



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

TRATTAMENTI IN C-PAP:
POSSIBILI NUOVI TARGET

Relatore: Chiar.mo
Prof. Mauro Silvestrini

Tesi di Laurea di:
Daisy Gambini

A.A. 2019/2020

INDICE

| | |
|--|----|
| Introduzione | 1 |
| Capitolo 1. SISTEMA NERVOSO VEGETATIVO | 3 |
| 1.1 Definizione e generalità | 3 |
| 1.2 Effettori del sistema nervoso vegetativo | 5 |
| 1.2.1 Sistema simpatico | 5 |
| 1.2.2 Sistema parasimpatico | 7 |
| 1.2.3 Sistema nervoso enterico | 9 |
| 1.3 Sistemi regolatori | 10 |
| 1.3.1 Meccanismi locali..... | 10 |
| 1.3.2 Meccanismi riflessi in retroazione..... | 10 |
| 1.3.3 Comandi autonomici centrali (CAN) | 11 |
| Capitolo 2. IL SONNO | 14 |
| 2.1 Il sonno e il sistema nervoso autonomo | 17 |
| 2.2 Valutazione dell'attività autonoma durante il sonno | 19 |
| Capitolo 3. SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE | 21 |
| 3.1 Definizione ed epidemiologia | 21 |
| 3.2 Fattori di rischio | 21 |
| 3.3 Eziopatogenesi | 22 |
| 3.4 Clinica | 24 |
| 3.5 Conseguenze delle apnee e rischio cardiovascolare | 25 |
| 3.6 Diagnosi | 29 |
| 3.7 Trattamento | 33 |
| Capitolo 4. SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO | 38 |
| 4.1 Definizione ed epidemiologia | 38 |
| 4.2 Fattori di rischio | 38 |
| 4.3 Eziopatogenesi e clinica | 38 |
| 4.4 Diagnosi e trattamento | 39 |
| 4.5 Periodic limb movements of sleep | 40 |
| STUDIO CLINICO | 42 |
| Capitolo 5. DESCRIZIONE DELLO STUDIO | 42 |
| 5.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO | 42 |
| 5.2 MATERIALI E METODI | 42 |
| 5.2.1 Partecipanti allo studio | 42 |
| 5.2.2 Valutazione del sonno mediante scale..... | 43 |
| 5.2.3 Valutazione del sonno con poligrafia basale | 46 |
| 5.2.4 Indici di attività autonoma | 49 |
| 5.2.5 Valutazione con CPAP | 53 |

| | |
|--|-----------|
| 5.3 ANALISI STATISTICA | 54 |
| 5.4 RISULTATI | 56 |
| Capitolo 6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI | 72 |
| Bibliografia | 78 |
| Ringraziamenti..... | 89 |

Introduzione

La sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) è caratterizzata da una parziale o totale interruzione della respirazione durante il sonno che porta allo sviluppo di vari sintomi diurni e notturni [1].

I soggetti che soffrono di questo disturbo respiratorio correlato al sonno hanno un'elevata prevalenza di deterioramento cognitivo e vari studi hanno dimostrato che i pazienti affetti da OSAS hanno un punteggio basso nei test che valutano l'attenzione, la memoria di lavoro e la memoria verbale a breve e lungo termine [2,3].

L'associazione tra OSAS e modificazioni del ritmo cardiaco, in particolare la fibrillazione atriale, che rappresenta un importante fattore di rischio di ictus cardioembolico, è ampiamente documentata [4,5]. Durante la parziale o totale interruzione della respirazione, avvengono modificazioni della regolazione autonoma che sono caratterizzati da una riduzione della frequenza cardiaca seguita da un aumento al termine dell'atto respiratorio. Queste variazioni possono aumentare il rischio di aritmie cardiache. In condizioni fisiologiche, la pressione del sangue si riduce di un 10-20% durante il sonno per la riduzione dell'attività del sistema simpatico. Durante le OSAS, un'attivazione del sistema simpatico può portare a disregolazione della pressione notturna con situazioni di gravità differenti fino a casi estremi come quelli dei reverse-dipping, nei quali la pressione di notte non solo non si riduce ma può al contrario aumentare [6].

L'aumento della pressione notturna rappresenta un importante fattore predittivo di sviluppo di ipertensione diurna e può portare anche a un'ipertensione farmaco-resistente, che rappresenta un fattore di rischio per ictus [7].

L'associazione tra OSAS e altri disturbi del sonno quali la sindrome delle gambe senza riposo (RLS) e i movimenti periodici degli arti (PLM) sono un ulteriore fattore in grado di aumentare l'attivazione del sistema simpatico [8,9].

Precedenti studi hanno dimostrato che i pazienti con OSAS associata a un'eccessiva sonnolenza diurna hanno un più alto rischio cardiovascolare per una riduzione della sensibilità del baroriflesso [10].

Tra i trattamenti conservativi, la pressione positiva continua (CPAP) rappresenta il gold standard per il trattamento delle OSAS. Un efficace trattamento con CPAP è in grado di migliorare la qualità della vita del paziente e le sue funzioni cognitive. Tuttavia il trattamento con CPAP, seppur associato a una positiva modulazione di vari fattori di rischio vascolare, non è associato a una riduzione del rischio cardiovascolare [11,12].

Il principale scopo di questo studio è stato quindi di valutare la risposta a un trattamento di tre mesi tramite CPAP, non solo attraverso i parametri respiratori, ma valutando ulteriori elementi quali ad esempio i cambiamenti del sistema autonomico, la presenza di RLS/PLM e la sonnolenza.

Lo studio è stato volto quindi a capire e interpretare meglio i possibili meccanismi in grado di modulare il rischio vascolare nei pazienti con OSAS.

Capitolo 1. SISTEMA NERVOSO VEGETATIVO

1.1 Definizione e generalità

Il sistema nervoso vegetativo è quella parte del sistema nervoso che provvede alla regolazione delle funzioni viscerali dell'organismo.

Esso è fondamentalmente un sistema effettore che presiede al controllo della muscolatura liscia, di quella cardiaca e delle funzioni ghiandolari.

Coadiuvato in molti casi dal sistema endocrino, esplica una funzione modulatrice su varie funzioni viscerali tra cui: gittata cardiaca, pressione arteriosa, attività gastrica e intestinale, secrezioni ghiandolari.

Ha la caratteristica di rispondere molto rapidamente alle eventuali variazioni dell'ambiente interno garantendo un rapido ripristino delle condizioni di stabilità [13].

Infatti la funzione principale di questo sistema è il mantenimento dell'omeostasi interna, risultata dall'azione di regolatori che con la loro azione simultanea e prevalentemente antagonista, interagiscono su diversi organi ed apparati in risposta a stimoli esterni o interni [14].

Esso agisce quindi come un sistema motore con un ampio numero di funzioni, sia stimolatorie che inibitorie su un ampio range di organi, tessuti, vasi sanguigni, ghiandole, e diverse singole unità come i mastociti [15].

Il sistema vegetativo è un sistema neuronale estremamente complesso considerato un capitolo del sistema nervoso periferico; viene anche denominato sistema nervoso autonomo perché le sue azioni effettrici non sono controllate dalla nostra volontà, anche se in realtà a discapito del nome le sue azioni possono essere comunque influenzate, in modo più o meno diretto, da centri superiori localizzati nel sistema nervoso centrale, in particolare dall'ipotalamo [13,15].

IL SNA è composto da effettori, deputati ai processi fisiologici involontari, e da sistemi regolatori afferenti interconnessi tra loro che veicolano le informazioni afferenti. Gli effettori sono distinti sulla base di caratteristiche anatomiche, neurochimiche e funzionali in: sistema simpatico , sistema parasimpatico e il sistema mioenterico .

La componente simpatica costituisce la maggior parte del sistema nervoso autonomo. L'attività del sistema simpatico si manifesta particolarmente in condizioni in cui l'organismo si trova a dover fronteggiare situazioni di emergenza o stress.

Esso è stato associato alle reazioni di *“fight or flight” (lotta o fuga)* . L'attivazione del sistema parasimpatico predomina nelle condizioni di stabilità e riposo ed è infatti definita di *“rest and digest”*.

Le vie efferenti vegetative sono tipicamente disinaptiche: infatti il neurone efferente non agisce direttamente sull'organo bersaglio, ma avremo un neurone pregangliare che si trova nel sistema nervoso centrale ed è connesso tramite assone mielinico al neurone postgangliare (da molti denominato motoneurone viscerale) che tramite il proprio assone amielinico va a innervare gli organi bersaglio; l'innervazione può avere sia azione inibitoria che eccitatoria, secondo i vari tipi di neurotrasmettitore liberati e l'interazione recettoriale [13].

I principali recettori coinvolti nell'attività del sistema nervoso vegetativo sono canali ionici e recettori metabotropici, che in base alla loro prevalenza a livello periferico e alla risposta intracellulare che determinano, danno la risposta finale.

1.2 Effettori del sistema nervoso vegetativo

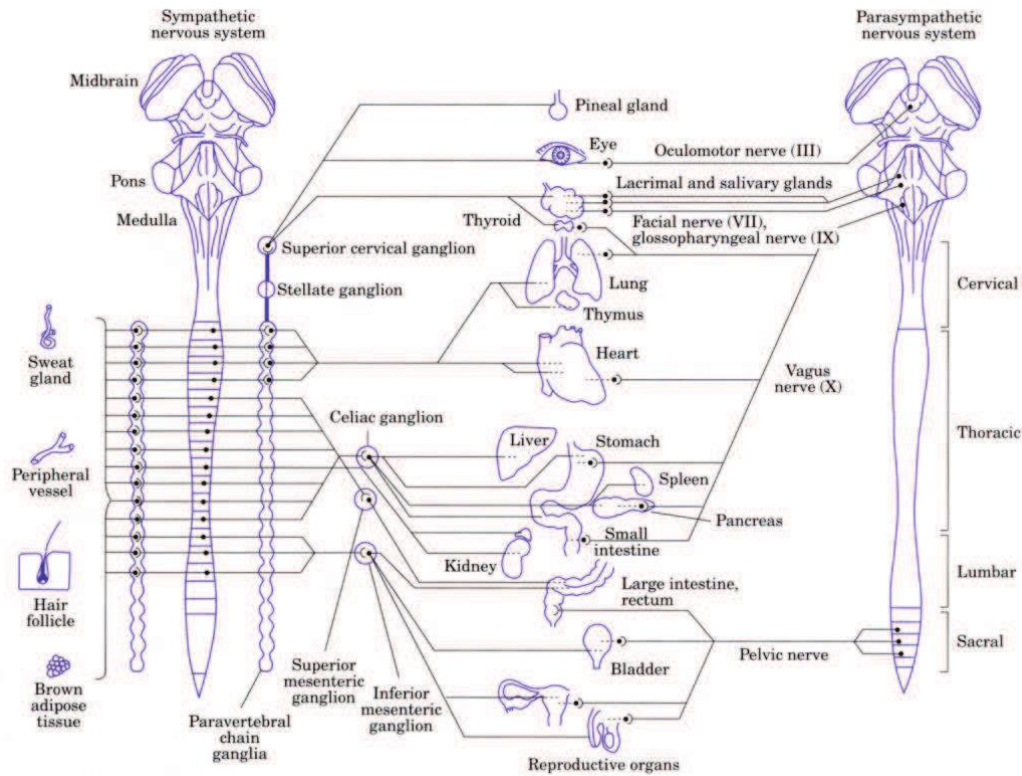


Figura 1: immagine schematica degli effettori [14].

1.2.1 Sistema simpatico

I neuroni pregangliari hanno il corpo cellulare a livello dei segmenti toracici e nei primi tre lombari (T1-L3) del midollo spinale. Essi sono localizzati nella colonna intermediolaterale, localizzata nel corno laterale della sostanza grigia.

Le fibre mieliniche pregangliari che fuoriescono dal midollo spinale si portano alle radici ventrali insieme agli assoni dei motoneuroni somatici dei rispettivi segmenti, decorrono inizialmente nell'ambito del nervo spinale per poi distaccarsi, tramite i rami comunicanti bianchi (amielinici) e raggiungono il secondo neurone posto lungo la catena gangliare del sistema nervoso simpatico.

Per la maggior parte, i gangli del sistema simpatico sono disposti bilateralmente e anterolateralmente ai corpi vertebrali formando la catena gangliare del simpatico, anche detta tronco simpatico. Comprende due-tre gangli cervicali, undici-dodici toracici, quattro-cinque lombari , fino a cinque pelvici e i gangli prevertebrali (celiaci, mesenterici superiore e inferiore).

Le fibre postgangliari (amieliniche) sono gli assoni dei neuroni dei gangli che portano in periferia gli impulsi simpatici.

Possono raggiungere gli organi bersaglio attraverso diverse vie. Generalmente le fibre postgangliari che seguono i nervi spinali innervano gli effettori periferici localizzati a livello della cute, nei muscoli e nel sistema osseo. Quelli che emergono direttamente dai gangli innervano principalmente i visceri.

Nella prima sinapsi il neurotrasmettitore coinvolto è acetilcolina (Ach), mentre nella seconda sinapsi si rilascia principalmente noradrenalina (NA) (ma anche somatostatina, neuropeptide Y ecc.) che agisce su recettori adrenergici, esplicando così la sua funzione [13].

Possiamo quindi dire che le azioni principali del sistema simpatico sono:

- incremento della frequenza cardiaca e dell'attività contrattile cardiaca con conseguente aumento della gittata cardiaca
- broncodilatazione
- riduzione della motilità gastrointestinale
- midriasi
- rilassamento del detrusore della vescica e contrazione dello sfintere uretrale;
- attivazione della secrezione delle ghiandole sudorifere
- dilatazione delle arterie coronariche
- vasocostrizione delle arterie e delle vene principali a livello periferico

- aumento del metabolismo
- aumento della produzione di glucosio e della mobilizzazione epatica.

1.2.2 Sistema parasimpatico

Il sistema parasimpatico ha un'organizzazione anatomofunzionale diversa da quella del sistema simpatico.

In base alla localizzazione dei corpi cellulari delle fibre pregangliari si distinguono così una sezione parasimpatica craniale e una sacrale.

I gangli sono intercalati nella via efferente ma sono dislocati nelle vicinanze degli organi innervati. Esso è quindi dotato di fibre pregangliari assai lunghe e fibre postgangliari decisamente più corte. Ciò incide sull'attività del sistema parasimpatico che avrà azioni più localizzate e specifiche sui vari organi effettori .

Per quanto riguarda la sezione craniale i corpi cellulari dei neuroni pregangliari si trovano a livello di nuclei del tronco encefalico e inviano fibre che decorrono nello spessore dei nervi cranici. In particolare:

- le fibre che originano dal nucleo di Edinger Westphal decorrono lungo il III paio (oculomotore comune) e si portano al ganglio ciliare
- le fibre che originano dal nucleo muconasolacrimale e salivatorio superiore decorrono lungo il VII paio (facciale) e si portano al ganglio sfenopalatino e sottomandibolare
- le fibre che originano dal nucleo salivatorio inferiore decorrono lungo il IX paio (glossofaringeo) e si portano al ganglio otico
- le fibre che originano dal nucleo motore dorsale del vago decorrono lungo il X paio (vago) e si portano a piccoli gangli in prossimità dei visceri. Nello spessore

dell'intestino tenue essi prendono parte alla costituzione dei plessi mioenterico e sottomucoso del sistema nervoso enterico

Per quanto riguarda invece la componente sacrale i neuroni pregangliari sono localizzati alla base del corno anteriore, nella parte intermediolaterale della sostanza grigia del midollo spinale nei segmenti sacrali S2-S4. Le fibre pregangliari fuoriescono dal midollo e insieme alle fibre simpatiche formano il plesso pelvico.

All'interno del plesso o nello spessore degli organi sono localizzati i gangli da cui escono le fibre postgangliari che vanno ad innervare i vari organi.

L'azione del parasimpatico è veicolata in entrambe le sinapsi dall'azione primaria dell'Ach su recettori nicotinici e muscarinici (dimostrata la presenza di altri neuropeptidi come VIP, NPY, CGRP).

Le azioni principali del sistema parasimpatico sono :

- riduzione della frequenza e della contrattilità cardiaca (soprattutto sull'atrio)
- contrazione del muscolo ciliare per l'accomodazione del cristallino e contrazione del muscolo sfintere della pupilla con conseguente miosi
- vasocostrizione bronchiale
- secrezione da parte delle ghiandole lacrimali e salivari
- aumento della mobilità intestinale
- contrazione del muscolo detrusore della vescica e rilassamento dello sfintere uretrale
- sintesi del glicogeno a livello epatico
- up-regulation del sistema immunitario.

1.2.3 Sistema nervoso enterico

Il sistema nervoso enterico fa parte del sistema nervoso autonomo, esso è localizzato nella parete del tratto gastrointestinale e si estende dall'esofago alla regione anale includendo anche il tratto biliare e il parenchima pancreatico.

È composto da plessi gangliari localizzati nella muscolatura come il plesso mioenterico di Auerbach o nella sottomucosa come il plesso sottomucoso di Meissner, e da plessi agangliari costituiti da fibre nervose che innervano i vari strati del tratto gastrointestinale essendo fibre di connessioni a livello della sottosierosa, mucosa e vascolare.

L'attività del sistema è regolata da attività riflesse attraverso sistemi a feedback positivo o negativi e può anche ricevere input dal sistema simpatico e parasimpatico che sono strettamente connessi tra loro.

Può essere regolato da efferenze simpatiche e parasimpatiche. Le fibre vagali bulbari raggiungono i gangli localizzati nella parete del tubo digerente, insieme alle fibre postgangliari simpatiche originate nei gangli prevertebrali celiaci e mesenterici.

Rispetto ai precedenti due sistemi il sistema mioenterico contiene non solo una rete bipolare ma anche multineuronale e può funzionare anche in maniera del tutto indipendente dal SNC, pur ricevendo e mandando input bidirezionalmente [16].

Le azioni principali del sistema nervoso enterico sono:

- regolare l'attività motoria del canale alimentare, in particolare il plesso mioenterico
- regolare le secrezioni gastro-entero-bilio-pancreatiche
- modulare l'assorbimento intestinale di nutrienti, in particolare il plesso di Meissner regola l'assorbimento di acqua e elettroliti
- regolare il circolo splancnico
- modulare il sistema immunitario digestivo

1.3 Sistemi regolatori

Il meccanismo cardiovascolare in particolare è strettamente connesso con i disturbi del sonno, e varie efferenze simpatiche e parasimpatiche influenzano le sue diverse funzioni.

