore a 1, il disturbo respiratorio può causare una tale risposta che la ventilazione oscillerà indefinitamente.

Un'eccessiva risposta ventilatoria all'iperpnea denota un'elevata attività del sistema di regolazione, mentre un'eccessiva riduzione della PCO₂ a un dato livello di ventilazione denota un'elevata resa del sistema ventilatorio. Quest'ultima si verifica nelle condizioni di riduzione dello spazio morto respiratorio e della capacità residua funzionale, in presenza di basso metabolismo basale (scarsa produzione di CO₂), di ipercapnia, e di bassa portata cardiaca.

L'instabilità ventilatoria può verificarsi sia durante il sonno che durante la veglia, ma durante la veglia l'instabilità ventilatoria è mascherata dalle normali attività comportamentali (es. parlare e mangiare).

Fisiopatologia delle apnee centrali

Si conoscono varie forme di apnea centrale:

- Da ipossia ambientale: ad elevate altitudini (bassa pressione barometrica) la maggior parte dei soggetti sviluppa un respiro periodico; infatti l'ipossia conduce a eccessiva iperventilazione e a ipocapnia. In questa situazione, la ventilazione diviene instabile perché l'eccessiva risposta dei chemocettori prevale sull'inibizione della ventilazione da ipocapnia. Quindi la ventilazione oscilla fra l'apnea e l'iperpnea. Perché ciò succeda, è necessaria un'adeguata efficienza del sistema respiratorio⁴³.
- Idiopatica: disordine raro osservato anche a livello del mare in soggetti con elevata risposta ventilatoria all'ipercapnia. Questi soggetti tendono ad avere ipocapnia anche quando sono svegli⁴⁴. Questo disordine si verifica prevalentemente durante la fase non-REM del sonno, perché durante la fase REM la sensibilità dei chemocettori è notevolmente ridotta e quindi insufficiente a fornire l'esagerata risposta ventilatoria necessaria a iniziare un respiro ciclico. Come si può immaginare, questo tipo di apnea centrale si può abolire respirando CO₂⁴⁵.
- Respiro di Cheyne-Stokes: generalmente osservato nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio, deriva da eccessiva risposta ventilatoria alla CO₂ combinata all'ipocapnia da edema polmonare e al prolungamento del tempo di circolo^{46 47}. Questa combinazione è particolarmente destabilizzante per la ventilazione e conduce a un pattern respiratorio ciclico in crescendo-decrescendo, con una durata per ciclo di circa 1 minuto. Anche in questo disordine ad elevato *loop gain*, la somministrazione di CO₂ può regolarizzare la ventilazione⁴⁸. Come nel caso dell'apnea centrale idiopatica, il respiro di Cheyne-Stokes si verifica prevalentemente durante il sonno non-REM, ma può anche essere identificato, con un'attenta osservazione, nello stato di veglia. Poiché per

manifestarsi richiede una combinazione fra elevata sensibilità dei chemocettori e prolungamento del tempo di circolo, tale anomalia non è presente in tutti i pazienti con scompenso cardiaco congestizio, anche quelli con scompenso grave⁴⁹.

- Anomalie del controllo ventilatorio (sindrome da obesità ipoventilazione, ipoventilazione alveolare centrale) o malattie neuromuscolari possono causare apnee centrali durante il sonno sia per insufficienza del controllo meccanico della respirazione, sia per insufficienza dei meccanismi di controllo chimico durante il sonno, che sono i più importanti regolatori della respirazione nel sonno^{50 51}.

Bibliografia

- 1 White DP. *Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1363-70.
- 2 Ryan CM, Bradley TD. *Pathogenesis of obstructive sleep apnea*. J Appl Physiol 2005;99:2440-50.
- 3 Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, et al. *Adult obstructive sleep apnea. Pathophysiology and Diagnosis*. Chest 2007;132:325-37.
- 4 Morrell MJ, Arabi Y, Zahn B, et al. *Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1974-81.
- 5 Suratt PM, Dee P, Atkinson RL, Armstrong P, et al. *Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea*. Am Rev Respir Dis 1983;127:487-92.
- 6 Katsantonis GP, Moss K, Miyazaki S, et al. *Determining the site of airway collapse in obstructive sleep apnea with airway pressure monitoring*. Laryngoscope 1993;103:1126-31.
- 7 Shepard JW Jr, Thawley SE. *Evaluation of the upper airway by computerized tomography in patients undergoing uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea*. Am Rev Respir Dis 1989;140:711-6.
- 8 Bhattacharyya N, Blake SP, Fried MP. *Assessment of the airway in obstructive sleep apnea with 3-dimensional airway computed*

- tomography. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2000;123:444-9.
- 9 Rollheim J, Tvinnereim M, Sitek J, et al. *Repeatability of sites of sleep-induced upper airway obstruction. A 2-night study based on recordings of airway pressure and flow.* *Eur Arch Otolaryngol* 2001;258:259-64.
 - 10 Watanabe T, Isono S, Tanaka A, et al. *Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:260-5.
 - 11 Fogel RB, Trinder J, White DP, et al. *The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls.* *J Physiol* 2005;564:549-62.
 - 12 Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, et al. *Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea.* *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:453-63.
 - 13 Katz I, Stradling J, Slutsky AS, et al. *Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks?* *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1228-31.
 - 14 Shelton, KE, Woodson, H, Gay, S, et al. *Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea.* *Am Rev Respir Dis* 1993;148:462-6.
 - 15 Van de Graaff WB. *Thoracic influence on upper airway patency.* *J Appl Physiol* 1988;65:2124-31.
 - 16 Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. *Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in sleep apnoea patients.* *Thorax* 2006;61:435-9.
 - 17 Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK, et al. *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep.* *J Appl Physiol* 1978;44:931-8.
 - 18 Kobayashi I, Perry A, Rhymer J, et al. *Inspiratory coactivation of the genioglossus enlarges retroglottal space in laryngectomized humans.* *J Appl Physiol* 1996;80:1595-604.
 - 19 Van de Graaff WB. *Thoracic influence on upper airway patency.* *J Appl Physiol* 1988;65:2124-31.
 - 20 Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, et al. *Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure.* *J Appl Physiol* 1988;64:535-42.
 - 21 Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, et al. *Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea.* *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1300-3.
 - 22 Gold AR, Marcus CL, Dipalo F, et al. *Upper airway collapsibility during sleep in upper airway resistance syndrome.* *Chest* 2002;121:1531-40.
 - 23 Mohsenin V. *Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: role of upper airway dimensions.* *Chest* 2001;120:1442-7.
 - 24 Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK, et al. *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep.* *J Appl Physiol* 1978;44:931-8.
 - 25 Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. *Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism).* *J Clin Invest* 1992;89:1571-9.
 - 26 Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. *Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls.* *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1880-7.
 - 27 Akahoshi T, White DP, Edwards JK, et al. *Phasic mechanoreceptor stimuli can induce phasic activation of upper airway muscles in humans.* *J Physiol* 2001;531:677-91.
 - 28 Berry RB, Kouchi KG, Bower JL, et al. *Effect of upper airway anesthesia on obstructive sleep apnea.* *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1857-61.
 - 29 Malhotra A, Fogel RB, Edwards JK, et al. *Local mechanisms drive genioglossus activation in obstructive sleep apnea.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1746-9.
 - 30 Larsson H, Carlsson-Nordlander B, Lindblad LE, et al. *Temperature thresholds in the oropharynx of patients with obstructive sleep apnea syndrome.* *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1246-9.
 - 31 Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, et al. *Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:250-5.
 - 32 Guilleminault C, Li K, Chen NH, et al. *Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects.* *Chest* 2002;122:866-70.
 - 33 Woodson BT, Garancis JC, Toohill RJ. *Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea.* *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1300-3.

- tive sleep apnea syndrome.* Laryngoscope 1991;101:1318-22.
- 34 Lindman R, Stal PS. *Abnormal palatopharyngeal muscle morphology in sleep-disordered breathing.* J Neurol Sci 2002;195:11-23.
- 35 Douglas NJ, White DP, Weil JV, et al. *Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults.* Am Rev Respir Dis 1982;126:758-62.
- 36 Wiegand L, Zwillich C, White D. *Sleep and the ventilatory response to resistive loading in normal men.* J Appl Physiol 1988;64:1186-95.
- 37 Khoo MCK. *Determinants of ventilatory instability and variability.* Respir Physiol 2000;122:167-82.
- 38 Hudgel DW, Harasick T. *Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea.* J Appl Physiol 1990;69:443-50.
- 39 Meza S, Younes M. *Ventilatory stability during sleep studied with proportional assist ventilation (PAV).* Sleep 1996;19:S164-S166.
- 40 Khoo MC, Kronauer RE, Strohl KP, et al. *Factors inducing periodic breathing in humans: a general model.* J Appl Physiol 1982;53:644-59.
- 41 Cherniack NS. *Respiratory dysrhythmias during sleep.* N Engl J Med 1981;305:325-30.
- 42 Hudgel DW, Gordon EA, Thanakitcharu S, et al. *Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1142-9.
- 43 White DP, Gleeson K, Pichett CK, et al. *Altitude acclimatization: influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep.* J Appl Physiol 1987;63:401-12.
- 44 Xie A, Wong B, Phillipson EA, et al. *Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 1994;150:489-95.
- 45 Xie A, Rankin F, Rutherford R, et al. *Effects of inhaled CO₂ and added dead space on idiopathic central sleep apnea.* J Appl Physiol 1997;82:918-26.
- 46 Javaheri S. *A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure.* N Engl J Med 1999;23:985-7.
- 47 Wilcox I, Grunstein RR, Collins FL, et al. *The role of central chemosensitivity in central apnea of heart failure.* Sleep 1993;16:S37-S38.
- 48 Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bradley T. *Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne Stokes respiration in patients with heart failure.* Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1490-8.
- 49 Sin D, Fitzgerald F, Parker J. *Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure.* Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1101-6.
- 50 Mellins R, Balfour H, Turino G, et al. *Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse).* Medicine (Baltimore) 1970;49:487-504.
- 51 Tassinari C, Dalla Bernardina B, Cirignotta F, et al. *Apnoeic periods and the respiratory related arousal patterns during sleep in the Pickwickian syndrome.* Bull Physiopathol Respir (Nancy) 1972;8:1087-102.

METODICHE DI DIAGNOSTICA NOTTURNA DEI DISTURBI RESPIRATORI SONNO CORRELATI

Fulvio Benassi

U.O.C. "Insufficienza Respiratoria e Riabilitazione", Dipartimento Medico-Chirurgico di Malattie Polmonari dell'Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

La diagnosi di sindrome delle apnee ostruttive nel sonno è il risultato dell'integrazione di dati clinici e strumentali. Il percorso diagnostico dovrà quindi partire dalla valutazione del quadro clinico del paziente per delineare così un procedimento strumentale diverso a seconda della gravità clinica del quadro stesso. In particolare, maggiore è la probabilità che il soggetto presenti una sindrome delle apnee nel sonno (quadro clinico grave ricco di sintomi e segni) più semplice sarà il sistema strumentale da utilizzare.

Alcuni parametri presentano comunque un differente peso a causa delle difficoltà nella diagnosi differenziale, quindi la procedura decisionale sarà diversa in presenza o assenza del sintomo sonnolenza diurna ed inoltre il sintomo russamento avrà una importanza differente se presente da solo o in associazione a sintomi e segni clinici ¹.

Le linee guida della commissione paritetica AIPO-AIMS del 2001 indicano il percorso diagnostico più adeguato in base alla presenza di determinati segni e sintomi. Obiettivo primario di tali linee guida è quello di fornire indicazioni su come sia appropriato procedere nella diagnosi, in modo da garantire da un lato la certezza e l'accuratezza della diagnosi stessa e dall'altro un contenimento dei costi, attraverso un approccio clinico razionale e un uso altrettanto razionale delle metodiche strumentali attualmente disponibili ².

Si distinguono quindi quattro "livelli" di indagine.

Livello IV. Monitoraggio notturno cardio-respiratorio ridotto

Questo esame prevede la registrazione di solo quattro parametri:

1. rumore respiratorio o flusso aereo oro-nasale;
2. frequenza cardiaca;
3. SaO₂;
4. posizione corporea.

Questa metodica permette l'identificazione indiretta degli eventi respiratori attraverso l'ossimetria (eventi di desaturazione), ma non permette l'identificazione dei periodi di sonno e la distinzione NREM/REM.

Con questa metodica inoltre risulta difficile una corretta distinzione tra eventi centrali e ostruttivi, data l'assenza della registrazione dei movimenti del torace e dell'addome ^{2,3}.

Livello III. Monitoraggio cardiorespiratorio completo

Questo esame prevede la registrazione dei seguenti parametri:

1. rumore respiratorio;
2. flusso aereo oro-nasale;
3. movimenti toraco-addominali;
4. frequenza cardiaca;
5. SaO₂;
6. posizione corporea.

Questa metodica permette l'identificazione diretta degli eventi respiratori ma non permette l'identificazione dei periodi di sonno né la distinzione fra sonno NREM/REM.

Inoltre, in questo caso, l'identificazione degli eventi risulta corretta solo se torace e addome vengono registrati separatamente^{2,3}.

Entrambi i monitoraggi cardio-respiratori dovrebbero prevedere la possibilità di un'analisi non soltanto computerizzata ma anche manuale dei dati registrati, eseguita da un operatore esperto o almeno una accorta verifica e correzione dei risultati forniti automaticamente dal computer^{2,3}.

Livello II. Polisonnografia notturna con sistema portatile

Questo esame è sostanzialmente simile al livello I ma non prevede la sorveglianza del paziente e della qualità del tracciato per tutta la notte. Vengono registrati i seguenti parametri:

1. elettroencefalogramma (EEG) con almeno due derivazioni unipolari;
2. elettrooculogramma (EOG);
3. elettromiogramma (EMG) sottomentoniero;
4. rumore respiratorio e flusso aereo oronasale;

5. movimenti toraco-addominali;
6. frequenza cardiaca ed elettrocardiogramma;
7. SaO₂;
8. posizione corporea.

Livello I. Polisonnografia notturna standard

Questo esame prevede la registrazione simultanea di almeno sette canali tra i seguenti con l'obbligo di quelli per il riconoscimento degli stadi del sonno:

1. EEG con almeno due derivazioni unipolari;
2. EOG;
3. EMG sottomentoniero;
4. rumore respiratorio e flusso aereo oronasale;
5. movimenti toraco-addominali;
6. frequenza cardiaca ed elettrocardiogramma;
7. SaO₂;
8. posizione corporea;
9. movimento degli arti attraverso l'elettromiogramma dei muscoli tibiali anteriori;
10. CO₂ (facoltativo);
11. pressione arteriosa sistemica (facoltativo);
12. pressione endoesofagea (facoltativo).

Questa metodica permette la stadiazione del sonno, il riconoscimento degli elementi microstrutturali e degli arousal e la identificazione diretta degli eventi respiratori; va eseguito in un laboratorio del sonno sotto diretto controllo del tecnico per tutto il tempo di registrazione. Il paziente dorme in una stanza da solo, mentre il sistema di registrazione va collocato in una stanza attigua per poter sorvegliare ed intervenire sul tracciato senza disturbare il paziente^{2,3}.

L'American Academy of Sleep Medicine (AASM), nel definire i monitoraggi per la diagnosi della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS), ha distinto anch'essa quattro "livelli" di indagine.

I livelli I e II risultano sostanzialmente simili ai precedenti, il livello III invece comprende entrambi i monitoraggi cardiorespiratori mentre l'indagine di livello IV consiste in un esame che comprenda uno o due soli segnali

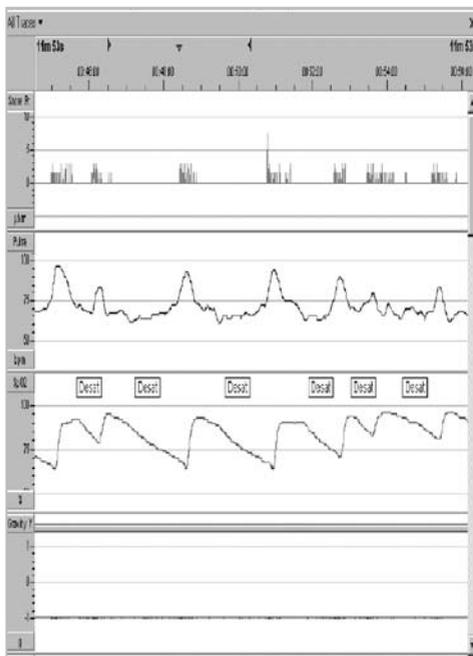


Figura 1. Monitoraggio cardiorespiratorio ridotto.

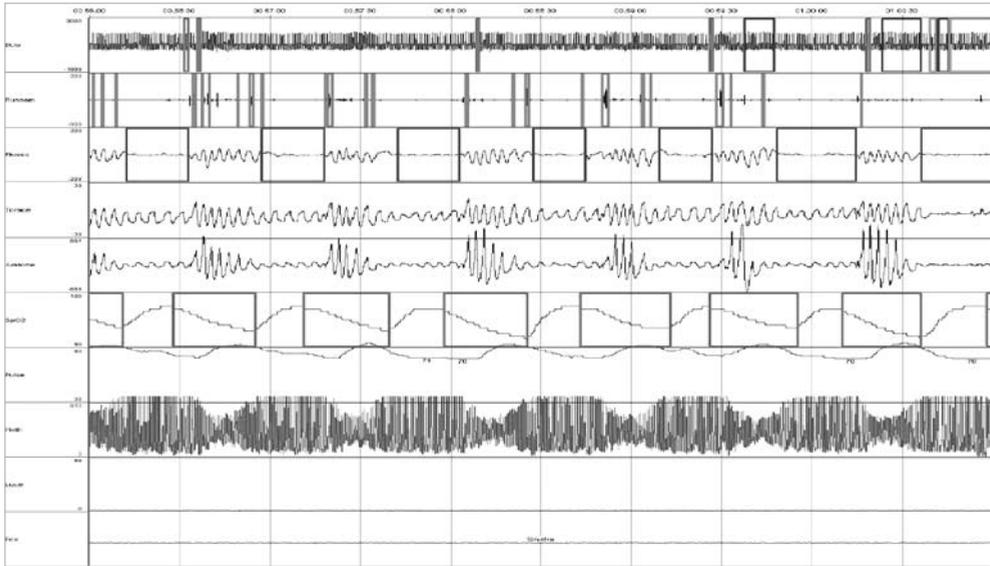


Figura 2. Monitoraggio cardiorespiratorio completo.

(solitamente saturazione ossiemoglobinica e frequenza cardiaca), senza documentazione di posizione corporea. L'ossimetria però non è riconosciuta dalle linee guida italiane come mezzo valido nella diagnosi dell'OSAS a causa della elevata probabilità di falsa positività o falsa negatività³.

Sebbene per una completa diagnosi sia necessario avvalersi di un esame polisomnografico standard di 1° e 2° livello, essendo questi esami *time consuming*, secondo le linee guida AIMS-AIPO 2003, è consentita la diagnosi anche attraverso l'uso del monitoraggio cardio-respiratorio notturno completo (MCR), eventualmente anche domiciliare.

Inoltre, anche se la polisomnografia in un laboratorio del sonno è considerata un ottimo metodo per diagnosticare una OSAS, non vi sono forti evidenze che questa metodica possa identificare i pazienti in maniera più accurata rispetto alle indagini che possono essere effettuate a domicilio del paziente che risultano così meno gravose, dal punto di vista economico, per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e più confortevoli per il paziente stesso⁴.

Per tutte le metodiche prese in esame la diagnosi di OSAS non può prescindere da una valutazione strumentale per l'intera durata della notte. La registrazione eseguita con sistemi portatili va ripetuta quando il tempo di sonno valutabile è inferiore alle 4 ore oppure quando il tempo di sonno in posizione supina è inferiore al 10% del tempo totale di sonno in un paziente con AHI (*apnoea-hypopnoea index*)\ODI (*oxygen desaturation index*) ≤ 30 , per evitare i falsi negativi o una sottovalutazione della gravità dell'OSAS.

Comunque, al fine di una corretta diagnosi di OSAS, la scelta di effettuare la polisomnografia

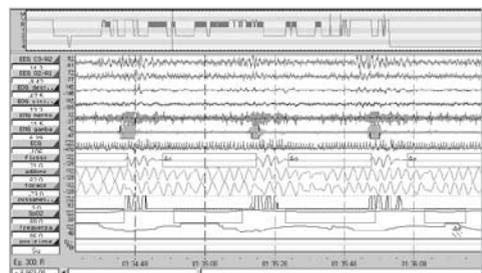


Figura 3. Polisomnografia notturna standard.

notturna in laboratorio è obbligatoria solo nei casi risultati dubbi dopo monitoraggio cardiorespiratorio o polisonnografia portatile².

Analisi e segnali per il monitoraggio del sonno e per il monitoraggio cardiorespiratorio

L'EEG, l'EOG e l'EMG sottomentoniero sono i segnali necessari per l'analisi della struttura del sonno in corso di esame polisunnografico.

Nell'EEG le derivazioni più comunemente utilizzate sono quelle unipolari centrali, in associazione alle occipitali e frontali. La progressione del sonno non-REM è caratterizzata da una graduale riduzione della frequenza e un graduale incremento dell'ampiezza delle onde elettroencefalografiche; il sonno REM è caratterizzato da onde con un basso voltaggio. Questo consente l'analisi della cosiddetta macrostruttura del sonno.

Attraverso questa analisi si ottengono informazioni sulla durata totale del sonno (tempo totale di sonno o TST) e di tutti i suoi stadi, e sul numero di cicli di sonno (periodi di sonno che finiscono al termine di ogni periodo di sonno REM). Il rapporto tra il TST e il tempo totale trascorso a letto (TIB) viene definito "efficienza del sonno" (SE).

La distribuzione delle fasi del sonno nel soggetto normale comprende circa il 5-10% di fase 1, il 50-60% di fase 2, il 15-20% di fasi 3 e 4 e circa il 20% di REM. Queste percentuali variano in funzione dell'età; dall'età adulta fino alla vecchiaia le fasi di sonno profondo (3 e 4) diminuiscono mentre aumentano quelle di sonno leggero (1 e 2).

L'EOG consente il riconoscimento dei movimenti oculari, che sono rapidi durante la veglia ed il sonno REM, lenti nel sonno non-REM (fase 1). L'EOG deve essere rilevato separatamente per l'occhio destro e sinistro.

L'EMG sottomentoniero fornisce una stima del tono muscolare dei muscoli posturali, che normalmente diminuisce nel passaggio dalla

veglia al sonno e si annulla nel sonno REM^{5,6}. Viene inoltre utilizzato per il riconoscimento degli "arousal", presenti sia nel sonno non-REM che in quello REM. È di fondamentale importanza per l'analisi della cosiddetta "microstruttura" del sonno.

Questa può essere valutata mediante il riconoscimento degli *arousal* e del *cycling alternating pattern* (CAP). Gli *arousal* consistono in brusche interruzioni del sonno di durata variabile ma comunque talmente breve da non alterare lo stadio del sonno; se la durata degli *arousal* supera i 15 secondi, viene definito come risveglio (*awakening*). L'*arousal index* (numero eventi/ora) viene utilizzato per valutare il grado di frammentazione del sonno⁷.

Questa analisi completa del sonno fa sì che, dato che la funzione cardiorespiratoria mostra caratteristiche diverse a seconda dello stadio di sonno, sia possibile quindi, col monitoraggio contemporaneo del sonno e della funzione cardiorespiratoria, quantificare esattamente il grado di alterazioni cardiorespiratorie in ogni stadio di sonno.

La constatazione che durante un monitoraggio respiratorio notturno un soggetto ha dormito passando attraverso tutte le fasi di sonno ha particolare valore in caso di rilevamento di assenza di disturbi respiratori, consentendo di confermare che alla base della negatività dell'esame non vi sia una quantità o una qualità troppo scarsa di sonno.

Il monitoraggio della PO₂ durante il sonno viene effettuato attraverso l'uso di pulsossimetri i cui sensori sono solitamente applicati a livello digitale. Il segnale della saturazione ossiemoglobinica (SaO₂) in corso di monitoraggio notturni è importante sia per una valutazione globale della funzione respiratoria nel sonno, sia come ausilio per il riconoscimento di singoli eventi, in particolare delle ipopnee. Il monitoraggio della SaO₂ rientra nella diagnostica di tutti i disturbi respiratori nel sonno, qualunque sia il grado di complessità dell'indagine prescelta⁸. Una stima globale del livello di ipossiemia notturna è fornita dal livello di SaO₂ medio e dal tempo trascorso al

di sotto di alcuni valori di riferimento di SaO_2 (solitamente il 90, l'85 o l'80%).

Il criterio più frequentemente adottato per definire le desaturazioni è quello di una caduta della SaO_2 pari almeno al 4% rispetto al precedente livello stabile. In questo modo è possibile anche il calcolo dell'indice di desaturazione, o numero di desaturazioni/ora ODI. Nei pazienti affetti da OSAS la SaO_2 mostra brevi cadute, di durata in genere inferiore al minuto, solitamente coincidenti con singole apnee o ipopnee, seguite da risalite ad un livello costante; in questi casi l'ODI si avvicina molto alla frequenza delle apnee ed ipopnee.

In alcuni casi particolari l'ODI può discostarsi dalla frequenza delle apnee e delle ipopnee anche in misura considerevole, sia in eccesso (in caso di desaturazioni non attribuibili ad eventi respiratori) che in difetto (in caso di eventi respiratori poco desaturanti)⁸⁹.

Il flusso aereo oro-nasale può essere registrato in vario modo:

Pneumotocografo. Maschera facciale nasale che permette una misura quantitativa precisa del flusso aereo e dei relativi volumi polmonari; è la metodica più precisa per identificare tutti gli eventi ma essendo disturbante è poco utilizzata¹⁰.

Termistori e termocoppie. Sono sensori di temperatura che registrano il flusso a livello delle narici e della bocca in modo qualitativo attraverso la modificazione di temperatura dell'aria inspirata ed espirata. Anche se sono pratici e poco costosi, hanno come limiti una misura di flusso solo qualitativa, non rilevano la *flow limitation*, sono poco accurati nel rilevare le ipopnee in quanto sovrastimano la ventilazione, e soprattutto risentono delle variazioni di temperatura¹¹.

È stato documentato come tali metodiche possono determinare l'individuazione di circa il 30% in meno degli eventi ipopnoici realmente avvenuti ed è questa la ragione per cui se ne sconsiglia l'uso. Hanno comunque il vantaggio di registrare il flusso anche in presenza di respirazione esclusivamente

orale, ragione per cui è utile associarli alle cannule nasali^{12 13}.

Cannula nasale (collegata ad un trasduttore di pressione). Registra le modificazioni della pressione in ed espiratoria a livello delle narici; anch'essa molto pratica, non risente però delle variazioni di temperatura, da una misura di flusso semiquantitativa e quindi ha una estrema sensibilità per le apnee, le ipopnee ed è in grado di rilevare la *flow limitation*.

Come limiti presentano una scarsa specificità per le ipopnee e possono occludersi in caso di secrezioni nasali, in sostanza presentano una relazione non lineare tra valore del flusso e pressione nasale^{13 14}.

CO₂ nel sonno. Può essere monitorizzata come CO₂ espirata o come CO₂ transcutanea.

Come livello di CO₂ espirata si prende in considerazione il livello di fine espirazione (PetCO₂). Questo fornisce indicazioni approssimative sulla PCO₂ media alveolare, per quanto questo valore possa essere interpretato erroneamente in presenza di importanti alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione, o non possa venire utilizzato in caso di mancanza di uno stabile plateau espiratorio, come spesso si verifica nel sonno REM.

La PetCO₂ viene talvolta utilizzata anche per il rilievo di apnee nel sonno, tendendo ad azzerarsi in modo prolungato quando il flusso aereo cessa. Essendo un valore percentuale di CO₂ nell'aria espirata non può fornire indicazioni su una riduzione del flusso aereo in singoli atti respiratori né sull'aumento di CO₂ alveolare che si verifica con le apnee, venendo le apnee normalmente interrotte da un'inspirazione più o meno profonda, che diluisce l'aria alveolare prima che questa venga emessa con la prima espirazione post-apnoica.

La CO₂ transcutanea fornisce indicazioni sulle variazioni della CO₂ arteriosa. L'accuratezza delle letture è limitata, soprattutto negli adulti, inoltre, i cambiamenti di PCO₂ transcutanea vengono seguiti con un variabile grado di ritardo dagli apparecchi ed è questa la ragione per cui il rilevamento della CO₂ transcutanea viene eseguito di rado negli adulti ma viene

raccomandato soprattutto nei bambini per valutare la presenza di ipoventilazione in assenza di franche apnee.

Non vi sono criteri standardizzati per l'analisi della CO₂ espiratoria o transcutanea monitorizzata nel sonno nell'adulto. I valori rilevati vanno comunque interpretati con cautela, a causa del loro limitato grado di accuratezza.

Il rilevamento della CO₂ manca nella maggior parte degli esami respiratori notturni eseguiti negli adulti. Un maggiore uso se ne fa in alcune malattie che possono comportare importanti gradi di ipoventilazione nel sonno, come la cifoscoliosi e le distrofie muscolari.

Nei bambini invece per la valutazione della funzione respiratoria nel sonno ci si affida maggiormente al comportamento della CO₂: secondo alcune indicazioni, valori di PetCO₂ > 45 mmHg non dovrebbero essere superati per oltre il 60% del tempo di sonno¹⁵.

Il russamento viene rilevato con microfoni ambientali posti in vicinanza del naso e della bocca oppure con piccoli sensori applicati sulla fossetta giugulare o sul collo.

Esso, oltre a potere comparire isolatamente, tende ad accompagnare le ipopnee ostruttive, i RERA (*respiratory effort related arousal*), i *flow limitation events* e le ipoventilazioni di origine ostruttiva. Risulta di solito particolarmente intenso all'atto della risoluzione di questi fenomeni e delle apnee ostruttive.

I movimenti respiratori vengono rilevati attraverso fasce poste sul torace e sull'addome, che forniscono un'indicazione sull'ampiezza dei movimenti della parete toracica e addominale, sulla loro durata, sul loro grado di coordinazione. Le fasce registrano i movimenti toraco-addominali o attraverso sistemi piezoelettrici, sistemi resistivi (*strain-gauge*), o a pletismografia induttiva (*respiTrace*). Le prime sono pratiche, robuste, poco costose ma hanno come limite la possibilità di una misurazione solo qualitativa; le seconde invece permettono delle misurazioni semiquantitative, hanno però la necessità di essere calibrate inizialmente e sono inoltre costose e

molto fragili. Durante le apnee ostruttive, i movimenti, sempre presenti, sono in opposizione. Nelle apnee centrali risultano assenti³. La pressione esofagea può dare informazioni quantitative sullo sforzo respiratorio. Viene ottenuta mediante un palloncino in latex o tramite catetere introdotto in esofago per via nasale e collegati a trasduttori di pressione. Normalmente la pressione esofagea mostra una debole negativizzazione con ogni inspirazione. All'insorgenza del sonno, nonostante una fisiologica riduzione della ventilazione, è comune osservare un certo aumento delle escursioni inspiratorie della pressione esofagea dovute ad un aumento delle resistenze delle vie aeree superiori. In alcune condizioni questo aumento può essere stabile per periodi prolungati o avere una tendenza alla progressività. In caso di ipoventilazioni di origine ostruttiva o di semplice russamento possono evidenziarsi escursioni di pressione esofagea aumentate per periodi prolungati e senza tendenza ad un incremento progressivo^{8 10}.

Una delle condizioni in cui si osserva un progressivo incremento degli sforzi respiratori è l'apnea ostruttiva³.

Il ritmo cardiaco viene registrato con una derivazione elettrocardiografica. In questo modo è possibile misurare la frequenza cardiaca ed identificare bradicardie sinusali in corso di apnee o le aritmie associate o meno a disturbi respiratori.

La posizione corporea può essere registrata strumentalmente mediante un sensore posto sul torace. Questa misurazione è estremamente importante per evidenziare una eventuale dipendenza dei disturbi dalla posizione del corpo durante il sonno.

I movimenti delle gambe vengono facoltativamente monitorati per mezzo del rilevamento dell'EMG dei muscoli tibiali anteriori o di sensori di movimento (attigrafi). I movimenti periodici delle gambe possono coesistere con disturbi respiratori nel sonno e porre problemi di diagnosi differenziale in caso di eccessiva sonnolenza diurna⁵.

PUNTI CHIAVE

- L'OSAS è una condizione caratterizzata da episodi ripetuti di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, associati alla riduzione della saturazione ossiemoglobinica, disturbi del sonno, russamento intenso e sonnolenza diurna, a cui possono seguire sequele cardiovascolari e neurocomportamentali.
- Si distinguono quattro livelli di indagine:
 - Livello IV** Monitoraggio notturno cardio-respiratorio ridotto
 - Livello III** Monitoraggio cardio-respiratorio completo
 - Livello II** Polisonnografia notturna non sorvegliata
 - Livello I** Polisonnografia notturna sorvegliata

Per valutare il grado di severità dell'OSAS viene utilizzata la frequenza degli eventi respiratori nel sonno espressa come AHI. Si distingue una forma lieve (5-15 eventi/ora), moderata (15-30 eventi/ora), severa (> 30 eventi/ora) e molto severa (> 60 eventi/ora). La scelta di un valore soglia di AHI = 5, anche se controversa, è basata sull'evidenza epidemiologica che già ad un basso valore di AHI si possono osservare alterazioni quali l'ipertensione arteriosa e la sonnolenza diurna¹⁶.

Come detto precedentemente il tipo di esame strumentale minimo sufficiente va scelto secondo il quadro clinico. Nel caso di un paziente che presenta russamento abituale e persistente associato a sonnolenza e ad un altro sintomo (pause respiratorie riferite dal partner o risvegli con sensazione di soffocamento) ed almeno uno dei segni: *body mass index* (BMI) > 29 o circonferenza collo > 43 cm (M) o 41 cm (F) o dismorfismi cranio-facciali/anomalie oro-faringee, è sufficiente per la diagnosi strumentale eseguire monitoraggio cardio-re-

spiratorio ridotto per l'intera notte. L'esame può essere considerato diagnostico solo nel caso di un numero di eventi di desaturazione di O₂ per ora di sonno (ODI) ≥ 10 calcolato su un periodo di sonno di almeno 4 ore; la stima deve essere effettuata in base ad un diario del sonno tenuto dal paziente¹.

Con un ODI < 10 il paziente va riestudato con un'altra metodica (cardio-respiratorio completo o polisonnografia portatile). In un paziente che presenta russamento abituale e persistente in assenza di sintomi e segni associati, oppure russamento abituale e persistente con almeno un segno associato, oppure russamento abituale e persistente associato ad un altro sintomo diverso dalla sonnolenza anche senza segni associati, oppure russamento abituale e persistente più altri due sintomi senza segni associati è sufficiente eseguire un monitoraggio cardio-respiratorio completo per l'intera notte. L'esame è considerato positivo per la diagnosi di OSAS quando l'AHI è ≥ 10, calcolato sul sonno stimato dal paziente in base ad un diario del sonno.

Nel caso di AHI < 10 il paziente può essere considerato negativo per la diagnosi di OSAS, a meno che non sia presente il sintomo sonnolenza; in tal caso il paziente va sottoposto a polisonnografia notturna in laboratorio. In un paziente che presenta russamento abituale e persistente con sonnolenza anche senza segni, oppure un sintomo diverso dal russamento abituale e persistente con almeno due segni, oppure due sintomi diversi dal russamento abituale e persistente anche senza segni, oppure tre sintomi in soggetti con russamento non accertabile, anche senza segni, per la diagnosi definitiva di OSAS è sufficiente eseguire una polisonnografia notturna con sistema portatile. L'esame è considerato positivo per la diagnosi di OSAS quando l'AHI è ≥ 10. Nel caso di AHI < 10 il paziente può essere considerato negativo per la diagnosi di OSAS^{2 16 17}.

Bibliografia

- ¹ Patruno V, Bosi M, Sanna A, et al. *Gli indici per la diagnosi strumentale delle apnee nel sonno: standardizzazione del calcolo con polisonnografia e monitoraggio cardiorespiratorio*. *Rass Patol App Respir* 2006;21:22-7.
- ² Commissione paritetica Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) – Associazione Italiana Medicina Sonno (AIMS). *Linee guida di procedura diagnostica nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno nell'adulto*. *Rass Patol App Respir* 2001;156:278-80.
- ³ *American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research*. *Sleep* 1999;22:667-89.
- ⁴ Douglas NJ. *Home diagnosis of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome*. *Sleep Medicine Reviews* 2003;7:53-9.
- ⁵ Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles, CA: BIS/BRI, UCLA, 1968.
- ⁶ Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, et al. *Consensus Report. Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep*. *Sleep Med* 2002;3:187-99.
- ⁷ Ayappa I, Krieger AC, Rosen A, et al. *Non-invasive detection of respiratory effort-related arousals by a nasal cannula/pressure transducer system*. *Sleep* 2000;23:763-71.
- ⁸ Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. *Practice parameters for the indication for polysomnography and related procedures: An update for 2005*. *Sleep* 2005;28:499-521.
- ⁹ Farré R, Ballester E, Hernández L, et al. *Importance of pulse oximeter averaging time when measuring oxygen desaturation in sleep apnea*. *Sleep* 1998;21:386-90.
- ¹⁰ *Standard of practice committee of the American Sleep Disorders Association: practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures*. *Sleep* 1997;20:406-22.
- ¹¹ American Academy Sleep Medicine. *Hypopnoea in sleep-disordered breathing in adults*. *Sleep* 2001;24:469-70.
- ¹² Ballester E, Badia JR, Hernandez L, et al. *Nasal prongs in the detection of sleep related disordered breathing in the sleep apnoea-hypopnoea syndrome*. *Eur Respir J* 1988;11:880-3.
- ¹³ Montserrat JM, Ballester E, Felez MA, et al. *Evaluation of nasal prongs for estimating nasal flow*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:211-5.
- ¹⁴ Epstein MD, Chicoine SA, Hanumara RC. *Detection of upper airway resistance syndrome using a nasal cannula/pressure transducer*. *Chest* 2000;117:1073-7.
- ¹⁵ Sanna A, Braghiroli A, Insalaco G, et al. *Laboratori per lo studio dei disturbi respiratori sonno-correlati nell'adulto: tipologie e standards operativi*. *Rass Patol App Respir* 2003;18:391-6.
- ¹⁶ Sacco C, Drigo R, Fanfulla F, et al. *Linee guida per la refertazione della polisonnografia e dei monitoraggi cardio-respiratori per sospetta sindrome delle apnee nel sonno (SAS) in soggetti adulti*. *Rass Patol App Respir* 2003;18:305-8.
- ¹⁷ Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, et al. *Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea*. *Sleep* 2000;33:519-32.

ESAMI DIAGNOSTICI DIURNI PREDITTIVI DI DISTURBI RESPIRATORI SONNO CORRELATI

Rita Le Donne, Donatella Mancini

U.O.C. Pneumologia, Ospedale Generale Provinciale S. Camillo de Lellis, Rieti; AUSL Rieti

La diagnosi dei disturbi respiratori sonno correlati si basa su studi notturni di varia complessità, definiti caso per caso sulla scorta della sintomatologia clinica e del sospetto diagnostico.

Alcuni esami strumentali effettuati in stato di veglia e la precisa valutazione di alcuni aspetti clinici, siano essi reperti obiettivi o sintomi riportati dal paziente, possono comunque essere estremamente utili per far nascere il sospetto diagnostico, per indirizzare lo specialista sul percorso diagnostico da intraprendere e per ottimizzare l'approccio terapeutico.

I disturbi respiratori del sonno di più frequente riscontro sono rappresentati dalle apnee del sonno, dalla sindrome da ipoventilazione e dalle problematiche notturne nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva

Apnee del sonno

Eventi respiratori apoici di tipo centrale, ostruttivo e misto sono descritti in varie patologie.

Apnee centrali

Apnee centrali (CSA) si ritrovano con più frequenza nel pattern ventilatorio di Cheyne-Stoke, nei pazienti affetti da stroke ed insufficienza cardiaca. In questi ultimi sono stati dimostrati come fattori predittivi di CSA:

appartenenza alla Classe III NYHA, presenza di fibrillazione atriale, frequenti aritmie ventricolari notturne, bassa PaCO_2 (< 36 mmHg) e frazione di eiezione del ventricolo sinistro $< 20\%$ ¹. La presenza di CSA in pazienti cardiopatici è di fondamentale importanza in quanto correlata ad una più elevata mortalità.

Apnee ostruttive

In corso di sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) l'esame obiettivo del paziente può rilevarsi estremamente utile nel far nascere o avvalorare il sospetto diagnostico. Elementi indicativi in tal senso sono rappresentati dalla presenza di:

- dismorfismi cranio-facciali, anomalie orofaringee e tutte le situazioni anatomiche che determinano una riduzione del calibro delle prime vie aeree (es. micrognatia);
- malattie genetiche (sindrome di Prader Willy);
- eccessivo peso corporeo (*body mass index* – BMI > 29);
- presenza di condizioni anatomiche come macroglossia, allungamento del palato molle, iperplasia dell'ugola che comportano una riduzione dello spazio respiratorio a carico delle prime vie aeree. L'obesità è senza dubbio una condizione predisponente ma maggiormente a rischio sono quei pazienti in cui i depositi adiposi sono presenti a livello del collo e che spesso si

presentano con collo corto e tozzo. A tal proposito vengono considerati fattori di rischio la presenza di una circonferenza del collo maggiore di 41 cm nelle donne e 43 cm nell'uomo.

Utile, nella valutazione della presenza di condizioni anatomiche predisponenti a carico delle prime vie aeree, la esecuzione del test di Mallampati che consiste nella visione delle strutture faringee nel paziente seduto o supino a bocca spalancata e lingua sposta spontaneamente e senza fonazione. La gradazione riportata in figura (Classe I: visualizzazione di palato molle, fauci, ugola, pilastri palatini; Classe II: palato molle, fauci, parte dell'ugola; Classe III: palato molle, base dell'ugola, Classe IV: palato duro) individua i soggetti con grado III e IV come soggetti ad alta probabilità di OSAS (Fig. 1).

Oltre all'esame obiettivo alcuni sintomi possono orientare il clinico nella diagnosi di sindrome delle apnee ostruttive del sonno ed, a tal riguardo, elementi rilevanti sono rappresentati da:

- **Russamento.** È il rumore generato dal passaggio di aria attraverso vie aeree parzialmente collassate. Circa il 44% degli uomini e il 28% delle donne fra i 30 e i 60 anni russano. Sono spesso i compagni di letto a spingere il paziente a rivolgersi al medico ed a riferire sulla presenza di una respirazione rumorosa spesso intervallata da pause respiratorie seguite da una rumorosa ripresa della respirazione.
- **Sonnolenza diurna.** Frequentemente riferita dai pazienti è una eccessiva sonnolenza diurna che può essere indagata con

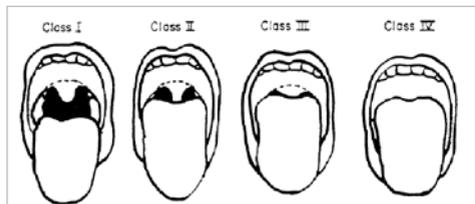


Figura 1. Score di Mallampati.

la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), uno dei questionari più utilizzati per valutarne l'entità. Un punteggio superiore a 10 è indicativo di una eccessiva sonnolenza. Nell'utilizzare tale scala è comunque fondamentale considerare il fatto che la stessa presenta un'alta variabilità intraindividuale, come dimostrato da una recente pubblicazione in cui il 23% dei soggetti presentavano una differenza di punteggio di 5 o più in questionari somministrati sequenzialmente a breve distanza di tempo².

- *Cefalea mattutina.*
- *Modificazioni della personalità.*
- *Deterioramento delle funzioni psichiche.*

Non ancora completamente noti i meccanismi che sarebbero alla base di tale alterazione. Secondo alcuni autori, ripetuti episodi di ipossia, ipercapnia e ipertensione associate con le apnee del sonno potrebbero produrre danno cerebrale e studi effettuati con risonanza magnetica hanno dimostrato come pazienti con sindrome delle apnee ostruttive del sonno mostrano, rispetto ai soggetti di controllo, una perdita di sostanza grigia in molteplici siti includendo la corteccia frontale e parietale, il lobo temporale, il cingolato anteriore, l'ippocampo e il cervelletto. La perdita di sostanza grigia si avrebbe in siti che sono coinvolti nella regolazione motoria delle alte vie aeree e in aree che contribuiscono alle funzioni cognitive e la riduzione sarebbe proporzionale alla gravità delle apnee³. Tali dati non sarebbero comunque confermati da altri autori che, con studi di risonanza magnetica ad alta risoluzione, non hanno rilevato modificazioni di volume né deficit focali a carico della sostanza grigia in pazienti affetti da OSAS severa⁴.

- **Problemi sessuali.** Secondo quanto riportato da alcuni autori, la disfunzione erettile nei pazienti affetti da OSAS è correlata alla ipossiemia notturna e circa il 75% dei pazienti con disfunzione erettile trattati con

nasal CPAP mostrano remissione dopo un mese con un significativo miglioramento della qualità di vita ⁵.

- *Ipertensione arteriosa.* La rilevazione dei valori pressori è molto importante in quanto più del 50% dei soggetti con OSAS hanno ipertensione. L'obesità è così comune in tali soggetti che un alto sospetto dovrebbe essere presente quando un soggetto iperteso ha un BMI (*body mass index*) > 27. La associazione causale fra OSAS e ipertensione coinvolge in parte il legame fra obesità e ipertensione ma è anche presente un ruolo indipendente dell'OSAS nel determinare la elevazione dei valori pressori. Gli episodi di apnea con ripetute desaturazioni di ossigeno stimolano il sistema nervoso simpatico che direttamente eleva la pressione arteriosa ⁶.
- *Presenza di aritmie cardiache.* L'OSAS è associata alla presenza di bradiaritmie (per es. pause sinusali e blocco atrio-ventricolare) e tachiaritmie (per es. fibrillazione atriale ed extrasistolia). Le bradiaritmie, sono correlate alla gravità della patologia e quindi più frequenti nelle ore notturne alla fine delle apnee ed in fase REM, verosimilmente per effetto dell'ipertono vagale. Le tachiaritmie sono invece correlate alla severità dell'ipossia notturna ed alla coesistenza di patologie cardiovascolari. La presenza di tali alterazioni del ritmo deve quindi indurre al sospetto di OSAS, soprattutto in concomitanza di altri segni e sintomi patognomonici. Ciò può rilevarsi estremamente importante in caso di presenza di pause sinusali o blocchi atrio-ventricolari in soggetti giovani senza coesistenti patologie cardiovascolari, in cui l'applicazione di nasal-CPAP può non rendere necessario l'impianto del *pace-maker*.
- *Presenza di ipotiroidismo.* OSAS e ipotiroidismo possono essere facilmente confusi. Obesità, astenia, riduzione della libido, umore depresso e alterata concentrazione sono sintomi comuni ad entrambi le pato-

logie. Persino il russamento che è un sintomo preminente nell'OSAS, è presente nei soggetti ipotiroidei. Considerando i vari studi effettuati si può concludere che, senza lo studio della funzione tiroidea, circa il 2-3% dei pazienti con diagnosi di OSAS possono aver ricevuto una diagnosi e un trattamento non corretti in quanto di fatto pazienti ipotiroidei ⁷.

- *Alterazioni ormonali e metaboliche.* È stato ipotizzato che la sindrome delle apnee del sonno aumenti la attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e che, attraverso i livelli di cortisolo, partecipi alla fisiopatologia delle complicanze metaboliche e cardiovascolari. Un recente studio condotto su soggetti obesi affetti da OSAS ha evidenziato come l'OSAS di per sé non è associata con alcuna modificazione della ritmicità del cortisolo plasmatico e salivare e conferma che i soggetti con obesità viscerale hanno livelli di cortisolo plasmatico più bassi rispetto ai soggetti di controllo normopeso ⁸.

I risultati di uno studio condotto su 2656 partecipanti allo *Sleep Heart Health Study* (SHHS) hanno evidenziato come i disturbi respiratori del sonno sono indipendentemente associati con ridotta tolleranza al glucosio e con insulino-resistenza. Dai dati è emerso che la severità del disturbo respiratorio del sonno, come rilevata da *respiratory disturbance index* (RDI), è correlata con il grado di insulino-resistenza, il grado di ipossiemia notturna è strettamente correlato agli indici di tolleranza al glucosio e insulino-resistenza mentre la frequenza di microrisvegli è correlata con insulino-resistenza ma non con la tolleranza al glucosio ⁹.

Per quanto riguarda il diabete mellito tipo II, Reichmuth et al. hanno condotto uno studio su 1387 soggetti della *Wisconsin Sleep Cohort* per determinare se i disturbi respiratori del sonno sono indipendentemente correlati alla prevalenza e inciden-

za di diabete mellito tipo II. Il 14,7% dei soggetti con *apnea-hipopnea index* (AHI) uguale o maggiore di 15 erano diabetici in confronto al 2,8% dei soggetti con AHI inferiore a 5. Inoltre la prevalenza del diabete aumentava con l'aumentare dell'AHI. Non significativi sono invece risultati i dati relativi all'aumento di incidenza. Sebbene il diabete mellito tipo II sia maggiormente prevalente nei soggetti con disturbi respiratori del sonno, i dati prospettici non chiariscono se i disturbi respiratori contribuiscano nel determinarlo ¹⁰.

Rimanendo nell'ambito di studi diagnostici diurni predittivi di disturbi respiratori del sonno, un utile strumento di screening è rappresentato dal questionario di Berlino, utilizzato per identificare soggetti ad alto e basso rischio di OSAS attraverso domande relative a russamento, sonnolenza diurna, obesità ed ipertensione ¹¹. Il questionario predice la presenza di un disturbo respiratorio con indice > 5 con una sensibilità di 0,86, una specificità di 0,77, un valore predittivo positivo di 0,89.

Dati funzionali

Le prove di funzionalità respiratoria possono far sospettare una sindrome delle apnee ostruttive del sonno quando il grafico della capacità vitale forzata presenta un aspetto dentellato nella fase espiratoria, inspiratoria o in entrambe a causa dell'effetto vibratorio delle strutture delle alte vie aeree durante la esecuzione della manovra forzata (Fig. 2).

Inoltre la determinazione della funzionalità respiratoria è fondamentale in tali soggetti per valutare la concomitante presenza di una broncopneumopatia cronica ostruttiva che configura il quadro della *overlap syndrome*.

Anormalità dei gas ematici

Fra i soggetti affetti da OSAS con normali test di funzionalità respiratoria circa il 4,3% presenta ipercapnia diurna e il 6,5% ipossipemia diurna ¹².

Per quanto riguarda l'ipercapnia l'analisi del numero, tipo e durata degli eventi ostruttivi non rileva significative differenze fra pazienti ipercapnici e normocapnici. Comunque il trattamento di questi eventi può comportare la correzione della ipercapnia suggerendo che l'ipercapnia acuta che si sviluppa durante l'evento ostruttivo possa avere un ruolo importante nel causare e mantenere l'ipercapnia cronica ¹³. La prevenzione dell'ipercapnia acuta che deriva da una ridotta ventilazione durante i ripetuti eventi ostruttivi, richiede un equilibrio fra carico di CO₂ durante l'evento e riduzione nel periodo di ripresa della ventilazione. Studi effettuati sulla cinetica della CO₂ in pazienti con severa sindrome delle apnee ostruttive del sonno hanno evidenziato come la durata del periodo fra gli eventi ostruttivi può limitare la eliminazione della CO₂ accumulata durante l'evento. Quando tale durata

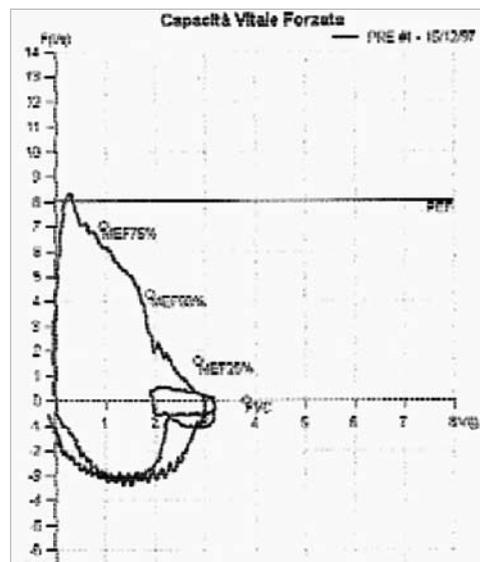


Figura 2. Curva flusso volume in paziente affetto da OSAS.

è breve relativamente alla durata dell'evento (rapporto durata evento/intervento pari a circa 3:1) c'è una obbligata ritenzione di CO_2 (carico di $\text{CO}_2 >$ eliminazione di CO_2) per quel ciclo indipendentemente dal livello di ventilazione¹⁴. Ulteriori studi hanno poi dimostrato come i pazienti con ipercapnia cronica hanno, in media, un maggior numero di eventi con durata relativamente breve del periodo inter-evento rispetto all'evento precedente (Fig. 3) e come non vi sia correlazione fra PaCO_2 in veglia e durata della apnea né fra PaCO_2 in veglia e durata media del periodo interapnoico¹⁵.

Diagnostica per immagini

Nella sindrome delle apnee ostruttive del sonno la diagnostica per immagini non è utile come esame diagnostico predittivo ma piuttosto nell'ambito della valutazione morfologica del paziente. Tale valutazione trova una importante applicazione a livello di impostazione terapeutica quando la corretta determinazione del livello di ostruzione predominante a carico delle prime vie aeree (retropalatale, retrolinguale, combinata) può essere estremamente utile nei pazienti che dovranno essere sottoposti a procedure chirurgiche o ortodontiche. Nel paziente OSAS è stata infatti dimostrata una riduzione d'ampiezza del lume aereo anche in veglia¹⁶, facilmente rilevabile con esami come la RM, che permette di valutare meglio della TC la componente dei tessuti molli senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti (Figg. 4, 5). Un recente studio con l'utilizzo di RM in veglia ha dimostrato inoltre una correlazione statisticamente significativa tra la superficie dell'"area minima", valutata su scansione assiale perpendicolare alla parete posteriore dell'orofaringe ed intesa come area di maggior ristrettezza del lume delle vie aeree, con tutti i principali indici di gravità dell'OSAS (AHI, % SaO_2 media, % SaO_2 minima, %TST < 90) ed altri parametri clinici quali BMI e PaO_2 e PaCO_2 diurni¹⁷.

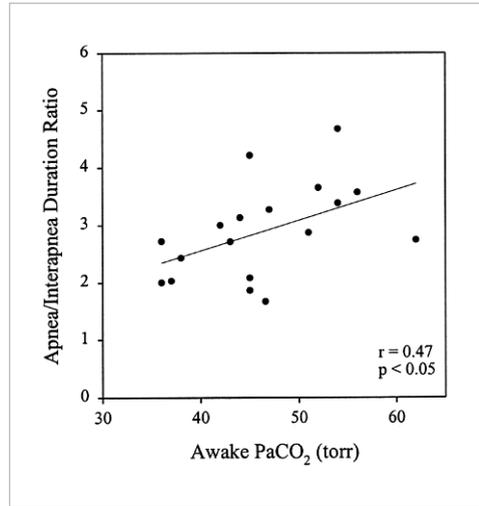


Figura 3. Relazione fra ipercapnia cronica e media del rapporto fra durata del periodo apnea/interapnea in tutti i soggetti. Il rapporto misurato durante il sonno era direttamente correlato alla PaCO_2 cronica misurata in fase di veglia (da Ayappa et al., 2002¹⁵, mod.).

Sindrome da ipoventilazione

Conseguenza di condizioni morbose estremamente diverse fra di loro come patologie neuromuscolari (es. distrofia muscolare di Duchenne, distrofia miotonia, esiti di poliomielite, sclerosi laterale amiotrofica), deformità della gabbia toracica (es. scoliosi, cifosi, esiti di toracoplastica) e obesità patologica, tali sindromi hanno tutte in comune la presenza di ipoventilazione alveolare con conseguente insufficienza respiratoria iposiemica ipercapnica ed alcuni aspetti clinico-strumentali sono ricorrenti.

Una volta effettuata la diagnosi della patologia che potenzialmente può essere all'origine di una sindrome da ipoventilazione, è estremamente importante rilevare quei sintomi che possono far sospettare la comparsa di disturbi respiratori durante il sonno. Il sonno, infatti, manifesta spesso la fase di scompensazione di una condizione di equilibrio labile mantenuta du-

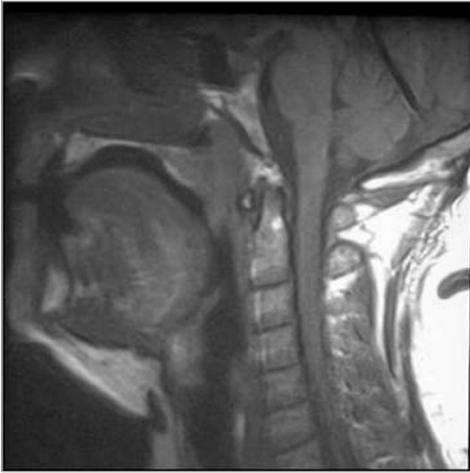


Figura 4. Ostruzione retropalatale (RM – Immagine sagittale SE T1).

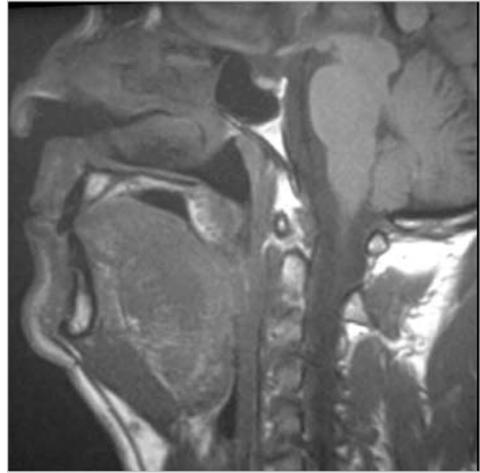


Figura 5. Esiti di UPPP. Ipertrofia del moncone palatale e residua ostruzione retrolinguale (RM immagine sagittale SE T1).

rante le ore diurne. A tal riguardo particolare attenzione deve essere riservata alla comparsa di improvvisi risvegli durante il sonno, cefalea frontale al mattino, eccessiva sonnolenza diurna, astenia, dispnea, ortopnea.

Nella sindrome da ipoventilazione lo sviluppo di ipercapnia è direttamente correlato al rapporto

$PaCO_2 = VCO_2 / VA$ (VCO_2 : produzione di CO_2 ; VA : ventilazione alveolare).

In tale ambito i dati emogasanalitici associati alla determinazione dei volumi e dei flussi polmonari e ai parametri clinici possono essere estremamente utili a livello terapeutico soprattutto per quel che riguarda l'inizio della ventilazione non invasiva.

Nei pazienti con anomalie della gabbia toracica una capacità vitale $< 1-1,5$ L, una scoliosi sviluppata prima degli 8 anni e una importante curva toracica sono fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza respiratoria, in genere nella quarta o quinta decade di vita. Questi pazienti dovrebbero essere seguiti regolarmente poiché l'insorgenza di insufficienza respiratoria è spesso insidiosa e può presentarsi come un'emergenza in caso

di infezioni polmonari acute o dopo un periodo di settimane con sintomi suggestivi di ipoventilazione notturna¹⁸.

Nella distrofia muscolare di Duchenne una capacità vitale o un FEV_1 (volume espiratorio forzato in un secondo) $< 40-50\%$ del predetto inducono ad un follow-up del paziente con particolare attenzione allo sviluppo di sintomi di ipoventilazione notturna. Il monitoraggio della respirazione durante le ore notturne dovrebbe essere considerato quando la capacità vitale è $< 30\%$ del predetto e quando è presente un eccesso base > 4 mmol L^{-1} . Inoltre una pressione inspiratoria massima (MIP) $< 30\%$ del predetto è associata con ipercapnia notturna e diurna. In questi pazienti la sopravvivenza media dopo lo sviluppo di ipercapnia diurna è di $9,7 \pm 5,8$ mesi se non viene fornito un supporto ventilatorio¹⁹ e tale supporto dovrebbe essere fornito nel paziente sintomatico con $PaCO_2$ diurna > 45 mmHg.

Nei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica la presenza di una capacità vitale forzata $< 50\%$ del predetto dovrebbe far considerare l'inizio della ventilazione

meccanica non invasiva. Uno studio retrospettivo effettuato su 122 pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica con capacità vitale forzata < 50% predetto ha infatti dimostrato come i pazienti in ventilazione meccanica non invasiva per più di 4 ore al giorno hanno un miglioramento della sopravvivenza statisticamente significativo rispetto ai pazienti con utilizzo inferiore a 4 ore al giorno o che hanno rifiutato tale terapia¹⁸. Anche nella sclerosi laterale amiotrofica una PaCO₂ diurna > 45 mmHg associata alla presenza di sintomi compatibili con ipoventilazione notturna pone l'indicazione ad iniziare la ventilazione meccanica non invasiva che è comunque indicata anche nei pazienti normocapnici ma con ortopnea, sintomi correlati alla ipoventilazione notturna ed un P_{1,max} <60% del predetto o una capacità vitale < 50%²⁰.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

In corso di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), sono state dimostrate desaturazioni notturne, il cui significato clinico è ancora "sub judice". I modelli con cui il paziente con BPCO desatura durante la notte sono diversi, spesso in stretta correlazione con le fasi del sonno (calo leggero o moderato del valore di base della saturazione di ossigeno che persiste per tutto il sonno, desaturazioni relativamente brevi (< 30 sec), in relazione ad ipopnee o apnee, desaturazioni profonde e prolungate (da 5 a oltre 30 min) presenti in fase REM. Il calo leggero o moderato del valore di base della saturazione di ossigeno che persiste per tutto il sonno è verosimilmente il risultato della fisiologica ipoventilazione notturna in pazienti con valore della PaO₂ diurna vicino ai 60 mmHg. Significato patologico sembra invece essere imputato alla presenza di desaturazioni profonde e prolungate in fase REM. Studi

recenti hanno infatti dimostrato che tali pazienti vanno più rapidamente incontro alla necessità di ossigenoterapia a lungo termine, per cui lo stato di "desaturante" può rappresentare un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di insufficienza respiratoria cronica²¹. La presenza di desaturazioni notturne è risultata correlata positivamente al valore diurno della PaCO₂ e correlata negativamente al FEV₁, per cui una polisonnografia andrebbe eseguita a tutti quei BPCO con PaO₂ diurna > 60 mmHg, ma sintomatologia compatibile con ipoventilazione notturna, PaCO₂ > 45 mmHg e/o FEV₁ gravemente ridotto.

Bibliografia

- 1 Javaheri S. *Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report.* Int J Cardiol 2006;106:21-8.
- 2 Nguyen AT, Baltzan MA, Small D, et al. *Clinical reproducibility of the Epworth Sleepiness Scale.* J Clin Sleep Med 2006;2:170-4.
- 3 Macey PM, Henderson LA, Macey KE, et al. *Brain morphology associated with obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1382-7.
- 4 O'Donoghue FJ, Briellmann RS, Rochford PD, et al. *Cerebral structural changes in severe obstructive sleep apnea.* Am J Respir Crit Care Med 2005;171:1185-90.
- 5 Gonçalves MA, Guilleminault C, Ramos E, et al. *Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment.* Sleep Med 2005;6:333-9.
- 6 The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [JNC-7], NIH Publication No 04-5230 August 2004.
- 7 Skjodt NM, Atkar R, Paul A. *Easton screening for hypothyroidism in sleep.* Am J Respir Crit Care Med 1999;160:732-5.
- 8 Dadoun F, Darmon P, Achard V, et al. *Effect of sleep apnea syndrome on the circadian profile of cortisol in obese men.* Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;293:E466-E474.
- 9 Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. *Sleep-disordered breathing, glucose intolerance,*

- and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
- ¹⁰ Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type ii diabetes a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-5.
- ¹¹ Hiestand DM, Britz P, Goldman BA, et al. MSPH, FCCP, prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population. Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. *Chest* 2006;130:780-6.
- ¹² Verin E, Tardif C, Pasquis P. Prevalence of daytime hypercapnia or hypoxia in patients with OSAS and normal lung function. *Respir Med* 2001;8:693-6.
- ¹³ Berger KI, Ayappa I, Chatr-aryamontri B, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest* 2001;120:1231-8.
- ¹⁴ Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, et al. CO₂ homeostasis during periodic breathing in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2000;88:257-64.
- ¹⁵ Ayappa I, Berger KI, Norman RG, et al. Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1112-5.
- ¹⁶ Ikeda K, Ogura M, Oshima T, et al. Quantitative assessment of the pharyngeal airway by dynamic magnetic resonance imaging in obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:183-9.
- ¹⁷ Cosentini T, Le Donne R, Mancini D, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea. *Radiol Med (Torino)* 2004;4:404-16.
- ¹⁸ Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J* 2002;20:480-7.
- ¹⁹ Vianello A, Bevilacqua M, Salvador V, et al. Long-term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne's Muscular Dystrophy. *Chest* 1994;105:445-8.
- ²⁰ Bourke SC, Gibson GJ. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *Eur Respir J* 2002;6:1194-201.
- ²¹ Sergi M, Rizzi M, Andreoli A, et al. Are COPD patients with nocturnal REM sleep-related desaturations more prone to developing chronic respiratory failure requiring Long-Term Oxygen Therapy? *Respiration* 2002;69:117-22.

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA ED ASMA BRONCHIALE: QUALE L'EFFETTO DEL SONNO?

Giuseppe Idotta

U.O.C. di Pneumologia e U.T.I.R., Ospedale Civile di Cittadella, Padova

Il sonno influenza l'attività respiratoria attraverso modifiche del controllo del respiro, delle resistenze delle vie aeree e dell'attività contrattile dei muscoli respiratori. Se questi cambiamenti non arrecano danni nei soggetti sani, essi possono invece provocare problemi di una certa severità nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva. Durante il sonno in questi pazienti si verificano soprattutto alterazioni significative nello scambio dei gas che provocano ipertensione polmonare e disturbi del ritmo cardiaco. La qualità del sonno è alterata e la sua architettura è sovvertita.

L'asma bronchiale talora esordisce con tosse, fischi, o difficoltà di respiro durante la notte. Normalmente la comparsa di questi sintomi anche durante la notte è un segno del peggioramento nel controllo della malattia. Questi pazienti lamentano soprattutto un peggioramento della qualità del sonno con sensazione di stanchezza e riduzione delle capacità cognitive diurne.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva e sonno

Da molti anni sappiamo che i pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) presentano un aggravamento della ipossiemia notturna durante il sonno¹ e che tale ipossiemia peggiora soprattutto durante

il sonno REM². Mentre gli studi iniziali interessavano esclusivamente pazienti BPCO in fase avanzata già con ipossiemia diurna, studi successivi hanno coinvolto pazienti BPCO non o poco ipossiemicici di giorno^{3,4}. Rispetto ai soggetti sani l'architettura del sonno nei pazienti BPCO è francamente modificata. Essi infatti presentano una cattiva qualità del sonno che si esprime con aumento della latenza nella comparsa del sonno, riduzione del tempo totale di sonno, aumento della durata del sonno leggero (stadi 1 e 2) con associata riduzione fino addirittura alla scomparsa del sonno profondo (stadi 3 e 4), riduzione del sonno REM ed aumento del tempo di risveglio intrasonno. Secondo alcuni Autori la qualità del sonno sarebbe peggiore nei pazienti enfisematosi rispetto ai bronchitici cronici⁵. Altri Autori sostengono invece che soprattutto la frammentazione del sonno non sarebbe più marcata nei soggetti ipossiemicici ed ipercapnici⁶, nemmeno in presenza di episodi importanti di desaturazione ossiemoglobinica notturna⁷. Allo stato attuale delle conoscenze non è comunque ancora chiarito se i disturbi del sonno presenti nei pazienti BPCO in fase avanzata siano direttamente legati all'ipossiemia notturna.

Durante il sonno nei soggetti normali l'alterazione dello scambio dei gas conseguente all'ipoventilazione notturna è evidente soprattutto nella fase REM, caratterizzata da movimenti oculari rapidi. Nei pazienti

BPCO l'ipoventilazione notturna durante la fase REM è ancora più importante per vari fattori: ostruzione delle vie aeree, iperinflazione parenchimale, diminuita risposta ventilatoria all'ipercapnia e/o all'ipossia, alterazione del rapporto ventilazione/perfusione, diminuito funzionamento della muscolatura respiratoria, uso di farmaci (es. steroidi, diuretici dell'ansa) e/o di ossigeno terapeutico. In questi pazienti gli episodi di desaturazione notturna sono ancora più importanti che nei soggetti normali a causa dello sfavorevole punto di partenza sulla curva di dissociazione dell'emoglobina già in fase di veglia^{8,9}. Le conseguenze di queste ipoventilazioni notturne non sono ancora ben definite, specie nei pazienti normossiemicici durante le ore diurne e che diventano ipossiemicici durante la notte¹⁰. Resta inoltre ancora da chiarire il significato dell'ipercapnia notturna.

Nei soggetti sani, i meccanismi che regolano il respiro durante lo stato di veglia rimangono attivi anche durante il sonno; in questa fase la loro risposta è però ridotta.

Nei pazienti BPCO il controllo del respiro durante il sonno dipende strettamente dalla fase di sonno. Le modificazioni ventilatorie nel sonno non-REM dei soggetti BPCO sono analoghe a quelle dei soggetti normali. Il controllo metabolico del respiro è conservato e la ventilazione è regolata ad un livello che consente l'assunzione di ossigeno e la eliminazione dell'anidride carbonica; la produzione di quest'ultima nel sonno è diminuita. La mancanza dello stimolo alla ventilazione presente in veglia ed il basso metabolismo portano ad una caduta della ventilazione di circa il 10-15%¹¹ e la PaCO₂ generalmente aumenta di 0,5-1 kPa rispetto ai valori presenti in veglia. Nella fase 1 del sonno non-REM è presente per qualche minuto ipoventilazione centrale legata alla comparsa di alcune instabilità nel controllo della ventilazione. Durante le fasi 2, 3 e 4 di sonno non-REM il respiro si fa regolare, più che in veglia. In particolare nelle fasi 3

e 4 il tono della muscolatura respiratoria si riduce, con riduzione ulteriore della ventilazione. Come nei soggetti normali, anche nei soggetti BPCO durante il sonno non-REM i muscoli faringei superiori perdono tono e questo comporta un aumento delle resistenze delle vie aeree superiori. Contrariamente a quanto avviene nei soggetti normali, nei pazienti BPCO la dilatazione delle vie aeree sopraglottiche in risposta agli aumenti della PaCO₂ è nettamente ridotta¹². Ne risulta che il peggioramento dell'ipercapnia durante il sonno provoca sia una riduzione della risposta ventilatoria che una compromissione della normale risposta di riduzione delle resistenze delle vie aeree superiori con il conseguente mantenimento dell'ipercapnia e dell'ipossiemia notturna in questi pazienti. Per la mancanza quasi completa di attività dei muscoli intercostali ed accessori della respirazione, il diaframma diventa l'unico muscolo respiratorio attivo. Questa situazione porta ad un respiro paradossale e a successiva ipoventilazione. Nel sonno REM tonico il respiro è piuttosto regolare, mentre diventa irregolare nel sonno REM fasico, quando compaiono scariche di movimenti oculari rapidi ed asincroni e il diaframma presenta attività elettrica irregolare e desincronizzata. Inoltre in posizione supina la forza dei muscoli inspiratori si riduce¹³, e la capacità funzionale residua è più bassa: ciò comporta una riduzione delle scorte di ossigeno nei polmoni ed un peggioramento dell'alterazione del rapporto ventilazione/perfusione.

L'ipossiemia, l'ipercapnia e l'aumento del carico respiratorio inducono modifiche dell'architettura del sonno con riduzione, fino a scomparsa, del sonno profondo (stadi 3 e 4). La frammentazione del sonno è peraltro egualmente severa nei pazienti bronchitici cronici ed enfisematosi.

Spesso i pazienti BPCO presentano apnee ostruttive durante il sonno: questo si verifica soprattutto negli obesi, nei quali il sovrappeso aggrava ulteriormente la perdita di

tono dei muscoli faringei superiori durante il sonno non-REM. L'associazione tra BPCO e apnee ostruttive nel sonno (OSA) viene definita *overlap syndrome*¹⁴. I pazienti che ne soffrono hanno una PaO_2 media notturna più bassa, una più elevata pressione in arteria polmonare ed un maggior rischio di sviluppare cuore polmonare rispetto ai pazienti con semplice OSA¹⁵.