Possiamo suddividere i sistemi regolatori in 3 grandi categorie:

- meccanismi locali
- meccanismi riflessi in retroazione negativa
- comandi autonomici centrali

1.3.1 Meccanismi locali

I meccanismi locali consentono il mantenimento di un flusso costante al variare della pressione, ciò è possibile grazie a un duplice meccanismo miogeno e metabolico di tipo paracrino.

La cellula endoteliale ha una sorta di funzione endocrina rispondendo a differenti stimoli quali la temperatura, lo stress di parete, la pressione transmurale. La cellula risponde a questi stimoli secernendo varie sostanze tra cui l'ossido nitrico che rappresenta un efficace vasodilatatore, consentendo così di modulare l'attività dei vasi [17,18].

1.3.2 Meccanismi riflessi in retroazione

Quando parliamo di meccanismi regolatori riflessi in retroazione facciamo riferimento essenzialmente ai principali meccanismi che sono i barocettori e i chemocettori, i quali agiscono mediante un feedback positivo o negativo esplicando così la loro azione sul sistema cardiovascolare.

I chemocettori periferici sono localizzati a livello dei glomi aortici e carotidei rispettivamente localizzati in prossimità dell'arco aortico e della biforcazione carotidea e le fibre afferenti arrivano, tramite fibre del nervo vago e del nervo glossofaringeo, al nucleo

del tratto solitario.

Essi rilevano variazioni della pressione parziale di ossigeno (PO_2), della pressione parziale di anidride carbonica (PCO_2) e del pH nel sangue. Se rilevano una riduzione della PO_2 , un aumento della PCO_2 e una riduzione del PH si attiva un circuito in retroazione negativa per compensare la vasodilatazione da accumulo di cataboliti. Questo meccanismo sposta infatti l'equilibrio del sistema autonomo verso quello simpatico determinando quindi un aumento della frequenza respiratoria e del volume corrente e vasocostrizione periferica con conseguente aumento della pressione arteriosa.

I barocettori sono recettori sensibili allo stiramento e sono localizzati nei seni carotidei e nell'arco dell'aorta. Le fibre che nascono dai recettori dei seni carotidei decorrono nel nervo del seno carotideo, ramo del glossofaringeo, mentre dall'arco aortico originano fibre afferenti del nervo vago. Questi impulsi raggiungono il nucleo del tratto solitario [19].

Se la pressione arteriosa sistemica si riduce, il numero di impulsi trasmessi dal baroriflesso al centro vasomotorio localizzato nel tronco encefalo diminuisce e si attiva l'azione del sistema simpatico a livello dei vasi e del cuore con un aumento della frequenza cardiaca e vasocostrizione, mantenendo la pressione arteriosa sistemica a livelli normali. La sensibilità di questi meccanocettori non è costante ma è modificabile dai sistemi superiori e dal fenomeno dell'adattamento.

1.3.3 Comandi autonomici centrali (CAN)

I comandi autonomici centrali (CAN-central autonomic network) sono una componente integrale di un sistema di regolazione interna attraverso cui il cervello controlla le risposte essenziali per la sopravvivenza tra cui quelle viscerali, neuroendocrine, comportamentali e il dolore.

Esso include la corteccia insulare, la corteccia prefrontale mediale, l'amigdala, l'ipotalamo, il grigio periacqueduttale, il nucleo ambiguo, il nucleo del tratto solitario e il complesso

parabrachiale [20]. (Fig. 2)

Coinvolgendo aree superiori come la corteccia limbica e l'amigdala, il CAN può essere influenzato da emozioni sia positive che negative [21].

Gli input al CAN sono multipli e di vario tipo, essi includono input viscerosensoriali diretti al nucleo del tratto solitario e input umorali trasmessi attraverso gli organi circumventricolari.

Il CAN controlla i motoneuroni pregangliari simpatici e parasimpatici, per il controllo neuroendocrino, respiratorio e degli sfinteri.

Esso è caratterizzato da reciproche interconnessioni, organizzazione parallela, attività dipendente dallo stato, importante complessità neurochimica.

La corteccia insulare e l'amigdala mediano il controllo autonomico, infatti il loro coinvolgimento in casi ictus o epilessia può causare gravi aritmie o altre manifestazioni.

Il nucleo paraventricolare e altri nuclei ipotalamici contengono popolazioni di neuroni miste che controllano specifici sottoinsiemi di neuroni pregangliari simpatici e parasimpatici.

Nel midollo, il nucleo del tratto solitario e la porzione ventrolaterale contengono un complesso network di neuroni respiratori, cardiovascolari e vasomotori. Disordini autonomici del midollo possono causare ipotensione, ipertensione parossistica, apnee notturne.

Il CAN può essere coinvolto anche in problematiche quali l'obesità e l'ipertensione essenziale [20].

I neurotrasmettitori coinvolti in questo sistema sono vari. L'orexina sembra svolgere un ruolo chiave contribuendo alla regolazione delle funzioni del sistema cardiovascolare. I neuroni che producono l'orexina, localizzati sulla parte dorsale dell'ipotalamo, giocano un ruolo importante nell'attività di veglia [22].

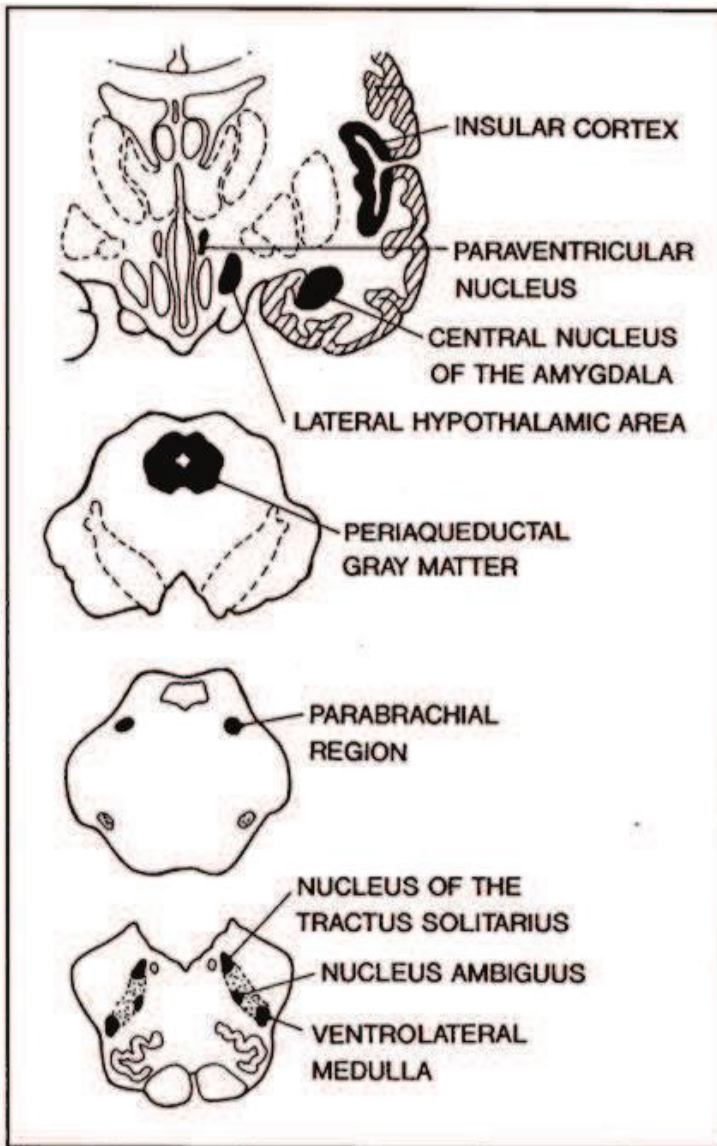


Figura 2: immagine schematica delle strutture che costituiscono il CAN [20].

Capitolo 2. IL SONNO

Il sonno è uno dei comportamenti umani più importanti, tanto che occupa quasi un terzo della nostra vita e un terzo della giornata. È una complessa attività cerebrale la cui funzione non è ancora del tutto nota, ma è probabile che si tratti di una funzione essenziale, anche in virtù del fatto che essa è presente in tutti gli animali. Non è quindi solamente un'assenza di veglia, esso prevede un rimodellamento delle funzioni diurne, compresa quella vegetativa e cardiovascolare: le strutture che veicolano la progressione del ciclo di sonno sono interconnesse con aree del CAN.

Lo studio tramite elettroencefalogramma ha consentito la suddivisione del sonno in due fasi: la fase REM (rapid eye movement), una fase di sonno profondo in cui tuttavia l'EEG è simile a quello della veglia, mentre le altre fasi sono dette non-REM. Il ciclo sonno NREM-REM nell'uomo dura novanta-centodieci minuti e si ripete quattro-cinque volte nell'arco di una notte [23,24].

Il sonno NREM è stato classificato in stadi: lo stadio 1 (N1), lo stadio 2 (N2) e gli stadi 3 e 4 (N3).

Lo stadio 1 (N1) è uno stadio di transizione che rappresenta il passaggio dal sonno alla veglia in cui l'attività α scompare e il tracciato EEG è dominato da onde di basso voltaggio e frequenza mista, con predominanza di attività ν (tre-sette cicli al secondo). I movimenti oculari rallentano e il tono muscolare si riduce, l'attività motoria può persistere per vari secondi e possono essere presenti improvvise contrazioni muscolari (scosse ipniche). Un soggetto che viene risvegliato in questa fase è spesso convinto di non essersi addormentato.

Lo stadio 2 (N2) è caratterizzato da un EEG con complessi K e fusi del sonno. I complessi K sono formati da un'onda acuta negativa ampia seguita da un'onda lenta positiva. I fusi sono oscillazioni di ampiezza crescente e decrescente con una frequenza di dodici-sedici cicli al secondo. I movimenti oculari e il tono muscolare sono ridotti. La soglia per il

risveglio è nettamente aumentata.

Gli stadi 3 e 4 (N3) fanno seguito allo stadio 2 e sono caratterizzati da un EEG a onde lente dette δ . Gli stadi 3 e 4 vengono divisi per convenzione in base alla percentuale di onde lente, < del 50% nello stadio 3 e > del 50% nello stadio 4, tuttavia questa suddivisione è alquanto arbitraria, si preferisce quindi parlare di fase N3 o fase del sonno a onde lente. Più il sonno diventa profondo più l'oscillazione lenta aumenta di ampiezza e di frequenza. I movimenti oculari sono del tutto assenti e l'attività muscolare si riduce ulteriormente. Questa fase è anche detta del sonno profondo e un eventuale risveglio in questa fase è spesso accompagnato da confusione.

Il sonno REM può far seguito allo stadio 2 dopo che il sonno dallo stadio 4 è tornato ad alleggerirsi, va comunque detto che queste successioni non sono sempre presenti in modo così preciso. Esso è definito così per la presenza di movimenti oculari rapidi. E anche chiamato sonno paradossale poiché come dicevamo il tracciato EEG è simile a quello della veglia o dello stadio 1 del sonno. Questa fase del sonno non è suddivisa in stadi, ma si caratterizza per la presenza di fenomeni tonici e fascici. I fenomeni tonici o persistenti includono il tracciato EEG attivato e una profonda atonia dei muscoli antigravitazionali, mentre il tono muscolare persiste nei muscoli extraoculari e nel diaframma. I fenomeni fascici o episodici includono scariche irregolari di movimenti oculari e scosse muscolari rapide. Nella fase di sonno REM la soglia per il risveglio è alta.

Va ricordato che il pattern di sonno cambia notevolmente nel corso della vita, in particolar modo durante i primi anni. Nei primi mesi di vita il pattern di sonno non è consolidato in un'unica lunga fase ma al contrario il ciclo sonno-veglia dei neonati è di tre-quattro ore con un ciclo quieto-attivo (NREM-REM) che dura solo cinquanta minuti. Importanti cambiamenti avvengono già al terzo o quarto mese quando il sonno si consolida durante la notte e il tracciato elettroencefalografico inizia a mostrare onde tipiche delle fasi NREM e

REM dell'adulto. Nei bambini tra i tre e i nove anni la percentuale di sonno NREM è maggiore rispetto ad altre fasce d'età. Il sonno a onde lente diminuisce durante l'adolescenza e continua a diminuire durante l'età adulta e può scomparire del tutto dopo i sessant'anni. Il sonno nell'anziano è spesso frammentato e aumentano la latenza di addormentamento, i risvegli notturni e i periodi di sonno pomeridiano. Nonostante ciò l'efficienza del sonno è ridotta nell'anziano. È importante ricordare che la quantità di sonno REM nell'anziano sano non è ridotta, ma lo è invece nell'anziano affetto da Alzheimer o da altre malattie degenerative del sistema nervoso centrale (Fig. 3) [24].

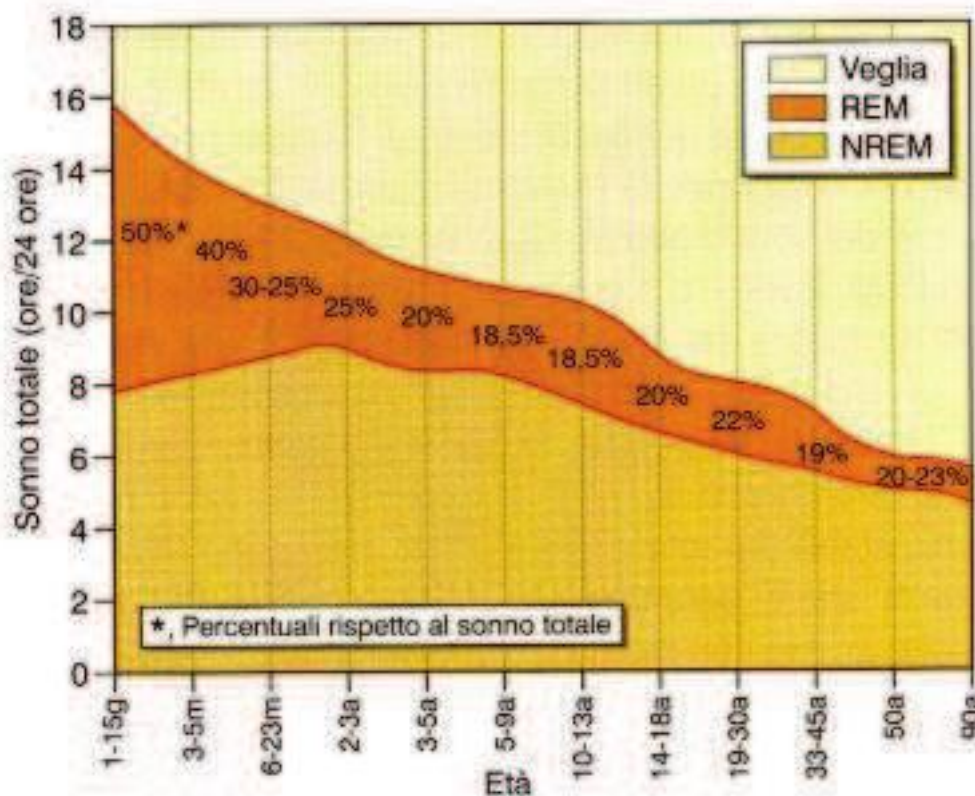


Figura 3: correlazione sonno-età [24].

I generatori del sonno NREM sembrano essere il nucleo preottico ventrolaterale del talamo (VLPO) insieme alla formazione caudale della porzione reticolare, i quali hanno un'azione inibitoria nei confronti dell'attività della corteccia cerebrale. Invece i promotori del sonno REM sembrano essere localizzati nel nucleo sublaterodorsale del ponte e nella porzione posterolaterale dell'ipotalamo.

2.1 Il sonno e il sistema nervoso autonomo

Durante il sonno NREM si attenuano le risposte di una serie di cambiamenti che rappresentano la risposta omeostatica ad uno stato di quiescenza del corpo mentre il sonno REM è caratterizzato da una irregolarità dei sistemi.

Durante la notte domina l'attività del sistema parasimpatico a discapito di una riduzione dell'azione del sistema simpatico. In particolare durante il sonno NREM si ha una predominanza dell'attività del sistema parasimpatico e durante il sonno REM prevale una fluttuazione fasica del sistema ortosimpatico e parasimpatico. Tutto ciò ovviamente si riflette da un punto di vista pratico su una serie di cambiamenti a livello dei vari apparati. Durante il sonno NREM si ha quindi una riduzione della pressione arteriosa, ridotta almeno del 10% rispetto alla pressione in veglia (fenomeno del dipping notturno) per una riduzione delle resistenze periferiche e una concomitante riduzione della gittata cardiaca. Si riduce anche la frequenza cardiaca mentre la sensibilità del barocettore aumenta, questo si riflette su una riduzione del rischio cardiovascolare. A livello polmonare, per un ridotto metabolismo energetico, si ha un respiro meno profondo con ridotta frequenza ventilatoria e ridotto volume corrente con conseguente lieve ipercapnia. Per quanto riguarda la termoregolazione permane quella omeostatica tipica della veglia pur essendoci una vasodilatazione periferica con lieve abbassamento della temperatura centrale corporea. Nel sonno REM come detto in precedenza vi è irregolarità con cambiamenti di breve durata

sia dell'attività del parasimpatico che del simpatico. In questo periodo infatti, si verifica un transitorio aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca per ridotta azione sul sistema barocettivo. A livello del sistema respiratorio si ha una riduzione dei riflessi respiratori e atonia. Per quanto riguarda la termoregolazione essa in questa fase risulta alterata.

Nel sonno fisiologico si possono verificare microrisvegli (arousal), caratterizzati da una breve desincronizzazione all'EEG con un aumento del tono muscolare. Microrisvegli durante il sonno NREM sono associati da alterazioni cardiovascolari che si manifestano con un incremento transitorio della frequenza seguita da un aumento della pressione arteriosa con il ripristino dei valori allo stato basale, prima dell'arousal [25]. Essi possono essere comunque patologici se aumentano in frequenza, provocando una frammentazione del sonno. Essi possono essere indotti da stimoli non fisiologici come dall'ipossiemia e dallo sforzo respiratorio causato dall'ostruzione delle alte vie aeree con lo scopo di consentirne la risoluzione.