PUNTI CHIAVE BPCO e sonno

Il sonno nei pazienti BPCO si caratterizza per:

- alterazione dei gas del sangue:
 - ipossiemia, più severa nel sonno REM;
 - ipercapnia, di solito lieve;
- alterazione della qualità:
 - ridotto tempo totale di sonno;
 - numerosi risvegli;
 - frequenti microrisvegli.

Ipossiemia notturna nei pazienti BPCO

Nei soggetti con BPCO avanzata gli episodi di desaturazione ossiemoglobinica notturna sono frequenti, soprattutto nella fase REM^{13,16}. Normalmente si definisce come episodio di desaturazione ossiemoglobinica la caduta della $\text{SaO}_2 \geq 4\%$ rispetto al livello basale misurato subito prima dell'episodio di ipossiemia, con soggetto in respiro tranquillo. Il miglior indice di desaturazione notturna è la SaO_2 media e/o la percentuale del tempo di registrazione trascorso al di sotto di un livello prestabilito di SaO_2 (es. 90-85%)¹⁷. In caso di ipossiemia diurna modesta o assente è stato proposto di definire la desaturazione notturna come: a) passare > 5 minuti con una $\text{SaO}_2 < 90\%$ e un picco di desaturazione $\leq 85\%$ ³; b) passare > 30% del tempo di registrazione con $\text{SaO}_2 < 90\%$ ^{4,18}; c. SaO_2 notturna media < 90%¹⁹.

Gli episodi di desaturazione ossiemoglobinica notturna nei pazienti BPCO sono ca-

ratteristici per durata, numero e severità. Il tracciato della saturazione notturna è tipico e differisce notevolmente da quello che si riscontra nelle apnee ostruttive. Il paziente BPCO che desatura mostra infatti 3-4 episodi di desaturazione della durata di circa 30-40 minuti, ad intervalli di circa 90 minuti uno dall'altro. Tali episodi coincidono con la registrazione di fasi di sonno REM rilevate all'EEG in corso di polisonnografia. Nei pazienti con apnee ostruttive, invece, la saturazione notturna ha un andamento "a dente di sega", con desaturazioni che si verificano anche ogni 1-2 minuti e ritorno alla normalità o quasi negli intervalli fra gli episodi ostruttivi.

Gli episodi più severi e più lunghi di desaturazione ossiemoglobinica si verificano durante il sonno REM, quando possono durare da alcuni minuti fino ad oltre 15 e più minuti. In ogni caso la desaturazione non è specifica del sonno REM e può presentarsi sia durante la fase instabile dell'addormentamento che durante la fase di sonno leggero (stadi 1 e 2): in queste situazioni però le desaturazioni non sono così profonde come quelle riscontrate nel sonno REM e la loro durata può essere inferiore al minuto.

Gli episodi di desaturazione ossiemoglobinica si riscontrano più frequentemente nei bronchitici cronici che negli enfisematosi^{5,6,20}. La gravità dell'ipossiemia notturna dipende strettamente dal livello di ipossiemia diurna: sono soprattutto i soggetti più ipossiemicici in veglia a presentare le desaturazioni più gravi durante la notte²¹. Nei soggetti normali durante il sonno, soprattutto quello REM, si assiste ad una caduta fisiologica della PaO_2 , di solito <10 mmHg; il riflesso di questa caduta sulla SaO_2 è minimo, perché va a situarsi sulla parte orizzontale della curva di dissociazione dell'emoglobina. Il quadro è completamente diverso nel paziente BPCO ipossiemicico già in veglia, nel quale una analoga caduta notturna della PaO_2 va a collocarsi sulla porzione ripida della curva di dissociazione dell'emo-

globina. Soprattutto durante il sonno REM, una identica caduta della PaO_2 può portare ad una desaturazione ossiemoglobinica molto diversa, a seconda se si tratta di soggetti sani, enfisematosi (solitamente poco ipossiemici) o bronchitici cronici (normalmente francamente ipossiemici). Il gruppo di Flenley^{6,14} ha ipotizzato che la diminuzione della PaO_2 durante il sonno REM sia sostanzialmente identica nei sani, nei BPCO di tipo bronchitico e di tipo enfisematoso. La differenza starebbe solo nella diversa posizione della PaO_2 sulla curva di dissociazione dell'emoglobina. Questa teoria non spiega però il diverso comportamento di pazienti BPCO, poco ipossiemici di giorno e con caratteristiche di malattia sostanzialmente analoghe, che durante la notte presentano desaturazioni di entità completamente diversa. Probabilmente per spiegare questi dati bisogna prendere in considerazione altri elementi oltre alla posizione sulla curva di dissociazione dell'emoglobina. In ogni caso, la PaO_2 diurna è il migliore predittore della SaO_2 notturna¹⁹, anche se una correlazione positiva per una serie di pazienti non consente tuttavia una predizione precisa nel singolo paziente.

I dati sono relativamente scarsi per quanto riguarda l'andamento della PaCO_2 nel corso del sonno nei pazienti BPCO. Questo succede soprattutto per i problemi tecnici legati alla strumentazione da utilizzare e per la scarsa diffusione della misurazione in continuo della PaCO_2 con elettrodi transcutanei. I riscontri da sangue arterioso e da monitoraggio transcutaneo evidenziano che l'aumento della PaCO_2 durante il sonno REM è di solito meno significativo della caduta della SaO_2 ²². D'altra parte, durante alcuni episodi di desaturazione può non aversi aumento della PaCO_2 ²³. La variazione della PaCO_2 dipende infatti dal meccanismo della desaturazione: essa è evidente in caso di ipoventilazione polmonare, mentre è minima o addirittura assente in caso di ineguaglianza ventilo/perfusoria.

Meccanismi dell'ipossiemia notturna nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

L'ipossiemia notturna dei pazienti BPCO è una situazione diversa dall'OSA, anche se le due condizioni possono coesistere. I meccanismi principali che spiegano l'aumento dell'ipossiemia notturna durante il sonno sono l'ipoventilazione alveolare e la comparsa (od il peggioramento) di alterazioni ventilo/perfusorie. I due meccanismi possono talora agire insieme. L'ipoventilazione alveolare è il meccanismo predominante nel determinare l'ipossiemia, specie durante il sonno REM²⁴. L'ipoventilazione è segnalata da un aumento della PaCO_2 o della PCO_2 transcutanea o da una caduta della ventilazione-minuto. In questi pazienti durante il sonno si verificano frequentemente delle "ipopnee", sinonimo di ipoventilazione alveolare, caratterizzate da una diminuzione della ventilazione associata ad un aumento dell'ipossiemia e ad una diminuzione dello sforzo respiratorio. L'ipoventilazione alveolare è dovuta ad una riduzione degli input corticali per diminuita sensibilità all'ipossia ed all'ipercapnia, ad un aumento delle resistenze delle vie aeree superiori e ad una abolizione, durante il sonno REM, dell'attività dei muscoli intercostali e respiratori accessori²⁵.

Le alterazioni ventilo/perfusorie, il secondo meccanismo responsabile dell'ipossiemia notturna, si evidenziano con una dissociazione tra la caduta, talora significativa, della SaO_2 ed un aumento lieve, o talora assente, della PaCO_2 ²³, oltre che per l'aumento della differenza alveolo-arteriosa di PO_2 . Il peggioramento delle alterazioni ventilo/perfusorie durante il sonno nei pazienti BPCO è legato ad una riduzione della clearance mucociliare, che determina un accumulo di secrezioni bronchiali, e soprattutto alla maggiore caduta della capacità funzionale residua durante il sonno REM, già favorita dal decubito, e che porta ad una chiusura delle vie aeree delle basi e ad un effetto shunt.

PUNTI CHIAVE Ipossiemia notturna

- L'ipossiemia notturna nei pazienti BPCO è dovuta alla combinazione fra ipoventilazione alveolare ed alterazioni ventil/perfusorie.
- L'ipoventilazione alveolare è il meccanismo predominante nel sonno REM.

Conseguenze dell'ipossiemia notturna nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

L'ipossiemia notturna influisce sulla qualità del sonno, interferisce a livello cardiovascolare, oltre che sull'emodinamica polmonare e può indurre poliglobulia²¹. Secondo alcuni Autori influirebbe anche l'aspettativa di vita.

Molti pazienti BPCO si lamentano di una cattiva qualità del sonno, la cui alterazione è ben documentata anche da studi elettroencefalografici: riduzione dell'efficienza del sonno, ritardo nell'inizio del sonno, riduzione del tempo totale di sonno, presenza di periodi di insonnia anche prolungati. Le cause della scarsa qualità del sonno sono probabilmente multifattoriali: tosse e dispnea notturne, uso di farmaci (es. teofillinici), effetti dell'invecchiamento. Bisogna comunque ricordare che questi riscontri provengono da pazienti con BPCO di grado avanzato ed ipossiemia diurna stabile. Un recente studio²⁶ ha evidenziato che l'architettura del sonno di pazienti BPCO di grado lieve e senza OSA è poco o nulla alterata, indipendentemente dalla gravità del FEV₁. La BPCO di per sé non altererebbe dunque in maniera significativa la qualità del sonno. Ad oggi non è ancora chiaro se l'ipossiemia possa essere un determinante decisivo nell'alterare la qualità del sonno. Il ricorso all'O₂ terapia in pazienti BPCO di grado avanzato con ipossiemia diurna e importante desaturazione ossiemoglobinica notturna ha infatti evidenziato risultati contrastanti per quanto riguarda il miglioramento dell'architettura del sonno^{5,27}.

A livello cardiovascolare la tachicardia è una conseguenza normale in caso di ipossia acuta²⁸, quale si verifica negli episodi di ipossiemia notturna. La somministrazione di ossigeno è in grado di correggerla. Nei soggetti BPCO durante il sonno sono state descritte anche turbe più severe del ritmo cardiaco (es. extrasistoli sopraventricolari e ventricolari, soprattutto fra le 3 e le 5 del mattino), specie nei pazienti con desaturazioni importanti (SaO₂ < 80%), ma non sono stati ancora definiti la loro reale frequenza, la loro importanza clinica né se esse sono sufficienti a giustificare un aumento del rischio di morte nel sonno²¹. Uno studio europeo²⁹ non ha riscontrato differenze significative tra mortalità nelle ore diurne e notturne nei pazienti BPCO, con decessi notturni equamente distribuiti tra fasi di veglia e di sonno. Il fattore di rischio più importante sembra essere la severità della malattia piuttosto che la presenza di desaturazioni notturne.

L'ipossiemia alveolare acuta che si verifica nelle desaturazioni notturne importanti e prolungate è in grado di provocare un aumento delle resistenze vascolari polmonari e della pressione arteriosa polmonare (PAP). Gli studi di emodinamica polmonare, poco numerosi per il carattere invasivo e per il disturbo sulla qualità del sonno, sono tutti concordanti ed hanno dimostrato che gli episodi di ipossiemia, soprattutto nel sonno REM, provocano aumenti talora importanti della PAP^{23,30-32}. Nella gran parte dei pazienti esiste una correlazione negativa molto significativa fra i valori della SaO₂ e della PAP misurata durante il sonno^{21,23,31}. Bisogna però ricordare che i pochi lavori sull'emodinamica polmonare notturna hanno studiato pazienti BPCO di grado avanzato con ipossiemia diurna stabile e spesso già con ipertensione polmonare diurna permanente. Non sappiamo ancora se i risultati ottenuti nei pazienti BPCO severi siano validi anche

nei pazienti BPCO meno severi, cioè con ipossiemia diurna iniziale e senza ipertensione polmonare diurna stabile²¹. La gran parte dei pazienti BPCO è “responder” all’ipossiemia notturna, ma esistono anche dei pazienti non o poco “responder”. L’aumento della PAP è dovuto principalmente all’aumento delle resistenze vascolari polmonari³². Non è stata ancora confermata l’ipotesi che l’ipertensione polmonare diurna possa essere scatenata da episodi subentranti di desaturazione notturna che provocherebbero inizialmente aumenti transitori della PAP, e successivamente una ipertensione polmonare conclamata con ipossiemia notturna ancora modesta o assente. Ad oggi, comunque, non è ancora chiaro se l’ipossiemia notturna isolata sia un fattore determinante per l’insorgenza di ipertensione polmonare permanente: quest’ultima presuppone la presenza di una ipossiemia diurna significativa³³.

L’ipossiemia notturna isolata non sembra in grado di indurre poliglobulia. Vari studi hanno mostrato livelli analoghi di emoglobina in soggetti BPCO desaturatori e non desaturatori notturni³⁴. Per avere poliglobulia nei pazienti BPCO è necessaria la presenza di ipossiemia diurna conclamata³⁴.

Gli studi sull’influenza dell’ipossiemia sull’aspettativa di vita nei pazienti BPCO sono contrastanti³⁵⁻³⁷. Al momento attuale non è ancora accertato se l’ipossiemia notturna, specie se isolata, sia in grado di diminuire l’aspettativa di vita in questi soggetti.

Asma bronchiale e sonno

Tra i pazienti con asma bronchiale i disturbi nel sonno tendono a presentarsi e ad aumentare con la riduzione del controllo dell’asma. In caso di asma notturno si riscontrano soprattutto peggioramento della qualità del sonno con sensazione di stanchezza e riduzione delle capacità cognitive diurne³⁸⁻⁴⁰. I tracciati polisonnografici

PUNTI CHIAVE Conseguenze dell’ipossiemia notturna

L’ipossiemia notturna nei pazienti BPCO induce:

- cattiva qualità del sonno;
- aritmie cardiache (soprattutto tachicardia);
- ipertensione polmonare;
- poliglobulia (in presenza di ipossiemia anche diurna).

documentano aumento della latenza nella comparsa del sonno, difficoltà nel mantenimento del sonno, riduzione del tempo totale di sonno, riduzione nella durata del sonno profondo (specie stadio 4) e sonnolenza diurna senza peraltro aumento del tempo di latenza del sonno durante il giorno. Con il peggioramento del controllo dell’asma peggiora ulteriormente la qualità del sonno la cui architettura è dominata da un maggior numero di risvegli^{41 42}.

I pazienti con asma notturno hanno spesso una ipossiemia lieve durante il sonno e prima del risveglio per attacco d’asma sono state documentate desaturazioni ossiemoglobiniche⁴³. Sebbene l’ipossiemia severa sia rara durante gli attacchi di asma notturno, non si può dimenticare che buona parte delle morti per asma si verifica durante la notte.

L’asma bronchiale notturno è un problema clinico frequente che spesso passa inosservato perché il paziente ne sottovaluta i sintomi^{44 45}.

Patogenesi dell’asma notturno

Nella patogenesi dell’asma notturno i fattori più importanti sono l’iperreattività bronchiale, l’infiammazione delle vie aeree, i ritmi circadiani e fattori che inducono la broncocostrizione notturna tra i quali il sonno, le secrezioni delle vie aeree, l’attività del sistema nervoso autonomo e la coesistenza di apnee ostruttive notturne.

PUNTI CHIAVE Asma notturno

- L'asma notturno è un problema frequente.
- La presenza di asma notturno indica di solito un cattivo controllo dell'asma.
- L'asma notturno provoca un disturbo nella qualità del sonno con:
 - sensazione di affaticamento diurno;
 - riduzione delle capacità cognitive.

Iperreattività bronchiale

Il calibro delle vie aeree segue normalmente un ritmo circadiano per cui il massimo valore di picco di flusso espiratorio (PEF) e di conduttanza delle vie aeree si verifica circa a metà pomeriggio, mentre il picco minimo si ha intorno alle quattro del mattino. Questo ritmo è identico nei soggetti normali e nei pazienti asmatici, anche se in questi ultimi le variazioni del PEF sono molto più significative (52% vs. 8%)⁴⁶. È probabile che gli asmatici rispondano in modo esagerato agli stessi stimoli che inducono broncocostrizione notturna nei soggetti normali. Nei soggetti con asma notturno è stata inoltre dimostrata una responsività all'adenosina monofosfato superiore a quella registrata alla metacolina, sia di giorno che di notte; le variazioni di questa responsività tra il giorno e la notte sono positivamente e significativamente correlate con il ritmo circadiano del PEF, tanto da pensare ad una maggiore attivazione indiretta delle vie aeree durante le ore notturne nei pazienti con asma notturno⁴⁷. Il ruolo dell'iperreattività bronchiale nell'asma notturno è di importanza fondamentale: un suo incremento può scatenare l'attacco di asma, mentre il trattamento con farmaci che la attenuano è in grado di ridurre l'asma notturno.

Inflammatione delle vie aeree

Numerosi studi hanno dimostrato che l'inflammatione delle vie aeree nei soggetti con asma notturno aumenta di intensità

durante la notte e questo aumento si accompagna a broncospasmo⁴⁸⁻⁵¹. Non sono stati ancora completamente chiariti la natura dell'inflammatione ed i meccanismi che la governano durante le ore notturne. Nel liquido di lavaggio broncoalveolare e nelle biopsie bronchiali eseguite in soggetti con asma notturno sono stati riscontrati livelli più elevati di globuli bianchi, di neutrofili e di eosinofili alle quattro del mattino che alle quattro del pomeriggio⁵². Altri Autori hanno invece riscontrato solo aumento di eosinofili e linfociti⁵³. Rispetto agli asmatici senza asma notturno, il liquido di lavaggio broncoalveolare ed il plasma a metà pomeriggio dei pazienti con asma anche notturno presentano valori significativamente più elevati di prostaglandina D₂ e di proteina cationica degli eosinofili, ad indicare che l'asma notturno si verificherebbe in soggetti con una maggiore attivazione di cellule infiammatorie durante il giorno⁵⁴. Il processo infiammatorio nell'asma notturno sarebbe maggiore nelle vie aeree più distali rispetto a quelle prossimali, con interessamento anche del tessuto alveolare. Il numero degli eosinofili e dei macrofagi presenti nel tessuto alveolare dei pazienti con asma notturno è maggiore alle quattro del mattino che alle quattro del pomeriggio, ed è comunque superiore a quello riscontrato nei pazienti senza asma notturno.

Un ruolo significativo è svolto dai leucotrieni (LT) che hanno attività chemiotattica (B₄, E₄) e broncocostrittrice (C₄, D₄, E₄)⁴⁸⁻⁴⁹. I pazienti con asma notturno presentano livelli di LTE₄ urinari più elevati di notte che di giorno e questi livelli sono significativamente sempre più elevati di quelli riscontrati nei pazienti senza asma notturno o nei soggetti sani. Il broncospasmo notturno può essere indotto anche da un aumento nel rilascio dell'interleuchina 1β, che attiva soprattutto i macrofagi presenti negli spazi aerei, ed il cui aumentato rilascio alle quattro del mattino nei soggetti con asma notturno rispetto

ai soggetti senza asma notturno contribuisce all'infiammazione che porta all'ostruzione bronchiale ⁵⁵.

Ritmi circadiani

Oltre al ritmo del calibro delle vie aeree legato alla iperreattività bronchiale, nell'asma notturno intervengono altri ritmi circadiani, ad esempio quelli connessi alla risposta di ipersensibilità cutanea immediata ai pollini delle graminacee e agli allergeni della polvere di casa, con una risposta ritardata alla stimolazione specifica con allergene che è decisamente maggiore se l'inalazione di allergene viene fatta alla sera piuttosto che al mattino ⁵⁶. Nell'asma notturno può essere implicata anche una variazione nella funzionalità degli adrenocettori. Durante la notte nei soggetti asmatici è stata infatti dimostrata una regolazione verso il basso dei β_2 -adrenocettori ⁵⁷. Sembra comunque che i ritmi circadiani abbiano una coincidenza con l'asma notturno, piuttosto che esserne una causa scatenante.

Fattori che inducono la broncocostrizione notturna

Durante la notte nei pazienti asmatici, anche se ancora svegli, si verifica un aumento graduale delle resistenze delle basse vie aeree; queste resistenze aumentano ulteriormente quando il paziente si addormenta, senza particolari variazioni legate allo stadio di sonno ⁵⁸.

Rispetto ai soggetti normali, i pazienti asmatici hanno normalmente una clearance mucociliare ridotta, anche se l'asma è in remissione. Questa clearance si riduce ulteriormente durante il sonno. Spesso gli asmatici presentano sinusite e/o rinite allergica e/o percolamento nasale posteriore in rino-faringe. Alcuni Autori hanno dimostrato che nel paziente con asma notturno la nebulizzazione della propria saliva induce una caduta del FEV₁ superiore a quella che si rileva nei soggetti asmatici senza asma notturno ed in

quelli sani ⁵⁹. L'inalazione di secrezioni dal naso e/o dai seni paranasali potrebbe dunque indurre broncocostrizione notturna.

Un ruolo importante nella broncocostrizione notturna è svolto dal sistema nervoso autonomo, la cui attività si modifica nel corso delle 24 ore. Durante la notte aumentano sia il tono cardiaco che il tono parasimpatico broncomotore, mentre diminuisce l'attività del sistema non adrenergico non colinergico (NANC), che induce broncodilatazione. Uno studio su pazienti con asma lieve ha dimostrato che l'attività di broncodilatazione del NANC alle quattro del mattino è sensibilmente inferiore a quella rilevata negli stessi pazienti alle quattro del pomeriggio. L'aumento del tono parasimpatico broncomotore costrittore associato alla riduzione della broncodilatazione NANC portano pertanto ad una maggiore broncocostrizione notturna ⁶⁰.

In passato alcuni Autori avevano indicato la possibile associazione tra OSA ed asma notturno ^{61 62}. Ad oggi però non ci sono evidenze che l'OSA abbia una maggiore prevalenza nei soggetti con asma notturno rispetto ai soggetti normali; d'altra parte, le apnee ostruttive notturne sono una causa poco frequente di respiro sibilante nei soggetti asmatici ⁶³.

Nei pazienti con asma notturno è comunque importante valutare la eventuale presenza dei sintomi dell'OSA perché il trattamento ventilatorio non invasivo con pressione positiva è in grado di migliorare in modo significativo sia le apnee che l'asma ⁶¹.

PUNTI CHIAVE Patogenesi dell'asma notturno

A determinare l'asma notturno concorrono soprattutto:

- iperreattività bronchiale;
- infiammazione delle vie aeree;
- ritmi circadiani;
- fattori che inducono broncocostrizione notturna.

Uno studio recente ha dimostrato che il russamento e le apnee hanno una maggiore prevalenza nei soggetti con sintomi asma-correlati rispetto ai soggetti senza sintomi asma-correlati, tanto da suggerire una relazione causale tra sintomi asma-correlati e russamento e apnee⁶⁴. Il legame tra asma e disturbi sonno-relati potrebbe essere spiegato con vari meccanismi: un aumentato drive respiratorio nel sonno durante una crisi d'asma può portare ad una aumentata pressione di aspirazione delle vie aeree superiori e quindi al russamento. Oppure il peggioramento del reflusso gastroesofageo indotto dal russamento potrebbe scatenare l'asma.

Recentemente alcuni Autori hanno suggerito un legame tra asma e OSA, malattie che sotto il profilo fisiopatologico hanno significative sovrapposizioni, come ad esempio l'ostruzione delle vie aeree, l'infiammazione e l'obesità⁶⁵. A queste vanno aggiunte alcune complicazioni presenti in entrambe le malattie, come il reflusso gastroesofageo e le malattie cardiovascolari (soprattutto disfunzione ventricolare). Per descrivere questa associazione è stato proposto l'acronimo "CORE" syndrome (*Cough, Obstructive sleep apnea/Obesità, Rhinosinusitis and Esophageal reflux*)⁶⁶.

Viene ipotizzata una via attraverso la quale le apnee notturne porterebbero all'asma, o quanto meno all'iperreattività delle vie aeree⁶⁵. L'infiammazione potrebbe essere scatenata sia dall'ipossia, che può anche indurre

un riflesso di broncocostrizione tramite stimolazione dei corpi carotidei, sia attraverso altri meccanismi. I meccanismi proposti, che comprendono un disturbo cronico dell'architettura del sonno ed anomalie anatomiche che tendono a ridurre l'area della sezione faringea, come ad esempio l'infiammazione cronica e la deposizione di grasso lungo le strutture faringee, potrebbero aumentare la collassabilità delle vie aeree superiori, fattore che contribuisce allo sviluppo dell'OSA. D'altra parte, in un paziente con OSA vari fattori possono condurre all'asma, ad es. l'obesità, l'attivazione di vie infiammatorie, il reflusso esofageo e le malattie cardiache. L'ipotesi suggerita è sicuramente affascinante, ma chiede di essere convalidata da studi futuri.

Bibliografia

- 1 Trask CH, Cree EM. *Oximeter studies on patients with chronic obstructive emphysema, awake and during sleep*. N Engl J Med 1962;266:639-42.
- 2 Flick MR, Block AJ. *Continuous in vivo monitoring of arterial oxygenation in chronic obstructive lung disease*. Ann Intern Med 1977;86:725-30.
- 3 Fletcher EC, Miller J, Divine GW, et al. *Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tension above 60 torr*. Chest 1987;92:604-8.
- 4 Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, et al. *Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients*. Eur Respir J 1992;5:301-7.
- 5 Calverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ, et al. *The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema*. Am Rev Respir Dis 1982;126:206-10.
- 6 Catterall JR, Calverley PMA, Shapiro CM, et al. *Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome*. Am Rev Respir Dis 1983;128:24-9.
- 7 Arand DL, McGinty DJ, Littner MR. *Respiratory patterns associated with haemoglobin desaturation during sleep in chronic obstructive pulmonary disease*. Chest 1981;80:183-90.

PUNTI CHIAVE Fattori inducenti la broncocostrizione notturna

- Aumento resistenze basse vie aeree.
- Riduzione clearance muco-ciliare.
- Aumento tono parasimpatico broncomotore.
- Diminuzione attività sistema NANC.
- Possibile coesistenza di disturbi del respiro nel sonno.

- 8 Folgering H, Vos P. *European Respiratory Monograph*. 2002;6:261-78.
- 9 McNicholas WT. *Sleep in chronic obstructive pulmonary disease*. In: McNicholas WT, Philipson E, eds. *Breathing disorders in sleep*. Orlando, US: Saunders 2002, pp. 299-309.
- 10 Douglas NJ. *Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Clin Chest Med* 1998;19:115-25.
- 11 Douglas NJ, White DP, Pickett CK, et al. *Respiration during sleep in normal man*. *Thorax* 1982;37:840-4.
- 12 Meurice JC, Marc I, Series F. *Influence of sleep on ventilatory and upper airway response to CO₂ in normal subjects and patients with COPD*. *Am Rev Respir Dis* 1995;152:1620-6.
- 13 Heijdra YF, Dekhuijzen PNR, van Herwaarden CLA, et al. *Effects of body position, hyperinflation, and blood gas tension on maximal respiratory pressures in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax* 1994;49:453-8.
- 14 Flenley DC. *Sleep in chronic obstructive pulmonary disease*. *Clin Chest Med* 1985;6:651-61.
- 15 Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. *Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:82-6.
- 16 Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE, et al. *Transient hypoxemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema*. *Lancet* 1979;1:1-4.
- 17 Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, et al. *Hypoxémie au cours du sommeil dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives*. EMC 2000; 6-040-K-15.
- 18 Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. *Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia*. *Eur Respir J* 1997;10:1730-5.
- 19 Vos PJ, Folgering TH, van Herwaarden CLA. *Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂ < 90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD*. *Eur Respir J* 1995;8:74-7.
- 20 De Marco FJJR, Wynne JW, Block AJ, et al. *Oxygen desaturation during sleep as a determinant of the "Blue and Bloated" syndrome*. *Chest* 1981;79:621-5.
- 21 Weitzenblum E, Chaouat A. *Sleep and chronic obstructive pulmonary disease*. *Sleep Med Rev* 2004;8:281-94.
- 22 Midgren B, Alrikkala P, Ryding E, et al. *Transcutaneous CO₂ monitoring and disordered breathing during sleep*. *Eur J Respir Dis* 1984;65:621-8.
- 23 Weitzenblum E, Muzet A, Ehrhart M, et al. *Variations nocturnes des gaz du sang et de la pression artérielle pulmonaire chez les bronchitiques insuffisants respiratoires*. *Nouv Presse Med* 1982;11:1119-22.
- 24 Catterall JR, Calverley PMA, McNea W, et al. *Mechanism of transient nocturnal hypoxaemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema*. *J Appl Physiol* 1985;59:1698-703.
- 25 George CF, West P, Kryger MH. *Oxygenation and breathing pattern during phasic and tonic REM in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Sleep* 1987;10:234-43.
- 26 Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al. *Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14.
- 27 Fleetham J, West P, Mezon B, et al. *Sleep, arousal and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy*. *Am Rev Dis* 1982;126:429-33.
- 28 Tirlapur VG, Mir MA. *Nocturnal hypoxaemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease*. *N Engl J Med* 1982;306:125-30.
- 29 Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. *Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure*. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:43-7.
- 30 Coccagna G, Lugaresi E. *Arterial blood gases and pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in chronic obstructive pulmonary disease*. *Sleep* 1978;1:117-24.
- 31 Boysen PG, Block AJ, Wynne JW, et al. *Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Chest* 1979;76:536-42.
- 32 Fletcher EC, Levin DC. *Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease; the effect of short and long-term O₂*. *Chest* 1984;85:6-14.
- 33 Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, et al. *Hypoxémie nocturne isolée et hypertension*

- artérielle pulmonaire permanente*. Rev Mal Respir 1998;15:743-51.
- 34 Fitzpatrick MF, Mackay T, Whyte KF, et al. *Nocturnal desaturation and serum erythropoietin ;a study in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in normal subjects*. Cli Sci 1993;84:319-24.
- 35 Connaughton JJ, Catterall JR, Elton RA, et al. *Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1988;138:341-4.
- 36 Fletcher CE, Donner CF, Midgren B, et al. *Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ > 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation*. Chest 1992;101:649-55.
- 37 Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. *A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients*. Eur Respir J 1999;14:1002-8 .
- 38 Montplaisir J, Walsh J, Malo JL. *Nocturnal asthma features of attacks, sleep and breathing patterns*. Am Rev Respir Dis 1982;125:18-22.
- 39 Fitzpatrick MF, Engleman H, Whyte KF, et al. *Morbidity in nocturnal asthma;sleep quality and daytime cognitive performance*. Thorax 1991;46:569-73.
- 40 Bohadana AB, Hannahart B, Teculescu DB. *Nocturnal. worsening of asthma and sleep-disordered breathing*. J Asthma 2002;39:85-100.
- 41 Janson C, Gislason T, Boman G, Hetta J, et al. *Sleep disturbance in patients with asthma*. Respir Med 1990;84:37-42.
- 42 Fitzpatrick MF, Martin K, Fossey E, et al. *Snoring, asthma and sleep disturbance in Britain;a community-based survey*. Eur Respir J 1993;6:531-5.
- 43 Deegan PC, McNicholas WT. *Continuous non-invasive monitoring of evolving acute severe asthma during sleep*. Thorax 1994;6:613-4 .
- 44 Storms WW, Bodman SF, Nathan RA, Byer P. *Nocturnal asthma symptoms may be more prevalent than we think*. J Asthma 1994;31:313-8.
- 45 Fitzpatrick MF, Jokic R. *European Respiratory Monograph 2002*;6:246-60.
- 46 Hetzel MR, Clark TJK. *Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate*. Thorax 1980;85:732-8.
- 47 Oosterhoff Y, Koeter HG, De Monchy JGR, et al. *Circadian variation in airway responsiveness to methacholine, propranolol and AMP in atopic asthmatic subjects*. Am Rev Respir Dis 1993;147:512-7.
- 48 Wenzel SE, Trudeau JB, Kaminsky DA, et al. *Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:897-905.
- 49 Bellia V, Bonamlo A, Cibella F, et al. *Urinary leukotriene E4 in the assessment of nocturnal asthma*. J Allergy Clin Immunol 1996;97:735-41.
- 50 Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. *Alveolar tissue inflammation in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1505-10.
- 51 Oosterhoff Y, Hoogdsten HC, Rutgers B, et al. *Lymphocyte and macrophage activation in bronchoalveolar lavage fluid in nocturnal asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:75-81.
- 52 Martin RJ, Cicutto LC, Smith HR, et al. *Aie-ways inflammation in nocturnal asthma*. Am Rev Respir Dis 1991;143:351-7.
- 53 Mackay TW, Brown P, Walance W, et al. *Does inflammation play a role in nocturnal asthma?* Am Rev Respir Dis 1992;145:A22.
- 54 Oosterhoff Y, Kauffman HF, Rutgers B, et al. *Inflammatory cell number and mediators in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood in subjects with asthma with increased nocturnal airway narrowing*. J Allergy Clin Immunol 1995;96:219-29.
- 55 Jariour NN, Busse WW. *Cytokines in bronchoalveolar lavage fluid of patients with nocturnal asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1474-7.
- 56 Mohiuddin AA, Martin RJ. *Circadian basis of the late asthmatic response*. Am Rev Respir Dis 1990;142:1153-7.
- 57 Szeffler SJ, Ando R, Cicutto L, et al. *Plasma histamine, epinephrine, cortisol and leukocyte beta-adrenergic receptors in nocturnal asthma*. Clin Pharmacol Ther 1991;49:59-68.
- 58 Catterall JR, Rhind GB, Stewart IC et al. *Effect of sleep deprivation on overnight bronchoconstriction in nocturnal asthma*. Thorax 1986;41:676-80.
- 59 Javaid A, Sykes AP, Ayres JG. *Does aspiration of saliva trigger nocturnal asthma?*. J Pak Med Assoc 1994;44:60-1.

- ⁶⁰ Mackay TW, Fitzpatrick MF, Douglas NJ. *Non-adrenergic, non-cholinergic nervous system and overnight airway calibre in asthmatic and normal subjects*. Lancet 1991;338:1289-92.
- ⁶¹ Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powell N. et al. *Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP*. Eur Respir J 1988;1:902-7.
- ⁶² Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. *Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea*. Am Rev Respir Dis 1988;137:1502-4.
- ⁶³ Douglas NJ *Nocturnal asthma*. In: McNicholas WT, Phillipson E, eds. *Breathing disorders in sleep*. Orlando, US: Saunders 2002, pp. 299-309.
- ⁶⁴ Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Keles H, Kara T, Tunckol M, Kocyigit P. *Association of asthma-related symptoms with snoring and apnea and effect on Health-Related Quality of Life*. Chest 2005;128:3358-63.
- ⁶⁵ Kasasbeh A, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. *Potential mechanism connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex – A hypothetical review*. Sleep Med Rev 2007;11:47-58.
- ⁶⁶ Arter JL, Chi DS, Girish M, et al. *Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease*. Front Biosci 2004;9:2892-900.

DISTURBI RESPIRATORI SONNO CORRELATI: MALATTIE GENETICHE E DELLA GABBIA TORACICA

Mario Schisano, Marco Pagni*

U.O. Malattie Apparato Respiratorio II, A.O. Umberto I, Siracusa;

**U.O. di Pneumologia, Ospedale San Miniato (PI) AUSL 11, Toscana*

Le patologie neuromuscolari e della gabbia toracica raggruppano un insieme di differenti quadri clinici di varia eziologia in grado di determinare delle importanti anomalie della respirazione. La non corretta funzione della pompa ventilatoria, che si determina, porta al quadro clinico della insufficienza respiratoria.

Il controllo nervoso della muscolatura respiratoria durante il sonno è diverso rispetto allo stato di veglia, determinando una riduzione della ventilazione alveolare. Nei pazienti con malattie neuromuscolari (MND), per il deterioramento della funzione muscolare, si può manifestare spesso nella loro storia naturale un deficit della pompa ventilatoria che conduce all'insufficienza respiratoria (IR) dapprima esclusivamente notturna, che evolve verso insufficienza respiratoria cronica (IRC).

Il principale fattore patogenetico dell'IRC nelle MND è rappresentato dalla debolezza dei muscoli inspiratori^{1,2}, dalla rigidità della struttura scheletrica e nelle malattie della gabbia toracica dal disallineamento dei muscoli respiratori^{3,4} che comportano un deficit ventilatorio di tipo restrittivo che conduce ad una precoce fatica muscolare responsabile di un pattern respiratorio rapido e superficiale, con incremento della frequenza respiratoria (FR) e diminuzione del volume corrente (Vt), a cui fa seguito un aumento della

ventilazione dello spazio morto (VD) con aumento del rapporto VD/Vt e conseguente riduzione della ventilazione alveolare e ritenzione di CO₂ fino all'instaurarsi dell'IR ipercapnica conclamata⁵. Altri fattori patogenetici dell'IRC sono rappresentati da riduzione della compliance polmonare dovuta a microatelectasie da ingombro di secrezioni bronchiali e da una alterata sensibilità dei centri respiratori⁶.