Gli arousal contribuiscono all'aumento dell'attività del sistema simpatico, ciò determina un aumento della pressione sistolica giornaliera.

Data la correlazione neuroanatomica del sistema nervoso autonomo e del sistema sonno/veglia che si trova vicino all'ipotalamo e al tronco cerebrale entrambi possono agire nella regolazione delle funzioni omeostatiche.

Nello specifico il locus ceruleus è coinvolto nel controllo degli arousal e delle funzioni autonome.

Esso aumenta l'attività del simpatico tramite l'attivazione di recettori alfa1 adrenergici sui neuroni simpatici pregangliari e riduce quella del parasimpatico tramite l'attivazione di recettori alfa 2 adrenergici dei neuroni parasimpatici pregangliari.

Inoltre il locus ceruleus promuove la veglia e la sua attività correla con gli arousal.

I neurotrasmettitori coinvolti nella regolazione del ciclo sonno veglia controllano anche le funzioni autonome: la noradrenalina rilasciata dalle terminazioni post sinaptiche dei neuroni simpatici del locus ceruleus causa un aumento dell'attività del sistema simpatico e un aumento della pressione sanguigna in risposta all'arousal; l'acetilcolina rilasciata dai neuroni colinergici del tegmento peduncolopontino e laterodorsale modula l'equilibrio tra l'attività del sistema simpatico e parasimpatico e ha un ruolo nel risveglio nel ciclo sonno veglia [26].

2.2 Valutazione dell'attività autonoma durante il sonno

Per valutare l'attività autonoma durante il sonno è possibile utilizzare diverse tecniche e strumenti. Gli avanzamenti tecnologici e farmacologici hanno permesso di estendere gli studi anche sull'uomo e soprattutto sull'utilizzo di metodiche meno invasive [27]. Tra queste tecniche ricordiamo la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) che si basa sul principio che esistono delle differenze nei tempi tra un battito cardiaco ed un altro, correlate al SNA.

La frequenza cardiaca è infatti modulata dall'interazione tra il sistema nervoso simpatico e parasimpatico [26].

Si calcola utilizzando la traccia ECG (almeno 5 minuti di tracciato) nello specifico la sequenza di intervalli R-R (R come picco dell'intervallo QRS), ogni 5 minuti [28].

È una valutazione indiretta ristretta al controllo autonomo cardiovascolare, è un metodo non invasivo che consente la valutazione dell'attività del sistema nervoso simpatico e parasimpatico.

La Pulse wave analysis (PWA) è rappresentata dall'indice di arousal autonomo calcolato dalla macchina ed è un'ulteriore metodica non invasiva per valutare l'attività autonoma durante il sonno.

Tra gli esami di laboratorio utilizzati per stimare l'attività del sistema nervoso autonomo

ricordiamo le misurazioni delle catecolamine plasmatiche e urinarie, parzialmente influenzati da altre condizioni come l'obesità.

È possibile utilizzare anche la scintigrafia cardiaca, una metodica incruenta che utilizza un radionucleotide marcato (¹²³Iodio-MIBG-MetaIodoBenzilGuanidina) per valutare l'integrità del sistema nervoso simpatico postgangliare.

Anche la microneurografia è utile per la registrazione dell'attività del sistema nervoso simpatico muscolare, renale e splancnico, essa rappresenta quindi una valutazione diretta e applicabile a diversi distretti, pur essendo però un metodo invasivo e che consente la valutazione del solo sistema nervoso simpatico.

Capitolo 3. SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE

3.1 Definizione ed epidemiologia

I disturbi della respirazione sono caratterizzati da alterazioni della respirazione durante il sonno e includono le apnee ostruttive (OSA), le apnee centrali (CSA), disturbi da ipoventilazione e disturbi da ipossiemia correlati al sonno [29].

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSA) rappresenta il disturbo respiratorio notturno più frequente nella popolazione.

Esso è caratterizzato da ripetuti episodi di interruzione totale o parziale della respirazione durante la notte conseguente a occlusioni delle vie aeree superiori [1].

La prevalenza varia secondo vari autori, fino ad arrivare ad interessare il 25% circa della popolazione generale tra i 30 e i 70 anni con una prevalenza per il sesso maschile [30], prevalenza che ovviamente aumenta con l'aumentare dei fattori di rischio quali alto BMI, dismorfismi cranio-facciali (retrognazia, micrognazia, macroglossia) e in presenza di assunzione di alcool o sostanze miorilassanti (es benzodiazepine).

Nelle donne è sicuramente più frequente dopo la menopausa, ma il picco si riduce nelle donne che utilizzano una terapia ormonale sostitutiva, e ciò suggerisce un probabile ruolo da parte di estrogeni e progesterone nell'aumentare l'attività dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori [31].

Un altro picco di prevalenza si trova nei bambini di età inferiore ai 6 anni, soprattutto in alcuni gruppi a rischio quali i portatori di macroglossia, dismorfismi cranio facciali e ipertrofia adeno-tonsillare [32].

3.2 Fattori di rischio

Possiamo dividere i fattori di rischio in :

modificabili:

- obesità : BMI>30 kg/m²
- farmaci sedativi
- alcool
- tabacco
- disturbi endocrinologici quali: ipotiroidismo, sindrome dell'ovaio policistico, acromegalia
- congestione/ostruzione nasale

non modificabili:

- sesso maschile
- età
- etnia
- menopausa
- predisposizione
- anomalie craniofacciali: ipoplasia della mascella, micrognazia
- sindromi congenite quali: treacher Collins, Pierre Robin [29]

3.3 Eziopatogenesi

Il meccanismo dell'apnea è legato a un'interruzione del flusso aereo per collasso delle vie aeree superiori durante il sonno con persistenza dell'escursione toraco-addominale; infatti l'occlusione parziale o totale delle vie aeree superiori è correlata allo sviluppo di pressione subatmosferica intratoracica durante l'inspirazione. Questa pressione subatmosferica è trasmessa alla regione faringea, creando una sorta di aspirazione sui tessuti molli e sui muscoli dilatatori delle vie aeree superiori che hanno il compito di mantenere pervie tali vie,

contraendosi normalmente prima dell'inspirazione.

Ciò che accade durante il sonno e che predispone al determinarsi dell'occlusione è la riduzione della forza contrattile dei muscoli a questo livello, in particolar modo del muscolo genioglosso e genioidio; ciò favorisce lo sviluppo di una resistenza inspiratoria anomala nelle vie aeree superiori, e proprio questa resistenza può dar luogo all'occlusione parziale (ipopnea) o totale (apnea) delle vie aeree superiori.

Le anomalie anatomiche, che rappresentano un fattore di rischio per le apnee, e le anomalie fisiologiche delle vie aeree superiori riducono la pervietà o limitano l'attività dei muscoli precedentemente citati, questo determina un aumento delle resistenze a questo livello, favorendo il collasso delle vie aeree [32].

Il collasso può avere durata e frequenza variabile, questi eventi determinano una riduzione della saturazione ossiemoglobinica e può terminare tramite una sorta di microrisveglio definito arousal che porta alla frammentazione del sonno con differenti conseguenze che si riflettono sotto diversi aspetti quali la qualità del sonno del paziente, ma anche sull'attività del sistema autonomo con conseguenti problematiche di tipo cardiovascolare che analizzeremo successivamente. Lo stimolo che provoca l'arousal è multifattoriale, può essere innescato dall'ipossia, dallo sforzo respiratorio, dal russamento o per vibrazione sovraglottica.

I livelli ossigenazione del sangue tendono a ritornare ai livelli basali una volta ripresa la normale respirazione, ma possono rimanere bassi se gli eventi sono frequenti o prolungati, o in presenza di patologie polmonari.

Gli eventi ostruttivi si verificano in tutti gli stadi del sonno ma è stata rilevata una frequenza maggiore in alcuni stadi. Essi si verificano più frequentemente durante gli stadi N1 e N2 del sonno NREM e in quello REM, e sono più lunghi e associati a desaturazioni più severe

durante il sonno e in posizione supina. Invece lo stadio N3 del sonno NREM è protettivo nei confronti delle OSA, che sono infatti associate a desaturazioni meno frequenti e severe.

3.4 Clinica

Le apnee possono manifestarsi in modi variabili e anche con intensità differenti da soggetto a soggetto. Possiamo suddividere i sintomi in:

sintomi diurni

- eccessiva sonnolenza che può impattare su vari aspetti della vita del paziente
- affaticamento
- disturbi della memoria
- disturbi della concentrazione
- irritabilità, depressione
- riduzione della libido
- mal di testa mattutino

sintomi notturni

- russamento
- gasping, soffocamento
- risvegli notturni
- nicturia
- sudorazioni notturne
- bocca secca
- reflusso gastroesofageo notturno

3.5 Conseguenze delle apnee e rischio cardiovascolare

I cambiamenti che avvengono come conseguenza delle OSA sono vari e coinvolti in complessi meccanismi che aumentano il rischio di patologie cardiovascolari e metaboliche.

1. Modificazioni meccaniche

Da un punto di vista meccanico, infatti, l'aumento della pressione negativa intratoracica può portare a alterazioni di riempimento del lato sinistro causando così alterazioni del funzionamento cardiaco, vasocostrizione, e dilatazione atriale e aortica [29].

2. Modificazioni del sistema nervoso autonomo

Inoltre vi è un importante coinvolgimento del sistema nervoso autonomo, testimoniato da variazioni nelle componenti dell'HRV nei pazienti affetti da OSA, nei quali è stato evidenziato un più alto LF ((LF = low frequency power/simpatico) e un più alto rapporto tra LF/HF (HF = high frequency power /parasimpatico) che suggerisce un'aumento dell'attività del sistema simpatico [26].

I meccanismi di attivazione del sistema simpatico sono diversi e interconnessi tra loro.

Nello specifico vi è un continuo sforzo respiratorio a livello dei muscoli inspiratori per vincere la resistenza costituita dal collasso delle vie aeree superiori, con inibizione delle afferenze simpatico-inibitorie provenienti dai recettori di stiramento polmonare [33].

I ripetuti arousal al termine della pausa inspiratoria determinano variazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa [34].

La riduzione dell'ipossiemia durante le pause del respiro influenzano la risposta dei baro e dei chemocettori. [35]. L'ipossia a livello locale provoca vasodilatazione delle arteriole ma l'attivazione dei chemocettori determina una vasocostrizione periferica associata a bradicardia durante l'apnea, seguita da vasodilatazione periferica e tachicardia.

Questi fattori possono causare cambiamenti nella regolazione autonoma della pressione sanguigna e perdita del normale ritmo circadiano della riduzione della pressione durante il sonno (dipping) [29].

Si parla di dipping pattern in riferimento alla diminuzione notturna della pressione arteriosa sistolica rispetto a quella diurna.

In particolare possiamo suddividerli in 4 categorie:

- dippers estremi con una riduzione $>20\%$ e un rapporto notte/giorno $<0,8$;
- dippers con una riduzione $>10\%$ e un rapporto notte/giorno di $0,9-0,8$;
- non dippers con una riduzione $<10\%$ e un rapporto notte/giorno $>$ di $0,9$ e <1 ;
- dippers inversi con una P notturna $>$ P diurna e un rapporto notte/giorno >1 .

Inoltre i non dippers sono anche associati a una disfunzione del baroriflesso arterioso e un aumento della variabilità cardiaca notturna (HRV) [35].

Oltre a ciò alcuni studi hanno dimostrato anche un coinvolgimento legato alla sonnolenza, infatti i disturbi della respirazione durante il sonno sono causa comune di eccessiva sonnolenza durante il giorno e questo rappresenta un importante problema sociale e clinico. I pazienti con un'elevata sonnolenza hanno una sensibilità del barorecettore più bassa e una maggiore variabilità cardiaca (HRV) durante le varie fasi del sonno di quelli senza sonnolenza. Si ipotizza un circolo vizioso in cui un'alterata regolazione vagale cardiaca possa essere collegata a un'eccessiva sonnolenza diurna attraverso una complessa interazione tra disfunzioni in aree

cerebrali (tra cui l'ipotalamo posteriore) responsabili della regolazione del sonno, della vigilanza diurna e del controllo autonomico cardiovascolare. L'eccessiva sonnolenza diurna è quindi correlata con un alterato controllo autonomico la notte.

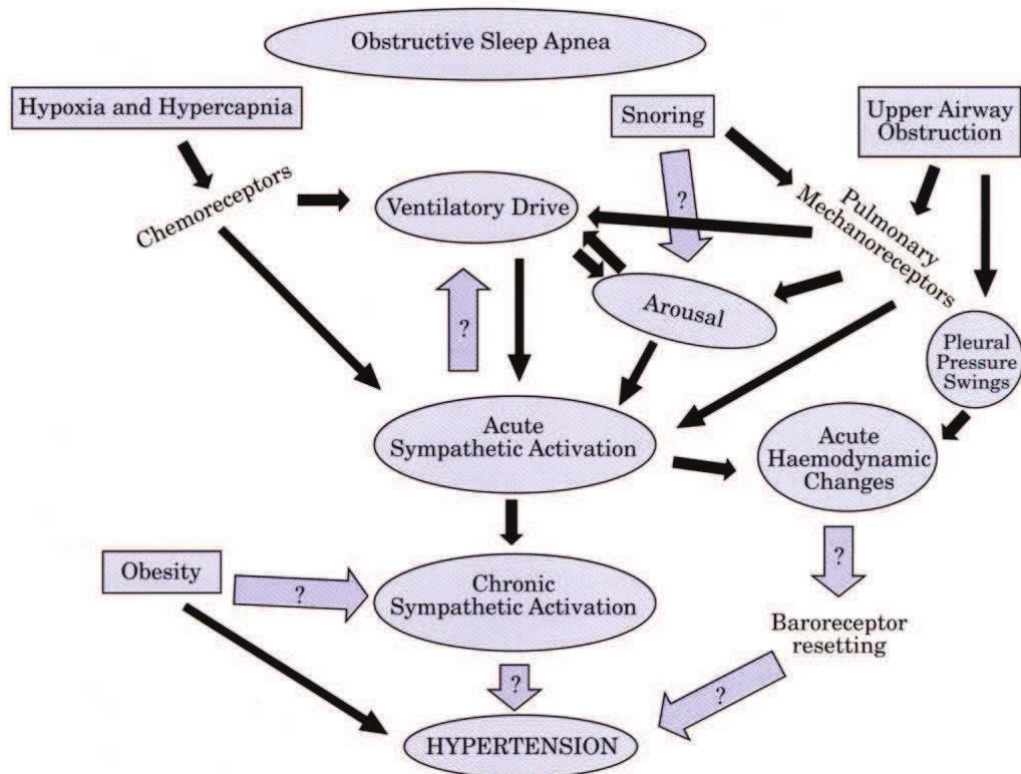


Figura 4: interazione tra le modificazioni autonomiche e i diversi segnali fisiologici durante l'apnea [15].

Questa alterata regolazione autonoma implica un aumentato rischio cardiovascolare motivo per cui indagare parametri quali la sensibilità barorecettoriale e l'HRV alle convenzionali analisi polisomnografiche può aiutare a identificare pazienti a rischio di sonnolenza e quindi cardiovascolare [36].

Va ricordato anche che l'iperattività simpatica nel paziente cronico può essere

presente anche durante la veglia, portando così ad un'iperattivazione cronica che aumenta il rischio cardiovascolare del paziente. Ciò sembra legato a un rimodellamento centrale del controllo neurovegetativo cardiovascolare con una riduzione di sensibilità del baroriflesso. L'iperattivazione simpatica cronica potrebbe essere responsabile di modificazioni della regolazione dei neuroni barosensibili del nucleo del tratto solitario [37,38,10].

Sono stati rilevati anche cambiamenti nell'attività del sistema parasimpatico durante le OSAS che potrebbero essere primari o secondari all'iperattivazione del simpatico e che potrebbero influire sulle continue modificazioni di frequenza cardiaca durante l'apnea [15].

3. Modificazioni della regolazione della risposta infiammatoria, della coagulazione e della funzione endoteliale.

Le OSA hanno anche un effetto proinfiammatorio legato a un aumento dei mediatori dell'infiammazione quali interleuchina-6, il recettore solubile dell'interleuchina-6, l'interleuchina-8, il tumor necrosis factor, la proteina C reattiva e l'enhancer delle catene κ leggera del fattore nucleare delle cellule B attivate.

Da non dimenticare è anche la rilevazione di un aumento del potenziale trombotico attraverso la stimolazione dell'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno, del fibrinogeno, della selettina P e del fattore di crescita dell'endotelio vascolare. L'accumulo di radicali liberi dell'ossigeno durante le ricorrenti ipossie è associato con una disfunzione endoteliale a causa dell'aumento dello stress ossidativo delle proteine sieriche e dei lipidi, i quali facilitano lo sviluppo di aterosclerosi [29]. Le disfunzioni endoteliali possono quindi essere causate dallo stress ossidativo, dall'infiammazione sistemica e dall'attivazione del sistema simpatico. Questi

elementi sono infatti tutti influenzati dai disturbi respiratori del sonno quali l'ipossia intermittente, la deprivazione del sonno e gli arousals [10].

Inoltre i pathways infiammatori scaturiti dall'ipossia intermittente durante le OSA può contribuire allo sviluppo e alla progressione dell'aterosclerosi. Nello specifico per quanto riguarda le arterie cerebrali, lo stress ossidativo e l'infiammazione sistemica determinata dall'ipossia durante le apnee possono favorire un aumento dello spessore della tonaca intima e media. Per le coronarie invece le OSA sono associate con un aumento di placche coronariche calcifiche e non calcifiche [39].

4. Modificazioni della regolazione glicemica

Infine la frammentazione e riduzione del sonno riducono la tolleranza del glucosio, aumentano la concentrazione di cortisolo serale e riducono il rilascio di insulina, tutto ciò ovviamente può portare a insulino resistenza e allo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 [29].

Appare quindi evidente come le OSA siano associate a un elevato rischio cardiovascolare e a fattori di rischio quali ipertensione, obesità, insulino resistenza e dislipidemia. L'aumentato rischio di malattie cardiovascolari include patologie quali la morte cardiaca improvvisa, la fibrillazione atriale, l'infarto acuto del miocardio, l'ictus e patologie coronariche, portando quindi anche ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco [4,26].

3.6 Diagnosi

Una valutazione del paziente che includa anamnesi e esame obiettivo è sicuramente il primo passo verso la diagnosi di apnee ostruttive del sonno.

Al paziente vanno fatte domande riguardo il russamento, interruzioni della respirazione

durante la notte , eccessiva sonnolenza e affaticamento durante il giorno. Alcune scale di valutazione utilizzate sono: il Questionario di Berlino utilizzato nell'assistenza sanitaria di base, il questionario STOP-Bang utilizzato per lo screening preoperatorio e la Epworth Sleepiness Scale utilizzata per valutare la sonnolenza.

Per quanto riguarda l'esame obiettivo vanno esaminate le vie aeree superiori al fine di identificare eventuali anomalie anatomiche come l'ipertrofia tonsillare, la macroglossia o la retrognazia. Va comunque ricordato che anche in assenza di anomalie anatomiche non è comunque possibile escludere un'OSA.

Se la clinica ci fa propendere per la diagnosi di OSA la diagnosi di certezza necessita di ulteriori esami [40].

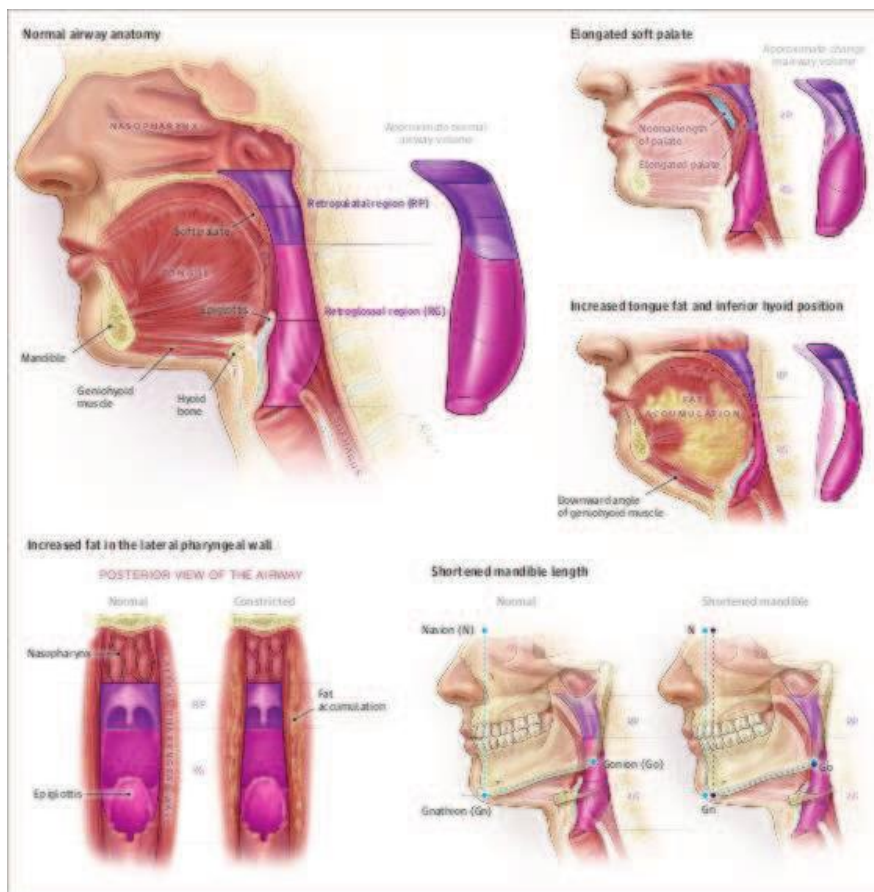


Figura 5: caratteristiche anatomiche che contribuiscono alle OSA [40].

Il test diagnostico gold standard per i disturbi del sonno è la polisonnografia, durante la quale vengono monitorati i parametri del sonno e della respirazione. Per le OSAS se il sospetto di quadro ostruttivo è forte è possibile fare diagnosi con la sola poligrafia.

Una tipica polisonnografia include la misurazione di:

- Flusso d'aria nasale mediante nasocannula
- Sforzo respiratorio con bande
- Saturazione emoglobinica con pulsossimetro
- Russamento mediante un microfono posto sulla trachea o rilevamento del segnale dal sistema di trasduzione della nasocannula
- Stadi del sonno e arousal mediante elettroencefalogramma, elettrooculogramma , elettromiogramma
- ECG
- Posizione del corpo
- Movimento delle gambe

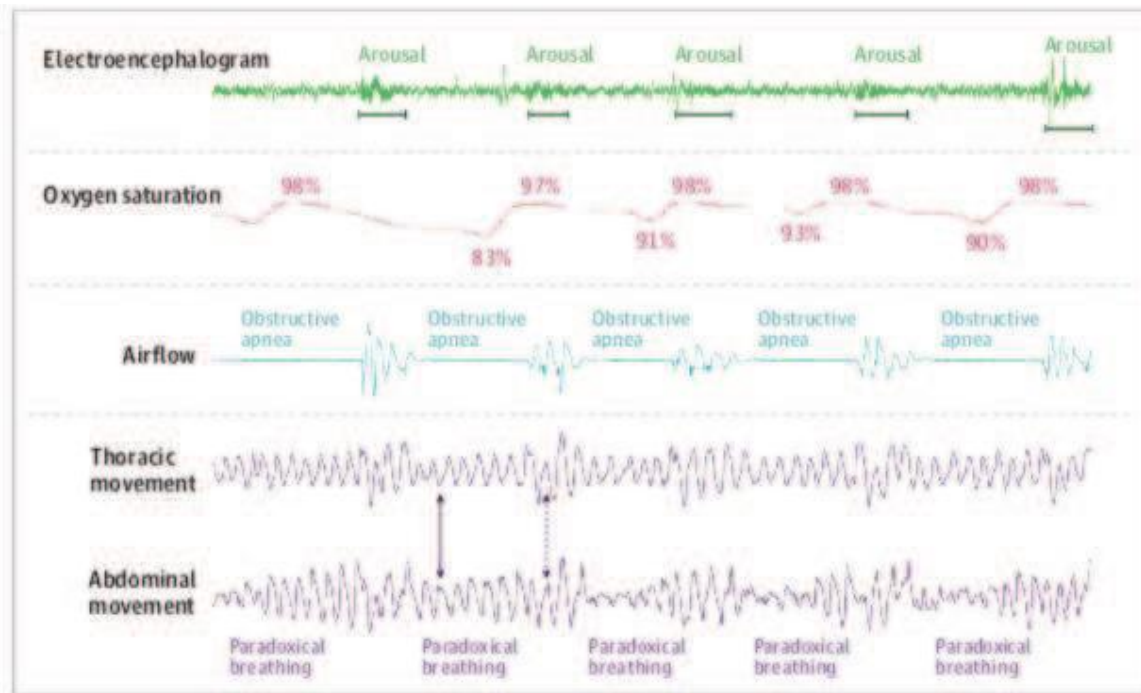


Figura 6: Polisonnogramma di un soggetto con apnea ostruttiva [40].

Esistono anche dei test da effettuare a casa, tuttavia in caso di risultato negativo in paziente con alta probabilità di OSA è bene effettuare una valutazione in ospedale [40]. L'OSA è una malattia cronica, che non si presenta all'improvviso ma è un processo progressivo che può iniziare come un russamento saltuario che successivamente diviene persistente, trasformandosi nei vari stadi fino a raggiungere la definizione di OSAS, ossia di sindrome delle apnee ostruttive di grado severo.

L'OSAS è diagnosticata secondo criteri definiti dalla classificazione internazionale dei disturbi del sonno (ICSD-3), tramite la presenza dei criteri A e B o solo C:

- A: almeno una delle seguenti condizioni: eccessiva sonnolenza diurna (EDS), sonno non ristoratore, risvegli con sensazione di fame d'aria, insonnia, russamento e/o

apnee riferite dal partner, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, coronaropatia

- B: dati polisonnografici o poligrafici mostranti: AHI (indice di apnea/ipopnea per ora) o RDI (numero di apnee/ipopnee/RERA per ora di sonno) > 5 per ore di sonno e eventi prevalentemente ostruttivi
- C: RDI o AHI > 15 per ora di sonno e eventi prevalentemente ostruttivi.

3.7 Trattamento

Lo scopo del trattamento delle apnee ostruttive del sonno è volto a ridurre la pressione critica di chiusura delle vie aeree superiori per mantenere la pervietà delle vie aeree, migliorando così la qualità del sonno e eliminando i sintomi diurni e le conseguenze mediche a lungo termine [29].

Il trattamento non è unico, ma è piuttosto un trattamento multidisciplinare che include vari approcci:

1. Misure comportamentali: in casi lievi o come ad esempio nei pazienti con le OSA posizionali possono rappresentare una misura risolutiva. In ogni caso rappresentano un punto importante del trattamento in grado di migliorare significativamente il quadro clinico.

Esse includono:

- l'eliminazione dell'alcool
- evitare la posizione supina durante la notte

- esercizio aerobico svolto con regolarità : alcuni studi hanno dimostrato che è in grado di migliorare le OSA in modo indipendente dalla perdita di peso [41,42]
- perdita di peso mediante dieta o ove necessario tramite chirurgia bariatrica.

2. PAP: utilizzo di pressione positiva mediante ventilazione non invasiva durante il ciclo respiratorio. Sono disponibili differenti tipologie di ventilazioni non invasive.

La più utilizzata è sicuramente la CPAP, la quale utilizza durante l'atto respiratorio la stessa pressione del respiro spontaneo, e consente alla pressione all'interno delle vie aeree di superare la pressione critica di chiusura atmosferica e faringea, in questo modo viene mantenuto il flusso d'aria.

La terapia con CPAP migliora la qualità della vita riducendo la sonnolenza diurna, la depressione, i deficit cognitivi, gli incidenti durante la guida e il lavoro. Il trattamento con CPAP è in grado di modulare in modo positivo il profilo vascolare dei pazienti, influenzando soprattutto sulla riduzione della pressione sanguigna e sull'insulinoresistenza. Tuttavia l'efficacia del trattamento con CPAP nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari e di morte è incerto [11,12].

Il trattamento mediante CPAP ha dimostrato parziale efficacia nel ridurre l'eccessiva attività del simpatico associata alle OSA [15].

Tuttavia nei pazienti in cui non si ha un'adeguata risposta mediante l'utilizzo della CPAP, vi è intolleranza alla pressione, è presente ipoventilazione, persistente ipossia o perdita dell'interfaccia sono indicate tipologie di PAP più sofisticate.

Ad esempio la BiPAP (bilevel PAP) somministra due differenti livelli di pressione, uno per l'inspirazione e uno per l'espiazione, riducendo la quantità di pressione contro cui il paziente espia, questo consente di ridurre il reclutamento della muscolatura addominale e il fastidio durante l'espiazione. Altre indicazioni all'utilizzo della BiPAP sono: disturbi della respirazione durante il sonno associati a scompenso cardiaco, patologie neuromuscolari, patologie polmonari restrittive, CSA, sindrome delle apnee notturne complessa e sindromi ipoventilative [43].

Dispositivi come l'auto-CPAP e l'autoBiPAP utilizzano degli algoritmi autoregolantisi che consentono di rilevare le variazioni del flusso d'aria derivanti dai vari livelli di ostruzioni e di conseguenza regolare il livello di pressione per ripristinare la normale respirazione.

3. Dispositivi orali: sono un'efficace opzione di trattamento soprattutto nei soggetti con un grado OSA lieve o moderato [44,45].

Questi dispositivi consistono in piastre applicate ai denti che possono essere aggiustate in modo tale da consentire l'avanzamento della mandibola sulla mascella, aumentando così il volume delle vie aeree superiori e di conseguenza riducendo il grado di collasabilità [46,47].

4. Chirurgia: la modificazione chirurgica delle alte vie respiratorie è indicata in pazienti selezionati ed è spesso raccomandata in quei pazienti sintomatici non in grado di tollerare la terapia con PAP [48].

La tracheotomia per gestire i casi severi di OSA bypassando l'ostruzione delle vie aeree seppur efficace è attualmente poco utilizzata. La procedura chirurgica

più studiata per la gestione delle OSA è la UPPP (plastica di ugola, faringe e palato) che consiste nella resezione dell'ugola e di parte del palato molle. In particolare due studi randomizzati hanno dimostrato che questo intervento è in grado di ridurre significativamente l'AHI rispetto al gruppo di controllo [49-50]. Altre procedure chirurgiche per il trattamento delle OSA includono la faringoplastica della parete laterale, interventi sulla lingua, modificazioni della struttura ossea del massiccio facciale. Nello specifico la più studiata è sicuramente la tecnica dell'avanzamento maxillo-mandibolare, la quale ha dimostrato significativi risultati riducendo dell'80% l'AHI [51].

La stimolazione del nervo ipoglosso è una nuova procedura chirurgica che aumenta il tono dei muscoli dilatatori della faringe durante il sonno. Va comunque detto che se questa tecnica appare efficace in pazienti selezionati dall'altra parte richiede una procedura chirurgica e quindi un trattamento invasivo rispetto alla PAP e anche più costoso.

5. Terapia farmacologica: include farmaci per aumentare il tono muscolare dei muscoli delle vie aeree, aumentare la ventilazione, o aumentare la soglia di arousal.

Inoltre recentemente, in virtù del fatto che il sistema noradrenergico contribuisce alla riduzione del tono del genioglosso durante il sonno NREM e che l'inibizione dell'attività muscarinica contribuisce all'ipotonia faringea durante il sonno NREM, sono stati utilizzati un inibitore della ricaptazione della noradrenalina (atomoxetina) in combinazione con un antimuscarinico (oxibutinina), e in un altro caso è stato utilizzato un agonista dei recettori cannabinoidi (dronabinol). I

risultati sono promettenti , ma questi trattamenti sono ancora in corso di studio [52,53].

Il trattamento è normalmente consigliato in pazienti sintomatici, in particolare quelli con eccessiva sonnolenza o fatica. I benefici del trattamento di pazienti con OSA asintomatici non è ancora chiaro. Esistono infatti studi che hanno rilevato una riduzione del rischio cardiovascolare e cerebrovascolare ma sono soggetti a bias [54], mentre gli studi randomizzati controllati hanno rilevato la mancanza di efficacia della PAP nel ridurre il tasso di infarto del miocardio, ictus e mortalità nei soggetti con OSA .

Il trattamento in genere migliora la sonnolenza e le sue conseguenze. Il livello di miglioramento è associato all'aderenza alla terapia. Il miglior responso si ha in chi usa la PAP per almeno 6 ore a notte , mentre una sonnolenza residua è stata osservata nei pazienti che la usano per meno di 6 ore [55-57].

Il trattamento mediante PAP o dispositivi orali non è curativo, un trattamento per tutta la durata della vita del soggetto si rende necessario in assenza di una perdita di peso sufficiente a determinare una remissione della patologia. Gli interventi chirurgici non sono collegati a un'aderenza da parte del paziente, però va comunque detto che le OSA possono recidivare o peggiorare con un successivo aumento di peso [40].

Capitolo 4. SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO

4.1 Definizione ed epidemiologia

La sindrome delle gambe senza riposo definita anche RLS (restless legs syndrome) è caratterizzata da una sensazione interna, sgradevole, localizzata in genere tra il ginocchio e la caviglia, che insorge a riposo nella tarda serata e specialmente nella fase di rilassamento muscolare che precede il sonno.

La prevalenza nella popolazione è di circa il 5%, con picchi di incidenza nelle donne in gravidanza e nell'anemia sideropenica, è apparentemente più alta nel sesso femminile, probabilmente in rapporto con l'esacerbarsi dei sintomi in gravidanza e in menopausa. L'età d'insorgenza è estremamente variabile e spesso i pazienti si rivolgono al medico molti anni dopo l'inizio della sintomatologia [58].

Esistono forme idiopatiche (sporadiche e genetiche con trasmissione autosomica dominante) e forme sintomatiche, associate a condizioni quali gravidanza, insufficienza renale, deficit marziale, insufficienza respiratoria cronica, cancro, insufficienza venosa, diabete mellito, farmaci (caffaina, beta-bloccanti, fenotiazine).

4.2 Fattori di rischio

- Età
- Sesso femminile
- Gravidanza
- Menopausa

4.3 Eziopatogenesi e clinica

L'eziologia non è ancora chiara, ma sono state formulate diverse ipotesi tra cui la disfunzione dei neuroni dopaminergici inibitori del nucleo ipotalamico A11 che proiettano a livello della

corteccia prefrontale, delle corna posteriori e sui neuroni simpatici pregangliari delle colonne intermediolaterali del midollo spinale, a sostegno di questa ipotesi vi è infatti la risposta al dopaminoagonista.

La sindrome si manifesta essenzialmente col desiderio impellente di muovere le gambe soprattutto la sera e con l'inattività e che migliora col movimento. La sintomatologia viene alleviata dal movimento, al punto tale che talvolta il paziente riferisce la necessità di alzarsi e camminare. È evidente come ciò interferisce con l'impossibilità di dare inizio al sonno. L'interessamento è in genere bilaterale ma può presentarsi prevalentemente da un lato e occasionalmente possono essere coinvolti anche gli arti superiori.

4.4 Diagnosi e trattamento

La diagnosi è essenzialmente clinica, dopo aver escluso altre cause quali crampi, artriti, linfedema. Esistono dei criteri di supporto che possono aiutare a formulare una diagnosi, tra questi ricordiamo la presenza di una storia familiare positiva di malattia, il miglioramento della sintomatologia con terapia dopaminergica, il riscontro di movimenti periodici degli arti durante il sonno.

Nei casi idiopatici gli esami di laboratorio e l'elettromiografia sono negativi. Il quadro polisonnografico d'insieme mostra un sonno fortemente disturbato caratterizzato da numerosi addormentamenti interrotti da risvegli, aumento della rappresentazione delle fasi di sonno leggero 1 e 2 e riduzione di quelle di sonno profondo, frequenti cambiamenti di fase e tempo ed efficienza del sonno ridotti. La macrostruttura del sonno presenta una perdita della regolare dinamica ciclica delle attività EEGrafiche lente.