I disturbi respiratori durante il sonno li ritroviamo più frequentemente nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA), distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e nella distrofia miotonica di Steinert e sono rappresentati da ipoventilazione notturna e da ipopnee e/o apnee ostruttive^{7,8}.

Sonno e respirazione

Il controllo del respiro è determinato dall'azione sinergica di centri di controllo situati a livello del sistema nervoso e stimoli chimici e meccanici provenienti dalla periferia. Nel sistema nervoso oltre a stimoli dai centri del respiro situati nel midollo, sono presenti anche stimoli provenienti dalla corteccia cerebrale responsabili delle modificazioni del respiro di tipo comportamentale.

I recettori chimici localizzati nel midollo e nei corpi carotidei, sono sensibili prevalentemente alle variazioni ematiche della pressio-

ne parziale arteriosa sia dell'anidride carbonica (PaCO_2) che dell'ossigeno (PaO_2) e in misura minore anche alle variazioni del pH. Gli stimoli meccanici sono invece a partenza dai meccanocettori situati nelle vie aeree superiori ed inferiori, nel parenchima polmonare, nei muscoli, nelle articolazioni e nei tendini della parete toracica. La risposta agli stimoli provenienti dai suddetti sistemi di controllo determina le modalità della respirazione durante il sonno, con modificazioni dello stato di coscienza. Così nel caso di apnee di tipo ostruttivo si ha l'attivazione sia dei meccanocettori che dei chemiocettori. Nelle apnee di tipo centrale a causa dell'assenza di movimenti toraco addominali intervengono prevalentemente i chemiocettori modificando anomalie dovute ad alterazione degli scambi dei gas⁹.

Durante la fase di veglia le strutture respiratorie nervose ricevono uno stimolo tonico continuo, ma irregolare dalla sostanza reticolare ascendente. Possono inoltre rispondere a stimolazioni volontarie del respiro e a stimolazioni meccaniche di pressione provenienti dalla gabbia toracica e dagli alveoli polmonari, oltre che agli stimoli di natura chimica provenienti dal globo carotideo. Durante le fasi del sonno, già nei soggetti normali, i meccanismi centrali di controllo della respirazione perdono parte della loro efficacia, prendendo il sopravvento strutture anatomiche il cui controllo è principalmente di natura metabolica.

Se si considerano le sequenze elettrofisiologiche durante il sonno distingueremo prevalentemente due fasi: una di maggior durata caratterizzata dalla presenza di onde elettroencefalografiche lente e con movimenti oculari non rapidi o del sonno NREM, e una seconda fase detta del sonno paradossale o REM. La prima costituisce la maggior parte del sonno durante la notte, e in questa fase si determina una riduzione del volume corrente con frequenza respiratoria che rimane costante mentre le resistenze delle vie aeree superiori

aumentano notevolmente^{13 14 15}, si ha inoltre una riduzione della capacità funzionale residua^{15 16} che è in parte dovuta alla perdita del ritorno elastico della parete toracica. Nella fase REM il respiro diventa superficiale ed irregolare inoltre, dato più importante, si ha una riduzione dell'attività delle fibre muscolari fusiformi. Avremo quindi una atonia della muscolatura volontaria con riduzione del tono dei muscoli posturali compresi i muscoli respiratori della gabbia toracica. Però anche se l'attività elettrica del diaframma sembra aumentare, la pressione transdiaframmatica si riduce facendo presupporre una ridotta efficienza muscolare¹³.

L'induzione del sonno inoltre comporta una riduzione fisiologica del controllo della respirazione dovuta a riduzione di attività dei neuroni corticali e ipotalamici con interessamento del sistema reticolare di attivazione¹⁷.

Malattie neuromuscolari

Per MND si intendono un gruppo di patologie ad eziologia varia, e prevalentemente a carattere ereditario con evoluzione spesso progressiva, che danno un interessamento della componente nervosa e conseguentemente del muscolo.

Per avere una buona ventilazione polmonare è necessario che i muscoli respiratori debbono essere in grado di generare una forza tale da permettere una adeguata ventilazione alveolare, così come a livello centrale deve esistere una capacità tale da sostenere la richiesta ventilatoria (Tab. I).

Dalla sinergia e dalla ottimale collaborazione di questi due sistemi dipende una adeguata ventilazione. Se infatti ad un aumento del carico meccanico respiratorio non corrisponde una adeguata funzione dei muscoli respiratori o del "drive" centrale, si determina una diminuzione della ventilazione con conseguente riduzione della superficie ventilante e comparsa dell'ipercapnia. Questo

Tabella I. I muscoli respiratori.

Muscoli respiratori principali:	Muscoli accessori:
Diaframma Parasternali Scaleni	Inspiratori - Sternocleidomastoideo Intercostali esterni Espiratori - Addominali Intercostali esterni

meccanismo clinicamente si manifesta con un respiro rapido e superficiale tendente a ridurre la fatica muscolare.

L'interessamento delle varie componenti dell'unità motoria porta a diversi quadri clinici (Tab. II)¹⁰.

Tabella II. Patologie neuromuscolari.

Midollo spinale. Lesione midollo-cervicale post traumatica; siringomielia; mielite trasversa.
Moto-neurone. Atrofie muscolo spinali (SMA I, II, III); sclerosi laterale amiotrofica (SLA); polio-mielite.
Neuromiopatie periferiche. Lesione nervo frenico; sindrome Charcot Marie Tooth; sindrome Guillain Barrè.
Giunzione neuro-muscolare. Miastenia; botulismo.
Muscolo: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Distrofie muscolari.</i> Duchenne (DMD); - Beker; dei cingoli; fascio-scapolo-omeroale; - Emery-Dreyfuss; distrofie muscolari congenite; miotonia congenita. - <i>Miopatie congenite</i> - <i>Miopatie metaboliche</i> - <i>Dermatomiosite giovanile.</i>

Distinguiamo alterazioni che interessano il corno anteriore del midollo spinale come la *sclerosi laterale amiotrofica (SLA)* e le *amiotrofie spinali (SMA)*; alterazioni che colpiscono la placca di trasmissione neuromuscolare come ad esempio la *miastenia* e il *botulismo*; e le alterazioni del muscolo come ad esempio

la *distrofia muscolare progressiva di Duchenne (DMD)* e la *distrofia muscolare di Becker*; o patologie che colpiscono i nervi periferici come la *sindrome di Guillain Barrè*.

Nella SLA i motoneuroni colpiti sono esclusivamente deputati alle funzioni motorie volontarie (parlare, masticare, modificare il respiro, etc.) mentre la malattia non interessa apparati non regolati nella loro innervazione in maniera volontaria (cuore, stomaco, etc.). Le SMA sono un gruppo di patologie dovute alla degenerazione delle cellule delle corna anteriori del midollo spinale, cellule che sono deputate all'innervazione della muscolatura scheletrica.

Ne esistono diverse forme e sono costituite da un gruppo di malattie ereditarie, piuttosto frequenti nell'età evolutiva, caratterizzate da ipotonia muscolare e da difetto di forza a carico della muscolatura prossimale degli arti (quella più vicina al tronco).

La miastenia grave è una patologia motoria che interessa la placca neuromuscolare (la regione di contatto tra nervo e muscolo), con alterazione della trasmissione dell'impulso nervoso. Causa una difficile contrazione muscolare, in misura maggiore quanto più essa viene ripetuta (fenomeno dell'esauribilità) e che migliora con il riposo. Il botulismo è causato da una tossina prodotta dal *Clostridium botulinum* che determina paralisi simmetrica dei muscoli attraverso un danno a carico dei nervi motori. La paralisi dei muscoli ha un andamento discendente.

Può esordire in qualunque età, negli anziani è associata a timoma. Può interessare qualsiasi distretto muscolare: dai muscoli della motilità

oculare a quelli del collo, del volto, del tronco e degli arti, compresi i muscoli della deglutizione e della respirazione. Non sono invece coinvolti né il muscolo cardiaco né la muscolatura liscia. Con il termine di distrofie muscolari congenite (DMC) viene indicato un gruppo di malattie clinicamente eterogenee, geneticamente determinate con carattere autosomico recessivo con esordio entro il primo anno di vita. Tra queste forme la DMD è la più frequente e grave delle distrofie muscolari ad eredità diagenica (legata al cromosoma X) viene trasmessa con carattere recessivo legato al sesso colpendo prevalentemente i maschi. È dovuta a un difetto di distrofina, che è una proteina contenuta nella membrana della fibra muscolare. La sua assenza completa determina la distrofia muscolare tipo Duchenne; una sua alterazione qualitativa o quantitativa determina varianti a minore impatto. La distrofia muscolare di Becker è una variante meno severa della DMD caratterizzata da una debolezza progressiva dei muscoli prossimali. La distrofina, assente nelle biopsie muscolari dei DMD, è presente nella variante di Becker anche se in quantità ridotta.

La sindrome di Guillain Barré è la più frequente forma di neuropatia acquisita da demielinizzazione con inizio dai segmenti più distali e ad andamento ascendente. Spesso preceduta da infezioni virali, sembra avere una base autoimmune. È interessata la guaina mielinica dei nervi periferici. Sono risparmiati i muscoli degli sfinteri, ma non i muscoli respiratori, la cui compromissione mette a rischio la sopravvivenza del paziente.

Disturbi del sonno nelle malattie neuromuscolari

La Tabella III riporta i più comuni sintomi e segni di insufficienza ventilatoria nelle malattie neuromuscolari.

Il ruolo della funzionalità respiratoria e della sua compromissione nella naturale evoluzione delle patologie neuromuscolari e della gabbia toracica è un dato oramai a tutti noto. Il peso sociale delle suddette patologie e la crescita delle conoscenze scientifiche in ambito pneumologico ha certamente determinato, oltre ad una maggiore attenzione per tali forme, anche un maggiore approfondimento clinico dei vari aspetti. Tra questi lo studio delle variazioni respiratorie che intervengono durante il sonno hanno certamente riscontrato negli ultimi anni notevole impulso ed importanza^{17 18}. Infatti la perdita di forza della muscolatura respiratoria, a cui è legata la capacità della risposta allo stimolo ventilatorio, determina gravi alterazioni delle caratteristiche meccaniche e quindi funzionali del sistema respiratorio. La ridotta capacità di risposta della gabbia toracica instaura un quadro di insufficienza ventilatoria per la riduzione della ventilazione alveolare.

L'insufficienza respiratoria che si viene ad instaurare non è legata ad alterazioni degli scambi gassosi ematici ma è causata dal difetto di pompa che determina una ventilazione non adeguata a mantenere i valori della pO_2 e della pCO_2 nei limiti della norma.

Le modificazioni fisiologiche della respirazione durante il sonno, specie relativamente alla componente muscolare, sono più accentuate in soggetti con patologie neuromuscolari anche se l'insorgenza dell'insufficienza respiratoria può manifestarsi in maniera diversa in base alle varie patologie. Così essa sarà improvvisa nella poliomielite, nella sindrome di Guillain-Barré o la miastenia grave; può invece manifestarsi più lentamente sottoforma di insufficienza respiratoria cronica in altre patologie quali le distrofie muscolari, la sclerosi laterale amiotrofica e le lesioni del midollo spinale.

Tabella III. Sintomi e segni di insufficienza ventilatoria nei disordini neuromuscolari.

Sintomi
<i>Sistemici</i>
- Fatica generalizzata
- Debolezza muscolare
<i>Cardiopulmonari</i>
- Dispnea
- Ortopnea
- Ingombro secretivo tracheobronchiale
<i>A carico del sistema nervoso centrale</i>
- Cefalea mattutina
- Ipersonnolenza diurna
- Disturbi dell'umore
- Psicosi
<i>Durante il sonno</i>
- Russamento
- Sonno poco riposante
- Incubi
- Risvegli frequenti
- Enuresi
- Sensazione di "fame d'aria"
Segni
<i>Respiratori</i>
- Tachipnea
- Uso dei muscoli respiratori accessori toracici e/o addominali
- Respiro paradossoso toracico e/o addominale
- Ridotta escursione toracica
<i>Cardiaci</i>
- Turgore giugulare
- Edemi declivi
- Cianosi

Distrofia muscolare di Duchenne

La DMD è tra le malattie neuromuscolari quella cui rivolgere maggiormente l'attenzione per l'insorgenza insidiosa dell'insufficienza respiratoria. Infatti nella storia naturale della malattia, in una fase precoce a causa del progressivo deterioramento muscolare si può determinare la comparsa di insufficien-

za respiratoria esclusivamente notturna pur mantenendo durante il giorno i parametri emogasanalitici nella norma.

La forma tipo Duchenne esordisce abitualmente tra i 2 e i 4 anni di età, con difficoltà motorie legate all'interessamento dei muscoli del cingolo pelvico e scapolare che si manifestano con difficoltà nel salire le scale, rialzarsi da terra, correre, saltare, etc. Malattia di tipo progressivo, determina con gli anni la perdita della capacità di deambulare, per cui la posizione seduta e l'ipotonia muscolare causano la comparsa di cifoscoliosi del rachide di grado severo. La deformazione della gabbia toracica non solo altera la postura, ma anche la meccanica del sistema respiratorio riducendo la compliance toracica ed aumentando il lavoro respiratorio. La perdita della forza muscolare coinvolge nel tempo anche la muscolatura cardiaca con conseguente insufficienza, che può precedere quella respiratoria. Il primo segno di interessamento cardiaco è la tachicardia che persiste durante il sonno, probabilmente dovuta ad un'iperattività simpatica¹¹, alto anche il rischio di aritmie ventricolari¹².

Durante la notte questi pazienti hanno una riduzione della ventilazione alveolare con comparsa di desaturazioni ossiemoglobiniche e di eventi respiratori. Le suddette variazioni comportano anche un interessamento delle funzioni correlate alla respirazione quali la frequenza cardiaca e della pressione arteriosa^{19 20} peggiorando quindi la funzione del muscolo cardiaco che è già direttamente coinvolto dalla malattia con quadri clinici tipici come le miocardiopatie dilatative o le forme con ipocinesia che sono spesso la causa di morte^{21 22}.

I disturbi del sonno che frequentemente si manifestano nelle distrofie muscolari di Duchenne possono essere inquadrati tra le parasonnie secondo la classificazione proposta dall'*Association of Sleep Disorders Centers*²³. Infatti la caratteristica delle parasonnie è quella di non dipendere direttamente da

una disfunzione dei centri del sonno e della veglia ma dalla attivazione, durante il sonno, di strutture ad esse correlate con coinvolgimento del sistema neuromuscolare e neurovegetativo.

Come è stato precedentemente evidenziato durante le varie fasi del sonno oltre al rallentamento della frequenza respiratoria si ha una perdita di azione da parte dei muscoli della gabbia toracica. Nella DMD i disordini respiratori compaiono inizialmente in fase di sonno REM. La debolezza muscolare oltre ad accentuare l'ostruzione, per l'interessamento dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori, favorisce la minore reattività dei muscoli della parete toracica a rispondere con l'incremento della ventilazione subito dopo un improvviso risveglio. Inoltre la struttura spesso alterata della gabbia toracica incide sulle capacità di recupero della muscolatura stessa allungando i tempi di risposta dopo un'apnea.

È inutile ribadire quindi che la maggiore tendenza all'ipoventilazione è la causa del precoce sviluppo dell'insufficienza respiratoria che si instaura nei soggetti con DMD e che tende a manifestarsi inizialmente durante il sonno. Quindi il sonno in questi pazienti costituisce una fase di notevole rischio respiratorio, e a questa tendenza all'insufficienza della pompa respiratoria cerca di contrapporsi il muscolo diaframma che è costretto ad aumentare il suo lavoro. Ma la sua diminuita capacità di contrazione non gli consente di mantenere una adeguata ventilazione alveolare con conseguente ipercapnia²⁴.

È quindi il diaframma il muscolo che svolge un ruolo fondamentale nella respirazione durante il sonno e tra le cause del suo maggiore impegno vanno ricordate:

- l'aumento del ritorno venoso in clinostatismo e conseguente irrigidimento del sistema polmone-gabbia toracica;
- la maggiore opposizione determinata dai visceri sottostanti alla discesa inspiratoria per mancanza della forza di gravità, in posizione supina;

- assenza completa di tono da parte dei muscoli della gabbia toracica durante la fase REM del sonno, per cui tutto il lavoro respiratorio viene ad essere svolto dal diaframma;
- possibilità di comparsa di apnee ostruttive durante il sonno che stimolano un incremento del lavoro diaframmatico.

Bisogna inoltre ricordare che nei pazienti con DMD in fase avanzata, avere la capacità vitale forzata (FVC) inferiore a 1 litro con comparsa di ipercapnia diurna, è tra i maggiori indici prognostici negativi. È da tenere inoltre presente che nei pazienti neuromuscolari può svilupparsi una disfunzione bulbare, causa di disfagia, con conseguente rischi di polmoniti da inalazione. In questi casi la debolezza dei muscoli inspiratori ma soprattutto degli espiratori, non è in grado di garantire una tosse valida con conseguente possibilità di comparsa di complicanze quali l'insorgenza di atelettasie o polmoniti che determinando una alterazione degli scambi gassosi provocano IRA²⁵. Va ricordato inoltre che la perdita del tono muscolare, che si accentua durante la fase REM, provoca anche una riduzione della capacità funzionale residua con conseguente diminuzione del rapporto ventilazione-perfusione, già alterato dal quadro funzionale di tipo restrittivo, con conseguente maggiore caduta della pressione dell'ossigeno. È da evidenziare la frequente associazione di una scoliosi che tende ad alterare la meccanica respiratoria aumentando il lavoro respiratorio. Infine da non dimenticare che in questi soggetti in cui è spesso presente una miocardiopatia dilatativa, con conseguente allungamento dei tempi della circolazione ematica e ripercussioni sull'ossigenazione.

Sintomi

I soggetti affetti da DMD durante il sonno, presentano alterazioni della struttura ipnica che è caratterizzata da continue frammentazioni del sonno. La tipica sintomatologia dovuta alla cattiva qualità del sonno associa-

ta all'insufficienza respiratoria, si manifesta al mattino con la comparsa del classico corredo di sintomi caratterizzato da: cefalea, difficoltà al risveglio, sonnolenza diurna e scarsa capacità di concentrazione con variazioni del tono dell'umore. Mentre durante la notte saranno frequenti oltre alla incoordinazione toraco-addominale, tachipnea e aumento della pressione arteriosa, anche risvegli improvvisi associati alla sensazione di cardiopalmo, nicturia ed enuresi⁹. Il sonno è usualmente frammentato anche per la dipendenza dai familiari nei cambiamenti della postura. Diventa quindi di fondamentale importanza in tali patologie l'esecuzione della spirometria che evidenzierà una forma disventilatoria di tipo restrittivo, così come, nelle fasi iniziali della malattia, si può procedere alla misurazione della pressione massima inspiratoria (MIP), di quella espiratoria (MEP), mentre l'emogasanalisi ha il limite che nelle fasi iniziali della malattia può evidenziare valori nei limiti della norma. Più di elezione invece l'esecuzione in questa fase della malattia della saturimetria notturna che permette di: seguire nel tempo i pazienti con una metodica non invasiva, e di evidenziare le prime alterazioni della ventilazione durante il sonno²⁶. Il monitoraggio dei parametri cardiorespiratori nel sonno trova indicazione quando si sospetta la presenza di eventi respiratori sonno correlati.

L'IRC può instaurarsi in modo improvviso nella storia naturale delle malattie neuromuscolari sia nel paziente che fino a quel momento presentavano una funzione respiratoria integra con scambio gassoso nella norma (traumi del midollo cervicale, poliomielite acuta) sia come riacutizzazione di una IRC in patologie che hanno già sviluppato una ipoventilazione alveolare stabile come nella DMD^{27,28}. La malnutrizione conseguente a disfagia può condurre nei casi più gravi allo sviluppo di IRA.

Il fattore più frequentemente causa dell'insorgenza della IRA è rappresentato dalla

perdita dell'integrità del meccanismo della tosse che provoca la formazione di tappi di secreto bronchiale che alterano il rapporto ventilazione-perfusione e determinano una compromissione degli scambi gassosi in pazienti in cui è già presente un deficit di pompa ventilatoria³. "L'ingombro secretivo bronchiale" si presenta soprattutto in occasione di infezioni respiratorie del tratto respiratorio superiore, nelle infezioni broncopneumoniche, dopo anestesia e in tutte quelle situazioni che portano a ipersecrezione bronchiale.

Altri meccanismi patogenetici dell'IRA possono essere rappresentati dalla somministrazione di benzodiazepine che deprimono i centri respiratori durante il sonno ed accentuano la debolezza muscolare determinando un aumento improvviso della PaCO₂ nel sonno; anche una pratica scorretta di utilizzo dell'ossigeno-terapia notturna tende a deprimere il drive respiratorio con accentuazione della ipoventilazione alveolare e un prolungamento delle apnee e ipopnee di tipo ostruttivo con conseguente accentuazione dell'ipercapnia²⁹.

Malattie della gabbia toracica

Al gruppo sopra ascritto di malattie neuromuscolari, che danno un interessamento della pompa muscolare respiratoria, sono poi da aggiungere tutte quelle patologie in grado di determinare una alterazione della componente "esterna" del polmone. Tali patologie agiscono prevalentemente sulla meccanica toracica interessando la colonna (scoliosi, cifosi), le costole (esiti chirurgici, traumi) e meno frequentemente la componente pleurica (toracoplastica, fibrotorace post-tubercolare, etc.).

I quadri fisiopatologici sono variabili in rapporto al diverso grado di deformità e alla durata della malattia compromettendo la meccanica respiratoria. Funzionalmente

avremo un quadro di tipo restrittivo per la ridotta espansibilità del torace e un lavoro ventilatorio aumentato. Nel caso della cifoscoliosi avremo una contrapposizione funzionale a carico dei due emitoraci venendosi a determinare una riduzione di volume polmonare e dei movimenti respiratori da un lato mentre controlateralmente avremo una iperexpansione con sbandamento mediastinico. Come conseguenza avremo alterazioni della ventilazione^{30,31}, dell'emodinamica polmonare e quindi degli scambi gassosi³² che clinicamente si manifestano con una respirazione rapida e superficiale. La spirometria evidenzierà una riduzione della capacità vitale (CV), della capacità funzionale residua (CFR) e della capacità polmonare totale (CPT). Le alterazioni anatomiche che si vengono a determinare causano facilmente la comparsa di fenomeni flogistici bronchiali con difficoltà nella detersione delle vie aeree con conseguente peggioramento disfunzionale causa di alterazione della ventilazione e della perfusione³³. Nei soggetti con cifoscoliosi la funzione dei due emidiaframmi è alterata per cui le fibre muscolari lavoro in condizioni non favorevoli determinando una alterazione della ventilazione con maggiore probabilità di comparsa i apnee specie durante la fase del sonno REM. A tutto questo contribuiscono anche le alterazioni delle costole che riducono le escursioni respiratorie. La minore mobilità del diaframma spiega perché nelle cifoscoliosi è più frequente la comparsa di apnee di tipo centrale^{31,33}.

Terapia

L'insufficienza respiratoria è l'esito dell'alterato funzionamento della pompa muscolare respiratoria, che come abbiamo visto tende a presentarsi in un primo momento durante il sonno. Da qui l'importanza di iniziare un intervento terapeutico che sia in grado di rinforzare o sostenere l'azione dei muscoli respiratori come la ventiloterapia^{26,34}. I be-

nefici del supporto ventilatorio sono dovuti alla capacità di riuscire ad assicurare una adeguata ventilazione al fine di normalizzare sia i valori emogasanalitici che la meccanica cardio-respiratoria. La comparsa di sintomi correlati a squilibri ematochimici dovuti ad alterazioni della respirazione durante il sonno giustificano il ricorso alla ventilazione³⁵. Le desaturazioni notturne non vanno certamente trattate con l'ossigenoterapia durante il sonno, in quanto la somministrazione di O₂ è in grado di peggiorare il quadro di una eventuale ipercapnia notturna.

Ventilazione a lungo termine

La ventilazione meccanica a lungo termine (LTMV) è il trattamento principale per ritardare e controllare l'IRC secondaria a ipoventilazione alveolare progressiva nei pazienti con DNM.

Esistono due modalità di erogazione della ventilazione: ventilazione meccanica non invasiva e ventilazione meccanica invasiva dopo tracheostomia.

All'inizio del trattamento ventilatorio è indicato utilizzare la modalità non invasiva: un ventilatore meccanico assiste la ventilazione del paziente principalmente nelle ore notturne attraverso una maschera nasale o oronasale.

Nel paziente stabile con DNM l'indicazione alla LTMV è indicata dalle seguenti condizioni cliniche³⁶ (Tab. IV).

Il trattamento ventilatorio non invasivo è controindicato nelle seguenti condizioni:

- grave alterazione della deglutizione che determinano inalazione di alimenti e conseguenti polmoniti da aspirazione;
- insufficiente eliminazione delle secrezioni;
- necessità di assistenza ventilatoria superiore alle 20 ore die.

In queste situazioni cliniche si rende necessario ricorrere alla ventilazione invasiva dopo tracheotomia.

Gli effetti della ventilazione meccanica notturna determinano un significativo incremento della ventilazione spontanea diurna con

Tabella IV. *Indicazioni alla LTVM nei paziente con disturbi neuromuscolari.*

Ipercapnia diurna (PaCO ₂ > 50 mmHg)
Ipercapnia notturna (PaCO ₂ > 45 mmHg) associata a sintomi attribuibili a ipoventilazione (astenia, dispnea, cefalea mattutina)
Volume Corrente < 50 % del predetto, nel caso di malattie rapidamente progressive

Tabella V. *Efficacia della ventilazione domiciliare non invasiva a lungo termine nei disordini neuromuscolari.*

Prevenzione dell'ipoventilazione alveolare notturna
Miglioramento della compliance toraco-polmonare
Prevenzione delle microatelettasie
Riduzione della fatica muscolare
Miglioramento del volume corrente e del pattern respiratorio

Tabella VI. *Vantaggi della ventilazione non invasiva nei pazienti con disordini neuromuscolari.*

Miglioramento dei sintomi
Stabilizzazione o miglioramento dei valori emogasanalitici
Prevenzione delle ipoventilazioni notturne
Miglioramento della qualità del sonno
Miglioramento della qualità della vita
Evita la ventilazione invasiva/tracheotomia
Prolungamento della sopravvivenza
Riduzione dei costi di assistenza

un meccanismo non ancora ben conosciuto: a tale riguardo si fanno tre ipotesi:

- effetti della LTMV sulla compliance polmonare e sulla fatica dei muscoli respiratori: la pressione positiva contribuisce a ridurre la rigidità del sistema toraco-polmonare e determina una riduzione del lavoro respiratorio con notevoli benefici sulla fatica muscolare.
- “risettaggio” dei centri respiratori: la riduzione della PaCO₂ durante il sonno ripristina la sensibilità dei centri respiratori bulbari e pontini abbassandone la soglia di risposta alla PaCO₂.

Inoltre la LTMV determina altri effetti favorevoli tipo:

- la Pressione Inspiratoria Massima (MIP) e

la VC tendono a stabilizzarsi o a migliorare per un breve periodo

- si riducono il numero di ospedalizzazioni;
- miglioramento della qualità del sonno con diminuzione della sonnolenza diurna;
- si ritarda il momento della tracheotomia;
- migliora la percezione del proprio stato di salute in relazione alla riduzione dei sintomi legati alla ipercapnia e alla miglioramento della struttura del sonno;
- aumentata aspettativa di vita fino a sopravvivenze oltre 5 anni dall'inizio della LTMV^{37,38} (Tabb. V, VI).

Assistenza alla tosse

Ripetuti episodi bronchitici o broncopolmonitici con sviluppo di atelektasie secondarie

indicano un meccanismo della tosse inefficace che determina ingorgo delle secrezioni bronchiale che loro volta favoriscono i processi infettivi. Tali processi infettivi tendono ad aggravare i DRSR e a determinare episodi gravi di IRA.

Si rende quindi necessario in presenza di tosse inefficace attuare le manovre di assistenza manuale e meccanica alla tosse. Se la VC è < 1,5 l è necessario insufflare il paziente fino al massimo valore di massima capacità insufflatoria (MIC) sia manualmente con il pallone di Ambu sia con un ventilatore a limite di volume, successivamente si applica una compressione toracica e addominale sincrona con l'apertura della glottide fino a raggiungere un flusso espiratorio di picco durante la tosse (PCEF) superiore al valore soglia di 300 l/min³⁹.

Tecniche quali ELTGOL e drenaggio autogeno hanno scarsa evidenza di efficacia.

Nelle forme più gravi e in situazioni di grave ipossiemia è indicata la toilette bronchiale con broncoscopia. Utile la terapia di umidificazione e di idratazione per via aerosolica⁴⁰.

Controindicato l'utilizzo di ossigeno-terapia

per correggere l'ipossiemia da ingorgo delle secrezioni perché predispone a complicanze più severe tipo atelectasia e/o polmoniti.

PUNTI CHIAVE

Le alterazioni della respirazione che si verificano nelle patologie neuromuscolari e della gabbia toracica portano ad una riduzione della ventilazione alveolare e conseguente quadro clinico di insufficienza respiratoria che sono spesso la causa della morte. Il controllo nervoso della muscolatura respiratoria durante il sonno nei pazienti neuromuscolari per il deterioramento della funzione muscolare, può manifestare una forma di insufficienza respiratoria esclusivamente notturna, con scambi gassosi adeguati e valori emogasanalitici nella norma durante il giorno.

È quindi importante in questi pazienti una valutazione dei disturbi respiratori durante il sonno per poter istituire con tempestività un intervento terapeutico che sia in grado di rinforzare o sostenere l'azione dei muscoli respiratori come la ventiloterapia.

Bibliografia

- 1 Smith PE, Calverley PM, Edwards RH, et al. *Practical problems in the respiratory care of patients with muscular dystrophy*. N Engl J Med 1987;316:1197-205.
- 2 Pride NB. *Interactions between chest walls, respiratory muscles and lung function in disease*. Bull Eur Physiopath Respir 1984;20:423-8.
- 3 Benditt JO. *Management of pulmonary complications in neuromuscular disease*. Phys Med Rehab Clin N Am 1998;9:167-85.
- 4 Bergofsky EH. *Respiratory failure in disorders of the thoracic cage*. Am Rev Respir Dis 1979;119:643-69.
- 5 Gibson GJ, Pride NB, Newsom-Davis J, et al. *Pulmonary mechanics in patients with respiratory muscle weakness*. Am Rev Respir Dis 1977;115:389-95.
- 6 Carrol JE, Zwilliche CW, Weil JV. *Ventilatory response in myotonic dystrophy*. Neurology 1977;27:1125-8.
- 7 Bourke SC, Gibson GJ. *Sleep and breathing in neuromuscular disease*. Eur Respir J 2002;19:1194-201.
- 8 Piper AJ, Sullivan CE. *Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders*. Eur Respir J 1996;9:1515-22.
- 9 Angelini C. *Le malattie neuromuscolari*. Padova: Piccin 1994.
- 10 World Federation of Neurology Research Group of Neuromuscular Disease. *Classification of neuromuscular disorders*, J Neurol Sci 1994;124:109-30.
- 11 Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al.

- Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea.* J Clin Invest 1995;96:1897-904.
- ¹² Finder JD, Birnkrant D, Carl J. *Respiratory Care of the patient with Duchenne Muscular Dystrophy. ATS Consensus Statement.* Am J Respir Crit Care Med 2004;1700:456-65.
- ¹³ Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, et al. *Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep.* J Appl Physiol 1983;54:773-7.
- ¹⁴ Weigand DA, Latz B, Zwillich CW, et al. *Upper airway resistance and genioid muscle activity in normal men during wakefulness and sleep.* J Appl Physiol 1990;69:1252-61.
- ¹⁵ Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, et al. *Mechanisms of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans.* J Appl Physiol 1984;56:135-7.
- ¹⁶ Ballard RD, Irvin CG, Martin RJ, et al. *Influence of sleep on lung volumes in asthmatics and normals.* J Appl Physiol 1990;68:2034-41.
- ¹⁷ Smith PEM, Edwards RHT, Calverley PMA. *Mechanisms of sleep-disordered breathing in chronic neuromuscular disease: implications for management.* Q J Med 1991;296:961-73.
- ¹⁸ McNicholas WT. *Impact of sleep in respiratory failure.* Eur Respir J 1997;6:61-7.
- ¹⁹ Salvaggio A, Insalaco G, Marrone O, et al. *Effects of high altitude periodic breathing on sleep and arterial oxyhemoglobin saturation.* Eur Respir J 1998;12:408-13.
- ²⁰ Bonsignore G, Insalaco G, Smirne S, eds. *Il sonno in Italia 1997.* Milano: Paletto Edizioni 1998.
- ²¹ Miyoshi K. *Echocardiographic evaluation of fibrous replacement in the myocardium of patients with Duchenne muscular dystrophy.* Br Heart J 1991;66:452-5.
- ²² Yotsukura M, Fuji K, Katayama A, et al. *Nine-year follow-up study of heart-rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy.* Am Heart J 1998;136:289-96.
- ²³ Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. *Diagnostic classification of sleep and arousal disorders.* Sleep 1979;2:1-154.
- ²⁴ Smith PEM, Edwards RHT, Calverley PMA. *Ventilation and breathing pattern during sleep in Duchenne muscular dystrophy.* Chest 1989;96:1346-51.
- ²⁵ Bach JR, Smith WS, Michaelis J, et al. *Airway secretion clearance by mechanical exsufflation for post poliomyelitis ventilator assisted individuals.* Arch Phys Med Rehabil 1993;74:170-7.
- ²⁶ Mora G, Alimenti D. *L'insufficienza respiratoria all'esordio e nel decorso delle malattie neuromuscolari. Gruppo di studio malattie del Motoneurone.* Neurol Sci 2005;26:S171-S173.
- ²⁷ Bach JR, Alba AS. *Pulmonary dysfunction and sleep disordered breathing as post-polio sequelae: evaluation and management.* Orthopedics 1991;14:1329-37.
- ²⁸ Mansel JK, Norman JR. *Respiratory complications and management of spinal cord injuries.* Chest 1990;97:1446-52.
- ²⁹ Smith PE, Edwards RH, Calverley PM. *Oxygen treatment of sleep hypoxaemia in Duchenne muscular dystrophy.* Thorax 1989;44:997-1001.
- ³⁰ Margolis ML, Howlett P, Goldberg R, et al. *Obstructive sleep apnea syndrome in acid maltase deficiency.* Chest 1994;105:947-49.
- ³¹ Mezon BL, West P, Israels J, et al. *Sleep breathing abnormalities in kyphoscoliosis.* Am Rev Respir Dis 1980;122:617-21.
- ³² Midgren B, Petersson K, Hansson L, et al. *Nocturnal hypoxaemia in severe scoliosis.* Br J Dis Chest 1988;82:226-36.
- ³³ Smith IE, Laroche CM, Jamieson SA, et al. *Kyphosis secondary to tuberculosis osteomyelitis as a cause of ventilatory failure.* Chest 1996;110:1105-10.
- ³⁴ Segall D. *Non-invasive nasal mask-assisted ventilation in respiratory failure of Duchenne muscular dystrophy.* Chest 1988;93:1298-301.
- ³⁵ Lyager S, Steffensen B, Juhl B. *Indicators of need for mechanical ventilation in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy.* Chest 1995;108:779-85.
- ³⁶ American College of Chest Physicians (ACCP). *Mechanical ventilation beyond the intensive care unit.* Chest 1998;113:289-344.
- ³⁷ Simonds AK, Muntoni F, Heather S, et al. *Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy.* Thorax 1998;53:949-52.

- ³⁸ Vianello A, Bevilacqua M, Salvador V, et al. *Long term nasal intermittent positive pressure ventilation in advanced Duchenne Muscular Dystrophy*. Chest 1994;105:445-8.
- ³⁹ Kang SW, Bach JR. *Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease*. Am J Phys Med Rehabil 2000;79:222-7 .
- ⁴⁰ Soudon P. *Ventilation assistee au long cours dans les maladies neuro-musculaire:experience actuelle*. Readaptation Revalidatie 1987;3:45-65.

SINDROME OBESITÀ- IPOVENTILAZIONE

Onofrio Resta

Azienda Consorziale Policlinico, U.O. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Bari

Questa sindrome è stata descritta originariamente nel 1955 in soggetti con obesità, ipercapnia cronica diurna, ipossia, policitemia e insufficienza ventricolare destra¹.