La terapia consiste nell'introduzione di dopaminoagonisti, i quali sono efficaci nel migliorare la sintomatologia, sono da preferire preparati a rilascio controllato. I dopaminoagonisti possono essere eventualmente associati a benzodiazepinici quali il clonazepam il cui risultato positivo è dato da una rapida induzione del sonno diminuzione dei risvegli

legati ai movimenti periodici degli arti, la permanenza dei benefici rimane limitata nel tempo.

4.5 Periodic limb movements of sleep

I movimenti periodici degli arti durante il sonno, definiti PLMS (periodic limb movements of sleep), sono elementi caratteristici ma non patognomonic della RLS, li troviamo in circa il 90% dei pazienti.

Essi sono caratterizzati da movimenti stereotipati degli arti che spesso interessano le estremità inferiori. Le scosse miocloniche consistono in movimenti d'estensione dell'alluce e dorsiflessione della caviglia talvolta seguiti da flessione del ginocchio e dell'anca, che durano in genere da 0,5 a 5 secondi e si manifestano periodicamente ogni 20-40 secondi circa. Essi tendono a raggrupparsi in episodi che possono durare anche alcune ore. Questi movimenti possono essere associati ad arousal e quindi può esserci una ridotta qualità del sonno e ipertensione [59,60].

Fattori di rischio per i movimenti periodici degli arti sono: l'età, il fumo, l'uso di caffeina e l'uso di antidepressivi [61].

Essi sono spesso associati ad altri disturbi come la sindrome delle gambe senza riposo e le OSA.

Diversi studi hanno dimostrato un'alta prevalenza di PLMS in pazienti con sindrome delle apnee ostruttive del sonno [59,62] e la presenza di PLMS in pazienti con OSA in trattamento potrebbe suggerire un'incompleta risoluzione del disturbo [63].

I PLMS sono associati a una peggiore qualità del sonno, un aumentato rischio cardiovascolare [64-66], disturbi affettivi e affaticamento [67], declino cognitivo soprattutto delle funzioni esecutive negli uomini anziani affetti da demenza [68].

Non è stata rilevata una differenza nei PLMS in pazienti sottoposti a CPAP rispetto a quelli

sottoposti a placebo, in virtù di tutti i rischi associati a questo disturbo dovrebbe essere presa in considerazione l'eventualità di trattare i PLMS insieme alle OSA [61].

STUDIO CLINICO

Capitolo 5. DESCRIZIONE DELLO STUDIO

5.1 OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è la valutazione di una popolazione di pazienti affetti da OSAS dopo 3 mesi di trattamento con CPAP tramite una valutazione globale che, oltre ai parametri comunemente utilizzati, prenda in considerazione anche i cambiamenti autonomici mediante indici indiretti di disfunzione quali HRV in modo tale da comprendere i possibili meccanismi in grado di modulare il rischio vascolare in questi pazienti.

Le OSAS sono infatti associate a un'iperattività del sistema simpatico e l'analisi dell'HRV rappresenta un metodo pratico e non invasivo che correla con l'attività del sistema nei pazienti affetti da questo disturbo respiratorio [26].

5.2 MATERIALI E METODI

5.2.1 Partecipanti allo studio

I pazienti sono stati selezionati tra soggetti afferenti presso il servizio ambulatoriale di disturbi del sonno della Clinica Neurologica, Università Politecnica delle Marche, tra il luglio 2019 e gennaio 2020, che riferivano sintomi indicativi di disturbo respiratorio notturno.

I criteri di inclusione sono stati:

- Diagnosi di OSAS grave secondo gli attuali criteri [4];
- Indice di apnea/ipopnea (AHI) tra 30 e 50 per ora;
- Saturazione media di grado moderato-severa;

I pazienti che non incontravano i criteri di inclusione per OSAS sono stati usati come gruppo di controllo con fattori di rischi vascolari, abbinati per sesso ed età [29].

I criteri di esclusione sono stati:

- Presenza di neuropatia diabetica;
- Utilizzo di farmaci stabilizzatori del sonno;
- Somministrazione serale di farmaci antiipertensivi quali alfa bloccanti o beta bloccanti;
- terapia alfa litica per ipertrofia prostatica;
- Precedenti ictus, in particolare con localizzazione a livello del CAN [7,69];
- Diagnosi di demenza o disturbi psichiatrici gravi;
- Gravi patologie cardiache, polmonari o tiroidee;
- Scarsa compliance all'esecuzione della poligrafia;

Tutti i pazienti hanno ricevuto il miglior trattamento medico in accordo alle linee guida internazionali per i fattori di rischio cardiovascolari [70].

5.2.2 Valutazione del sonno mediante scale

In tutti i soggetti inclusi nello studio, oltre alle caratteristiche demografiche e cliniche con particolare attenzione ai fattori di rischio vascolare, è stata valutata la qualità del sonno nell'ultimo mese con il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [71] ed è stata quantificata la sonnolenza diurna mediante la scala della sonnolenza Epworth Sleepiness Scale (ESS) [72].

La PSQI è una scala composta da 9 item per la valutazione della qualità, della durata, dell'efficienza del sonno e dell'impatto della sonnolenza nell'efficienza diurna; fa riferimento ad un periodo relativo al mese precedente.

È composta da 9 item suddivisi in 7 items che valutano la qualità soggettiva del sonno, i disturbi notturni, la latenza e la durata di sonno, l'uso di farmaci ipnotici, l'efficacia del sonno; i punteggi vanno da una scala da 0 (assenza del problema) a 3 e la somma dei punteggi, sommate come da indicazione degli autori, va da un range di 0-21. Un punteggio ≥ 5 è indicativo di sonno di scarsa qualità.

PSQI

- 1- A che ora va a letto di solito?
- 2- Quanto tempo, in minuti, impiega prima di addormentarsi?
- 3- A che ora si alza in genere la mattina?
- 4- Quante ore di sonno dorme la notte (il periodo di sonno può essere diverso dal numero di ore passate a letto)

| 5 Ha avuto problemi di sonno per... | MAI (0) | MENO DI UNA VOLTA LA SETTIM. (1) | UNA - DUE VOLTE LA SETTIM. (2) | 3 O PIU' VOLTE LA SETTIM. (3) |
|---|---------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| a Difficoltà ad addormentarsi entro 30 minuti | | | | |
| b Risveglio nel cuore della notte o presto la mattina | | | | |
| c Alzarsi per andare in bagno | | | | |
| d Difficoltà a respirare | | | | |

| | | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| e Tosse o russamento | | | | |
| f Sensazione di freddo | | | | |
| g Sensazione di caldo | | | | |
| h Brutti sogni | | | | |
| i Dolore | | | | |
| j Altri motivi (descrivere.....) | | | | |
| 6 Quanto spesso ha preso medicine per dormire meglio? | | | | |
| 7 Quante volte ha avuto problemi a rimanere sveglio alla guida, durante un pasto o mentre stavi con altre persone? | | | | |
| 8 Quante volte ha avuto scarso entusiasmo nel fare le cose? | | | | |
| | MOLTO BUONA (0) | ABBAST. BUONA (1) | ABBAST. CATTIVA (2) | MOLTO CATTIVA (3) |
| 9 Come giudicherebbe la qualità del suo sonno? | | | | |

La ESS è la scala più utilizzata per valutare il livello generale di sonnolenza diurna, formata da 8 item ciascuno dei quali è valutato da una scala da 0 (“non mi sono mai appisolato”) a 3

(“alta probabilità di appisolarsi”); la somma dei singoli punteggi dà quello globale che ha un range tra 0-24. Punteggi >10 sono indicativi di sonnolenza diurna.

ESS

Che probabilità ha di appisolarsi o di addormentarsi nelle seguenti situazioni, indipendentemente dalla sensazione di stanchezza?

La domanda si riferisce alle usuali abitudini di vita nell'ultimo periodo. Qualora non si sia trovato di recente in alcune delle situazioni elencate sotto, provi ad immaginare come si sentirebbe.

- a. Seduto mentre leggo.
- b. Guardando la TV.
- c. Seduto, inattivo in un luogo pubblico (a teatro, ad una conferenza).
- d. Passeggero in automobile, per un'ora senza sosta.
- e. Sdraiato per riposare nel pomeriggio, quando ne ho l'occasione.
- f. Seduto mentre parlo con qualcuno.
- g. Seduto tranquillamente dopo pranzo, senza avere bevuto alcolici.
- h. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico .

5.2.3 Valutazione del sonno con poligrafia basale

E' stata effettuata una poligrafia basale mediante Embla N7000 system (Natus Medical Inc., Pleasanton, CA, USA) e RemLogic software (Version 3.4.0; Embla Co., Broomfield, USA).

È un esame diagnostico strumentale che consente il rilevamento di diversi parametri:

- Il flusso d'aria oronasale durante il sonno viene rilevato attraverso il posizionamento di un termistore e di un trasduttore di pressione (cannula) alle narici. Il termistore misura i cambiamenti della temperatura tra i gas inspirati e quelli espirati, riscaldati dalla temperatura corporea, indicatori del flusso d'aria nasale. I trasduttori di pressione con cannula nasale sono ugualmente utilizzati come indici di flusso per

mezzo della rilevazione delle differenze tra le pressioni positive espiratorie e quelle negative inspiratorie, trasformate in un segnale elettrico

- Lo sforzo respiratorio si valuta tramite i movimenti respiratori toracici e addominali rilevati mediante pletismografia respiratoria induttiva che consiste nell'utilizzo di fasce intorno al torace e all'addome
- La saturazione emoglobinica d'ossigeno viene misurata usando un pulsossimetro digitale che costituisce un metodo non invasivo ed affidabile per monitorare le interruzioni nella saturazione di ossigeno, le quali riflettono le riduzioni della ventilazione
- I movimenti degli arti inferiori sono rilevati mediante derivazioni elettromiografiche applicate sui muscoli tibiali anteriori.

Gli eventi respiratori e i movimenti degli arti sono stati valutati secondo il manuale dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM) [73].

Si definisce apnea la presenza, per una durata ≥ 10 secondi, di una riduzione del segnale di flusso \geq al 90% rispetto al segnale pre-evento (usando il segnale sul termistore) , è inspiratoria se si associa a uno sforzo respiratorio continuo o aumentato per tutto il periodo dell'evento, al contrario è centrale in sua assenza.

Si definisce ipopnea una riduzione, per ≥ 10 secondi, di una riduzione del segnale di flusso \geq al 30% rispetto al segnale pre-evento (utilizzando il segnale sulla nasocannula), associata ad una desaturazione $\geq 3\%$ rispetto alla saturazione pre-evento.

Le ipopnee sono classificate come ostruttive in presenza di uno tra i seguenti criteri: russamento durante l'evento, appiattimento del segnale del flusso inspiratorio nasale rispetto al basale, movimento paradossale toraco-addominale, viceversa si definiscono centrali se nessuno di questi criteri è soddisfatto.

In questo studio l'indice di limitazione del flusso è stato calcolato automaticamente. In particolare il programma ha considerato ogni evento respiratorio con caratteristiche di limitazione del flusso.

Le limitazioni di flusso sono per definizione una sequenza di respiri che non soddisfano i requisiti diagnostici delle apnee e delle ipopnee, che si verificano nell'arco temporale di almeno 10 secondi caratterizzati da un aumento dello sforzo respiratorio (valutato con pletismografia a induttanza) e /o dall'appiattimento della porzione inspiratoria della traccia del flusso nasale [74].

Un altro parametro importante nella definizione della severità dell'OSAS è la presenza o assenza di desaturazioni ossiemoglobiniche e il loro livello di gravità che può essere lieve se la loro media è $>90\%$, moderato se questa è $<90\%$ e >0 uguale 85% e grave se $<85\%$.

Gli elettrodi posti a livello tibiale permettono di rilevare i movimenti periodici degli arti (PLM) nel sonno.

Un movimento degli arti è definito tale se ha una durata compresa tra 0,5 e 10 secondi con un incremento del voltaggio elettromiografico di almeno $8 \mu\text{V}$ rispetto all'EMG basale.

Il numero minimo di movimenti consecutivi degli arti per definire una sequenza PLM è 4 e l'intervallo tra tali movimenti per poter essere inclusi nella sequenza deve essere tra 5 e 90 secondi.

I movimenti di due gambe diverse separati da meno di 5 secondi sono stati considerati come un movimento a gamba singola [73].

La diagnosi di disordine da movimento periodico degli arti è posta secondo i criteri ICSD-3, se l'indice PLM è $> 15/\text{h}$ e il disordine è causato da un significativo disturbo del sonno o di compromissioni funzionali nel soggetto affetto con sintomi non riconducibili più chiaramente ad un'altra condizione patologica.

5.2.4 Indici di attività autonoma

Il sistema nervoso simpatico e parasimpatico sono branche del sistema nervoso autonomo che regolano le funzioni viscerali al fine di mantenere l'omeostasi dell'organismo rendendolo in grado di reagire ed adattarsi ai vari stimoli stressanti interni ed esterni.

La regolazione del sistema nervoso autonomo è estremamente complessa per via della sua interconnessione con differenti sistemi biologici quali ad esempio : il sistema nervoso centrale, il sistema nervoso periferico, il sistema immunitario, il metabolismo, i livelli ormonali, gli stati infiammatori, etc.

Per la valutazione dell'attività del sistema autonomo sono state sviluppate diverse tecniche già viste in precedenza tra le quali ricordiamo la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) e l'ampiezza dell'onda di polso (PWA).

-L'ampiezza dell'onda di polso-PWA (Pulse Wave Amplitude)

Per valutare la variabilità del Sistema autonomo e quindi la sua attività, abbiamo utilizzato l'ampiezza dell'onda di polso (PWA) .

La curva pletismografica che si ricava dal pulsossimetro riflette l'onda sfingica creata dal sangue che esce dal cuore per raggiungere il sistema arterioso periferico.

La sua ampiezza definita ampiezza dell'onda di polso (PWA) è direttamente correlate al flusso di sangue al dito.

La vasocostrizione digitale determinata dall'attivazione simpatico si riflette dunque nella riduzione di ampiezza dell'onda di polso costituendo in tal modo un indicatore di arousal autonomo [75].

Variazioni spontanee della PWA del 10-30% si osservano in soggetti non patologici in quanto riflettono le fisiologiche oscillazioni dell'attività del Sistema nervoso vegetativo e non assumono significato patologico.

Per questo motivo una riduzione del 30% della PWA è considerata il cut-off per rilevare gli arousal, rappresenta quindi una sorta di marker di attivazione autonoma [76,77].

L'indice di arousal autonomo calcolato dalla macchina rappresenta le cadute della PWA per ora di sonno.

-Heart rate variability (HRV)

L'HRV è un indice dell'attività del sistema nervoso autonomo durante il sonno e viene calcolato attraverso l'analisi delle oscillazioni cardiache spontanee.

La frequenza cardiaca, infatti, è modulata dall'interazione tra il sistema nervoso simpatico e quello parasimpatico, quindi la misurazione della sua variabilità può rappresentare uno strumento non invasivo per valutare la funzione del sistema nervoso autonomo.

Per l'analisi della variabilità cardiaca vengono utilizzati i dati elettrocardiografici estratti dalla registrazione poligrafica notturna, in particolare il parametro indagato nella tecnica di misurazione è la variabilità dell'intervallo R-R tra i complessi QRS durante la notte.

La serie degli intervalli R-R estratti dall'ECG viene definita tacogramma.

L'HRV viene valutato utilizzando due chiavi di lettura: nel dominio del tempo e nel dominio delle frequenze.

L'analisi del tacogramma nel dominio del tempo consente di ottenere indicatori della variabilità del ritmo cardiaco che forniscono informazioni sulla quantità delle variazioni della frequenza cardiaca e risultano influenzati dall'attività complessiva del sistema nervoso simpatico e parasimpatico, ma non consentono di discriminare il contributo dell'uno o dell'altro nel determinare le funzioni specifiche del sistema nervoso autonomo.

L'analisi dell'HRV nel dominio delle frequenze, che consiste nell'analisi spettrale degli intervalli R-R, diversamente da quella nel dominio del tempo, consente un'analisi più accurata del sistema nervoso autonomo in quanto in grado di fornire informazioni su

specifici cambiamenti nell'attività del sistema simpatico e parasimpatico [78].

L'analisi spettrale fornisce informazioni sia sulla quantità delle variazioni che sulla frequenza propria delle oscillazioni della frequenza cardiaca, implicando la decomposizione delle sequenze R-R in una somma di funzioni sinusoidali di diverse ampiezze e frequenze attraverso la trasformata di Fourier.

I risultati dell'analisi possono essere visualizzati come ampiezza della variabilità in funzione della frequenza attraverso lo spettro di potenza e possono essere categorizzati in bande di frequenza le quali forniscono informazioni sulle specifiche variazioni nell'attività del sistema nervoso autonomo.

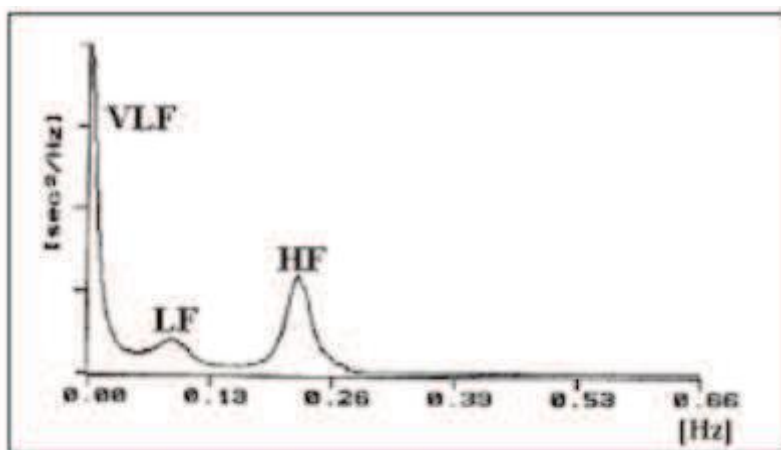


Figura 7: esempio di densità spettrale di potenza del segnale di variabilità cardiaca.

La trasformata di Fourier quindi scompone una funzione in base alle frequenze in essa contenute in modo tale da costruire uno spettro di potenza per ciascuna frequenza.

Le tre sottobande calcolate dal software sono chiamate:

- VLF (Very Low Frequency), include frequenze comprese tra 0,01 e 0,04 Hz
- LF (Low Frequency), include frequenze comprese tra 0,04 e 0,15 Hz

- HF (High Frequency), include frequenze comprese tra 0,15 e 0,4 Hz

La banda delle basse frequenze LF è considerata quella principalmente correlata all'attività del sistema nervoso simpatico, mentre la banda delle alte frequenze HF è considerata espressione dell'attività del sistema nervoso parasimpatico.

La banda delle frequenze molto basse VLF è invece considerata espressione di cambiamenti umorali, ormonali e nella termoregolazione.

Il rapporto tra basse e alte frequenze (LF/HF) consente di quantificare l'equilibrio tra i due sistemi simpatico e parasimpatico andando a costituire la bilancia simpatico-vagale. Alti valori del rapporto LF/HF sono indicativi di una dominanza del sistema simpatico, mentre bassi valori sono associati a una dominanza dell'attività vagale.

La definizione del range di riferimento non è univoca, tuttavia l'intervallo medio di normalità del rapporto LF/HF è stato individuato in valori compresi tra 1,5 e 2 [79].

Valori superiori a 2 sono indicativi di una predominanza del sistema nervoso simpatico.

Il sonno è un fenomeno complesso in cui si verificano fluttuazioni del livello di attivazione del sistema nervoso autonomo simpatico e parasimpatico.

L'analisi dell'HRV nei differenti stadi del sonno fornisce una prova dei cambiamenti del sistema nervoso autonomo che si verificano fisiologicamente in relazione alle sue diverse fasi.

In particolare durante lo stadio NREM (non rapid eye movement) si osserva una riduzione della componente a basse frequenze (LF) e un incremento della componente ad alte frequenze (HF), ciò è indice di un aumento del tono parasimpatico vagale; al contrario durante il sonno REM (rapid eye movement) si verificano incrementi delle basse frequenze (LF) e una riduzione delle alte (HF), ciò è la risultante dei picchi fasici di attività simpatica [80].

Infatti misurazioni dell'HRV in vari disturbi del sonno hanno mostrato significative

alterazioni del controllo vegetativo cardiovascolare, questo è indice dell'attivazione del sistema nervoso autonomo che caratterizza tali disturbi.

In particolare precedenti studi nei quali è stata fatta un'analisi dell'HRV in pazienti affetti da OSAS hanno registrato un aumento del rapporto LF/HF a dimostrazione di un'iperattivazione del sistema simpatico correlata a questo disturbo [26].

Altri studi hanno registrato variazioni nell'attività cardiaca in relazione ai movimenti periodici degli arti nel sonno, in particolare si verificano 10 secondi di tachicardia seguita da bradicardia rilevabili dalla misurazione dell'HRV durante i movimenti stessi che rappresenta la conferma dell'attivazione simpatica ad essi associata [81].

5.2.5 Valutazione con CPAP

Dopo 3 mesi di trattamento mediante CPAP i pazienti sono stati sottoposti a poligrafia in CPAP.

Ad eccezione del flusso d'aria, ottenuto tramite lo strumento appropriato, gli altri parametri misurati sono stati gli stessi di quelli ottenuti in condizioni basali.

Per valutare l'efficacia del trattamento sono stati considerati i seguenti parametri:

- AHI: apnea/hypopnea index. L'AHI indice apnea/ipopnea rappresenta il numero totale di apnee ed ipopnee per ora di sonno. La sindrome delle apnee ostruttive è classificata in tre gradi di severità in base all'AHI, è lieve se questo è compreso tra 5 e 15, moderata se è tra 15 e 30, severa se è superiore a 30 eventi per ora di sonno [4].
- ODI: oxygen desaturation index. L'ODI (indice di desaturazione d'ossigeno) è definito come il numero di eventi per ora di sonno in cui la saturazione di ossigeno si riduce del 3% o oltre.
- AvD: average desaturation. È la media delle desaturazioni

- LO2: la saturazione di ossigeno più bassa
- T90: è il tempo in cui la saturazione è <90%
- PLMI: periodic limb movements index, è l'indice utilizzato per valutare i movimenti periodici degli arti
- AI: arousal index (PWA drop) valutata come riduzione di ampiezza del segnale pletismografico, incorporato nel sensore saturimetrico
- HRV: heart rate variability. Dato dal rapporto tra LF/HF, considerando le componenti LF e HF.

Per ogni paziente abbiamo inoltre ricavato BMI (body mass index), PSQI e ESS dopo 3 mesi di trattamento.

Inoltre abbiamo indagato la compliance dei pazienti al trattamento in modo tale da considerare solo i pazienti che utilizzavano correttamente la CPAP.

Lo studio è stato condotto secondo le linee guida etiche della Dichiarazione di Helsinki del 1975 (revisionate nel 1983) ed è stato approvato dal comitato etico dell'Università Politecnica delle Marche.

Tutti i partecipanti hanno fornito il loro consenso informato scritto.

5.3 ANALISI STATISTICA

Lo studio è stato progettato come uno studio caso-controllo con un follow-up longitudinale del gruppo caso.

I pazienti sono stati quindi suddivisi in due gruppi: il gruppo controllo (Controllo) e il gruppo caso valutato all'inizio (Pz. al baseline).

Quest'ultimo gruppo è stato valutato anche dopo 3 mesi di trattamento con CPAP (Pz. dopo trattamento).

Il campione è stato valutato per uno studio caso-controllo considerando un livello di errore

dello 0,05, una potenza del 95% e un rapporto caso/controllo di 1.0, adottando il metodo Fleiss con correzione della continuità.

Abbiamo così ottenuto un campione minimo di 18 soggetti per il gruppo dei casi e 18 per il gruppo dei controlli.

Età, BMI, PSQI, ESS, AHI, ODI, T90, AvD, LO2, PLMI, AI, HR(media), HRV, HF e LF sono stati raccolti come variabili continue.

Il sesso, la presenza di dislipidemia, il diabete, l'ipertensione, il fumo attivo, la sindrome delle gambe senza riposo, l'uso di statine e antiipertensivi sono stati raccolti come variabili dicotomiche.

Le variabili continue sono state testate per la normalità con il test di Kolomogorov-Smirnov.

Le variabili normalmente distribuite sono state presentate come media e deviazione standard (SD) e confrontate con il t-test (per variabili indipendenti o campioni accoppiati).

I valori non distribuiti normalmente sono stati presentati come intervallo mediano e interquartile ([IQR]) e confrontati con test non parametrici (test di Mann-Whitney U o Wilcoxon).

Le variabili dicotomiche sono state presentate come numero e percentuale e confrontate con il test chi-squared.

La relazione tra le variabili è stata studiata con la correlazione di Pearson. La linea di regressione più adatta è stata scelta per spiegare la relazione tra le variabili risultanti significativamente associate alla correlazione di Pearson. Anche l'HRV è stato ricodificato come variabile dicotomica ($HRV \leq 2$ and $HRV > 2$).

Al fine di valutare le differenze dopo il trattamento, abbiamo valutato se PSQI , ESS e variabili poligrafiche differivano tra i pazienti con $HRV \leq 2$ and $HRV > 2$. Abbiamo considerato significativi tutti i confronti a un livello di $p < 0,05$.

L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS 13.0 per sistemi Windows.

5.4 RISULTATI

Abbiamo arruolato 21 soggetti nel gruppo dei pazienti e 21 soggetti nel gruppo di controllo.

Le caratteristiche di base della coorte sono descritte nella Tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche basali dei pazienti e del gruppo di controllo

| | Coorte (n=42) | Pazienti (n=21) | Controlli (n=21) | P |
|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Età (media, SD), anni | 64.31±3.40 | 65.43±3.75 | 63.19±2.66 | 0.058 |
| Sesso femminile (n, %) | 19 (45.2%) | 9 (42.9%) | 10 (47.6%) | 0.757 |
| BMI (media, SD), Kg/m ² | 27.33±3.11 | 27.71±3.49 | 26.95±2.71 | 0.559 |
| Comorbidità | | | | |
| Dislipidemia (n, %) | 28 (66.7%) | 15 (71.4%) | 13 (61.9%) | 0.513 |
| Diabete (n, %) | 5 (11.9%) | 3 (14.3%) | 2 (9.5%) | 0.634 |
| Ipertensione (n, %) | 29 (69.0%) | 15 (71.4%) | 14 (66.7%) | 0.739 |
| Fumatori (n, %) | 21 (50.0%) | 10 (47.6%) | 11 (52.4%) | 0.758 |
| RLS (n, %) | 11 (26.2%) | 11 (100%) | 0 (0%) | 0.0001 |
| Farmaci | | | | |
| Statine (n, %) | 28 (66.7%) | 15 (71.4%) | 13 (61.9%) | 0.513 |
| Anti-ipertensivi (n, %) | 30 (71,4%) | 15 (71.4%) | 15 (71.4%) | 1.000 |
| Anti-diabetici (n, %) | 5 (11.9%) | 3 (14.3%) | 2 (9.5%) | 0.634 |
| Scale di valutazione del sonno | | | | |
| PSQI scale (media, SD) | 5.33±2.83 | 7.57±1.96 | 3.10±1.45 | 0.0001 |
| ESS scale (media, SD) | 7.48±3.62 | 9.67±3.35 | 5.29±2.37 | 0.0001 |
| Dati poligrafici | | | | |
| AHI (mediana, [IQR]) | 17.85 [38.6] | 41.2 [10.1] | 3 [2.6] | 0.0001 |

| | | | | |
|-------------------------------|--------------|-------------|-------------|--------|
| ODI (mediana, [IQR]) | 17.10 [42.2] | 45.1 [16.8] | 3.0 [2.1] | 0.0001 |
| T90 (mediana, [IQR]), % | 1.95 [18.1] | 18 [15.8] | 0 [0] | 0.0001 |
| AvD (mediana, [IQR]), % | 89.45 [6.90] | 86.8 [4.2] | 93.4 [3.6] | 0.0001 |
| LO2 (mediana, [IQR]), % | 85 [18] | 74 [16] | 92 [4] | 0.0001 |
| PLMI (mediana, [IQR]), | 3.15 [19.9] | 20.7 [24.8] | 2.1 [3.1] | 0.0001 |
| <i>Dati autonomici</i> | | | | |
| HR (media, SD), bpm | 61.10±5.36 | 61.62±5.89 | 60.57±4.86 | 0.614 |
| HRV (mediana, [IQR]) | 2.11 [4.78] | 5.70 [6.29] | 1.21 [0.76] | 0.0001 |
| AI (mediana, [IQR]) | 28.5 [17.7] | 31.8 [24.2] | 26.9 [18.8] | 0.222 |

Legenda: SD= deviazione standard; BMI= indice di massa corporea; RLS= sindrome delle gambe senza riposo; PSQI= Pittsburgh Sleep Quality index; ESS= Epworth Sleepiness Scale; AHI= indice apnea/ipopnea; ODI= indice di desaturazione dell'ossigeno; T90= tempo con SaO₂<90%;; AvD= AvD= media delle desaturazioni; LO2= saturazione d'ossigeno più bassa; PLMI= movimenti periodici degli arti; AI= indice di arousal autonomico; HR= media della frequenza cardiaca; HRV= variabilità della frequenza cardiaca; IQR= range interquartile

I pazienti non differivano significativamente dai controlli per quanto riguarda età, sesso, BMI e i principali fattori di rischio cardiovascolari (dislipidemia, diabete, ipertensione e fumo attivo). I due gruppi erano simili anche per quanto riguarda l'uso di statine e farmaci antiipertensivi.

Va fatto notare che la presenza di sindrome delle gambe senza riposo (RLS) era più alta nei

pazienti rispetto ai controlli.

PSQI e ESS erano significativamente differenti nei pazienti rispetto ai controlli.

Le variabili poligrafiche (AHI, ODI, T90, AvD, LO2, PLMI a AI) e la variabilità cardiaca (HRV) erano significativamente differenti nei due gruppi.

Dall'altra parte la frequenza cardiaca (HR) e AI erano invece simili.

Abbiamo poi confrontato gli stessi pazienti al momento dell'inizio dello studio (Pz. al baseline) e dopo 3 mesi di CPAP (Pz. dopo trattamento) , come mostrato in Tabella 2.

Tabella 2: Confronto di campioni appaiati tra pazienti al baseline e dopo il trattamento

| | Pazienti al baseline (n= 21) | Pazienti dopo il trattamento (n= 21) | P |
|--------------------------------|---|---|----------|
| PSQI scale (mean, SD) | 7.57±1.96 | 5.24±2.26 | 0.0001 |
| ESS scale (mean, SD) | 9.67±3.35 | 7.42±3.25 | 0.0001 |
| RLS (n, %) | 11 (52.4%) | 7 (33.3%) | 0.002 |
| <i>Dati Poligrafici</i> | | | |
| AHI (mediana, [IQR]), | 41.2 [10.05] | 2.30 [2.45] | 0.0001 |
| ODI (mediana, [IQR]), | 45.1 [16.8] | 2.93 [1.40] | 0.0001 |
| T90 (mediana, [IQR]), % | 18.1 [15.80] | 1.41 [0] | 0.0001 |
| AvD (mediana, [IQR]), % | 86.8 [4.15] | 92.8 [2.00] | 0.0001 |
| LO2 (mediana, [IQR]), % | 74.0 [15.50] | 91.0 [2.50] | 0.0001 |
| PLMI (mediana, [IQR]), | 20.7 [24.8] | 3.10 [21.45] | 0.005 |
| <i>Dati Autonomici</i> | | | |
| HR (media, SD), bpm | 61.62±5.89 | 59.767±5.93 | 0.007 |
| HRV (mediana, [IQR]) | 5.70 [6.29] | 2.72 [2.78] | 0.0001 |
| LF (mediana, [IQR]), Hz | 23540.5 [21159.55] | 10095.9 [6803.70] | 0.0001 |
| HF (mediana, [IQR]), Hz | 3100.6 [978.98] | 3891.80 [2948.10] | 0.009 |
| AI (mediana, [IQR]) | 31.80 [24.20] | 16.4 [14.6] | 0.003 |

Legenda: SD= deviazione standard; RLS= syndrome delle gambe senza riposo; PSQI= Pittsburgh Sleep Quality index; ESS= Epworth Sleepiness Scale; AHI= indice apnea/iponea; ODI= indice di desaturazione dell'ossigeno; T90= tempo con SaO₂<90%; AvD= desaturazione media; LO₂= saturazione d'ossigeno più bassa; PLMI= indice di movimento periodico degli arti inferiori; AI= indice di arousal autonomico; HR= frequenza cardiaca media; HRV= variabilità della frequenza cardiaca; IQR= range interquartile ; LF= basse frequenze; HF= alte frequenza

Confrontando i pazienti all'inizio e dopo il trattamento con CPAP, abbiamo osservato cambiamenti significativi in tutti i parametri poligrafici quali: AHI, ODI, T90, AvD, LO₂, PLMI (Figura 8,9,10,11).

Inoltre anche i parametri indici di attività autonoma, quali HR, AI, HRV, LF e HF, hanno mostrato una significativa modificazione (Figura 12,13,14).

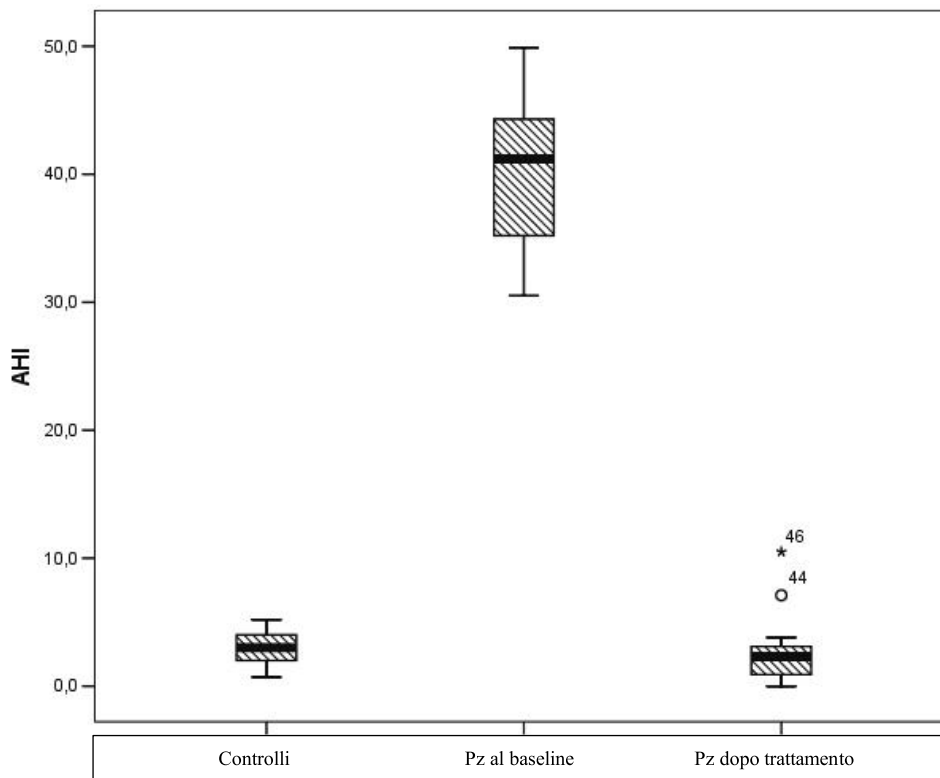


Figura 8: Confronto dell'AHI nei controlli e nei pazienti prima e dopo trattamento