Nel 1956 Burwell et al. introducono il termine di sindrome di Pickwick, per la somiglianza con il fattorino Joe descritto da Charles Dickens nel libro *“Il circolo Pickwick”* (1836). Attualmente è preferibile la definizione di sindrome obesità ipoventilazione (OHS), per sottolinearne sia gli aspetti fisiopatologici legati all'ipoventilazione, che quelli clinici sostenuti dall'obesità.

Inizialmente si pensava che non fosse altro che l'espressione più severa della sindrome delle apnee ostruttive, successivamente si è visto che seppur spesso le due sindromi sono contemporaneamente presenti nello stesso soggetto, sono senza dubbio due entità nosologiche distinte. Recentemente è stato anche dimostrato come questi pazienti presentino, rispetto a quelli affetti da sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) senza ipercapnia, una peggiore qualità di vita² richiedano maggiore assistenza domiciliare e maggior dispendio di risorse economiche³ e soprattutto, rispetto a pazienti con stesso grado di obesità, una più alta mortalità⁴.

I pazienti affetti da OHS presentano un *body index mass* (BMI) > 30 Kg/m²e, all'emogasanalisi, valori di PaCO₂ > 45mmHg oltre che una PaO₂ generalmente inferiore a 70 mmHg. Per poter porre diagnosi di OHS

devono essere escluse tutte le altre cause in grado di provocare ipercapnia e ipossiemia quali malattie polmonari come la BPCO, malattie neuromuscolari o della parete toracica, malattie del metabolismo.

Epidemiologia

I dati epidemiologici presenti in letteratura mostrano una percentuale variabile tra il 10 ed il 38% di OHS tra i pazienti affetti da OSAS. Questa variabilità è dovuta essenzialmente al BMI preso in considerazione, infatti mentre per valori di BMI compresi tra 30 e 34 la percentuale di OHS si attesta intorno al 10%, per valori superiori a 40 tale percentuale cresce fino al 20-25%⁵⁻⁷. Inoltre, rispetto alle altre popolazioni gli studi effettuati negli USA mostrano una maggiore prevalenza di OHS tra gli OSAS⁸, e questo in conseguenza al maggior grado di obesità dalla popolazione statunitense.

Fisiopatologia

L'ipoventilazione e il conseguente innalzamento della PaCO₂, rappresenta, senza dubbio, l'evento fisiopatologico principale nello sviluppo dell'OHS.

I primi studi individuarono nella sola obesità la principale causa dell'ipoventilazione. In realtà diversi altri fattori contribuiscono a

tale condizione, dato che solo una minoranza di pazienti obesi ha una severa ipoventilazione e non c'è una correlazione diretta tra peso corporeo e pressioni parziali di CO_2 .

Attualmente l'ipotesi più accreditata è che l'ipoventilazione sia frutto della concomitanza di alterazioni meccaniche, neuro-ormonali, del drive respiratorio e alla presenza di OSAS.

Alterazioni della meccanica respiratoria

Di per sé l'obesità rappresenta una condizione in grado di alterare la normale funzionalità polmonare. Alcuni studi, però, hanno messo in evidenza come i pazienti affetti da OHS rispetto agli obesi senza OHS presentino diverse alterazioni della meccanica respiratoria. In particolare a parità di grado di obesità i pazienti con OHS mostrano una riduzione della Capacità polmonare totale (TLS), della capacità vitale (CV), della capacità funzionale residua (FRC) ed un aumento del volume residuo (RV)⁸. Inoltre, anche i dati relativi alla compliance e alle resistenze risultano alterati, poiché la prima è ridotta mentre le resistenze sono aumentate⁹. Nel complesso quindi si ha un aumento del lavoro respiratorio, che a lungo andare può condurre alla fatica prima ed all'insufficienza muscolare poi.

Tuttavia, se si invitano questi pazienti ad iperventilare volontariamente, i valori emogasanalitici del sangue arterioso ritornano di solito nella norma, e ciò a dimostrazione che i fattori meccanici non possono essere la sola causa limitante la normale ventilazione polmonare¹⁰.

Drive respiratorio

Nei soggetti normali aumenti della PaCO_2 sono strettamente correlati con un incremento della risposta ventilatoria. Lo stesso fenomeno risulta ridotto nei pazienti affetti da OHS, ed anche in questo caso i soggetti con uguale BMI ma non affetti da OHS non presentano questo deficit nella risposta

all'incremento della PaCO_2 ¹¹. Per di più, i pazienti non obesi ma ipoventilanti mostrano lo stesso tipo di risposta alla CO_2 che si verifica negli OHS¹². In questi pazienti la perdita di peso normalmente migliora la risposta ventilatoria all'ipercapnia suggerendo che la riduzione della risposta potrebbe essere il risultato di conseguenze meccaniche dell'obesità e non la prima causa dell'ipoventilazione.

Similarmente, una ridotta risposta ventilatoria ipossica è comune in questi pazienti ed è ridotta approssimativamente del 20% dei normali valori. Normalmente la ventilazione minuto cresce esponenzialmente quando la PaO_2 scende al di sotto di 50 mmHg. Per azione sul corpo carotideo, che è il più importante rivelatore dei bassi livelli della tensione di ossigeno arterioso. Nei soggetti con OHS, l'ipossiemia cronica può ridurre la risposta ventilatoria ipossica come si osserva nei residenti di alta quota e in pazienti con malattia cardiaca congenita cianotica.

Leptina e risposta ventilatoria

La leptina è un ormone prodotto dal tessuto adiposo e svolge la sua azione a livello dell'ipotalamo riducendo l'appetito, essa agisce anche a livello centrale stimolando la ventilazione. Normalmente nei pazienti obesi si ha un incremento dei livelli sierici di leptina, e questo potrebbe essere alla base del mantenimento di buoni valori della PaCO_2 , nonostante la riduzione della funzionalità respiratoria. Ovvero i pazienti obesi non sarebbero ipercapnici perché la leptina stimolerebbe il centro respiratorio.¹³ Recentemente, si è supposto che essa sia coinvolta nella patogenesi dell'OHS, poiché in questi pazienti potrebbe verificarsi una condizione di leptino-resistenza che impedirebbe la normale risposta ventilatoria all'incremento della PaCO_2 ¹⁴.

OSAS e riduzione della risposta ventilatoria

Come già detto, l'OHS è frequentemente associata ad OSAS e secondo alcuni auto-

ri quest'ultima, insieme alle altre cause già accennate, contribuirebbe alla patogenesi dell'OHS.

L'evento apnoico durante il sonno è seguito da una riduzione della SaO_2 e da un incremento della PaCO_2 . Per ripristinare i normali valori dei gas arteriosi è spesso necessario una iperventilazione post-apnoica con arousal che comporta la frammentazione del sonno. In alcuni soggetti questo stato di cronica ipossiemia e la frammentazione del sonno potrebbero indurre una riduzione della risposta ventilatoria con ipoventilazione¹⁵. Si innesca così un circolo vizioso in quanto l'ipossiemia e la frammentazione del sonno riducono la risposta ventilatoria, in conseguenza a ciò il paziente non è più in grado di iperventilare ripristinando la normale eucapnia subito dopo l'evento ostruttivo consensualmente con l'ipossiemia che diviene peggiore e riducendo la risposta ventilatoria, il ciclo prende nuovamente inizio¹⁶.

Clinica

I pazienti affetti dalla classica forma di OHS si presentano particolarmente obesi e sonnolenti e pertanto apparentemente non molto differenti dai pazienti con OSAS. Sono comunque necessarie alcune considerazioni. Infatti, spesso queste due sindromi coesistono nello stesso paziente e solo uno studio clinico polisonnografico completo può discriminale.

Molte volte, questi pazienti vengono individuati in maniera casuale, ovvero si ricoverano per altri motivi quali un'insufficienza respiratoria acuta o scompenso cardiaco, e solo in un secondo momento viene posto il sospetto di una OHS.

La sonnolenza, tuttavia, rappresenta senza dubbio, il più importante disturbo riferito da questi pazienti, e spesso giungono all'osservazione del clinico proprio in con-

seguenza ad essa. Di per sé l'obesità rappresenta uno dei principali fattori di rischio di sonnolenza diurna¹⁷, ma, ad oggi, non è ancora ben definita la reale causa della sonnolenza. Certamente un ruolo importante lo giocano i disturbi respiratori che si manifestano durante il sonno. Infatti, sia gli eventi ostruttivi ed i conseguenti arousal, quando vi è associazione con l'OSAS, sia l'ipoventilazione e la conseguente marcata ipossiemia ed ipercapnia notturna possono contribuire ad una cattiva qualità del sonno e quindi alla sonnolenza diurna. In ogni caso non sempre vi è una stretta correlazione tra indice di apnea/iponea e sonnolenza diurna, così come non è infrequente trovare pazienti nei quali l'applicazione della CPAP, pur risolvendo gli eventi ostruttivi, non comporta alcun giovamento circa la sonnolenza diurna.

La stessa ipercapnia, che può provocare disorientamento, letargia e coma, mostra una modesta correlazione con il grado di sonnolenza¹⁸. Recenti studi, però, hanno posto l'attenzione sul ruolo che potrebbero avere di alcune citochine pro-infiammatorie quali l'interleukina-6 ed il $\text{TNF-}\alpha$ (*tumor necrosis factor α*)¹⁹.

Altri sintomi riferiti dai pazienti sono: russamento, risvegli bruschi con sensazione di soffocamento (*choking*), mal di testa mattutino, quest'ultimo legato verosimilmente all'innalzamento della PaCO_2 .

La privazione del sonno può essere impercettibile e spesso si manifesta con disturbi psichiatrici quali: disturbi di personalità, paranoia, depressione, che possono essere aboliti con il trattamento.

Di frequente riscontro è la cianosi e la policitemia, come effetto e conseguenza dell'ipossiemia.

Già nella sua prima descrizione fatta da Burwell nel 1956²⁰, la Sindrome di Pickwick si caratterizzava per la presenza di cuore polmonare. Ad oggi i dati presenti in letteratura mostrano una prevalenza di

ipertensione polmonare in percentuali variabili tra il 20 ed il 60% dei pazienti affetti da OHS. La principale causa di questa variabilità sta nel fatto che il cateterismo cardiaco, che rappresenta il gold standard per la diagnosi di ipertensione polmonare, non è stato eseguito in tutti gli studi e non sempre un'indagine ecografica è in grado di fornire risultati attendibili sul valore della pressione polmonare, se si tiene conto che l'obesità spesso limita notevolmente l'esame stesso. Il dato estremamente interessante è che questi pazienti presentano una più alta prevalenza di ipertensione polmonare sia rispetto ai soggetti con OSAS sia rispetto a quelli con OSAS e BPCO²¹. Normalmente è un'ipertensione polmonare di tipo precapillare visto che i valori della pressione di incuneamento (*wedge pressure*) si sono rivelati quasi sempre nella norma in condizioni di riposo²². Il meccanismo fisiopatologico alla base dello sviluppo dell'ipertensione polmonare sembra essere legato essenzialmente all'ipossiemia cronica, che stimola la vasocostrizione delle piccole arterie polmonare ed il conseguente innalzamento della pressione a livello dell'atrio destro.

Infine, per quanto riguarda l'apparato cardiovascolare, spesso in questi soggetti si riscontra anche un maggior rischio di aritmie cardiache.

Diagnosi

Quando si sospetta un'OHS, è necessario eseguire una serie di indagini atte soprattutto ad escludere altre patologie che potrebbero giustificare il quadro clinico della sindrome. Innanzitutto, è necessario effettuare un'emo-gasanalisi per dimostrare l'ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) e l'ipossiemia ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$), oltre che un aumento dei bicarbonati ($\text{HCO}_3^- > 25 \text{ mEq/L}$) necessari a compensare lo stato di acidosi cronica.

Un recentissimo studio⁸ ha mostrato come, nei pazienti obesi, la presenza di un incremento dei bicarbonati sierici nel sangue venoso oltre i 27 mEq/l, sia di per se un indice predittivo di ipercapnia diurna nel 50% dei soggetti che presentano un AHI maggiore di 5 e la percentuale cresce all'aumentare dell'AHI.

Una volta individuata una condizione di cronica ipoventilazione è necessario escludere tutte le altre cause in grado di sostenerla: cause meccaniche (malattie polmonari, cifoscoliosi, miopatie) cause neurologiche (paralisi del diaframma, malattie neuromuscolari), malattie cerebrovascolari.

Di sicura utilità è lo studio funzionale mediante la spirometria, possibilmente globale, per evidenziare eventuali deficit ostruttivi che orienterebbero più verso una BPCO o una sindrome overlap (BPCO + OSAS), mentre come già detto, in questi casi è più facile riscontrare un deficit di tipo restrittivo.

Ad ulteriore completamento diagnostico vanno ricercati segni oggettivi di ipertensione polmonare e quindi l'esecuzione di un'ecografia cardiaca potrebbe aggiungere importanti dati circa la concomitante presenza di ipertensione polmonare. Tuttavia l'estrema obesità, di frequente riscontro in questi pazienti, limita molto l'utilizzo di questo tipo di esame, che peraltro ci fornisce solo informazioni indirette sul grado di ipertensione polmonare.

Seppure non esistono indagini di laboratorio utili ai fini diagnostici, è sempre opportuno effettuare un esame ematochimico per valutare un eventuale quadro di policitemia, ed escludere un ipotiroidismo misconosciuto.

Per meglio inquadrare il caso, e soprattutto per individuare il trattamento più adeguato, indubbiamente, risulta indispensabile effettuare un esame polisonnografico (Fig. 1) che permetta di mettere in evidenza i concomitanti disturbi del sonno. La diagnosi differenziale con OSAS potrebbe porre dei pro-

blemi, a tal proposito è bene tenere presente alcuni criteri che generalmente possono favorire l'inquadramento diagnostico, come sintetizzato nella Tabella I.

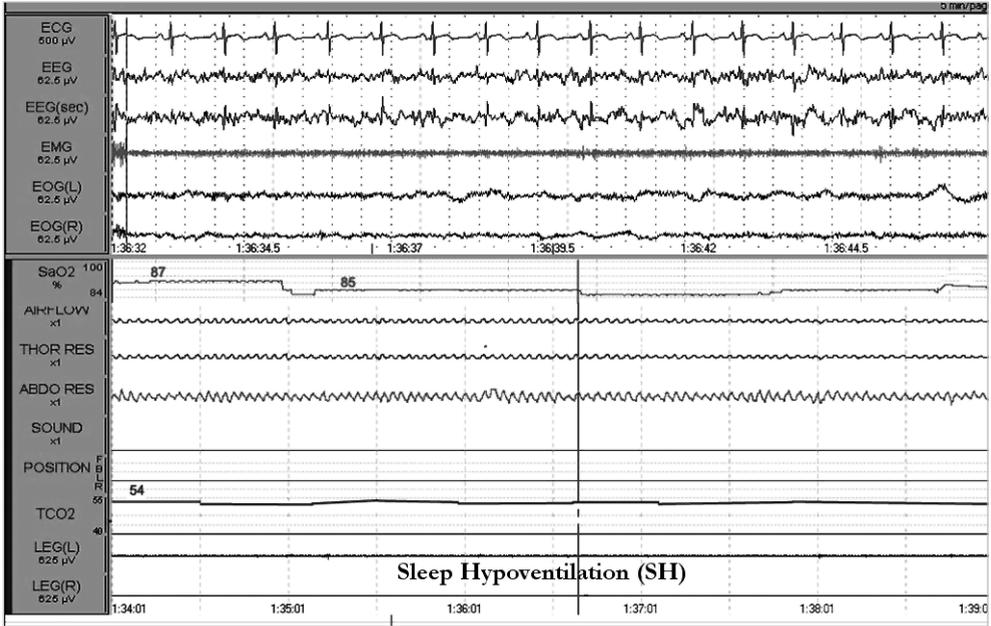


Figura 1. Tracciato polisonnografico di paziente con OHS: si può osservare come pur in assenza di apnee e ipopnee la SaO₂ si mantiene costantemente al di sotto del 90%, mentre la TCO₂ risulta aumentata.

Tabella I. Differenze tra pazienti con OSAS e pazienti con OHS.

	Pazienti OSAS	Pazienti OHS
BMI	Variabile, ma in genere più è alto maggiore è la probabilità di OSAS	Sempre ≥ 30
PaCO ₂ diurna	Normale	> 45 mmHg
Associazione con disturbi del sonno	RDI > 5/h	Uno o entrambi i seguenti disturbi: 1. RDI > 5/h 2. Ipoventilazione notturna, dimostrata da uno o entrambi i seguenti segni: a) incremento della PaCO ₂ di 10 mmHg rispetto alla veglia; b) desaturazione ossiemoglobinica non associata ad apnea o ipopnea

Terapia

I cardini terapeutici dell'OHS sono rappresentati dalla riduzione del peso corporeo e dalla terapia ventilatoria. Molto spesso questi due presidi devono essere messi in atto in contemporanea, sia per facilitare una più rapida risoluzione dei sintomi, ma soprattutto perché la riduzione di peso, quando ottenibile, generalmente avviene molto lentamente e quindi il supporto ventilatorio si mostra un utile sostegno nel periodo del dimagrimento.

Riduzione di peso

Come abbiamo visto, l'obesità è a tutti gli effetti il *primum movens* della OHS, di conseguenza una riduzione del peso corporeo è indubbiamente auspicabile. Basti pensare che una riduzione di 10 Kg comporta già un miglioramento dei valori di PaCO_2 ²³. In ogni caso, sappiamo, come il solo approccio dietetico, risulti spesso insufficiente ad ottenere una riduzione di peso, specie nei pazienti particolarmente obesi o affetti da patologie in grado di sostenere l'obesità quali il diabete o l'ipotiroidismo. In alcuni casi è quindi opportuno suggerire un intervento chirurgico che consenta una maggiore e più duratura riduzione di peso. Si è visto infatti che il bendaggio gastrico, con la conseguente riduzione di peso, è in grado di migliorare notevolmente sia l'eventuale OSAS concomitante, che i valori emogasanalitici di PaO_2 e PaCO_2 , oltre che della sonnolenza²⁴. In ogni caso è bene evidenziare che i pazienti con OHS mostrano un più alto tasso di mortalità intra e peri operatoria rispetto agli obesi senza insufficienza respiratoria²¹.

Ventilazione non invasiva

Così come nell'OSAS, la terapia ventilatoria non invasiva si è rivelata essere il miglior supporto terapeutico per i pazienti affetti da OHS.

Mokhlesi et al.²⁵ hanno riportato che la PaCO_2 si riduce di circa 1,8 mmHg per ogni

ora di aderenza alla terapia ventilatoria, allo stesso modo si ottiene un incremento della PaO_2 di circa 3 mmHg. Sostanzialmente, in maniera indipendente dal tipo di supporto ventilatorio utilizzato (CPAP o BiLevel) un utilizzo continuato per almeno 4-5 ore al giorno comportava un marcato miglioramento dei valori emogasanalitici (ΔPaCO_2 $-7,7\pm 5$; ΔPaO_2 $+9.2\pm 11$) rispetto a coloro i quali utilizzavano poco o nulla la ventilazione. Questo si traduceva anche in una riduzione della necessità di utilizzo di ossigeno nelle ore diurne.

Tuttavia, mentre nella maggior parte dei soggetti con OSAS la principale protesi ventilatoria è rappresentata dalla pressione continua positiva (CPAP), nei pazienti con OHS non sempre la CPAP è in grado di fornire un adeguato supporto terapeutico. Generalmente i pazienti nei quali le due sindromi sono coesistenti, traggono un notevole beneficio dalla terapia con CPAP sia per quello che attiene la risoluzione degli eventi ostruttivi, sia in termini di miglioramento dei valori emogasanalitici, oltre che della sonnolenza diurna²⁶, esiste, però, una quota di soggetti che nonostante il supporto notturno della CPAP non presentano alcun miglioramento né della PaCO_2 né della sonnolenza diurna. In questi pazienti si è visto che l'utilizzo di sistemi per la ventilazione meccanica non invasiva (NIMV) consente di ottenere risultati decisamente migliori²⁷. La NIMV generalmente è effettuata con sistemi BiLevel²⁸, che permettono la regolazione indipendente della pressione inspiratoria e di quella espiratoria, ma in alcuni casi sono stati utilizzati anche ventilatori volumetrici. Così come nell'OSAS non sempre ad un miglioramento oggettivo dei parametri respiratori e dei valori di PaO_2 e PaCO_2 , corrisponde un miglioramento della sintomatologia ed in particolare della sonnolenza. È quindi verosimile che altri fattori siano alla base della patogenesi della sonnolenza in questo sottogruppo di pazienti²⁹. Sconsigliabile è l'utilizzo del

solo ossigeno che, pur consentendo un miglioramento dalla PaO₂, determina il peggioramento della PaCO₂. La supplementazione di O₂ durante NIMV spesso si rende necessaria nelle prime settimane di trattamento, e diviene superflua, in alcuni pazienti, nei mesi successivi, molto probabilmente per un reset dei centri del respiro che recuperano la loro normale funzionalità²⁶.

La terapia ventilatoria, quindi deve essere iniziata il più presto possibile, per prevenire l'aggravarsi della ipercapnia e della ipossiemia. Ovviamente, compito del medico, e di tutti coloro che assistono il paziente è anche quello di incoraggiarne l'utilizzo, quando il paziente si presenta riluttante nei confronti di tale scelta terapeutica.

Progesterone

Si è visto che il medrossiprogesterone incrementa la chemiosensibilità all'ipercapnia migliorando la ventilazione nei pazienti con sindrome ipoventilazione-obesità. Comunque non migliora la frequenza delle apnee o sintomi della sonnolenza e ci sono pochi dati riguardanti gli effetti avversi e risultati dell'uso a lungo termine. Quindi attualmente non è raccomandata la terapia con progesterone³⁰.

Bibliografia

- 1 Auchincloss JH Jr, Cook E, Renzetti AD. *Clinical and physiological aspects of a case of obesity, polycythemia and alveolar hypoventilation*. J Clin Invest. 1955;34:1537-45.
- 2 Hida W. *Quality of life in obesity hypoventilation syndrome*. Sleep Breath 2003;7:1-2
- 3 Berg G, Delaive K, Manfreda J, et al. *The use of health-care resources in obesity-hypoventilation syndrome*. Chest 2001;120:377-83.
- 4 Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. *Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome*. Am J Med 2004;116:1-7.
- 5 Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, et al. *Hypercapnia in obstructive sleep apnoea syndrome*. Neth J Med 2000;56:215-22.
- 6 Akashiba T, Kawahara S, Kosaka N, et al. *Determinants of chronic hypercapnia in Japanese men with obstructive sleep apnea syndrome*. Chest 2002;121:415-21.
- 7 Laaban JP, Chailleux E. *Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy*. Chest 2005;127:710-5.
- 8 Mokhlesi B, Tulaimat A. *Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea*. Sleep Breath 2007;11:203-4.
- 9 Zerah F, Harf A, Perlemuter L, et al. *Effects of obesity on respiratory resistance*. Chest 1993;103:1470-6.
- 10 Leech J, Onal E, Aronson R, et al. *Voluntary hyperventilation in obesity hypoventilation*. Chest 1991;100:1334-8.
- 11 Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, et al. *Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome*. Am J Med 1975;59:343-8.
- 12 Richter T, West JR, Fishman AP. *The syndrome of alveolar hypoventilation and diminished sensitivity of the respiratory center*. N Engl J Med. 1957;256:1165-70.
- 13 O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al. *Leptin prevents respiratory depression in obesity*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1477-84.
- 14 Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. *Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity*. Thorax 2002;57:75-6.
- 15 Cooper KR, Phillips BA. *Effect of short-term sleep loss on breathing*. J Appl Physiol 1982;53:855-8.
- 16 Leech JA, Onal E, Baer P, et al. *Determinants of hypercapnia in occlusive sleep apnea syndrome*. Chest 1987;92:807-13.
- 17 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. *Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes and depression*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4510-5.
- 18 Akashiba T, Akahoshi T, Kawahara S, et al. *Clinical characteristics of obesity-hypoventilation syndrome in Japan: a multi-center study*. Intern Med 2006;45:1121-5.
- 19 Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. *Obesity-related sleepiness and fatigue: the*

- role of the stress system and cytokines.* Ann N Y Acad Sci 2006;1083:329-44.
- ²⁰ Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. *Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome.* Am J Med 1956;21:811-8.
- ²¹ Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. *The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases.* Chest 2001;120:369-76.
- ²² Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. *Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients.* Chest 1996;109:380-6.
- ²³ Rochester DF, Enson Y. *Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome. Mechanical and circulatory factors.* Am J Med 1974;57:402-20.
- ²⁴ Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, et al. *Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity.* Am J Clin Nutr 1992;55(Suppl. 2):597S-601S.
- ²⁵ Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, et al. *Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea.* J Clin Sleep Med 2006;2:57-62.
- ²⁶ Masa JF, Celli BR, Riesco JA, et al. *The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation.* Chest 2001;119:1102-7.
- ²⁷ Perez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, et al. *Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome.* Chest 2005;128:587-94.
- ²⁸ Resta O, Guido P, Picca V, et al. *Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study.* Respir Med 1998;92:820-7.
- ²⁹ Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, et al. *Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation.* Chest 2007;131:148-55.
- ³⁰ Olson AL, Zwillich C. *The obesity hypoventilation syndrome.* Am J Med 2005;118:948-56.

LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO

Fabrizio Dal Farra, Pasquale Capano*

S.C. Pneumologia, Ospedale San Bassiano, Azienda ULSS 3, Bassano del Grappa (VI);

*O.S. di Pneumologia, Ospedale Santa Maria della Speranza, Battipaglia (SA)

Si definisce come sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) una condizione caratterizzata da episodi ripetuti di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, associati alla riduzione della saturazione ossiemoglobinica, disturbi del sonno, russamento intenso e sonnolenza diurna, a cui possono seguire sequele cardiovascolari e neurocomportamentali.

È eccezionale tuttavia che, di una condizione così comune e disabling come l'OSAS, si sia iniziato a parlare in modo diffuso solo negli ultimi 30 anni. Prima del 1960 vi erano segnalazioni occasionali nella letteratura medica di casi che in retrospettiva erano probabilmente OSAS, ma non fu prima del 1966 che le apnee ostruttive nel sonno furono chiaramente documentate¹. L'impiego sempre maggiore delle indagini strumentali durante il sonno ha successivamente chiarito che l'OSAS è una malattia ad elevata prevalenza e che, a differenza dei pazienti con sindrome obesità-ipoventilazione, la maggior parte degli individui con questa sindrome non hanno alterazione dei gas ematici durante il giorno, anche se possono avere sintomi severi e disabling. La stima basata su parecchi studi suggerisce che ne siano affetti il 2-4% degli uomini di mezza età (generalmente ha un picco tra i 40-60 anni) e l'1-2% delle donne con una prevalenza più bassa in quelle in premenopausa^{2,3}. Ciò nonostante,

la prevalenza rimane più bassa nelle donne in post menopausa che negli uomini, anche dopo correzione per età e BMI (*body mass index*)^{4,5}, nonostante nel sesso femminile vi sia una sezione faringea e una giunzione orofaringea più piccola rispetto al sesso maschile⁶. La differenza di sesso può essere correlata alla distribuzione più centrale del grasso corporeo nell'uomo rispetto alla donna; la deposizione di grasso nel collo è infatti un fattore di rischio particolarmente rilevante per il restringimento e la chiusura delle alte vie respiratorie^{7,8}.

Numerosi studi hanno mostrato correlazioni tra la prevalenza dell'OSA e l'obesità. Studi di tipo longitudinale⁹ mettono in evidenza l'importanza dell'aumento di peso, che chiaramente si associa ad un aumento dell'AHI (*apnea/hypopnea index*). Questa importante correlazione inevitabilmente implica che la prevalenza dell'OSAS sta aumentando in parallelo con l'epidemia di obesità che si sta diffondendo nei paesi occidentali.

L'associazione tra OSAS e obesità può portare ad un mancato riconoscimento della malattia nei pazienti meno obesi. Tuttavia, con l'aumento della conoscenza della patologia, il problema sta diventando più evidente nei soggetti non obesi; quindi anche se è vero che OSAS e obesità sono spesso associate, non è certo infrequente riscontrare l'OSAS anche in soggetti non obesi, quando sono

presenti anomalie delle vie aeree superiori che ne determinano una riduzione del calibro, (tipo ipertrofia di adenoidi e tonsille), anomalie dello scheletro facciale da cause congenite o acquisite, oppure alcune endocrinopatie come l'ipotiroidismo (che può favorirne l'insorgenza associandosi a obesità, a imbibizione mixedematosa dei tessuti molli delle vie aeree superiori, soprattutto la lingua, a ipotonia muscolare e diminuzione della reattività dei centri respiratori) e l'acromegalia che ne favorisce l'insorgenza associandosi a macroglossia e a disordini del controllo ventilatorio.

PUNTI CHIAVE

- L'OSAS è una condizione caratterizzata da episodi ripetuti di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, associati alla riduzione della saturazione ossiemoglobinica, disturbi del sonno, russamento intenso e sonnolenza diurna, a cui possono seguire sequele cardiovascolari e neurocomportamentali.
- Ne sono affetti il 2-4% degli uomini di età compresa tra i 40-60 anni e l'1-2% delle donne. È associata spesso, ma non sempre all'obesità; infatti fattori predisponenti sono anche l'ipertrofia adenotonsillare, le anomalie dello scheletro facciale, l'ipotiroidismo e l'acromegalia.

Fisiopatologia delle vie aeree superiori durante il sonno

Durante la veglia la ventilazione è mantenuta in rapporto alle esigenze metaboliche e si modifica in funzione dello svolgimento delle normali attività della vita; lo stato di veglia fornisce uno stimolo continuo ai centri nervosi che riescono a mantenere la ventilazione anche in assenza di stimoli chimici efficaci (per esempio in condizioni di iperossia e ipocapnia) e in caso di aumento delle resistenze

delle vie aeree è possibile, entro certi limiti, adeguare alcune variabili respiratorie in modo da mantenere la ventilazione entro limiti normali.

L'attività dei muscoli accessori della respirazione si riduce già con la posizione supina¹⁰ per poi ridursi ulteriormente con l'inizio del sonno sino a scomparire durante le fasi REM, mentre permane pressoché invariata l'attività diaframmatica. La generale caduta del tono della muscolatura scheletrica con l'addormentamento provoca una riduzione della pervietà faringea, con tendenza delle pareti a collabire. I cambiamenti nella attività neuromuscolare delle prime vie aeree durante il sonno sono stati originariamente descritti da Remmers¹¹, il quale ha dimostrato che l'attività dell'elettromiogramma del genioglossa si riduce durante il sonno e aumenta con l'arousal quando la pervietà delle vie aeree viene ristabilita. I muscoli faringei sono importanti nello stabilizzare le alte vie respiratorie durante tutto il ciclo respiratorio con attività tonica, e nel dilatare le vie respiratorie durante l'inspirazione con attività fasica che precede di pochi millisecondi l'attivazione del diaframma¹²; l'output motorio della faringe è pertanto modulato da vari fattori che includono meccanismi dipendenti dallo stato veglia-sonno, risposte dei recettori sensibili alla variazione di pressione e meccanismi di controllo ventilatorio.

Le vie aeree superiori sono soggette a crollare perché il tratto faringeo non ha un supporto di sostegno rigido. La presenza di tessuto soffice (grasso, connettivo) che aumenta la pressione dei tessuti extraluminali che circondano le prime vie aeree, può predisporre al collasso della faringe. A questo si oppone l'azione dei muscoli dilatatori della faringe che ne mantengono la pervietà tramite riflessi a partenza dal sistema nervoso centrale (SNC) e dai recettori sulla parete della faringe stessa. Schematicamente, la regione faringea è stata paragonata ad un tubo collassabile (tipo il resistore di Starling) posto tra due segmenti,

uno a monte e uno a valle, entrambi con pressione e resistenze proprie. Il collasso avviene quando la pressione esercitata dai tessuti che stanno attorno al segmento collassabile è maggiore della pressione nel lume del segmento stesso (pressione critica).

Questo è più facile accada durante il sonno per l'azione di più fattori concomitanti come l'aumento della resistenza a livello nasale, il ridotto tono dei muscoli faringei e l'aumento della pressione negativa endoluminale generata in fase inspiratoria dal diaframma¹³. La misurazione della pressione critica riflette sia il contributo dei carichi meccanici imposti anatomicamente (pressione critica passiva) sulle alte vie, sia le risposte dinamiche neuromuscolari che mantengono pervie le alte vie (pressione critica attiva)¹⁴. Tra i fattori anatomici quello più comune per il rischio di apnee ostruttive nel sonno (OSA) da aumento dei carichi meccanici sulla faringe è l'obesità, che comporta un aumento della circonferenza del collo per deposizione di grasso perifaringeo¹⁵ che può restringere e comprimere le alte vie. L'obesità può anche aumentare la collassabilità faringea attraverso una riduzione dei volumi polmonari, in particolare con riduzione della capacità funzionale residua (FRC). Un ruolo importante nel modulare la collassabilità faringea è svolto dai meccanismi che regolano la ventilazione; infatti, la preattivazione dei muscoli dilatatori della faringe stabilizza le alte vie respiratorie prima dello sviluppo della pressione negativa intratoracica. In condizioni di ipercapnia e/o ipossia il drive respiratorio è influenzato dall'attività dei recettori centrali e periferici, con stimoli che aumentano il drive alle alte vie respiratorie e ne riducono la collassabilità¹⁶.

Il sonno è anche in grado di "slatentizzare" una soglia dell'apnea molto sensibile (è il livello di PaCO₂ al di sotto del quale si instaura una apnea centrale) e che solitamente rimane entro 1 o 2 mmHg dal normale livello di PaCO₂ in veglia. Pertanto, una risposta ventilatoria

molto vivace come di solito si vede in corso di un arousal, nelle persone più predisposte può avere come risultato una transitoria ipocapnia appena sotto la soglia dell'apnea con conseguente ipopnea o apnea centrale¹⁷.

Si può pertanto concludere che per spiegare la patogenesi dell'OSA si deve ammettere una associazione tra alterati carichi meccanici sulle alte vie respiratorie e un disordine dei meccanismi neuromuscolari.

PUNTI CHIAVE

La fisiopatologia dell'OSA è complessa e sostanzialmente è dovuta alla rottura dell'equilibrio delle forze che tendono a far collassare le vie aeree superiori durante la fase inspiratoria (alterati carichi meccanici) e l'attività dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori che sembra essere ridotta in questi pazienti (disordine dei meccanismi neuromuscolari). Inoltre la ripresa della ventilazione alla fine dell'apnea può causare la comparsa di una apnea centrale per la transitoria ipocapnia al di sotto di un valore minimo detto soglia dell'apnea.

Presentazione clinica

La storia naturale dell'OSAS si sviluppa nel corso degli anni, con l'invecchiamento e soprattutto con l'incremento del peso corporeo e si manifesta il più delle volte nei soggetti che sono stati a lungo russatori.

Il russamento acquista un carattere intermittente, con l'alternarsi di pause di silenzio che durano più di dieci secondi (apnee) e di brevi sequenze di atti respiratori con russamento più intenso in seguito alla ripresa della ventilazione alla fine dell'apnea. Inizialmente le apnee tendono a manifestarsi solo in posizione supina e durante il sonno leggero (stadi 1-2 NREM) e il sonno REM. Nei casi più gravi esse si susseguono ininterrottamente

per tutto il tempo in cui il paziente dorme, intervallate solo da brevi pause ventilatorie, e non sono correlate alla posizione assunta. In questi casi la struttura del sonno risulta completamente sovvertita. Per quanto il sonno possa risultare anche più lungo rispetto alla media dei soggetti normali, esso si presenta estremamente disorganizzato per la continua intromissione di arousal (microrisvegli) e la quasi totale scomparsa del sonno profondo (stadi 3-4 REM). La destrutturazione del sonno favorisce la sonnolenza con la tendenza all'addormentamento nelle ore diurne, indipendentemente dagli stimoli provenienti dalla vita di relazione.