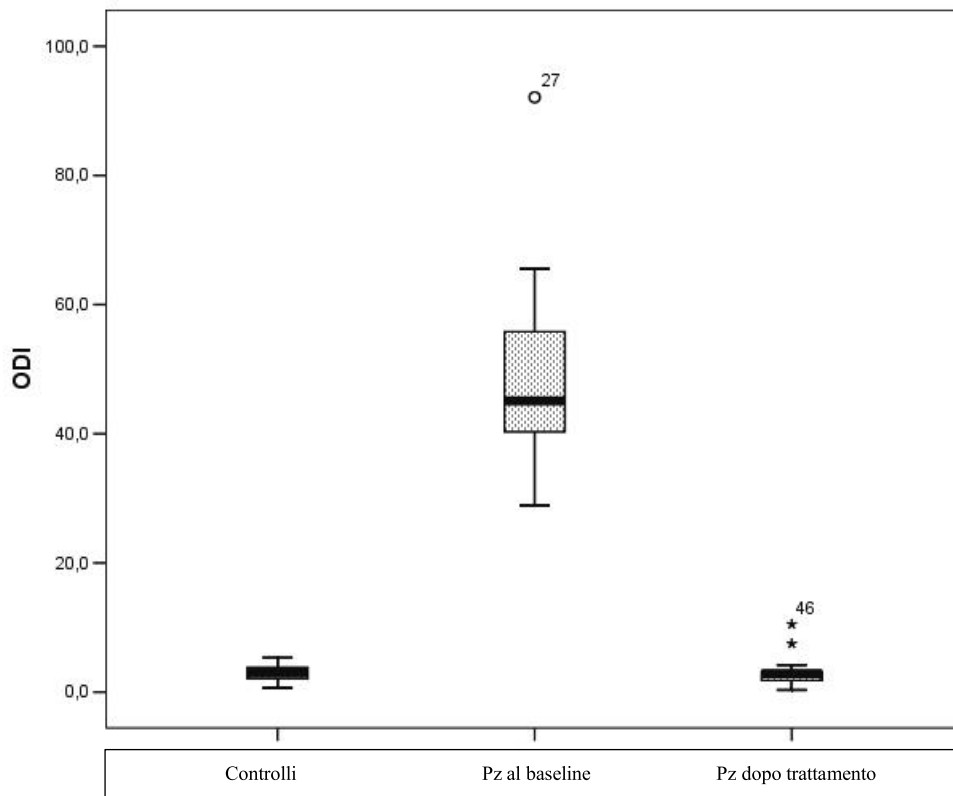


Figura 9: Confronto dell'ODI nei controlli e nei pazienti prima e dopo trattamento

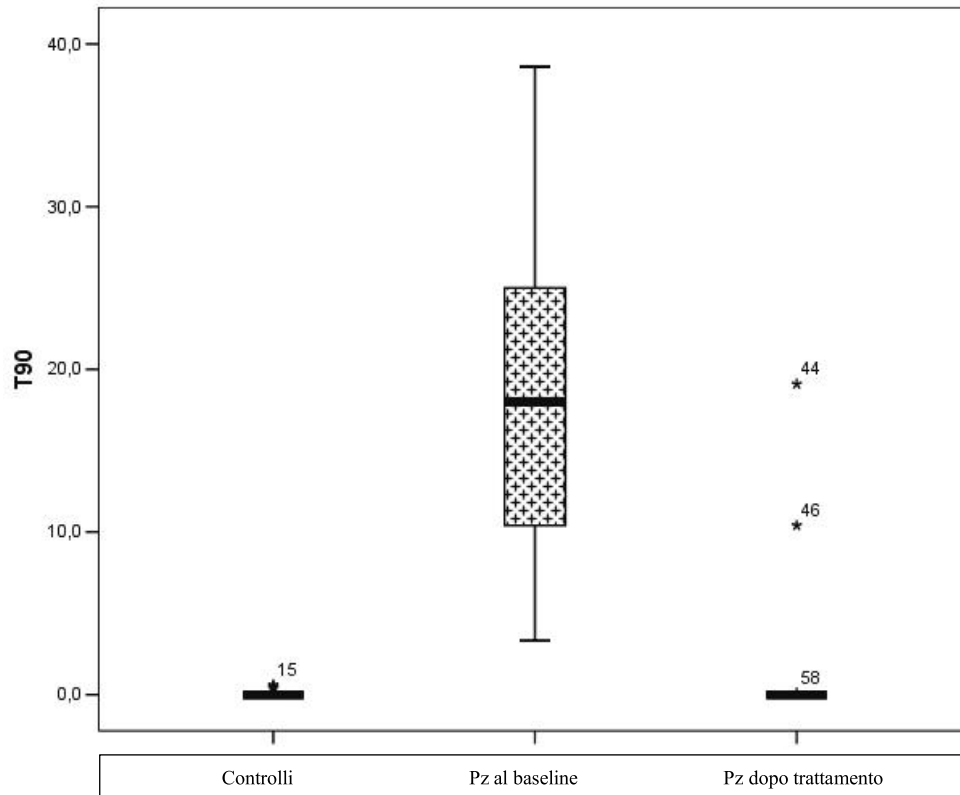


Figura 10: Confronto del T90 nei controlli e nei pazienti prima e dopo trattamento

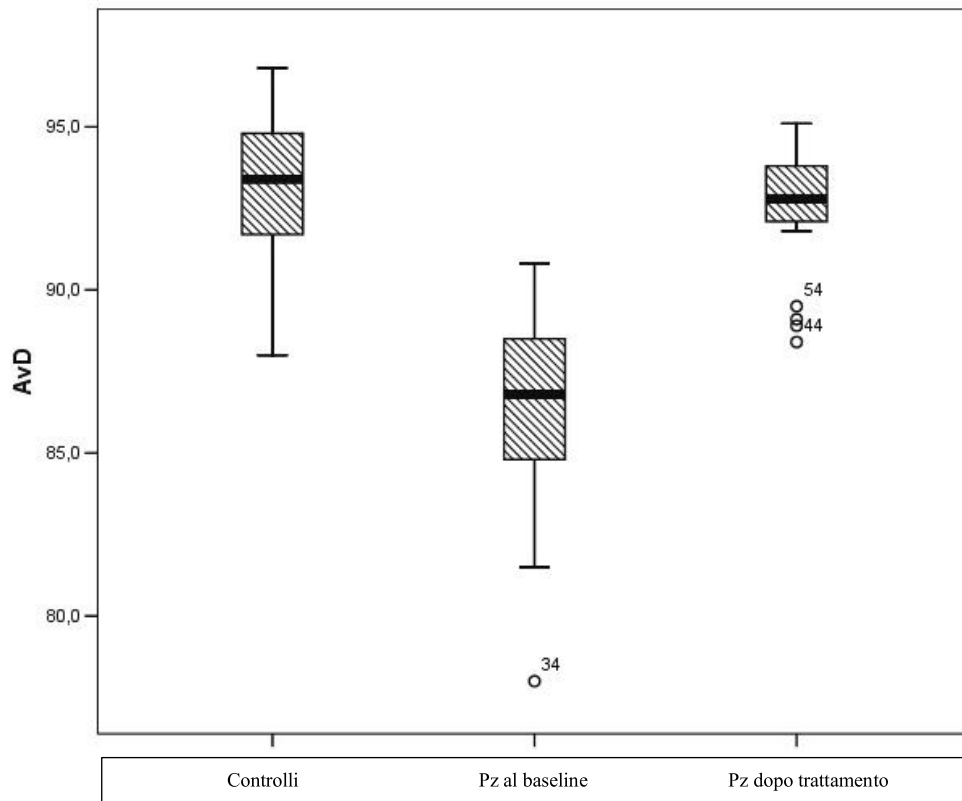


Figura 11: Confronto della AvD nei controlli e nei pazienti prima e dopo trattamento

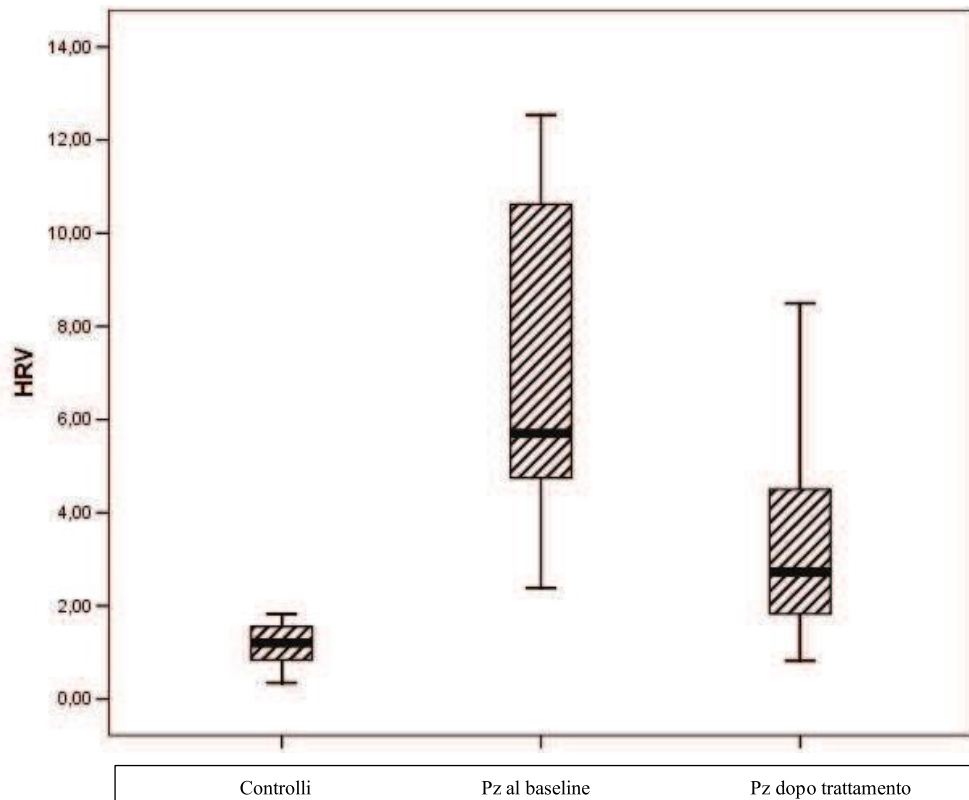


Figura 12: Confronto dell'HRV nei controlli e nei pazienti prima e dopo trattamento

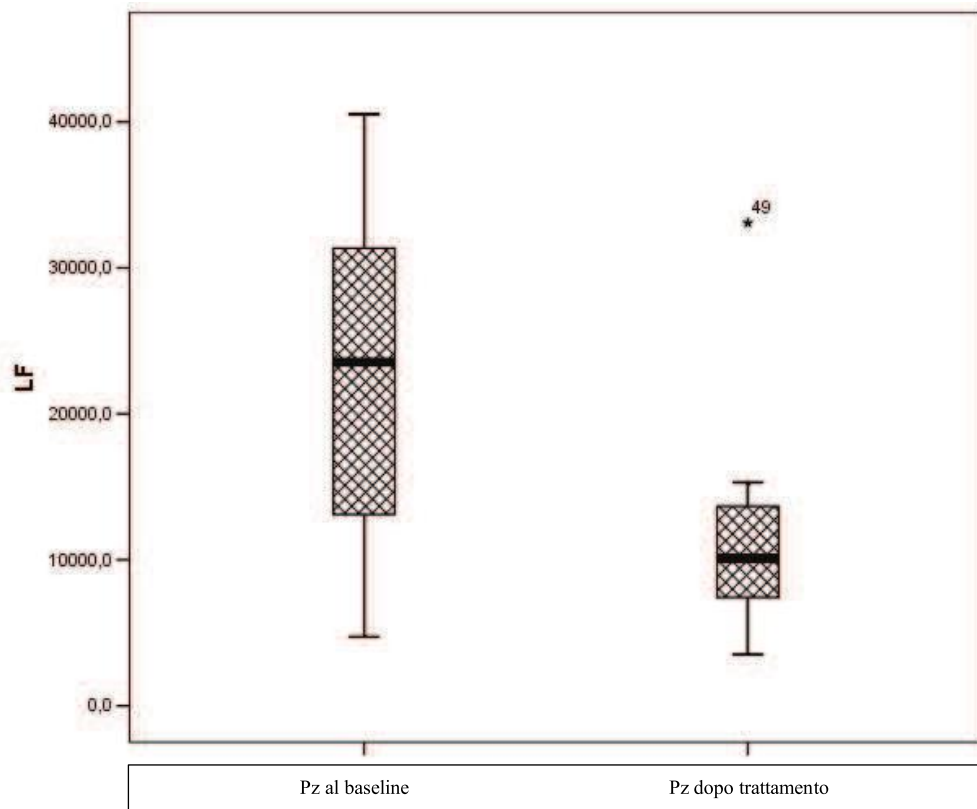


Figura 13: Confronto di LF nei pazienti prima e dopo trattamento

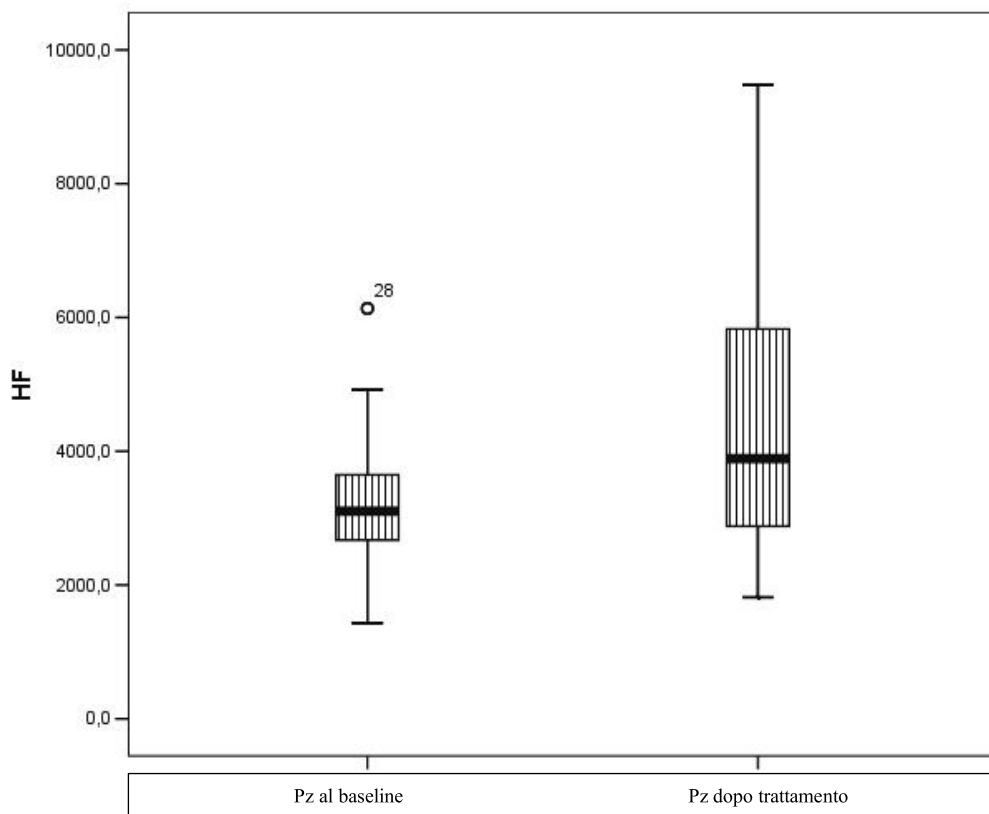


Figura 14: Confronto di HF nei pazienti prima e dopo trattamento

Abbiamo infine confrontato il gruppo di controllo con i pazienti dopo trattamento con CPAP come in tabella 3.

Tabella 3: Confronto di campioni indipendenti tra controlli e pazienti dopo trattamento

| | Controlli (n= 21) | Pazienti dopo trattamento (n= 21) | P |
|--------------------------------|------------------------------------|--|----------|
| PSQI scale (media, SD) | 3.10±1.45 | 5.24±2.26 | 0.003 |
| ESS scale (media, SD) | 5.29±2.37 | 7.42±3.25 | 0.048 |
| RLS (n, %) | 0 (0%) | 7 (33.3%) | 0.004 |
| <i>Dati Poligrafici</i> | | | |
| AHI (mediana, [IQR]) | 3 [2.6] | 2.30 [2.45] | 0.107 |
| ODI (mediana, [IQR]) | 3.0 [2.1] | 2.93 [1.40] | 0.365 |
| T90 (mediana, [IQR]), % | 0 [0] | 1.41 [0] | 0.757 |
| AvD (mediana, [IQR]), % | 93.4 [3.6] | 92.8 [2.00] | 0.435 |
| LO2 (mediana, [IQR]), % | 92.0 [4] | 91.0 [2.50] | 0.353 |
| PLMI (mediana, [IQR]), | 2.1 [3.1] | 3.10 [21.45] | 0.019 |
| <i>Dati Autonomici</i> | | | |
| HR (media, SD), bpm | 60.57±4.86 | 59.767±5.93 | 0.650 |
| HRV (mediana, [IQR]) | 1.21 [0.76] | 2.72 [2.78] | 0.0001 |
| AI (mediana, [IQR]) | 26.9 [18.8] | 16.4 [14.6] | 0.031 |

Legenda: SD= deviazione standard; RLS= restless legs syndrome; PSQI= Pittsburgh Sleep Quality index; ESS= Epworth Sleepiness Scale; AHI= indice apnea/ipopnea ; ODI= indice di desaturazione dell'ossigeno; T90= tempo con la SaO₂<90%; AvD= desaturazione media; LO2= saturazione più bassa dell'ossigeno; PLMI= indice di movimenti periodici degli arti;

AI= indice di arousal autonomico; HR= frequenza cardiaca media; HRV= variabilità della frequenza cardiaca; IQR= range interquartile; LF= basse frequenze; HF= alte frequenze

Abbiamo osservato che tutti i parametri poligrafici sono simili con l'eccezione della PLMI che risulta invece significativamente differente.

Per quanto riguarda invece i parametri autonomici, HR era molto simile nei due gruppi mentre HRV e AI erano significativamente differenti.

Considerando l'intera coorte all'inizio dello studio (n=42), l'HRV è risultato significativamente associato, mediante correlazione di Pearson, al PSQI (p=0.0001), ESS (p=0.0001), AHI (p=0.0001), ODI (p=0.0001), T90 (p=0.0001), AvD (p=0.0001), LO2 (p=0.0001) e PLMI (p=0.0001).

Analizzando la linea di regressione più adatta, abbiamo osservato una relazione quadratica tra HRV e PSQI (Rsqu=0.560; p=0.0001; Fig 15A), ESS (Rsqu=0.382; p=0.0001; Fig 15B), AHI (Rsqu=0.795; p=0.0001, Fig. 16A), ODI (Rsqu=0.652; p=0.0001, Fig. 16B), T90 (Rsqu=0.468; p=0.0001, Fig. 16C), AvD (Rsqu=0.439; p=0.0001, Fig. 16D), LO2 (Rsqu=0.465; p=0.0001, Fig. 16E) e PLMI (Rsqu=0.253; p=0.0001, Fig. 16F).