Fondamentale è la raccolta di un'anamnesi accurata con domande di screening che valutino la presenza di disturbi del sonno, la qualità della vita, la presenza di comorbidità tipicamente associate all'OSAS¹⁸, oltre ad un attento esame fisico indirizzato alla individuazione dei segni utili alla identificazione della malattia come il calcolo del BMI, la circonferenza del collo, la presenza di anomalie orofaringee, di micrognatia, o retrognatia¹⁹. Le donne riportano con meno facilità i classici sintomi del respiro ostruito durante il sonno e della sonnolenza diurna ma più spesso possono riferire altri sintomi come insonnia, cardiopalmo ed edemi declivi²⁰. È importante distinguere tra apnee ostruttive nel sonno e la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno caratterizzata oltre che dalle apnee ostruttive nel sonno anche dalla presenza dei sintomi. Mentre le apnee centrali in alcuni casi possono non rappresentare un evento patologico, quelle ostruttive e miste, per quanto possano essere asintomatiche, se presenti in numero non significativo, non possono essere considerate propriamente come parte del pattern respiratorio normale durante il sonno.

Tra i sintomi (Tab. I), particolare attenzione va posta al russamento in particolare se viene riferito come forte (tale da costringere il partner a cambiare stanza), abituale, persi-

stente da almeno sei mesi e intermittente. I pazienti possono anche riferire risvegli frequenti con senso di soffocamento (*choking*) o presentare boccheggiamiento (*gasping*).

Tabella I. Sintomi dell'OSAS.

Tipici	Comuni
Russamento	Nicturia
Sonno non riposante	Choking
Sonnolenza diurna	Riduzione della libido
Cefalea mattutina	Enuresi

Un sintomo comune è la nicturia spesso imputata negli uomini a problemi prostatici. Occasionalmente la nicturia è così severa da causare enuresi, particolarmente nei più giovani. I pazienti con OSAS non trattato eliminano una maggior quantità di sodio e urine durante la notte, probabilmente a causa dell'aumentata secrezione del peptide natriuretico atriale mediato dalla stimolazione dei recettori dell'atrio destro esposti ad elevate oscillazioni dalla pressione intratoracica che accompagnano il restringimento e l'ostruzione delle prime vie respiratorie. La perdita di sodio e la poliuria sono completamente soppresse dal trattamento efficace dell'OSAS²¹. Altro sintomo spesso sottovalutato o non riferito dal paziente è la disfunzione erettile²².

Un dato che accomuna spesso i pazienti OSAS è la mancanza di percezione dei sintomi, che vengono sottovalutati per ritrosia sociale o paura della potenziale perdita del lavoro. Per questo è importante che l'anamnesi venga raccolta in presenza del partner. La sonnolenza diurna, che deriva almeno in parte dalla frammentazione del sonno causata dai ripetuti *arousals*, è il sintomo più comune ad essere riportato e che non va mai sottostimato. La sonnolenza può essere confusa con la stanchezza o fatica, che possono ugualmente associarsi all'OSAS. La sonnolenza patologica è facilmente accertata dal medico perché i pazienti si lamentano di

colpi di sonno durante situazioni di normale attività come guidare, parlare, mangiare²³. Negli stadi iniziali dell'OSAS, comunque, può già esserci una sottile e spesso facilmente ignorata tendenza alla sonnolenza, specialmente durante attività sedentarie come leggere o guardare la televisione; l'anamnesi pertanto dovrebbe essere indirizzata ad indagare se la sonnolenza compare durante attività monotone o ripetitive e se tali sintomi avvengono al lavoro o alla guida. Si deve tenere presente comunque che l'OSAS non è l'unica causa medica di eccessiva sonnolenza diurna, ma è di gran lunga la causa medica prevalente. Parecchi studi hanno messo in evidenza l'alta incidenza degli incidenti stradali in pazienti affetti da OSAS. L'OSAS non determina aumento degli incidenti stradali solo perché provoca il cosiddetto "colpo di sonno", evento peraltro raro, ma soprattutto perché provoca un rallentamento dei tempi di reazione, cioè del tempo che intercorre tra il momento in cui il sistema percettivo del paziente (vista, udito, posizione etc.) individua un ostacolo o pericolo e il momento in cui viene messa in atto la reazione per evitarlo. Test condotti con guida in circuito stradale, quindi mimando le condizioni reali della strada, hanno documentato un allungamento dei tempi di reazione nei soggetti OSAS rispetto ai controlli normali anche di 0,6 secondi che determina un allungamento della frenata pari a 22 metri ad una velocità di 130 km/h²⁴. Il problema assume un rilevante carattere sociale quando si pensa agli autisti professionisti tra i quali è ampiamente dimostrato che vi sia una maggiore prevalenza di soggetti affetti da OSAS²⁵. Bisogna sottolineare come la terapia con CPAP sia un efficace trattamento in grado di "normalizzare" il numero di incidenti stradali nei pazienti OSAS²⁶. Ad oggi non è ancora stato individuato un sistema valido per lo screening dei pazienti più a rischio di incidenti alla guida; anche l'utilizzo del simulatore di guida nelle sue varianti tecniche, che in passato sembrava

poter essere d'aiuto, in realtà non si è dimostrato sufficientemente valido nell'individuare le persone a rischio di incidente²⁷ mentre è valido nel dimostrare il miglioramento delle capacità di guida degli OSAS gravi già dopo pochi giorni di terapia con CPAP²⁸. È stato ampiamente dimostrato con studi prospettici e retrospettivi²⁹ che l'OSAS si accompagna anche ad un maggior numero di incidenti in ambito lavorativo e, non meno importante, ad uno scadimento delle funzioni psicosociali con importanti ripercussioni a livello della qualità della vita di relazione compreso quella coniugale con netto miglioramento dopo idonea terapia³⁰. Molto frequente è il riscontro di sequele cardiovascolari (Tab. II)³¹. Un importante studio osservazionale³² ha confermato la stretta correlazione tra gravità dell'OSAS e rischio cardiovascolare e il potenziale effetto protettivo del trattamento con la CPAP. Il dato fondamentale emerso è che i pazienti con malattia severa non trattata hanno una più alta incidenza di eventi cardiovascolari fatali (1.06 x 100 persone/anno) ed eventi cardiovascolari non fatali (2.13 x 100 persone/anno) rispetto a tutti gli altri pazienti. Allo stesso modo in presenza di cardiopatia ischemica la prognosi, intesa come sopravvivenza senza eventi avversi, è migliore nei pazienti che non hanno desaturazioni durante il sonno conseguenti alla presenza di apnee³³. Sia il trattamento con CPAP ma anche chirurgico dei soggetti con patologia coronarica conduce ad un miglioramento della prognosi nel senso che il periodo trascorso senza recidiva di eventi cardiovascolari o senza decesso è più lungo nei soggetti in cui l'OSAS viene trattata rispetto ai soggetti non trattati³⁴. È stato anche evidenziato come le apnee possono essere una causa diretta, in qualche caso, di *exitus*. Questo perché l'ora in cui più frequentemente avviene la morte per cause cardiovascolari in soggetti che hanno l'OSAS è più spesso quella delle ore notturne rispetto alla popolazione generale in cui la mortalità per cause cardiovascolari è più frequente nel-

Tabella II. Effetti fisiopatologici dell'OSA sul sistema cardiovascolare.

Effetti acuti	Effetti cronici
Ridotto apporto di ossigeno al miocardio - diminuzione della gittata cardiaca durante l'apnea - ipossia intermittente correlata alle apnee	Alterazione del sistema autonomo cardiovascolare - stimolazione del sistema nervoso simpatico - ridotta variabilità della frequenza cardiaca - ridotto controllo barorecettoriale della frequenza cardiaca - ipertensione sistemica notturna e diurna
Aumento della richiesta di ossigeno da parte del cuore - microrisvegli dal sonno - stimolazione del Sistema Nervoso Simpatico - aumento del post carico del ventricolo sinistro Pressione negativa intratoracica Incremento della pressione sanguigna	Effetti sul miocardio - ipertrofia ventricolare sinistra - disfunzione e scompenso ventricolare sinistro
Ischemia cardiaca durante il sonno	Aumento della aggregabilità piastrinica e della coagulazione - maggiore probabilità di eventi trombotici ed embolici cardiaci e cerebrovascolari
Edema polmonare	
Aritmie cardiache	

le prime ore del mattino. Questa tendenza alla mortalità nelle ore della notte è tanto più evidente quanto più elevato è l'indice di apnea-ipopnea probabilmente perché, promuovendo squilibri emodinamici e del funzionamento del sistema nervoso autonomo, provocando cadute della saturazione più o meno importanti, possono provocare in un soggetto che ha già una patologia cardiovascolare l'*exitus* improvviso³⁵.

Tuttavia la più frequente complicanza cardiovascolare dell'OSA e la prima ad essere riconosciuta sono le aritmie, in particolare la bradi-tachicardia. Utilizzando metodiche di registrazione molto prolungata dell'attività cardiaca, anche alcune settimane, è emerso che la variabilità della quantità di aritmie da una notte all'altra, da una settimana all'altra che si osservano nei soggetti con OSAS, è molto elevata e che l'applicazione della CPAP comporta una drastica riduzione immediata delle aritmie. Le aritmie sono soprat-

tutto dei fenomeni acuti legati alla presenza delle apnee le quali innescano le bradicardie e le pause cardiache come conseguenza immediata della ipossia o degli impulsi autonomici che esse determinano³⁶.

Una aritmia cronica secondaria al persistere dell'OSAS è la fibrillazione atriale³⁷. È stato dimostrato che quando si effettua una cardioversione in soggetti con fibrillazione atriale, quelli con OSAS non trattata hanno una recidiva di fibrillazione atriale molto più elevata rispetto ai soggetti con OSAS in trattamento con CPAP. Ma il dato ancora più sorprendente è che questi ultimi hanno una percentuale di recidiva di fibrillazione atriale dopo cardioversione minore rispetto a quella dei soggetti di controllo non OSAS³⁸.

In aggiunta ci sono altri effetti della sleep apnea, per esempio sui livelli di catecolamine³⁹, sulla resistenza insulinica⁴⁰, sui livelli di leptina⁴¹, sui fattori della coagulazione⁴² e su altri potenziali fattori di rischio cardio-

vascolare. Di interesse è anche l'associazione dell'OSAS con la Sindrome Metabolica (obesità centrale, intolleranza al glucosio, insulino resistenza, ipertensione arteriosa, elevati valori di trigliceridi e ridotti di colesterolo HDL)⁴³. Sembra vi sia un profilo di rischio particolare tanto che è stata ipotizzata come sindrome a se stante (sindrome z), in cui il contributo aggiuntivo dell'OSAS al quadro infiammatorio generale potenzia ulteriormente il rischio endocrino-metabolico e cardiovascolare⁴⁴. Alcuni dati suggeriscono che la resistenza insulinica è molto comune nei pazienti con OSAS, anche dopo aver tenuto conto dell'obesità⁴⁵ ed è probabilmente mediata dall'iperattività adrenergica.

PUNTI CHIAVE

- I sintomi principali nella clinica dell'OSAS sono il russamento e la sonnolenza diurna.
- Fondamentale è la raccolta di una anamnesi accurata, per la quale è utile se non indispensabile la presenza del partner, con domande che valutino oltre alla presenza di russamento, apnee, risvegli soffocanti, stanchezza e sonnolenza diurne anche la presenza di nicturia, la qualità della vita di relazione e professionale, la presenza di incidenti d'auto fatti od evitati per sonnolenza.
- È importante valutare la presenza di comorbidità cardiovascolari per indirizzare alla terapia anche pazienti con quadri di media gravità.
- Va comunque rimarcato che nessun quadro clinico è sufficientemente specifico per OSAS ma va sempre confermato con uno studio del sonno.

Accertamenti diagnostici

L'inquadramento clinico con l'insieme dei sintomi, l'esame fisico e altri dati oggettivi è usato per indirizzare i pazienti a rischio ad una appropriata diagnostica dei disturbi respiratori nel sonno¹⁹.

Il russamento, l'obesità, l'ipersonnolenza separatamente o insieme possono avere un valore predittivo positivo ma da soli non sono sufficienti per porre diagnosi di OSAS¹⁸. L'ipertrofia tonsillare e il restringimento laterale della faringe sono state associate con l'OSA indipendentemente dalla circonferenza del collo e dal BMI⁴⁶. C'è da dire però che quanto segnalato per l'esame fisico non ha significato predittivo nelle donne⁴⁷.

L'utilizzo di una metodica semplice come l'ossimetria notturna domiciliare da sola come sistema di screening per l'OSA ha una sensibilità solo del 31% e può portare ad una sottostima della severità dell'OSA⁴⁸. La combinazione dei sintomi e segni sopraccitati aumenta solo modestamente le capacità predittive ad un livello del 60-70%. Esame che può probabilmente aumentare la predittività è la valutazione della collassabilità delle vie aeree superiore mediante applicazione di una pressione negativa in espirazione⁴⁹.

Il "gold standard" per la diagnosi di OSA è la polisonnografia che consiste nella registrazione durante il sonno di segnali utili al riconoscimento degli stadi del sonno (elettroencefalogramma, elettrooculogramma, elettromiogramma), al monitoraggio dell'attività cardiaca (elettrocardiogramma), alla funzione respiratoria (flusso, sforzo toraco-addominale e ossimetria) (vedi cap. 3). Per la sua complessità e i costi elevati si tende spesso a ricorrere ad esami più semplici come il monitoraggio cardiorespiratorio notturno, che può essere eseguito anche al di fuori del laboratorio del sonno (es. a domicilio del paziente o in reparto di degenza) e che non comprende la stadiazione del sonno; pur fornendo dati meno completi

della polisonnografia, consente un'adeguata diagnosi di OSAS in molti pazienti, specie in quelli affetti dai disturbi più severi, ma può occasionalmente dar luogo a false negatività. La diagnosi delle apnee nel sonno è basata sulla documentazione dei singoli eventi respiratori, sulle caratteristiche e sul numero, ottenendo indici sui quali si basa la gravità del quadro ostruttivo sonno correlato a carico delle prime vie aeree. Tali indici, associati al quadro clinico comprensivo delle eventuali patologie concomitanti, orientano la scelta terapeutica, la valutazione dell'efficacia del trattamento. L'AHI è calcolato con un monitoraggio cardiorespiratorio, tenendo conto delle ore di registrazione o di sonno presunto⁵⁰. Per la stadiazione del sonno si fa riferimento alla suddivisione in epoche di 30 secondi⁵¹ mentre per gli eventi respiratori l'analisi deriva dai segnali di flusso aereo oronasale, dal movimento toraco-addominale, e dalla saturazione in ossigeno dell'emoglobina⁵². Il flusso aereo è monitorizzato con il sistema di cannula nasale/trasduttore di pressione⁵³.

Sulla base di questi presupposti sono stati ridefiniti gli standard per la classificazione degli eventi respiratori nel sonno⁵⁰ utilizzando definizioni di eventi respiratori nel sonno documentati con polisonnografia o monitoraggio cardiorespiratorio con cannule nasali.

Apnea: assenza, o pressoché totale assenza, del flusso aereo oronasale per un periodo \geq a 10 secondi⁵⁰; non è determinante l'associazione con una desaturazione e/o con un arousal. La presenza di un movimento toraco-addominale le qualifica come *ostruttiva* mentre in assenza di movimento toraco-addominale l'apnea è definita di natura *centrale*. L'apnea è definita *mista* qualora si documenti assenza nella porzione iniziale e successiva comparsa nella porzione finale di movimento toraco-addominale.

Ipopnea: evento respiratorio caratterizzato da una riduzione del flusso aereo \leq 70% del riferimento per un periodo \geq 10 secondi, as-

sociato ad una desaturazione ossiemoglobinica \geq 4%. Per la definizione ad uso clinico di ipopnea non è determinante l'associazione con un arousal.

La differenziazione fra ipopnee di natura ostruttiva e centrale nella pratica clinica può essere dedotta rispettivamente dalla presenza o assenza di movimenti toraco-addominali paradossi.

Desaturazione fasica arteriosa in ossigeno dell'emoglobina: desaturazione \geq 4% rispetto al valore di riferimento¹⁸.

Respiratory Effort Related Arousal (RERA): pattern di atti respiratori con progressivo incremento della pressione negativa intratoracica, di durata \geq 10 secondi, e che si conclude con improvviso ritorno della pressione endotoracica al livello basale associato alla comparsa di un arousal¹⁸.

Un nuovo parametro introdotto è il *Flow Limitation Arousal (FL-Arousal)*: evento respiratorio \geq 10 sec ($<$ 60 sec) caratterizzato da un pattern di atti respiratori con limitazione di flusso inspiratorio che cessa in corrispondenza di un arousal. La flow limitation è valutata sul segnale di flusso acquisito con cannula nasale e trasduttore di pressione come modificazione della forma (appiattimento di durata $>$ 1/3 del totale) della porzione inspiratoria della curva di flusso. Per definizione sia i RERA che i *FL-Arousals* sono individuabili con la sola polisonnografia che permette di documentare tali eventi respiratori associati con l'*arousal*⁵³.

Poiché è stato dimostrato che i RERA (riconosciuti mediante sondino esofageo) coincidono con i *FL-Arousals* (riconosciuti con l'uso di cannula nasale)⁵⁰ nella pratica clinica si ritiene sia giustificato identificare "concettualmente" i RERA con gli eventi di *FL-Arousal*⁵⁴.

Respiro Periodico di Cheyne-Stokes (CSR): pattern respiratorio caratterizzato da alternanza periodica di ipoventilazione ed iperventilazione con tipico andamento in crescendo-decrescendo⁵⁵. Può manifestare

nella fase di ipoventilazione eventi riferibili ad apnee centrali.

Mentre per la polisonnografia l'AHI, l'RDI, i RERA e le desaturazioni sono realmente rapportate al tempo di sonno, per quanto riguarda il monitoraggio cardiorespiratorio notturno questo non è possibile. Con questa metodica si parla di "ore di registrazioni utili" basate sul tempo totale di registrazione a cui vengono sottratti i periodi in ortostatismo, con le luci accese, con presenza di artefatti tecnici importanti o in cui il paziente segnala nel diario di essere stato sveglio; le ore di registrazione che rimarranno alla fine verranno utilizzate per il reale calcolo degli indici derivanti dal monitoraggio cardiorespiratorio.

Nonostante in letteratura non siano ancora riportati valori soglia precisi riguardanti la severità dell'OSA, pur nell'incertezza circa la possibilità di fissare una precisa soglia quantitativa, sul piano pratico si ritiene diagnostico per OSAS un indice di apnea superiore a 10; con il medesimo criterio di semplificazione si ritiene che un indice superiore a 20 costituisca indicazione al trattamento. Severità dell'OSA in relazione all'indice di apnea:

- AHI > 5 e < 20 di grado lieve;
- AHI > 20 e < 30 di grado moderato;
- AHI > 30 di grado severo;
- AHI > 60 di grado molto severo.

Una interpretazione non corretta del monitoraggio cardiorespiratorio comporta una possibile sottostima del numero di eventi respiratori nel sonno e di conseguenza l'AHI può orientare erroneamente le scelte diagnostiche-terapeutiche con mancata diagnosi e mancato trattamento anche in presenza di un conclamato quadro clinico⁵⁰.

La valutazione del paziente con OSAS va sempre completata con indagini da eseguire durante la veglia, quali un esame ORL (per diagnosticare la presenza di alterazioni delle vie aeree superiori), una valutazione della funzionalità respiratoria con la spirometria e l'emogasanalisi, una visita cardiologia, una

valutazione dal nutrizionista e dall'endocrinologo quando ci sia il sospetto clinico di endocrinopatia.

PUNTI CHIAVE

Per la diagnosi di OSAS e per definirne un livello di gravità è indispensabile una valutazione strumentale durante il sonno. L'esame di riferimento è ancora la polisonnografia nel laboratorio del sonno ma, per l'impegno di personale e costi elevati, non è applicabile a tutti i pazienti. È stato pertanto accettato l'utilizzo dei sistemi di monitoraggio cardiorespiratorio, privi della possibilità di acquisire l'elettroencefalogramma, ma sufficientemente validi per porre una diagnosi corretta di OSAS. Fondamentale è però l'utilizzo della nasocannula per la valutazione del flusso oronasale. La sola saturimetria notturna ha una sensibilità troppo bassa per essere accettata come strumento di screening valido.

Principi di trattamento

L'obiettivo principale dell'intervento terapeutico è la risoluzione degli eventi respiratori durante il sonno e di tutto ciò che ne consegue e di cui si è discusso nei precedenti capitoli.

A causa della molteplicità degli elementi fisiopatologici che intervengono nel determinismo di tale sindrome e delle correlazioni con patologie di altri organi ed apparati (malattie cardiovascolari, respiratorie, endocrine etc.), il percorso terapeutico può essere complesso, prevedendo un approccio multidisciplinare.

Le terapie più comunemente applicate sono la terapia conservativa che consiste nella rimozione delle condizioni favorevoli alle anomalie funzionali delle vie aeree superiori durante il sonno e la terapia chirurgica con lo scopo di ampliare lo spazio oro ed ipofaringeo e/o ridurre l'ostruzione nasale.

In relazione alla complessità fisiopatologica e clinica della patologia a volte può essere necessario ricorrere a più strumenti, integrando ad esempio la somministrazione di pressione continua (CPAP) con soluzioni chirurgiche, con la dieta.

Trattamenti conservativi

Rimozione delle condizioni favorevoli le anomalie funzionali delle vie aeree superiori durante il sonno

Norme preventive

Controllo ponderale, evitare alcolici, farmaci che deprimono il tono dei muscoli delle vie aeree superiori se non necessari, pasti abbondanti alla sera prima di coricarsi.

Riduzione ponderale

È evidente la necessità di una riduzione significativa del peso corporeo (almeno il 15% in fase iniziale per verificare un miglioramento dei sintomi); il calo ponderale deve rappresentare uno dei primi e principali obiettivi. Gli strumenti che abbiamo a disposizione sono molteplici:

Dieta: con supporto psico-comportamentale e l'eventuale utilizzo di farmaci qualora vi sia indicazione, con l'eventuale utilizzo di protesi meccaniche o trattamento chirurgico bariatrico, di cui riportiamo una breve sintesi, rimandando eventuali approfondimenti alla letteratura specialistica.

Stimolazione gastrica: implica l'applicazione di una piccola quantità di corrente elettrica alla parete dello stomaco modificandone l'attività motoria. *Il palloncino intragastrico* che riempie parzialmente lo stomaco e i pazienti che lo utilizzano provano un senso di sazietà. Consiste in un palloncino morbido ed espandibile, in un tubo di posizionamento e in un sistema di riempimento che consentono al medico di inserire e rimuovere per via orale questo dispositivo per il dimagrimento. Il palloncino intragastrico consente di seguire con maggiore facilità una dieta controllata affiancata ad un programma mirato a modificare le abitudini di vita. *Il bendaggio*

gastrico regolabile che creando una piccola tasca gastrica limita la quantità di cibo che lo stomaco può contenere ad ogni singolo pasto e l'anello gonfiabile regola la velocità di svuotamento di questa piccola tasca gastrica nel resto del tratto digestivo. Il paziente continua a sentirsi pieno per molte ore.

La terapia posizionale può essere suggerita per quei sporadici casi di OSAS in cui gli eventi respiratori si presentano solo in posizione supina, si possono consigliare sistemi che impediscono la posizione supina come ad esempio l'utilizzo della pallina da tennis.

La terapia farmacologica

Gli scopi della terapia farmacologica nell'OSAS sono quelli di ridurre i fattori di rischio (congestione nasale, fumo, obesità), correggere se presenti i disordini del metabolismo che è documentato contribuiscono all'insorgere delle apnee (ipotiroidismo, acromegalia), prevenire la comparsa degli eventi respiratori aumentando la pervietà delle vie aeree superiori, trattare le conseguenze delle apnee nel sonno.

Tuttavia mentre in alcune situazioni la terapia preventiva ha una chiara indicazione ed efficacia per ridurre i fattori di rischio (spray decongestionanti nasali a base di steroide o vasocostrittore per ridurre il russamento o la rinite da CPAP) o nel migliorare alcune patologie favorevoli (terapia sostitutiva con tiroxina o somatostatina), lo stesso non si può dire per quei farmaci che dovrebbero avere l'effetto di stabilizzare le vie aeree e ridurre pertanto l'insorgere delle apnee (inibitori della anidasi carbonica, serotoninergici, inibitori della acetilcolinesterasi). La terapia farmacologica nell'OSAS trova indicazione elettiva nel correggere gli effetti collaterali della malattia come la eccessiva sonnolenza diurna che può residuare nonostante un corretto trattamento con CPAP praticato dal paziente. In questi casi, peraltro abbastanza limitati (<10% del totale), vengono utilizzati farmaci stimolanti tipo le anfetamine, metilfenidato e ultimamente il modafinil con buoni risultati. Da sottolineare

come questi farmaci non abbiano indicazione nell'OSAS con eccessiva sonnolenza diurna e non sottoposto a trattamento.

I *Nasal Strip* o cerotti nasali vengono comunemente usati in quanto determinano un discreto beneficio soggettivo derivante dalla dilatazione delle narici che, soprattutto nel caso di pazienti con ostruzione nasale, può essere significativa, pur non determinando riduzioni degli eventi respiratori patologici notturni e dei sintomi diurni. Possono certamente essere consigliati in associazione alle norme preventive e/o alla ventilazione con CPAP.

Dispositivi ortodontici

Sono indicati per le forme lievi/moderate e in pazienti che non tollerano la CPAP. Vengono classicamente distinti in dispositivi di ritenzione della lingua e dispositivi per l'avanzamento mandibolare. Gli effetti collaterali sono frequenti ma non significativi: eccessiva salivazione e dolore alle articolazioni temporo-mandibolari. La compliance dei pazienti è discreta: a 30 mesi il 56-68% dei pazienti continua ad usare la protesi orale. È sempre consigliabile un controllo strumentale prima della prescrizione perché la loro efficacia è variabile da soggetto a soggetto. L'efficacia della terapia e gli effetti collaterali dipendono dalla scelta della protesi, dal grado di protrusione, dalla apertura verticale e da altri elementi del setting. In definitiva, pur non essendo efficace come la CPAP nel ridurre il russamento notturno, il numero dei disturbi respiratori del sonno e nel migliorare la sonnolenza diurna, riveste un preciso ruolo nel trattamento dei pazienti con OSA che non possono utilizzare la CPAP o nei pazienti che la rifiutano. È evidente la necessità di un approccio integrato che prevede l'intervento del dentista coadiuvato dallo specialista dei disturbi respiratori del sonno⁵⁶.

La pressione positiva

L'utilizzo di erogatori a pressione positiva durante il sonno è sempre più frequentemente utilizzata nell'OSAS. L'applicazione

per via nasale di una pressione positiva nelle vie aeree per il trattamento delle apnee ostruttive nel sonno negli adulti è stata descritta per la prima volta nel 1981 da Colin Sullivan⁵⁷. Da allora la CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) rappresenta la terapia di elezione per le apnee ed ipopnee nel sonno. È prescritta ad oltre l'80% dei pazienti con OSAS.

Essenzialmente, i sistemi convenzionali di CPAP, utilizzati per il trattamento dei pazienti con OSAS, consistono in un compressore che genera un flusso a pressione positiva di aria che viene mandato al paziente attraverso un apposito circuito caratterizzato da un tubo e da una interfaccia (maschera nasale o Olive o maschera oro-nasale). Questa pressione positiva determina un aumento della pressione all'interno del lume al di sopra della pressione critica e stabilizza le vie aeree superiori che rimangono pervie: la stabilizzazione delle vie aeree superiori rappresenta il meccanismo fondamentale della azione terapeutica^{2,58}.

La CPAP eroga un flusso a pressione positiva costante prestabilita con un range di valori utilizzabili specifici per ogni ventilatore. Rappresenta la modalità ventilatoria che più si avvicina al respiro spontaneo in quanto la ventilazione è affidata completamente al paziente. Le pressioni utilizzate vanno generalmente dai 6 ai 18 cmH₂O. È possibile inserire dei valori di rampa ossia il tempo in cui gradualmente si raggiunge la pressione prestabilita, a partire da valori minimi, per una migliore compliance del paziente. Un eventuale umidificatore termostato associato alla CPAP può migliorare la compliance alla terapia.

L'*auto-CPAP* ha come caratteristica fondamentale l'autoregolazione delle pressioni da utilizzare in base alle esigenze del paziente, alla sua posizione e agli stadi del sonno⁵⁹. Gli algoritmi di funzionamento sono vari ma i più affidabili sono quelli che si basano sull'uso di un pneumotacografo interno con

valutazione delle curve di flusso respiro per respiro. L'AutoCPAP trova indicazione:

- nella titolazione per individuare i valori pressori della CPAP fissa;
- nel monitoraggio del paziente con la possibilità di verificare periodicamente, con appositi software, i valori pressori utilizzati, gli eventi respiratori residui ed i dati di compliance,
- nella terapia in quelle condizioni in cui si verifica una ampia variabilità di valori pressori a causa dello stadio del sonno, uso di alcool, farmaci, livelli fissi ottimali di CPAP elevati.

È importante sottolineare che la terapia con erogatore di pressione positiva è affidata completamente al paziente e pertanto può essere utilizzata soltanto nei pazienti con drive respiratorio integro ed un buon stato funzionale dei muscoli respiratori.

Ventilatori a doppio livello di pressione (Bi-level) erogano flussi a doppio livello di pressione positiva, una pressione inspiratoria (IPAP) ed una pressione espiratoria (EPAP). Tali pressioni in ed espiratorie rappresentano un supporto pressorio (pressure support) che viene dato dalla macchina al paziente durante ogni atto respiratorio spontaneo. Questa modalità ventilatoria ci permette di utilizzare pressioni significativamente alte durante la fase inspiratoria (> 20 cmH₂O) per garantire una sufficiente ventilazione alveolare ed una pressione minore in fase espiratoria sufficiente ad evitare il collasso delle vie aeree, a ridurre la Peep intrinseca, ridurre lo sforzo respiratorio, e tale da non ostacolare lo svuotamento alveolare. Oggi noi sappiamo che l'ostruzione faringea si genera durante il sonno sia in fase espiratoria per la instabilità delle vie aeree superiori, sia in fase inspiratoria per l'instabilità associata alla pressione negativa endofaringea. Per tali motivi le pressioni necessarie in fase espiratorie sono più basse rispetto alla fase inspiratoria. L'impiego della Bilevel è indicato in presenza di ipoventilazione notturna con aumento

della CO₂ rappresentata da patologie quali Obesità/Ipoventilazione e OSA/BPCO. Nelle varie patologie suddescritte, le modalità ventilatorie più utilizzate sono rappresentate dalla spontanea (prevalentemente OSA), in cui è il paziente che respirando normalmente attiva un trigger inspiratorio che determina l'erogazione del flusso alla pressione pre-stabilita (pressure support), il ciclaggio alla fase espiratoria è valutato da un algoritmo che utilizza le cadute pressorie nel circuito. Nel caso delle patologie con ipoventilazione si associa la modalità assistita, che stabilisce un numero minimo di atti respiratori al minuto forniti indipendentemente dalla macchina, nel caso di prolungate apnee.

La modalità pressometrica ha dimostrato una migliore accettazione da parte del paziente ed una migliore aderenza alla terapia ma anche un maggiore impegno in termini di training per evitare tutta una serie di problematiche (scelta delle pressioni ottimali, presenza frequentissima di sforzi inefficaci secondari all'asincronismo paziente-macchina etc.)

Le maschere nasali di vario materiale sempre più confortevole (silicone), di forme e misure varie corredate di efficaci sistemi di valvola espiratoria per evitare il riciclo della CO₂. In molti pazienti che non tollerano la maschera nasale, oppure che presentano una respirazione a bocca aperta per motivi anatomico-funzionali (ostruzione nasale severa, macroglossia, prognatismo etc.), si possono utilizzare le *maschere oro-nasali*.

Indicazioni

Le linee guida contenute nel documento emanato dal gruppo di studio AIPO-Disturbi Respiratori nel Sonno⁶⁰ prevedono la ventilazione per via nasale in almeno 2 categorie di pazienti con:

- AHI > 20 o un RDI > 30 anche in assenza di sintomi;
- AHI tra 5 e 19 o un RDI tra 5 e 29 e in presenza di sintomi diurni (sonnolenza e/o alterazione delle funzioni cognitive) o in

presenza di malattie cardiovascolari associate.

Non necessitano di trattamento con CPAP i pazienti con AHI tra 5 e 19 o RDI tra 5 e 29 in assenza di sintomi e/o fattori di rischio cardiovascolari o di comorbidità.

Titolazione

La scelta delle pressioni da utilizzare avviene attraverso la titolazione che permette di stabilire i valori capaci di abolire le apnee e le ipopnee, il russamento, i, microrisvegli, in tutti gli stadi del sonno ed in tutte le posizioni del corpo e correggere il pattern ossimetrico.

Anche per quanto attiene alla titolazione, vi è un documento del gruppo di studio AIPO-Disturbi Respiratori nel Sonno⁶⁰ che ne definisce le differenti modalità:

- titolazione manuale della CPAP in corso di polisonnografia standard completa in laboratorio con personale dedicato; questa procedura è lo standard di riferimento;
- titolazione con auto-CPAP in corso di polisonnografia standard completa (con o senza la presenza continua di personale di sorveglianza dedicato⁶¹).

L'effetto della CPAP è solitamente rapido sulla sonnolenza diurna che scompare già dopo le prime notti. Mentre le apnee e il russamento possono quasi sempre essere eliminati dalla CPAP, non sempre è possibile correggere in misura completa le desaturazioni, evento più frequente in pazienti che presentano una patologia respiratoria sovrapposta all'OSAS (solitamente la BPCO), ma che non è rara anche in pazienti con OSAS puro.

Effetti terapeutici

L'applicazione di una pressione positiva per via nasale ai pazienti con disturbi respiratori del sonno determina una serie di modificazioni anatomico-funzionali a cui seguono effetti fisiopatologici, emodinamici e clinici di grande significato terapeutico.

L'effetto immediato consiste nelle modificazioni della morfologia delle alte vie aeree che, a pressioni positive terapeutiche, ne impedisce il collasso e determina un aumento dei diametri. Tali modifiche comportano una abolizione o una netta riduzione degli eventi respiratori patologici durante il sonno (apnee, ipopnee, RERA etc.), e conseguentemente una riduzione della frammentazione del sonno e della ipersonnia diurna, nonché, sul piano emodinamico, del post-carico ventricolare destro e sinistro e della attività simpatica, con un miglioramento delle performance cardiache.

Gli effetti clinici della terapia con CPAP nasale sono l'abolizione del russamento, miglioramento della qualità del sonno, scomparsa o riduzione della ipersonnia diurna, miglioramento dei sintomi diurni (cefalea mattutina, riduzione della libido, difficoltà a deglutire, etc.) e notturni (enuresi, tosse notturna, palpitazioni, dolore toracico, etc.), delle performance psicologiche, delle abilità cognitive, della capacità di guida (con netta riduzione della frequenza di incidenti stradali) e della qualità della vita.

La CPAP agirebbe anche sulla disfunzione endoteliale riducendo il tasso di selectina-E e della molecola-1 solubile di adesione intracellulare, ambedue implicate nella genesi della aterosclerosi⁶².

Effetti ormonali: increzione ormonale di testosterone e somatomedina C, riduzione di adrenalina e vasosterone; effetti metabolici: ridotta insulino resistenza etc.⁶³.

Effetti collaterali

La CPAP non è esente da effetti collaterali più o meno significativi: gli effetti cosiddetti minori e maggiori sono numerosi e possono essere evitati o curati con specifici provvedimenti. I più comuni sono abrasione della pelle e/o eruzione cutanea, aerofagia, rinorrea, congestione nasale secchezza del naso e della bocca, epistassi. Per evitare quanto più è possibile tali effetti collaterali è fon-

damentale una corretta scelta del ventilatore e soprattutto della interfaccia che deve adattarsi al paziente per dimensione, forma e caratteristiche del materiale; è necessario un periodo di training da parte del paziente e gestito da personale medico e paramedico competente, con l'obiettivo di adattare il paziente in tempi brevi ed in modo efficace alla ventilazione. Questo rappresenta un momento cruciale del percorso terapeutico: mancanza di tempo e di competenze da parte del personale addetto rappresentano la causa più frequente di rifiuto da parte del paziente o di cattiva gestione, con conseguente scarsa efficacia terapeutica ed importanti effetti collaterali.

Diviene fondamentale un programma educativo⁵⁰ che fornisce ai pazienti le informazioni sugli aspetti fondamentali della sindrome di cui sono affetti:

- Cosa sono le apnee nel sonno.
- Perché si manifestano.
- In che modo provocano i sintomi.
- Quali i rischi se NON curate.
- Quali i benefici se curate.
- La terapia con CPAP.
- Le alternative terapeutiche alla CPAP.
- I problemi più frequenti durante il trattamento CPAP domiciliare.
- Perché incoraggiare l'uso quotidiano della CPAP.
- Come migliorare il comfort e l'aderenza al trattamento CPAP.

Terapie chirurgiche

Numerose condizioni anatomico-strutturali e fisiopatologiche delle vie aeree superiori possono determinare o favorire (in associazione o meno alla obesità) disturbi respiratori durante il sonno: patologie nasali (deviazione del setto nasale, ipertrofia dei turbinati, poliposi nasali, etc.) che determinano alterazioni funzionali di tipo ostruttivo; alterazioni maxillo-facciali, congenite o acquisite (micro-retrognazia, alterazioni traumatiche, etc.), alterazioni dell'ugola, delle dimensioni

della lingua, delle tonsille, etc.

La terapia chirurgica ha l'obiettivo di rimuovere queste cause realizzando un ampliamento dell'area faringea ed eliminando e/o riducendo l'ostruzione a livello delle fosse nasali: utilizza numerose tecniche spesso associate ed attualmente in via di evoluzione al fine di raggiungere migliori effetti terapeutici, minori complicanze postoperatorie, migliore compliance del paziente. Attualmente non vi sono delle chiare indicazioni riguardando i parametri per la selezione dei soggetti candidati alla terapia chirurgica; le maggiori indicazioni sono per i soggetti giovani, russatori o con OSAS lieve/moderata, con BMI < 30 e con sede della ostruzione o del collabimento ben identificabile. La procedura prevede:

- identificazione della regione anatomica sede della ostruzione delle vie aeree durante il sonno (valutazione clinica generale, nasofaringoscopia, cefalometria);
- terapia chirurgica;
- follow-up.

Il palato e l'orofaringe rappresentano i distretti di maggiore interesse chirurgico, ma per ottenere successi terapeutici concreti è indispensabile selezionare i candidati idonei all'intervento ed individuare i loci di ostruzione. A tal fine sono stati proposti metodi di stadiazione clinica basandosi ad esempio sulla valutazione della posizione della lingua rispetto al palato e alle dimensioni delle tonsille⁶⁴.

La *UvuloPalatoPharyngoPlasty* (UPPP) è stata introdotta da Fujita nel 1981, è la procedura chirurgica più comunemente adottata ed è considerata la terapia di prima linea per il collasso retropalatale. La *laser-assisted uvulopalatoplasty* (LAUP): evita la necessità di una anestesia generale ed i tempi operatori rispetto alla UPPP; tuttavia è presente un maggior sofferenza postoperatoria dovuta alle lesioni da calore del tessuto trattato, una significativa contrattura del palato molle e sensazione di corpo estraneo.

La *radiofrequency-assisted uvulopalatoplasty* (RAUP) utilizza la stessa metodologia chirurgica della LAUP, ma si caratterizza per l'uso della RadioFrequenza per aumentare la temperatura fino a valori di 70-85 gradi centigradi nella sola sede in cui si vuole ottenere una riduzione tissutale ⁶⁵.

La *riduzione volumetrica della lingua* ha tra le tecniche più comunemente usate sono la tonsillectomia linguale, la glossectomia mediana con laser, la riduzione di volume con radiofrequenza. Purtroppo, la semplice riduzione volumetrica della lingua o la plastica etc. anche se hanno determinato una significativa riduzione del russamento, non sono stati registrati miglioramenti significativi sul piano clinico, a causa dei differenti momenti fisiopatologici che intervengono nel determinismo dei disturbi respiratori del sonno e sono da considerarsi metodiche complementari alla CPAP ⁶⁶.

La *osteotomia mandibolare* con avanzamento del genioglossa allarga la via aerea retrolinguale senza disturbare la dentizione e previene il collasso retrolinguale. Valutazioni postoperatorie con polisonnografia, da parte di vari autori europei, americani ed asiatici hanno dimostrato un miglioramento significativo di tutti i parametri clinici e strumentali, riuscendo così ad evitare il ricorso alla tracheotomia ⁶⁷.

La *miotomia e sospensione ioidea* allarga lo spazio aereo retrolinguale e sposta in avanti la base della lingua e l'epiglottide.

La *osteotomia e avanzamento maxillo-mandibolare* è l'intervento di elezione nei casi di retrognatia e micrognatia e che può portare a completa guarigione. Sposta in avanti la faccia, il palato e la mandibola.

Viene utilizzata solo per le situazioni più severe e quando misure più conservative hanno fallito. Le limitazioni principali sono rappresentate dalla difficoltà a stabilizzare i segmenti ossei, e dalle modifiche dell'estetica facciale ⁶⁸.

La *tracheotomia* garantisce il by-pass dell'ostruzione ed è efficace nel 100% dei casi;

utilizzata come metodica prima dell'epoca della CPAP è indicata solo in casi eccezionali di OSAS molto severa con sintomi invalidanti e severe comorbidità e nei quali tutte le tecniche alternative hanno fallito. Una tecnica recente di tracheotomia: la *skin-lined*, ha mostrato un ulteriore miglioramento degli effetti terapeutici sul russamento notturno e sulla ipersonnia diurna, con un decremento delle complicazioni postoperatorie ⁶⁹.

La *chirurgia nasale* ha dimostrato di migliorare il russamento e l'efficacia terapeutica/tollerabilità della CPAP. Le tecniche comunemente usate sono: la settoplastica, la riduzione dei turbinati, la ricostruzione funzionale del naso.

PUNTI CHIAVE

La CPAP rappresenta il trattamento più efficace dell'OSAS. È una terapia ben tollerata, scevra da effetti collaterali di rilievo, ma che necessita di una accettazione da parte del paziente e di una buona aderenza al percorso terapeutico. Ciò implica l'impegno notevole di personale specializzato. Di contro la terapia farmacologica ha indicazioni molto selettive. La chirurgia minore sembra utile più per migliorare l'efficienza della CPAP (terapia complementare) che come cura dell'OSAS. La chirurgia maggiore come la osteotomia e avanzamento maxillo-mandibolare, a fronte di una notevole efficacia, presenta grossi limiti di accettabilità.

Bibliografia

- ¹ Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. *Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome*. Brain Res 1966;1:167-86.
- ² Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. *Epidemiology of obstructive sleep apnoea: a population health perspective*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1217-39.

- 3 Stradling JR, Davies RJO. *Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history*. Thorax 2004;59:73-8.
- 4 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. *Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:608-13.
- 5 Young T, Palta M, Dempsey J, et al. *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med 1993;328:1230-5.
- 6 Mohsenin V. *Gender differences in the expression of sleep disordered breathing: role of upper airway dimensions*. Chest 2001;120:1442-7.
- 7 Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, et al. *Neck and total body fat deposition in non-obese and obese patients with sleep apnoea compared with that in control subjects*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:280-3.
- 8 Cosentini T, Le Donne R, Mancini D, et al. *Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea*. Radiol Med 2004;108:404-16.
- 9 Peppard PE, Young T, Palta M, et al. *Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing*. JAMA 2000;284:3015-21.
- 10 Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. *Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea*. Am Rev Respir Dis 1984;130:175-8.
- 11 Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, et al. *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep*. J Appl Physiol 1978;44:931-8.
- 12 Strohl KP, Hensley MJ, Hallett M, et al. *Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans*. J Appl Physiol 1980;49:638-42.
- 13 Gold AR, Schwartz AR. *The pharyngeal critical pressure: the whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically*. Chest 1996;110:1077-88.
- 14 Patil SP, Schneider H, Marx JJ, et al. *Neuromechanical control of upper airway patency during sleep*. J Appl Physiol 2007;102:547-56.
- 15 Davies RJ, Stradling JR. *The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome*. Eur Respir J 1990;3:509-14.
- 16 Schwartz AR, Thut DC, Brower RG, et al. *Modulation of maximal inspiratory airflow by neuromuscular activity: effect of CO₂*. J Appl Physiol 1993;74:1597-605.
- 17 Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, et al. *The ventilatory responsiveness to CO₂ below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep*. J Physiol 2004;560:1-11.
- 18 Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. *Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005*. Sleep 2005;28:499-521.
- 19 Commissione paritetica AIPO-AIMS. *Linee Guida di procedura diagnostica nella Sindrome delle apnee ostruttive del sonno nell'adulto*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2001;16:278-80.
- 20 Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. *Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep 2005;28:309-14.
- 21 Umlauf MG, Chasens ER. *Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis*. Sleep Med Rev 2003;7:403-11.
- 22 Fanfulla F, Malaguti S, Montagna T, et al. *Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: an early sign of nerve involvement*. Sleep 2000;23:775-881.
- 23 Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, et al. *Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep disordered breathing*. Chest 2001;120:1923-9.
- 24 Mazza S. et al, *Driving ability in sleep apnea patients before and after CPAP treatment evaluation on a road safety platform*. Eur Resp J 2006;28:1020-8.
- 25 Pack A. *Impaired performance in commercial drivers; role of sleep apnea and short sleep duration*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:446-54.
- 26 George CFP. *Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP*. Thorax 2001;56:508-12.
- 27 Turkington PM, Sircar M, Allgar V, et al. *Relationship between obstructive sleep apnoea, driving simulator performance and risk of road traffic accidents*. Thorax 2001;56:800-5.
- 28 Turkington PM, Sircar M, Saralaya D, et al. *Time course of changes in driving simulator performances with and without treatment in*

- patients with sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:56-9.
- 29 Lindberg E, Carter N, Gislason T, et al. *Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accident*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2031-5.
- 30 McFayden, Espie CA, McArdle N, et al. *Controlled, prospective trial of psychosocial function before and after continuous positive airway pressure therapy*. *Eur Respir J* 2001;18:996-1002.
- 31 White SG, Fletcher EC, Miller CC. *Acute systemic blood pressure elevation in obstructive and nonobstructive breath hold in primates*. *J Appl Physiol* 1995;79:324-30.
- 32 Marin JM, Carizzo SJ, Vicente E, et al. *Long term cardiovascular outcomes in man with obstructive sleep apnoea/hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study*. *Lancet* 2005;365:1046-53.
- 33 Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K, et al. *Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910-3.
- 34 Milleron O, Pilliere R, Foucher A, et al. *Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study*. *Eur Heart J* 2004;25:728-34.
- 35 Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. *Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea*. *N Engl J Med* 2005;352:1206-1214.
- 36 Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, et al. *Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder*. *Eur Heart J* 2004;25:1070-6.
- 37 Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. *Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea*. *Circulation*. 2004;110:364-7.
- 38 Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. *Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation*. *Circulation*. 2003;107:2589-94.
- 39 Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. *Nocturnal Continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea*. *Circulation* 1999;100:2332-5.
- 40 Harsch IA, Pour Schahin S, Radespiel-Tröger M, et al. *Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-62.
- 41 Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. *Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy*. *Circulation* 1999;100:706-12.
- 42 Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. *The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome*. *Chest* 2004;125:1768-75.
- 43 Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. *The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome*. *Respir Med* 2007;101:1696-701.
- 44 Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. *Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome*. *Eur Heart J* 2004;25:735-41.
- 45 Vgontzas AN, Bixler ER, Chrousos GP. *Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance*. *J Intern Med* 2003;254:32-44.
- 46 Nuckton TJ, Glidden DV, Browner WS, et al. *Physical examination: Mallampati score as an independent predictor of obstructive sleep apnea*. *Sleep* 2006;29:903-8.
- 47 Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. *Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea: the importance of oropharyngeal structures*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:740-8.
- 48 Ryan PJ, Hilton MF, Boldy DA, et al. *Validation of British Thoracic Society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: can polysomnography be avoided?* *Thorax* 1995;50:972-5.
- 49 Insalaco G, Romano S, Marrone O, et al. *A new method of negative expiratory pressure test analysis detecting upper airway flow limitation to reveal obstructive sleep apnea*. *Chest* 2005;128:2159-65.
- 50 Patruno V, Bosi M, Sanna A, et al. *Gli indici per la diagnosi strumentale delle apnee nel sonno: standardizzazione del calcolo con polisomnografia e monitoraggio cardiorespiratorio*. *Rass Patol App Respir* 2006;21:22-7.

- 51 Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardised terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute. University of California at ULCA 1998.
- 52 American Academy Sleep Medicine. *Sleep-related breathing disorder in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research*. Sleep 1999;22:667-89.
- 53 Hosselet JJ, Norman RG, Ayappa I, et al. *Detection of flow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1461-7.
- 54 Epstein MD, Chicoine SA, Hanumara RC. *Detection of upper airway resistance syndrome using a nasal cannula/pressure transducer*. Chest 2000;117:1073-7.
- 55 Andreas S, Hagenah G, Möller C. *Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure*. Am J Cardiol 1996;78:1260-4.
- 56 Berkopf E, Insalaco G. *Approccio occlusale alle apnee ostruttive nel sonno*. Rass Patol App Respir 2006;21:240-7.
- 57 Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. *Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares*. Lancet 1981;1:862-5.
- 58 Marrone O, Insalaco G. *Continuous positive airway pressure titration for treatment of obstructive sleep apnoea syndrome*. European Respiratory Disease 2007;1:46-8.
- 59 Resta O, Carratu P, Depalo A, et al. *Effects of fixed compared to automatic CPAP on sleep in obstructive sleep apnoea syndrome*. Monaldi Arch Chest Dis 2004;61:153-6.
- 60 Insalaco G, Sanna A, Fanfulla F, et al. *La terapia con dispositivo a pressione positiva nelle vie aeree: raccomandazioni per la prescrizione nel soggetto adulto affetto dalla sindrome delle apnee ostruttive nel sonno*. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2005;20:60-3.
- 61 Littner M, Hirshkowitz M, Davila D. *Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep 2002;25:143-7.
- 62 Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, et al. *Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:187-91.
- 63 Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. *Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA*. Eur Respir J 2007;29:720-7.
- 64 Fr4iedman M, Schalch P. *Surgery of the palate and oropharynx*. Otolaryngol Clin North Am 2007;40:829-43.
- 65 Lim DJ, Kang SH, Kim BH, et al. *Treatment of primary snoring using radiofrequency-assisted-uvulopalatoplasty*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;264:761-7.
- 66 Welt S, Maurer JT, Hörmann K, et al. *Radiofrequency surgery of the tongue base in the treatment of snoring-a pilot study*. Sleep Breath 2007;11:39-43.
- 67 Mitsukawa N, Satoh K, Suse T, et al. *Clinical success of mandibular distraction for obstructive sleep apnea resulting from micrognathia in 10 consecutive japanese young children*. J Craniofac Surg 2007;18:948-53.
- 68 Prinsell JR. *Maxillomandibular advancement surgery in a site-specific treatment approach for obstructive sleep apnea in 50 consecutive patients*. Chest 1999;116:1519-29.
- 69 Campanini A, De Vito A, Frassinetti S, et al. *Role of skin-lined tracheotomy in obstructive sleep apnoea syndrome :personal experience*. Acta Otorhinolaryngol Ital 2004;24:68-74.

APNEE/IPOPNEE CENTRALI: DIAGNOSI DIFFERENZIALE E PRINCIPI DI TRATTAMENTO NELL'ADULTO

Alberto Braghiroli

Divisione di Pneumologia Riabilitativa, Centro di Medicina del Sonno ad indirizzo Respiratorio, Fondazione "Salvatore Maugeri", IRCCS Istituto Scientifico di Veruno (NO)

A differenza delle apnee ostruttive che pur con differenze interindividuali riconoscono una patogenesi comune nell'incapacità di mantenere adeguatamente pervio il faringe durante il sonno, le apnee e le ipopnee centrali rappresentano per il clinico una sfida diagnostica e spesso anche terapeutica. Il sonno rappresenta una condizione favorente il verificarsi di eventi respiratori di origine centrale, al punto che può essere considerato fisiologico il verificarsi di alcuni eventi in fase di addormentamento e nel sonno REM, inoltre l'ipotonia muscolare che si associa al sonno, in particolare durante il sonno REM, facilita l'insorgere delle forme secondarie a patologie neuromuscolari o della parete toracica. Al contrario in condizioni di veglia il controllo centrale contrasta vivacemente l'arresto respiratorio: trattenere il respiro è notoriamente il più fallimentare dei metodi per tentare il suicidio.

In questo capitolo tenteremo un approccio eminentemente pratico che ripercorre l'attuale iter diagnostico e terapeutico che lo pneumologo affronta nella realtà quotidiana quando un monitoraggio cardiorespiratorio o una polisonnografia evidenziano, magari inaspettatamente, eventi respiratori prevalentemente centrali. La chiave del ragionamento clinico sta nel comprendere la causa per cui gli eventi si verificano, decidere se effettivamente il dato di laboratorio corrisponda ad

una sintomatologia o ad una patologia che necessiti la correzione ed individuare la modalità di trattamento ottimale.

Definizioni degli eventi respiratori di origine centrale

Nel progressivo passaggio da metodiche riservate ai laboratori di ricerca alla diffusione nella pratica clinica quotidiana, la polisonnografia e, da quando disponibili, i monitoraggi cardiorespiratori sono stati sottoposti a processi di revisione soprattutto ad opera delle associazioni statunitensi che hanno privilegiato prevalentemente i criteri di concordanza tra operatori, costruendo così un linguaggio comune fondato sulle tecnologie più diffuse, anche se a scapito talvolta dei principi fisiologici sottostanti, specialmente evidente nelle definizioni di ipopnea centrale.

La più recente revisione della materia è stata effettuata dalla *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) nel 2007¹ che consiglia l'utilizzo di differenti sensori per ovviare alle possibilità di malfunzionamento e ai limiti intrinseci alle caratteristiche dei sensori stessi. Il sensore di riferimento per individuare un'apnea è il termistore (o la termocoppia) oronasale, per le ipopnee è invece preferibile la cannula nasale, possibilmente sottoponendo il segnale ad un algoritmo di linearizza-

zione che riduce le possibilità di sovrastima degli eventi. In caso di malfunzionamento di uno dei due sensori l'altro potrà vicariare, o nel caso che venga utilizzato un pletismo-grafo induttivo la traccia di flusso può essere derivata da tale apparecchio.

La classificazione degli eventi centrali si basa sui seguenti criteri:

- *Apnea centrale*. Il segnale del termistore si riduce di almeno il 90% rispetto al basale per un minimo di 10 secondi e gli sforzi respiratori sono completamente assenti per l'intero periodo in cui il flusso è anch'esso assente.
- *Ipopnea*. Riduzione del segnale della cannula di almeno il 30% rispetto al basale per una durata di almeno 10 secondi, tale riduzione deve mantenersi per almeno il 90% della durata dell'evento ed essere associata ad una desaturazione di almeno il 4%; in alternativa è accettata una desaturazione di almeno il 3% se la riduzione del segnale della cannula nasale è almeno del 50% rispetto al basale. È sconsigliata la distinzione tra ipopnee ostruttive, centrali e miste in assenza di un segnale quantitativo che misuri lo sforzo respiratorio, come il palloncino esofageo, la pletismografia induttiva o l'elettromiogramma (EMG) di diaframma e muscoli intercostali.
- *Ipoventilazione*. Viene individuata da un incremento di almeno 10 mmHg di PaCO₂ rispetto al valore di emogasanalisi in veglia e in posizione supina. Non vengono individuati né criteri di durata né sensori raccomandati; la sola desaturazione persistente non rappresenta un criterio attendibile.
- *Respiro di Cheyne Stokes*. Sequenza di almeno tre cicli consecutivi di modificazioni cicliche con crescendo e decrescendo dell'ampiezza degli atti respiratori, accompagnata da almeno uno dei seguenti criteri: 1) cinque o più episodi centrali per ora di sonno; 2) la sequenza di crescendo e decrescendo ha una durata di almeno 10 minuti consecutivi.

Eventi centrali in fase di addormentamento

Il punto di equilibrio omeostatico che regola la ventilazione alveolare in veglia a livello del mare si fonda essenzialmente sui livelli di PaCO₂ di cui sono consentite fluttuazioni minimali: ogni volta che fattori endogeni o esogeni tentano di modificarne i livelli un rapido intervento del drive respiratorio riporta la situazione alla norma. L'incremento della ventilazione al variare dei livelli di PaCO₂ è geneticamente predeterminata e presenta una variazione interindividuale descritta in genere con la ripidità (*slope*) della curva che lega variazioni unitarie dei due parametri. Nel momento dell'addormentamento il punto di equilibrio omeostatico si sposta su valori di PaCO₂ poco più elevati (in genere 3-6 mmHg), valori che vengono raggiunti talora con apnee centrali oppure con una riduzione dello sforzo respiratorio². L'addormentamento è tuttavia una fase piuttosto instabile in cui possono alternarsi sonno e veglia, con relative variazioni del punto di equilibrio omeostatico. Accade così che anche nel soggetto normale si possono registrare apnee o ipopnee centrali in genere di breve durata, per lo più precedute da una breve fase di iperventilazione in genere più accentuata nei soggetti con più marcata ripidità della curva di risposta ventilatoria al variare della PaCO₂. Raramente questi eventi provocano desaturazioni di rilievo, perciò con i nuovi criteri AASM solo le apnee centrali portano ad un incremento dell'indice di disturbi respiratori nel sonno; può tuttavia accadere che soggetti particolarmente preoccupati delle condizioni di registrazione o insonni possano presentare una fase di addormentamento prolungata o numerose veglie durante la notte che possono portare al di sopra di una soglia significativa questi eventi respiratori assolutamente fisiologici. In genere una seconda notte di registrazione, con la familiarizzazione alle condizioni di studio, ne riduce drasticamente l'impatto.

Sindromi da apnee centrali

Da un punto di vista clinico la classificazione più utile è quella riportata in Tabella I che distingue le forme ipercapniche da quelle normo-ipocapniche e differenzia le alterazioni a carico del drive respiratorio, del sistema di controllo del centro respiratorio e le patologie periferiche che pur generando eventi che sul tracciato strumentale sono di tipo centrale, possono contare su un drive respiratorio normale³. Questa classificazione schematica è particolarmente utile nella scelta della tipologia di trattamento.

Tabella I. *Classificazione delle sindromi da apnee centrali (CSA).*

CSA ipercapniche
<i>Alterazioni del drive centrale ("non vuole respirare")</i>
- Insufficienza respiratoria
- Sindrome da ipoventilazione centrale (sindrome di Ondine)
- Farmacologica
- Sindrome obesità-ipoventilazione
<i>Alterazioni dell'asse neuromotorio ("non può respirare")</i>
- Malattia del motoneurone (SLA)
- Miastenia
- Post-polio
- Miopatie
- Patologie della parete toracica (es. cifoscoliosi)
CSA non ipercapniche
<i>Sindrome delle apnee centrali idiopatica (ICSA)</i>
<i>Respiro periodico da alta quota</i>
<i>Respiro di Cheyne Stokes</i>

Alterazioni del drive centrale

- *Lesioni del centro respiratorio:* post-traumatiche o conseguenti ad incidenti vascolari cerebrali, determinano in genere un incremento dell'oscillazione del pattern respiratorio in quanto la regolazione è legata in maniera più stretta ai chemocettori periferici. Se non determinano frammentazione del sonno non richiedono necessariamente un trattamento che si limita ai casi di franca ipercapnia in cui si intraprende un trattamento ventilatorio non invasivo, in genere con un supporto pressometrico in modalità assistita/controllata.
- *Sindrome da ipoventilazione centrale:* raramente rappresenta un problema che si verifica nell'adulto. Con l'addormentamento il volume corrente si riduce drasticamente, talora con incremento della frequenza respiratoria (respiro rapido e superficiale), il soggetto è solitamente asintomatico, all'ipercapnia diurna si può associare policitemia o ipertensione polmonare, la fase REM è un po' più preservata. Sono stati segnalati pazienti adulti con la tipica mutazione PHOX2B della forma congenita⁴, ma l'esordio più frequente delle forme fruste è entro l'ottavo anno di vita. Nei bambini un semplice ventilatore bilevel temporizzato è in grado di mantenere un normale pattern respiratorio, nell'adulto si preferisce optare per ventilatori pressometrici a volume garantito.
- *Farmaci con azione depressiva sul centro respiratorio:* la forma meglio documentata è quella da oppiacei⁵. La nozione comune che le apnee centrali tipiche della somministrazione acuta si risolvano nell'uso cronico non è stata confermata e oltre ad una ipoventilazione che può essere marcata e dose-dipendente sono descritte apnee centrali a periodismo breve, separate da pochi atti respiratori, che si risolvono con la riduzione del dosaggio o la sospensione dell'oppioide. La fram-

mentazione del sonno che ne consegue potrebbe a sua volta peggiorare la percezione del dolore ed indurre un incremento del dosaggio che innesca un circolo vizioso di progressivo abuso, al momento poco indagata.

- **Sindrome obesità-ipoventilazione:** si tratta di una ipercapnia associata ad obesità non spiegabile con altre cause patogene-tiche⁶. Solitamente il soggetto ipoventila cronicamente durante il sonno con un pattern rapido e superficiale senza apnee di rilievo. Il disturbo respiratorio del sonno associato più di frequente è l'apnea ostruttiva, tuttavia una quota di pazienti adotta un pattern di respiro periodico con apnee centrali seguite da fasi di iperventilazione. L'interpretazione corrente è che si tratti di una strategia di risparmio tra esigenze contrapposte: la fase di iperventilazione sarebbe stimolata dall'ipossia fino al raggiungimento della soglia di apnea (che innesca l'apnea centrale) o di fatica del diaframma (che innesca un'ipopnea centrale). Il pattern periodico permette così di assicurare una SaO₂ media sufficiente ad ossigenare i tessuti (raramente infatti questi pazienti sono policitemici) e ad evitare un eccessivo dispendio energetico muscolare, una sorta di "ipercapnia permissiva" che non è facile risolvere. Infatti le notevoli resistenze determinate dall'obesità rendono difficile ottenere un volume corrente sufficiente con la ventilazione non invasiva, tuttavia le apnee centrali in genere si risolvono, il pattern respiratorio mantiene inizialmente una certa ciclicità che tende a risolversi entro poche settimane, il sonno meno frammentato può avere effetti positivi sui livelli di leptina, riducendone l'effetto depressivo respiratorio centrale⁷. È importante in questi pazienti non avere fretta di ottenere la normalizzazione e non abusare di O₂ terapia per evitare l'ulteriore ipoventilazione conseguente⁸.

Alterazioni dell'asse neuromotorio

Il centro respiratorio è in questi casi abitualmente integro, ma un'alterazione della trasmissione nervosa, della forza muscolare o della meccanica toraco-diaframmatica rendono impossibile una normale respirazione nel sonno. Mentre nelle forme con alterazione del drive centrale la fase REM svolge spesso un ruolo protettivo, in questi pazienti l'ipotonia muscolare connessa con la fase REM esacerba l'alterazione della meccanica respiratoria o la evidenza più precocemente del rilievo diurno. Le strategie terapeutiche e la decisione di iniziare il trattamento ventilatorio notturno sono in larga parte funzione della patologia sottostante:

- **Sclerosi laterale amiotrofica.** Nonostante la relativa rarità della patologia è ben nota al mondo pneumologico perché la causa terminale è frequentemente l'insufficienza respiratoria. Tra i criteri per iniziare la ventilazione non invasiva, oltre all'abituale riduzione della capacità vitale al di sotto del 50% e la presenza di ipercapnia (che in questa patologia è significativa già al di sopra di una PaCO₂ di 45 mmHg), va sottolineata la presenza di sintomi riconducibili ad una frammentazione del sonno, come cefalea al risveglio, sensazione di sonno poco riposato e sonnolenza diurna, oltre ad un'astenia superiore al grado di disabilità funzionale riconducibile alla malattia. Oltre alla classica ipoventilazione della fase REM una quota di pazienti presenta difficoltà in fase di addormentamento per la comparsa di eventi centrali (ipopnee o apnee) che ostacolano il raggiungimento di un sonno consolidato. Queste forme sono individuabili solo con una valutazione notturna completa (monitoraggio cardiorespiratorio o polisonnografia) perché la breve durata degli eventi ed il livello elevato della SaO₂ di base non alterano significativamente il profilo ossimetrico.

La presenza di un tono muscolare residuo nella muscolatura toracica o nello sternocleidomastoideo durante la fase REM si associa in genere ad una migliore sopravvivenza, mentre la presenza di apnee centrali in tale fase dovrebbe consigliare l'immediato ricorso alla ventiloterapia⁹. Anche un semplice bilevel è in grado in genere di sopperire al deficit funzionale del paziente e potrebbe teoricamente seguire tutta l'evoluzione della patologia in considerazione delle basse resistenze respiratorie, tuttavia la necessità di mantenere margini di sicurezza adeguati e un settaggio certo degli allarmi fa privilegiare i ventilatori pressometrici quando la dipendenza dal ventilatore supera le 12 ore/die. L'interessamento bulbare non rappresenta invece una controindicazione al trattamento non-invasivo, in genere utilizzando un'interfaccia naso-buccale, anche se il ristagno delle secrezioni salivari costringe spesso i pazienti durante la notte a frammentare il trattamento.

- *Miopatie*. In genere gli eventi centrali sono infrequenti. Quelli che si verificano in fase REM, specie nella distrofia di Steinert, sono difficilmente distinguibili dal pattern respiratorio abitualmente anarchico di questa fase. Gli eventi più frequenti sono le ipoventilazioni e in genere è il livello di ipercapnia a guidare sull'opportunità del ricorso alla ventilazione non invasiva. Principale eccezione è la distrofia di Duchenne perché con la progressione della paralisi muscolare compare una distorsione della gabbia toracica – in genere coincidente con la necessità di ricorrere alla carrozzina – che rende questi pazienti più simili a pazienti con la cifoscoliosi e richiedono tutte le avvertenze sotto descritte.
- *Cifoscoliosi*. Mentre l'ipoventilazione è caratteristica della fase REM e in genere non si associa ad un'immediata necessità di istituire una ventilazione non invasiva

in quanto l'evoluzione in insufficienza respiratoria si può verificare anni o anche decenni dopo, la presenza di apnee o ipopnee centrali in sonno non-REM si associa a peggiori valori di capnia diurna e può quindi rappresentare un campanello d'allarme di evoluzione verso l'insufficienza respiratoria¹⁰. Il trattamento ventilatorio non invasivo durante il sonno in questi pazienti è un po' più complesso perché il parenchima polmonare è distribuito tra zone a bassa resistenza ed altre a bassa compliance incarcerate dalla deformazione della parete toracica. Il paziente si adatta abitualmente senza difficoltà ad un bilevel, ma in effetti tale trattamento risulta poco efficace perché recluta solo le zone a bassa resistenza. Il trigger a flusso del ventilatore percepisce un gradino nel passaggio alle zone ad alta resistenza e cicla in espirazione, ottenendo così un supporto all'attività spontanea del paziente che si lascia "portare" dal ventilatore, ma senza ottenere significativi incrementi del volume corrente. Alcuni modelli consentono di modificare, anche in respiro spontaneo, il tempo inspiratorio (T_I) consentendo così di mantenere le pressioni inspiratorie per tempi più prolungati, tuttavia il rischio di un rapporto I/E > 1/1 è realistico per frequenze respiratorie elevate e dovrebbe perciò essere utilizzato con cautela. La ventilazione volumetrica non è ben tollerata, specie per le elevate pressioni di picco poco compatibili con le interfacce dei sistemi non invasivi. La ventilazione pressometrica con volume garantito fornisce le migliori garanzie, tuttavia una particolare cura è necessaria nella regolazione dei trigger, perché in sonno profondo e in fase REM la sensibilità richiesta può essere ben diversa da quella rilevata in veglia.

Un quadro sinottico delle strategie di trattamento è riportato in Tabella II.

Tabella II. Strategie ed efficacia del trattamento delle CSA ipercapniche.

	Trattamento	Efficacia	Limitazioni	Evidenza
Sindrome obesità-ipoventilazione	Calo ponderale	↓ AHI e ipoventilazione	Difficile da ottenere	Nessuna
	CPAP	Effetto variabile su AHI, ↑ QOL	Efficacia non omogenea	Casistiche limitate, no randomizzazione
	Bilevel	AHI normalizzato, ↑ QOL, ↑ PaO ₂ , ↓ PaCO ₂	Efficacia a lungo termine non nota	Uno studio randomizzato e casistiche molte piccole
	O ₂	Può peggiorare l'ipoventilazione	Dati molto limitati	Case report
	Progesterone	↑ risposta all'ipercapnia	Efficacia a lungo termine non nota, sicurezza a lungo termine non nota	Casistica piccola, non randomizzata
CSA da oppiacei	Riduzione della dose	↓ AHI	Non facile da ottenere	Case report
Patologie neuromuscolari e della parete toracica	Bilevel/pressometrici	↓ AHI	Talora problemi di tolleranza e settaggio	Molti studi non randomizzati su casistiche modeste

Legenda. AHI: indice di apnea/ipopnea; CPAP: pressione positiva continua nelle vie aeree; CSA: sindrome delle apnee centrali; QOL: qualità di vita (da Eckert et al., 2007³, mod.).

Sindromi delle apnee centrali non ipercapniche

Sono in genere caratterizzate da periodismo respiratorio. Solo il respiro di Cheyne-Stokes ha caratteristiche di peculiarità, negli altri casi l'associazione con il risveglio, la durata degli eventi e delle fasi di ventilazione hanno caratteristiche maggiormente individuali.

- *Respiro periodico da alta quota.* Conseguenza dell'ipossia ipocapnica ambientale ha spesso un periodismo talmente breve che le apnee possono non raggiungere la durata di 10 secondi. La frammentazione del sonno e l'associazione a fluttuazioni della pressione arteriosa sono del tutto

analoghe alla sindrome delle apnee ostruttive¹¹. Tende a ridursi con l'acclimatamento che utilizza il compenso renale, ma l'efficacia è molto dipendente dalla quota. Ovviamente scendere a quote più basse è il trattamento di elezione.

- *Sindrome delle apnee centrali idiopatica (ICSA).* È in realtà una patologia decisamente poco frequente. Al tracciato poligrafico le apnee sono morfologicamente centrali, intervallate da brusche riprese della ventilazione in genere limitate a pochi atti respiratori. Il risveglio si associa all'interruzione dell'apnea, simile nel tempismo allo sblocco delle apnee ostruttive e le fasi

di sonno ad onde lente sono abitualmente protette. Un ciclo raramente supera i 40 secondi, per lo più con una preponderanza della fase apnoica rispetto alla lunghezza del periodo di ventilazione³. La sintomatologia diurna è del tutto analoga a quella della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS), con ipersonnolenza diurna, sensazione di avere riposato poco o talora insonnia. In genere non si associa russamento e rappresenta per lo più un reperto inatteso in un soggetto non obeso in cui il sospetto clinico era comunque riferibile ad un'OSAS. Alcuni studi depongono per un possibile ruolo di una risposta vivace all'ipercapnia nel destabilizzare il centro respiratorio¹² e gli eventi centrali risulterebbero perciò conseguenza del superamento della soglia di apnea a seguito di una iperventilazione. L'efficacia della somministrazione di CO₂ e di acetazolamide rappresenta un buon supporto a quest'ipotesi, anche se l'utilizzo di questi presidi nella pratica clinica a lungo termine non è proponibile.

- *Respiro di Cheyne-Stokes (CSR)*. È un disturbo a patogenesi complessa, in cui la regolazione del controllo respiratorio è alterata da una riduzione della portata cardiaca causata da un'insufficienza d'organo¹³. Dall'originaria descrizione come evento pre-terminale, il CSR è stato più di recente riconosciuto come un pattern respiratorio frequentemente presente nei pazienti con scompenso cardiaco cronico durante il sonno¹⁴ e talora anche durante la giornata, sia durante esercizio fisico che in condizioni di riposo^{15,16} (Fig. 1). Il CSR è stato riconosciuto come predittore indipendente di mortalità¹⁷, si associa ad una frammentazione del sonno ed un ipertono simpatico persino più grave di quello secondario alle apnee ostruttive¹⁸ e sono perciò state proposte varie strategie di trattamento per le forme che non si risolvono con l'ottimizzazione del trattamento dello scompenso¹⁹. Non di rado il CSR può essere complicato

da una componente ostruttiva la cui risoluzione, abitualmente con CPAP, provoca già di per sé un miglioramento della funzione cardiaca di base: evitare un eccesso di pressione negativa intratoracica come quella legata agli sforzi respiratori causati da un aumento delle resistenze delle vie aeree extratoraciche evita uno stiramento secondario delle pareti cardiache, inoltre la pressione positiva intratoracica tende a ridurre i diametri cardiaci con un ovvio beneficio emodinamico^{20,21}. Proprio su questa base è stato proposto il trattamento anche delle forme puramente centrali con CPAP (pressione positiva continua nelle vie aeree), promosso soprattutto dal gruppo di Toronto. I risultati positivi su piccole casistiche hanno portato a promuovere un notevole sforzo multicentrico, il CANPAP, uno studio randomizzato e controllato che non ha tuttavia portato ad un risultato definitivo²². La riduzione degli eventi previsti per la popolazione reclutata, a seguito dell'introduzione di beta-bloccanti, spironolattone e resincronizzazione cardiaca nelle linee guida di trattamento dello scompenso cronico, ha portato ad uno studio di potenza inadeguata che non ha mostrato una migliore sopravvivenza nel braccio di trattamento. Un tentativo di individuare le caratteristiche dei pazienti "responder" alla CPAP è stato fatto a posteriori: gli autori hanno rilevato una miglior sopravvivenza rispetto ai controlli e ai "non-responder", ma le caratteristiche dell'analisi post-hoc non selezionano popolazioni omogenee e l'impossibilità di controllare per altri fattori confondenti (età, miglior funzione cardiaca, etc.) non consente di uscire dal campo delle ipotesi ed entrare in quello dell'evidenza²³.

Il tentativo di stabilizzare il controllo del respiro con l'apporto di O₂ supplementare si basa sul tentativo di spegnere il braccio iperventilatorio del CSR; i risultati sono abbastanza ripetibili tra i vari gruppi e mostrano in media un dimezzamento degli eventi ventilatori

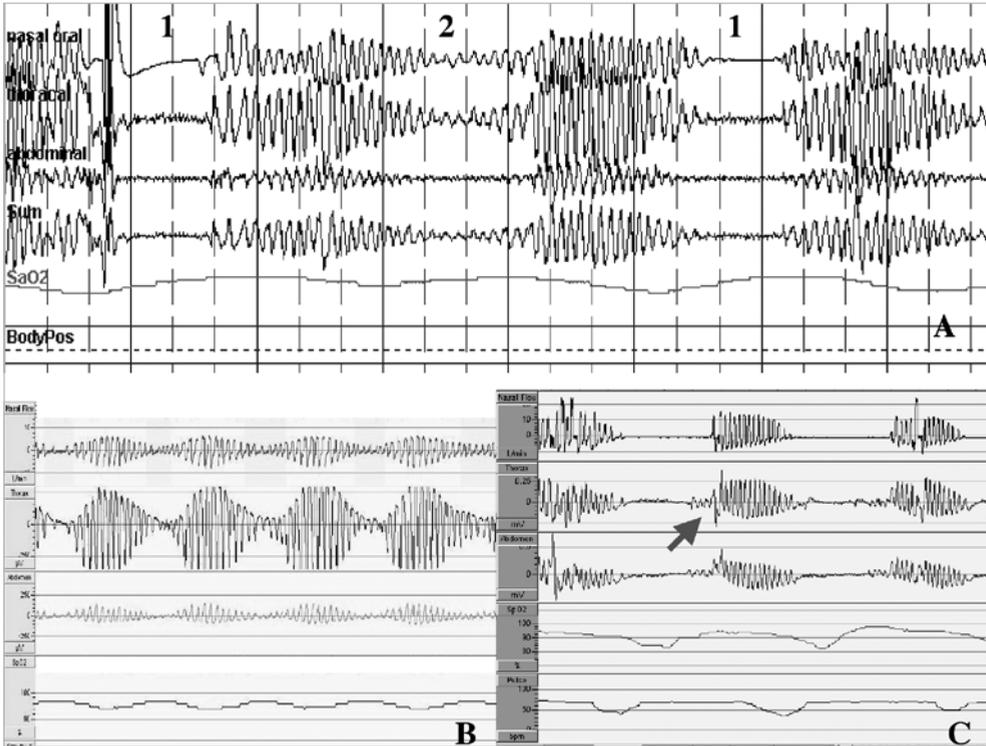


Figura 1. Esempi di respiro di Cheyne-Stokes.

in acuto che in taluni soggetti con la terapia cronica tende a ridursi ulteriormente¹⁹. Spesso sono necessari alti flussi, è ovviamente dispendiosa (anche se in Italia molto facilmente prescrivibile e a carico del sistema sanitario) e rappresenta in genere il trattamento elettivo negli ultrasessantacinquenni in cui l'accettazione e le procedure per la prescrizione dei supporti ventilatori non invasivi comportano problemi aggiuntivi.

Sul versante ventilatorio sono invece state proposte modalità di trattamento più tradizionali come la ventilazione bilevel¹⁹. Il paradosso di questi pazienti è la frequente presenza di ipocapnia ed un supporto ventilatorio rischia perciò di provocare una ulteriore iperventilazione che facilita il raggiungimento della soglia di apnea. In effetti la letteratura è abbastanza concorde sulla buo-

na efficacia di questi presidi, anche se in genere si tratta di piccole casistiche²⁴ e talora i risultati paiono francamente un po' troppo ottimistici per pensare che la popolazione selezionata fosse effettivamente in una fase di stabilità clinica²⁵.

La più recente evoluzione è rappresentata dai ventilatori bilevel servoassistiti, presidi specifici per il CSR che attualmente sono presenti sul nostro mercato solo in due modelli, ma altri sono in fase di sviluppo. Non vi è esperienza a lungo termine su indicatori di risultato forti come la mortalità e la morbilità, tuttavia la letteratura su piccole casistiche concorda sulla loro efficacia su endpoint surrogati come la riduzione del peptide natriuretico cerebrale (BNP), del tono catecolaminergico ed il miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro²⁶⁻³⁰.

In attesa di studi che rientrino nei criteri della medicina basata sull'evidenza il trattamento del CSR è ad oggi raccomandato nei pazienti sintomatici, notoriamente una netta minoranza nonostante la notevole frammentazione del sonno, e nei pazienti con scarsa stabilità clinica nel tempo in cui risolvere il problema notturno può indurre una riduzione delle recidive di scompenso.

Nella pratica clinica il CSR non sempre presenta la stereotipia descritta in letteratura. Nella Figura 1 sono riportati tre pattern differenti: A. Il paziente alterna apnee centrali (1) ed ipopnee (2), la regolarità del ciclo respiratorio è a volte frammentata da singoli atti di differente ampiezza, in genere associati a movimenti degli arti o a fluttuazioni elettroencefalografiche; B. classico pattern crescendo-decrescendo, ma sono presenti solo ipopnee e non apnee: il raggiungimento della soglia di apnea è funzione dei livelli di capnia di base e della intensità della fase di iperventilazione; C. il CSR è complicato dal collasso delle prime vie aeree durante la fase di apnea centrale: alla ripresa del respiro (freccia) le vie aeree superiori sono chiuse e dopo alcuni atti di respiro paradossio si ottiene l'apertura delle stesse. La brusca ripresa del respiro, in genere associata a un microrisveglio analogo a quanto avviene nelle apnee ostruttive, cancella la fase di "crescendo" della ventilazione. In caso di trattamento con bilevel servoassistita in questo caso è necessario prima individuare la pressione espiratoria che evita il collasso delle vie aeree per la regolazione appropriata del ventilatore.

Conclusioni

L'instabilità del centro respiratorio è una condizione insita nel meccanismo di regolazione del respiro e nel sonno, specie nella fase di addormentamento, tende ad esacer-

barsi. La presenza di un numero di eventi centrali durante il sonno al di sopra della classica soglia di 5 eventi per ora di sonno rappresenta il discrimine con la normalità, ma non implica di per sé la necessità di un trattamento. Il primo passo del clinico deve essere orientato a tentare di comprendere la patogenesi, inquadrare il disturbo all'interno del quadro patologico del paziente e guardarsi dal trattare un dato di laboratorio in modo avulso dalla realtà clinica. Il trattamento richiede spesso una buona dose di empirismo, tuttavia non può essere una scelta casuale o basarsi sulle risorse disponibili, ma dovrà fondarsi su un'ipotesi patogenetica che in caso di efficacia non completa potrà così essere affinata o anche abbandonata, utilizzando il criterio *ex adiuvantibus* come risorsa per comprendere al meglio il quadro clinico del paziente.

Bibliografia

- ¹ Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. 1^a ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2007.
- ² Trinder J, Whitworth F, Kay A, et al. *Respiratory instability during sleep onset*. J Appl Physiol 1992;73:2462-9.
- ³ Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al. *Central sleep apnea. Pathophysiology and treatment*. Chest 2007;131:595-607.
- ⁴ Antic NA, Malow BA, Lange N, et al. *PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood*. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:923-7.
- ⁵ Wang D, Teichtahl H, Drummer O, et al. *Central sleep apnea in stable methadone maintenance treatment patients*. Chest 2005;128:1348-56.
- ⁶ Olson AL, Zwillich C. *The obesity hypoventilation syndrome*. Am J Med 2005;118:948-56.

- ⁷ Phipps PR, Starritt E, Caterson I, et al. *Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity*. *Thorax* 2002;57:75-6.
- ⁸ Strumpf DA, Millman RP, Hill NS. *The management of chronic hypoventilation*. *Chest* 1990;98:474-80.
- ⁹ Arnulf I, Similowski T, Salachas F, et al. *Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:849-56.
- ¹⁰ Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, et al. *Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:112-8.
- ¹¹ Salvaggio A, Insalaco G, Marrone O, et al. *Effects of high-altitude periodic breathing on sleep and arterial oxyhemoglobin saturation*. *Eur Respir J* 1998;12:408-13.
- ¹² Xie A, Rutherford R, Rankin F, et al. *Hypocapnia and increased ventilatory responsiveness in patients with idiopathic central sleep apnea*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1950-5.
- ¹³ Khoo MC. *Using loop gain to assess ventilatory control in obstructive sleep apnea*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1044-5.
- ¹⁴ Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, et al. *Central Sleep apnea in left ventricular dysfunction. Prevalence and implications for arrhythmic risk*. *Circulation* 2003;107:727-32.
- ¹⁵ Corrà U, Pistono M, Mezzani A, et al. *Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure. prognostic importance and interdependence*. *Circulation* 2006;113:44-50.
- ¹⁶ La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Robbi E, Mortara A, Fanfulla F, Febo O, Sleight P. *Clinical relevance of short-term day-time breathing disorders in chronic heart failure patients*. *Eur J Heart Fail* 2007;9:949-54.
- ¹⁷ Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. *Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure*. *Circulation* 1999;99:1435-40.
- ¹⁸ Solin P, Kaye DM, Little PJ, et al. *Impact of sleep apnea on sympathetic nervous system activity in heart failure*. *Chest* 2003;123:1119-26.
- ¹⁹ Arzt M, Bradley TD. *Treatment of sleep apnea in heart failure*. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1300-8.
- ²⁰ Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. *Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea*. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
- ²¹ Naughton MT, Rahman MA, Hara K, et al. *Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure*. *Circulation* 1995;91:1725-31.
- ²² Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al.; CANPAP Investigators. *Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure*. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.
- ²³ Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. *Suppression of central apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure. A post-hoc analysis of the Canadian continuous positive airway pressure for patients with central sleep apnea and heart failure trial (CANPAP)*. *Circulation* 2007;115:173-80.
- ²⁴ Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. *Efficacy of nasal bi-level positive airway pressure in congestive heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration and central sleep apnea*. *Circ J* 2005;69:913-21.
- ²⁵ Noda A, Izawa H, Asano H, et al. *Beneficial effect of bilevel positive airway pressure on left ventricular function in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and central sleep apnea-hypopnea. A preliminary study*. *Chest* 2007;131:1694-701.
- ²⁶ Teschler H, Dohring J, Wang YM, et al. *Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:614-9.
- ²⁷ Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, et al. *Compliance with and efficacy of adaptive servo-ventilation (ASV) versus continuous positive airway pressure (CPAP) in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period*. *Heart* 2005;92:337-42.

- ²⁸ Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, et al. *A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure.* Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1109-14.
- ²⁹ Banno K, Okamura K, Kryger M. *Adaptive servo-ventilation in patients with idiopathic Cheyne-Stokes breathing.* J Clin Sleep Med 2006;2:181-6.
- ³⁰ Zhang X, Yin K, Li X, et al. *Efficacy of adaptive servoventilation in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration.* Chin Med J 2006;119:622-7.

LA VENTILOTERAPIA A LUNGO TERMINE NELL'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA DA CAUSE POLMONARI ED EXTRAPOLMONARI

Francesco Fanfulla

Centro di Medicina del Sonno ad indirizzo Cardio-Respiratorio, U.O. di Pneumologia Riabilitativa, Fondazione "Salvatore Maugeri", IRCCS Istituto Scientifico di Pavia e Montescano (PV)

Introduzione

La comparsa di alterazioni della normale funzione respiratoria durante il sonno rappresenta un fenomeno molto frequente in molte patologie, sia respiratorie che extrapolmonari. Questi disturbi possono peggiorare i sintomi della patologia di base ed influenzare negativamente la loro prognosi. Lo stato di sonno, infatti, induce profonde modificazioni della ventilazione, di per sé fisiologiche, in analogia a quanto accade a carico di altre funzioni vitali. Questi cambiamenti sono in relazione a diversi fattori tipici dello stato di sonno: posizione corporea, controllo del respiro, resistenze delle vie aeree al flusso, risposta ventilatoria alle variazioni di carico elastico e resistivo ed, infine, attivazione dei muscoli respiratori.

Nel corso degli ultimi due decenni, il ricorso alla terapia ventilatoria meccanica domiciliare a lungo termine (LTMV) è progressivamente aumentato così che molti pazienti hanno potuto sperimentare un miglioramento delle proprie condizioni respiratorie, della loro sopravvivenza e della qualità della vita^{1,2}.

La ventilazione meccanica non-invasiva (NIV) a pressione positiva intermittente è la modalità di ventilazione più diffusa nel mondo per il trattamento dell'insufficienza respiratoria cronica ipercapnica, specialmente in presenza di ipoventilazione alveolare durante

il sonno. L'indagine EUROVENT ha evidenziato come la maggior parte dei clinici preferiscono l'impiego di ventilatori meccanici a supporto di pressione in modalità assistita³. Gli obiettivi terapeutici della ventilazione meccanica sono il controllo della compromissione dei muscoli respiratori, dello scambio gassoso e delle alterazioni del controllo della ventilazione. Tuttavia, il ricorso sistematico alla LTMV nei pazienti con segni e sintomi di ipoventilazione alveolare notturna o di insufficienza respiratoria cronica ipercapnica è ancora controverso. Infatti, mentre non sussistono più dubbi sulla sua efficacia nei pazienti con alterazioni respiratorie di tipo restrittivo (i.e. cifoscoliosi) o con patologie neuromuscolari⁴, la possibilità di un suo impiego sistematico nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) non ha ancora trovato un conferma scientifica definitiva⁵⁻⁹.

Indicazioni alla ventilazione a lungo termine

La comparsa di sintomi clinici o di segni fisiologici di ipoventilazione alveolare sono importanti *markers* sia di severità clinica che decisionali, soprattutto in relazione alla decisione di iniziare un trattamento con la ventilazione meccanica notturna. In generale, in

corso di una patologia cronica progressiva, si possono identificare due distinte fasi: la comparsa di ipoventilazione notturna, ancora reversibile durante il giorno, associata a pochi sintomi, quando presenti; sviluppo di ipoventilazione cronica (notturna e diurna) clinicamente evidente, con aumentata suscettibilità ad episodi di insufficienza respiratoria acuta, generalmente scatenati da fattori molto comuni (i.e. infezioni intercorrenti) ¹⁰.

La presenza di ipoventilazione alveolare durante il sonno può essere documentata facilmente con il monitoraggio in continuo dell'anidride carbonica, generalmente con metodica transcutanea, e della SaO₂. L'ipoventilazione notturna può svilupparsi e mantenersi in tutte le fasi del sonno, oppure essere presente esclusivamente nella fase REM, fenomeno spesso molto precoce. L'ipoventilazione alveolare cronica diurna è caratterizzata dalla presenza di elevati valori di tensione arteriosa di anidride carbonica (PaCO₂), generalmente associati a elevati valori di bicarbonato sierici, riduzione della pressione parziale di ossigeno (PaO₂) e pH spesso nel range di normalità (nelle fasi di stabilità clinica).

La comparsa di ipoventilazione alveolare diurna cronica è ovviamente un importante indicatore di ipoventilazione alveolare notturna. La severità di quest'ultima è generalmente molto più marcata. Lo studio AVCAL condotto in Australia su pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica ipercapnica da BPCO ha dimostrato un progressivo incremento dei valori di PaCO₂ nel corso della notte, con picchi importanti durante il sonno REM ¹¹.

La ricerca di segni e sintomi associati all'ipoventilazione (Tab. I) dovrebbero essere sempre valutati, per la loro importanza nel definire la gravità e la prognosi della patologia, e l'eventuale ricorso alla terapia ventilatoria.

Tabella I. Dati clinici frequentemente associati alla presenza di ipoventilazione polmonare.

Comparsa di dispnea durante le attività comuni della vita quotidiana
Ortopnea in pazienti con alterazioni del diaframma
Scarsa qualità del sonno: insonnia, incubi, frequenti risvegli
Cefalea notturna o al risveglio
Sintomi diurni quali sonnolenza, affaticabilità, astenia, perdita di forza
Riduzione della performance intellettuale
Perdita di appetito e calo ponderale
Complicazioni ricorrenti (infezioni respiratorie)
Segni clinici di cuore polmonare

Le indagini di funzionalità respiratoria hanno dimostrato un basso potere predittivo nell'identificazione dei pazienti con ipoventilazione alveolare notturna, sebbene nei pazienti affetti da malattie neuromuscolari, è stata osservata una relazione diretta tra entità della compromissione della capacità vitale misurata in posizione supina e sviluppo di ipoventilazione alveolare: valori di capacità vitale inferiori rispettivamente a 40%, 25% e 12%, si associano rispettivamente a ipoventilazione durante la fase REM, durante l'intera notte e durante il giorno ¹⁰.

Nella Tabella II sono riportate le indagini strumentali utili per l'identificazione dei pazienti con ipoventilazione alveolare.

Le principali patologie che spesso richiedono un trattamento ventilatorio a lungo termine sono riassunte nella Tabella III mentre nella Tabella IV sono riportate le principali indicazioni alla terapia ventilatoria a lungo termine. I criteri esposti in tabella sono relativi a pazienti in condizione di stabilizzazione clinica.

Tabella II. Indagini per la diagnosi della patologia e la determinazione del livello di compromissione funzionale.

Test	Utilizzo	Limiti	Vantaggi
Misura dei volumi polmonari	Sempre necessaria per una corretta diagnosi funzionale e per monitorare il decremento della funzione respiratoria		
Pressioni respiratorie massime alla bocca	Vedi sopra		
Pattern respiratorio durante respiro spontaneo	Importante ma non necessario		Rappresenta una guida alla scelta dei parametri di ventilazione
Pattern respiratorio durante ventilazione in veglia	Consente insieme all'emogasanalisi arteriosa di valutare la risposta alla VM	La quantificazione volume corrente può essere ottenuta solo con l'impiego di tecniche pletismografiche e taratura dei volumi	Guida la scelta dei parametri di ventilazione
Emogasanalisi arteriosa	Necessaria sia in condizioni basali che durante ventilazione	Rilievo solo puntiforme dello stato dei gas ematici	Test di riferimento per valutare durante la veglia i gas ematici e la loro variazione durante VM
Polisonnografia/poligrafia notturna	Necessaria per la corretta diagnosi delle alterazioni respiratorie correlate al sonno	Impossibilità ad identificare le fasi di sonno REM (limitatamente al monitoraggio cardiorespiratorio). Alcuni sistemi non utilizzano la pletismografia induttiva.	Unica metodica che consente di valutare la relazione paziente/ventilatore e di identificare tutti i fattori che limitano l'efficacia della VM
Pulso-ossimetria notturna	Valutazione esclusiva dello stato di ossigenazione notturna	Non utilizzabile per valutare l'efficacia della ventilazione	Utile per la titolazione del flusso di O ₂
Monitoraggio transcutaneo dei gas ematici	Consente di valutare il trend dei gas ematici	Misure non sempre valide e stabili (necessario confronto con i dati emogasanalitici), ritardo di risposta dei sensori, effetti collaterali legati ai sensori, costi elevati	Possibilità di valutare l'entità del fenomeno di ipoventilazione; valutare la risposta alla terapia ventilatoria durante il sonno
Meccanica respiratoria	Utilissima per l'identificazione fisiologica dei parametri di ventilazione	Relativamente invasiva e complessa che richiede specifiche apparecchiature	I parametri di ventilazione sono identificati sulla base delle specifiche richieste meccaniche del paziente

Tabella III. Principali patologie che possono richiedere la ventilazione meccanica non-invasiva a lungo termine.

Patologie restrittive
Cifoscoliosi
Sequela di tubercolosi
Sindrome obesità-ipoventilazione
Distrofia di Duchenne
Sclerosi laterale amiotrofica
Miopatie miotoniche
Atrofia muscolare spinale
Deficit di maltasi acida
Patologie ostruttive
BPCO – sindromi overlap
Bronchiectasie
Fibrosi cistica
Alterazioni del controllo della ventilazione
Ipoventilazione alveolare idiopatica (malattia di Ondine)
Respiro di Cheyne-Stokes
Alterazioni delle prime vie aeree
Sindrome delle apnee ostruttive
Sindrome di Pierre-Robin

Procedure per la prescrizione della ventilazione non invasiva a lungo termine

La maggior parte dei pazienti sottoposti a terapia ventilatoria non invasiva a lungo termine ricevono il loro trattamento terapeutico durante le ore di sonno³. Questa scelta terapeutica è spesso compiuta anche per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica e non solo per coloro i quali affetti da disturbi respiratori durante il sonno. Il risultato immediatamente apprezzabile della ventilazione non invasiva, specie quando questa viene applicata solo durante le ore notturne, è il miglioramento dei gas ematici in veglia garantendo il miglior comfort per

il paziente e la migliore qualità del sonno. La scelta della modalità e dei parametri di ventilazione è un processo alquanto complesso. L'identificazione dei parametri di ventilazione, nella comune pratica clinica, si basa sulla valutazione delle specifiche alterazioni della funzione respiratoria e sul livello di comfort del paziente, e spesso viene effettuata durante un trial diurno misurando le variazioni dei gas ematici e ed il livello di tolleranza del paziente. Tuttavia, l'efficacia della ventilazione meccanica impostata con questa procedura empirica si è dimostrata simile a quelle impostata con criteri fisiologici (i.e. studio della meccanica respiratoria) solo durante lo stato di veglia^{12 13}.

La seconda fase, necessaria per tutti i pazienti sottoposti a terapia ventilatoria notturna, riguarda la valutazione della adeguatezza della terapia ventilatoria durante il sonno (NAP o sonno notturno). Le misure disponibili sono diverse, riassunte nella Tabella II, ma non tutte comunemente disponibili nei centri ospedalieri. A questo proposito, deve essere sottolineato che lo scopo della ventilazione meccanica notturna è quello di migliorare la ventilazione alveolare durante il sonno ma, parimenti, migliorare la qualità del sonno dei pazienti. Infatti, indipendentemente dalla patologia di base e dalla sua severità, scarse conoscenze sono ancora disponibili circa l'impatto della terapia ventilatoria sulla qualità e struttura del sonno o sul miglioramento della ventilazione alveolare¹⁴. Infatti, è noto come i pazienti affetti da BPCO o da insufficienza respiratoria cronica possono presentare diverse alterazioni quali ridotta efficienza o marcata frammentazione del sonno, riduzione percentuale del sonno ad onde lente o del sonno REM, frequenti movimenti corporei, episodi di desaturazione ossiemoglobinica¹⁵. I pochi studi che hanno indagato l'impatto della LTMV sul pattern ipnico hanno generalmente osservato un miglioramento della struttura del sonno rispetto a quanto osservato in condizioni di

Tabella IV. Indicazioni alla terapia ventilatoria notturna in corso di ipoventilazione alveolare notturna.

Patologie	Indicazioni
Patologie restrittive	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sintomi diurni (fatica, dispnea, cefalea mattutina) 2. Associati a uno dei seguenti indicatori funzionali: <ul style="list-style-type: none"> - PaCO₂ diurna / > 45 mmHg - Presenza di una SaO₂ notturna / <88% per almeno 5 minuti consecutivi - Limitatamente alle patologie neuromuscolari progressive, presenza di una MIP < 60 cmH₂O o una capacità vitale forzata (FVC) <50%.
	Altri Autori ritengono che in presenza di patologie neuromuscolari non sia necessaria la presenza di sintomi in caso di PaCO ₂ diurna > 45 mmHg ed, in particolare, in corso patologie a rapida progressione sia sufficiente una FVC < 50% del predetto.
Patologie ostruttive	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sintomi diurni (fatica, dispnea, cefalea mattutina) 2. Associati a uno dei seguenti indicatori funzionali: <ul style="list-style-type: none"> - PaCO₂ diurna compresa tra 50 e 54 mmHg - presenza di desaturazione notturna (SaO₂ notturna / < 88% per almeno 5 minuti in corso di ossigenoterapia al flusso di 2 l/min)
Altri quadri di ipoventilazione alveolare notturna	1. Quadro di OSA non adeguatamente curata con la ventilazione CPAP (pressione positiva continua nelle vie aeree)
	2. Quadro di sleep apnea mista non adeguatamente curata con la ventilazione CPAP
	3. Sleep apnea centrale
	4. Altre forme di ipoventilazione alveolare notturna

respiro spontaneo (Fig. 1). I fattori che sembrano influenzare negativamente la qualità del sonno durante la ventilazione meccanica sono la comparsa di alterazioni del pattern respiratorio indotte dalla stessa ventilazione (ad esempio apnee centrali, respiro periodico), la scelta di modalità di ventilazione non adatte alle condizioni del paziente, la presenza di perdite a livello della maschera, la presenza di scarsa coordinazione paziente-ventilatore per presenza di sforzi inspiratori inefficaci, fenomeni di asincronia sia della fase inspiratoria che espiratoria¹⁶⁻¹⁹.

Un aspetto spesso trascurato, ma capace di influenzare negativamente i risultati terapeutici, riguarda la scelta dei ventilatori. Diversi studi hanno indagato da diversi punti di vi-

sta la performance dei ventilatori meccanici usualmente impiegati a livello domiciliare, evidenziando profonde differenze tra i vari modelli a livello di differenti parametri tecnici: sensibilità e rapidità del trigger, tempo di pressurizzazione, coerenza tra i livelli di pressione positiva impostati e quelli realmente erogati, etc.^{20,21}. Peraltro, un recente *survey* europeo ha dimostrato come spesso i medici prescrittori tengono in scarsa considerazione questi aspetti e come spesso nei programmi di *follow up* di pazienti sottoposti a LTMV non vengono previsti controlli della funzionalità della apparecchiatura domiciliare²². Questi rilievi appaiono preoccupanti anche alla luce dei risultati di due studi precedenti. Srinivasan et al. hanno evidenziato come la presen-

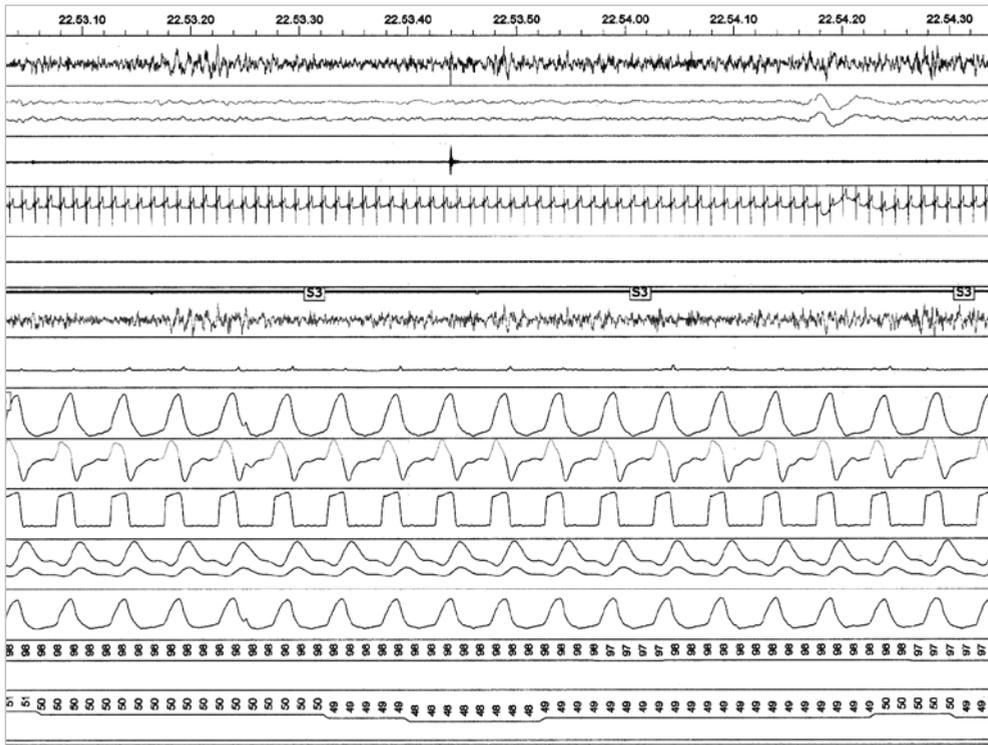


Figura 1. Porzione di registrazione (epoca di 90 secondi) effettuata su un paziente affetto da BPCO con un quadro di ipoventilazione alveolare durante il sonno.

Si può apprezzare una ottimale coordinazione tra il paziente ed il ventilatore.

I segnali registrati sono (dall'alto in basso): elettroencefalogramma (EEG) (C_3-A_1), elettrooculogramma (EOG) sinistro e destro; elettromiogramma (EMG) sottomentoniero; EMG tibiale anteriore sinistro e destro; EKG; EEG (C_3-A_2); microfono; volume corrente; flusso aereo; pressione in maschera; respirogramma toracico ed addominale (con pletismografo induttivo); somma attività toracica ed addominale (metodica pletismografica); SpO_2 ; frequenza cardiaca; posizione corporea.

za di problemi tecnici a carico delle protesi ventilatorie sono responsabili di circa un terzo dei fallimenti della terapia ventilatoria²³. Parimenti, Karakurt et al. hanno evidenziato, in uno studio condotto su pazienti in fase di stabilità clinica e sottoposti a LTMV notturna, che la sospensione della ventilazione per 6 giorni determinava un significativo deterioramento clinico ed emogasanalitico con necessità nel 50% dei casi di riprendere immediatamente il trattamento ventilatorio²⁴.

Un altro aspetto estremamente importante nella fase di impostazione della terapia ven-

tilatoria è la scelta dell'interfaccia. Attualmente, sono disponibili svariati modelli di maschera, nasali, oro-nasali e sistemi derivati dal circuito Adams. I dati disponibili in letteratura non hanno evidenziato significative differenze tra i vari tipi di interfaccia per quanto riguarda l'entità del miglioramento dei gas ematici²⁵. La scelta sarà quindi guidata dal paziente sulla base delle sue preferenze con lo scopo di raggiungere il miglior compromesso tra il comfort, il livello di perdite, la facilità di impiego e la compatibilità con il ventilatore domiciliare prescelto. L'in-

dicazione all'associazione di ossigeno dovrà essere valutata individualmente al fine di mantenere un adeguato livello di SaO₂ notturna (> 92%), ma solo dopo aver ottimizzato i parametri di ventilazione.

Infine, una volta iniziato il trattamento ventilatorio domiciliare, dovrà essere verificata la sua efficacia con uno specifico programma di follow-up, attraverso la misura dei gas ematici diurni, degli indici funzionali respiratori notturni o di indicatori soggettivi (qualità della vita, compliance, dispnea, sintomi, etc.)^{2,26,27}.

PUNTI CHIAVE

- La comparsa di alterazioni della normale funzione respiratoria durante il sonno rappresenta un fenomeno molto frequente in molte patologie, sia respiratorie che extra-polmonari. Questi disturbi possono peggiorare i sintomi della patologia di base ed influenzare negativamente la loro prognosi.
- La terapia ventilatoria meccanica a lungo termine sembra consentire miglioramento della funzione respiratoria, della loro sopravvivenza e della qualità della vita.
- La misura dell'efficacia della terapia ventilatoria notturna dovrebbe prevedere specifiche indagini durante il sonno.

Bibliografia

- 1 Mehta S, Nill N. *Non invasive ventilation*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:540-77.
- 2 *Consensus conference: clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation. A Consensus Conference Report*. Chest 1999;116:521-34.
- 3 Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. *Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey*. Eur Respir J 2005;25:1025-31.
- 4 Annane D, Chevrolet JC, Chevret S, et al. *Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders*. Cochrane Database Syst Rev 2001;(1).
- 5 Clini E, Sturani C, Rossi A, et al; Rehabilitation and Chronic Care Study Group, Italian Association of Hospital Pulmonologists (AIPO). *The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients*. Eur Respir J 2002;20:529-38.
- 6 Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, et al. *Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD*. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:538-44.
- 7 Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, et al. *Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1991;144:1234-9.
- 8 Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. *Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial*. Mayo Clin Proc 1996;71:533-42.
- 9 Jones SE, Packham S, Hebden M, et al. *Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD: long-term follow up and effect on survival*. Thorax 1998;53:495-8.
- 10 Ragette R, Wellies U, Schwake C, et al. *Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies*. Thorax 2002;57:724-8.
- 11 O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, et al.; for the Australian trial of Noninvasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation (AVCAL) investigators. *Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors*. Eur Respir J 2003;21:977-84.
- 12 Vitacca M, Nava S, Confalonieri M, et al. *The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients*. Chest 2000;118:1286-93.
- 13 Vitacca M, Bianchi L, Zanotti E, et al. *Assessment of physiologic variables and subjective comfort under different levels of pressure support ventilation*. Chest 2004;126:851-9.

- ¹⁴ Gonzalez M, Parreira VF, Rodenstein DO. *Non-invasive ventilation and sleep*. Sleep Medicine Reviews 2002;6:29-44.
- ¹⁵ Fanfulla F. *Other respiratory conditions and disorders*. In: Kushida CA, eds. *Obstructive sleep apnea – Diagnosis and treatment*. New York, USA: Informa Healthcare Inc. 2007.
- ¹⁶ Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. *Patient-ventilator interaction*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1059-63.
- ¹⁷ Fanfulla F, Delmastro M, Berardinelli A, et al. *Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease*. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:619-24.
- ¹⁸ Fanfulla F, Taurino AE, Lupo ND, et al. *Effect of sleep on patient/ventilator asynchrony in patients undergoing chronic non-invasive mechanical ventilation*. Respir Med 2007;101:1702-7.
- ¹⁹ Mulquenny Q, Ceriana P, Carlucci A, et al. *Automatic detection of ineffective triggering and double triggering during mechanical ventilation*. Intensive Care Med 2007 Jul 5; [Epub ahead of print].
- ²⁰ Vitacca M, Barbano L, D'Anna S, et al. *Comparison of five bilevel pressure ventilators in patients with chronic ventilatory failure: a physiologic study*. Chest 2002;122:2105-14.
- ²¹ Battisti A, Tassaux D, Janssens JP, et al. *Performance characteristics of 10 home mechanical ventilators in pressure-support mode: a comparative bench study*. Chest 2005;127:1784-92.
- ²² Farre R, Lloyd-Owen SJ, Ambrosino N, et al. *Quality control of equipment in home mechanical ventilation: a European survey*. Eur Respir J 2005;26:86-94.
- ²³ Srinivasan S, Doty SM, White TR, et al. *Frequency, causes, and outcome of home ventilator failure*. Chest 1998;114:1363-7.
- ²⁴ Karakurt S, Fanfulla F, Nava S. *Is it safe for patients with chronic hypercapnic respiratory failure undergoing home non-invasive ventilation to discontinue ventilation briefly?* Chest 2001;119:1379-86.
- ²⁵ Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, et al. *Physiological evaluation of non-invasive mechanical ventilation delivered with three types of mask and two modes of ventilation in patients with chronic hypercapnic respiratory failure*. Crit Care Med 2000;28:1785-90.
- ²⁶ Robert D, Argaud L. *Non-invasive positive ventilation in the treatment of sleep-related breathing disorders*. Sleep Medicine 2007;8:441-52.
- ²⁷ *Linee guida per la ventiloterapia meccanica domiciliare*. Regione Lombardia, sito internet: www.sanita.regione.lombardia.it.