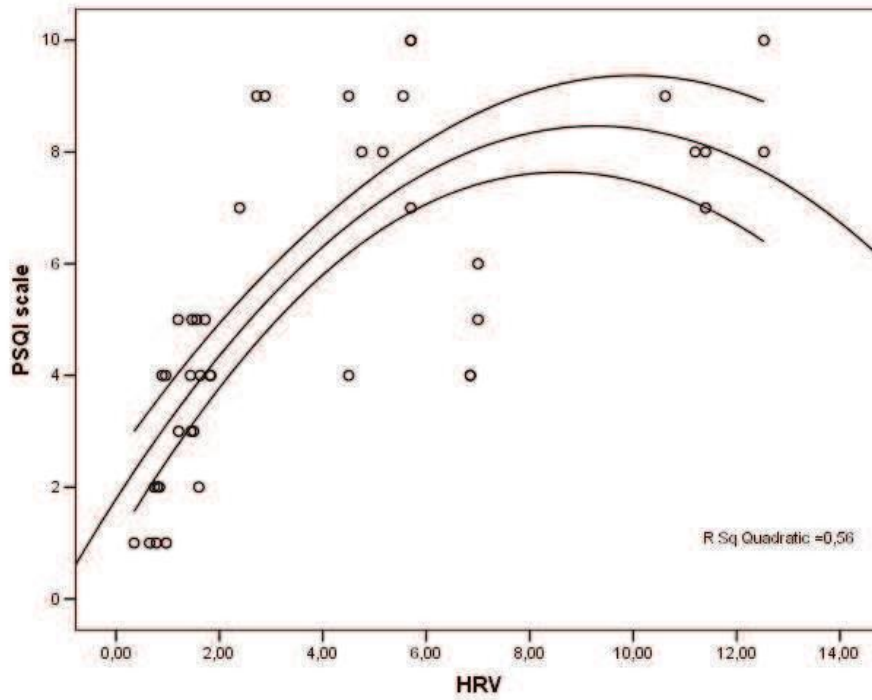


Figura 15A

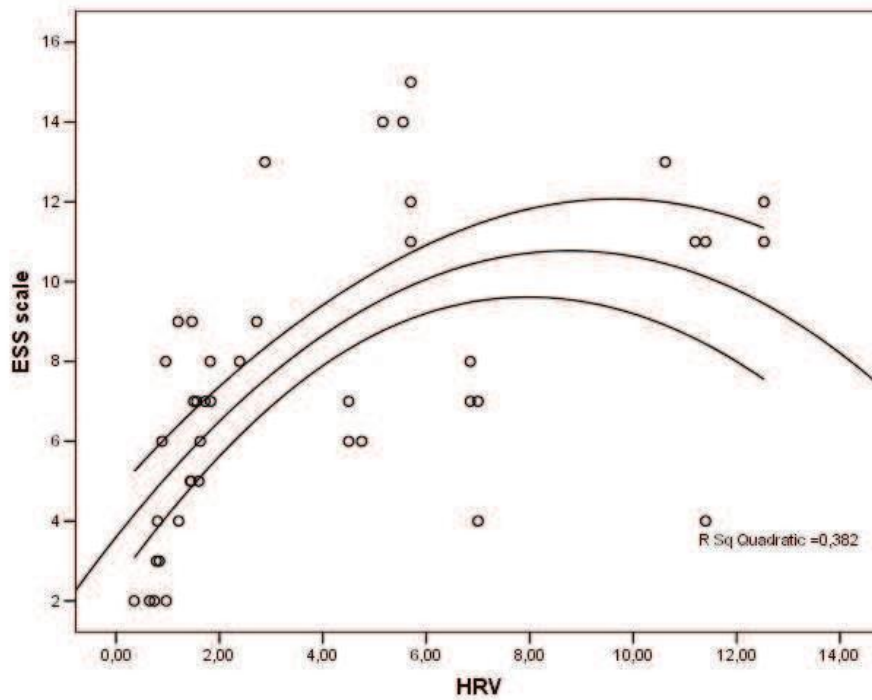


Figura 15B

Figura 15A-15B . Relazione tra I punteggi delle scale Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e Epworth Sleepiness Scale (ESS) e la variabilità cardiaca (HRV) nell'intera coorte (pazienti

e controlli). La linea di regression più adatta ha dimostrato una relazione quadratica tra HRV e PSQI score ($Rsq=0.560$; $p=0.0001$) (A) e tra HRV e ESS ($Rsq=0.382$; $p=0.0001$) (B).

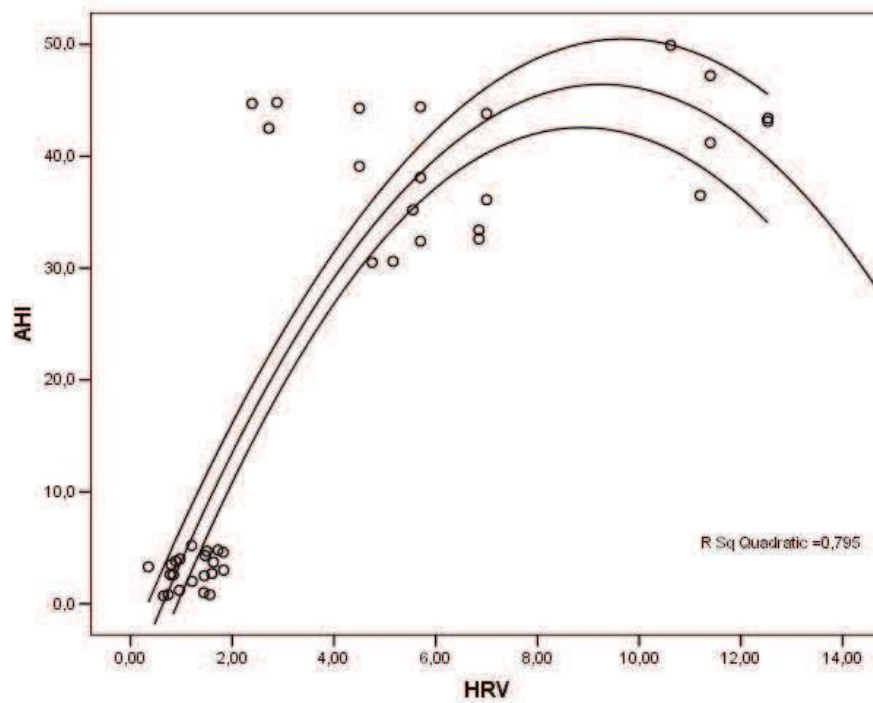


Figura 16A

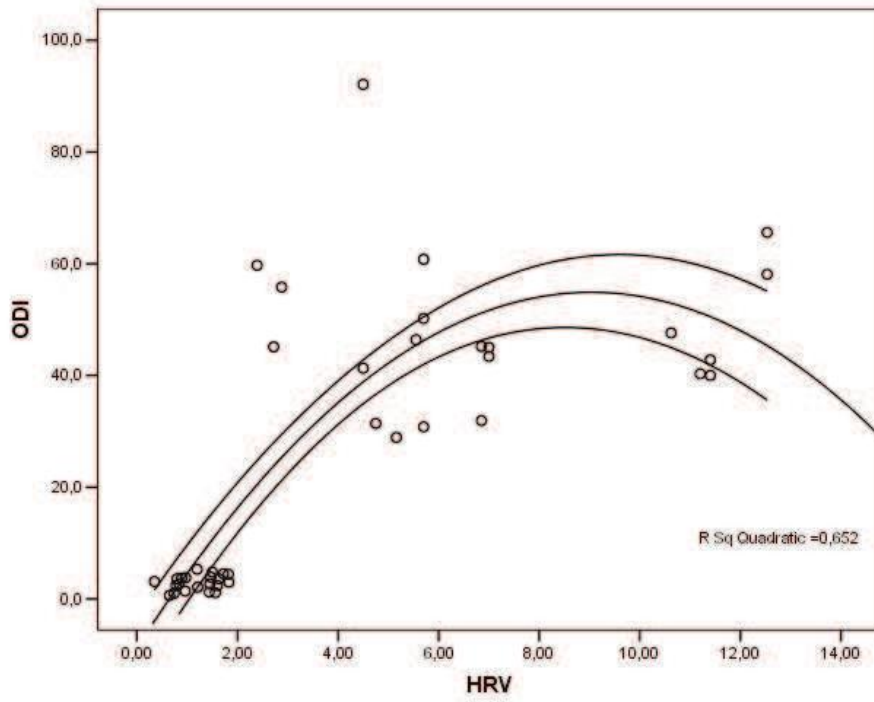


Figura 16B

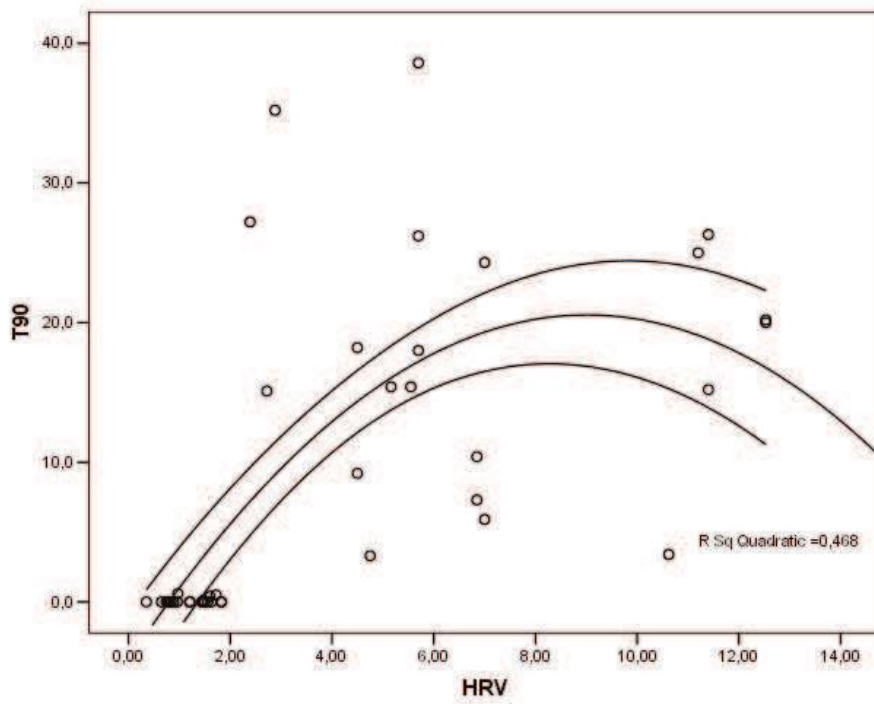


Figura 16C

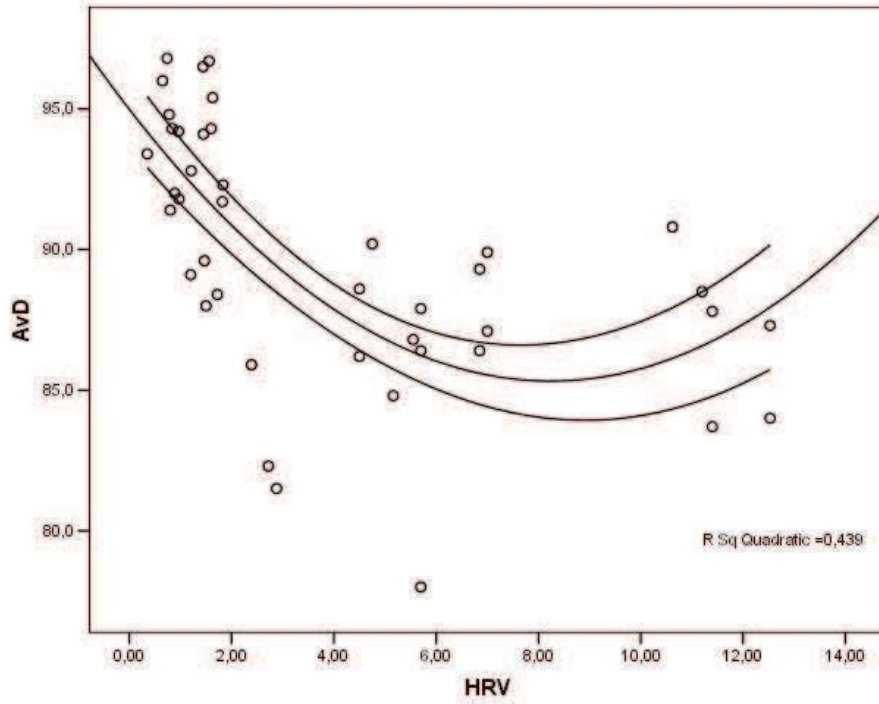


Figura 16D

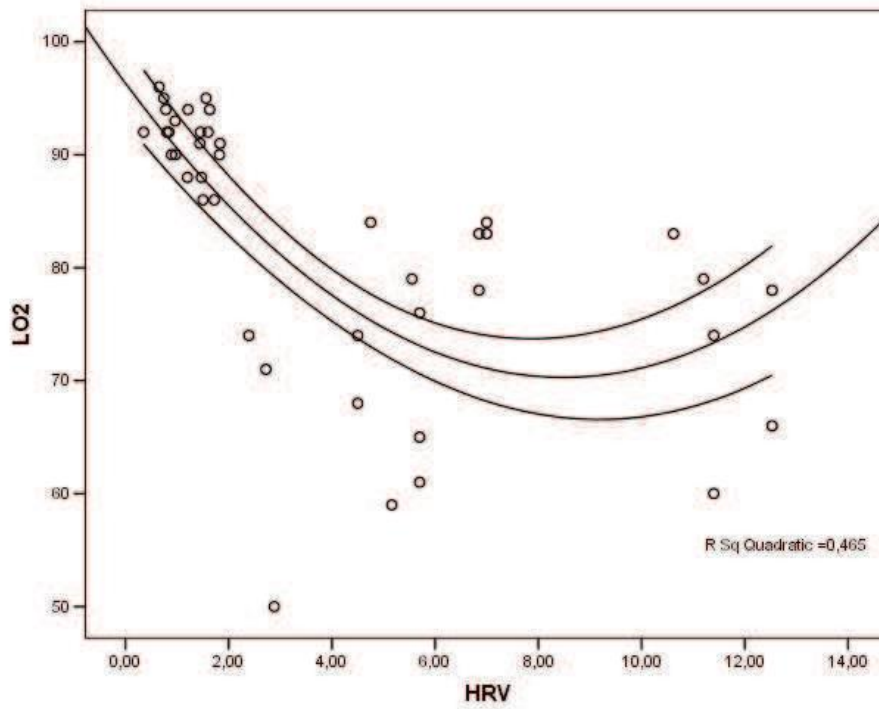


Figura 16E

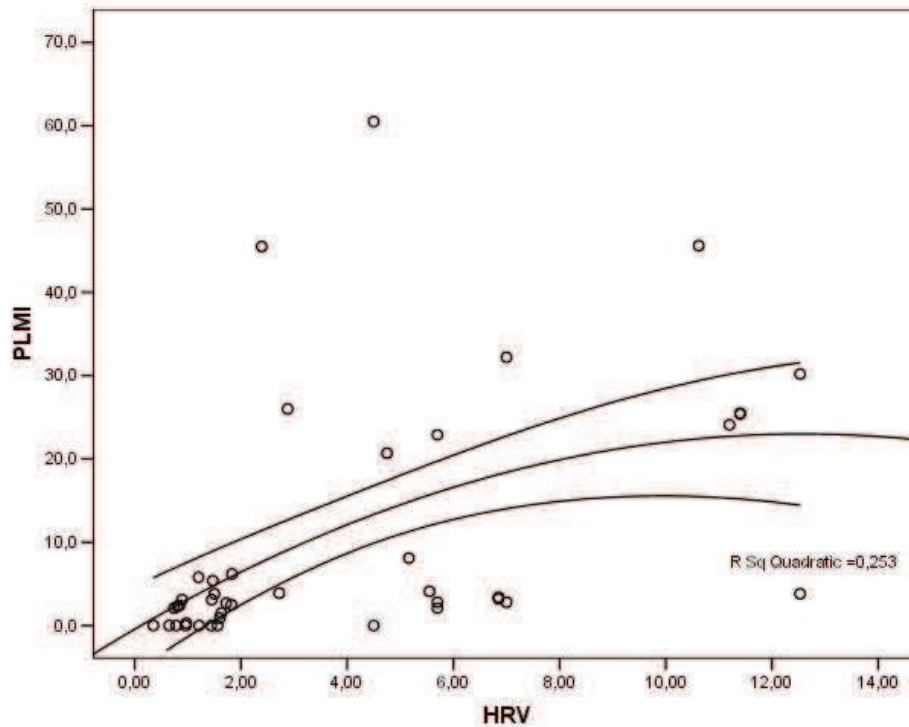


Figura 16F

Figura 16A-16B-16C-16D-16E-16F: Relazione tra i parametri poligrafici e la variabilità cardiaca nell'intera coorte. La linea di regressione più adatta ha dimostrato una relazione quadratica tra HRV e indice apnea/ipopnea, AHI (Rsq=0.795; p=0.0001) (A), indice di desaturazione dell'ossigeno, ODI (Rsq=0.652; p=0.0001) (B), tempo con SaO₂<90%,T90 (Rsq=0.468; p=0.0001) (C), desaturazione media, AvD (Rsq=0.439; p=0.0001) (D), saturazione di ossigeno più bassa, LO2 (Rsq=0.465; p=0.0001) (E) e indice di movimento periodico degli arti, PLMI (Rsq=0.253; p=0.0001) (F).

Infine, abbiamo osservato che, dopo 3 mesi di trattamento con CPAP , i pazienti con $HRV \leq 2$ avevano un PSQI significativamente più basso (3.00 ± 1.83) rispetto ai pazienti con $HRV > 2$ (6.36 ± 1.499 ; $p=0.0001$).

In modo simile la scala ESS era significativamente più bassa nei pazienti con $HRV \leq 2$ (4.86 ± 1.68) rispetto ai pazienti con $HRV > 2$ (8.71 ± 3.09 ; $p=0.002$).

Capitolo 6. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati di questo studio confermano la presenza di un'alterazione notturna del sistema nervoso autonomo nei pazienti affetti da OSAS caratterizzato da variazioni dell'HRV che suggeriscono un'iperattività del sistema simpatico [26].

Inoltre i dati ottenuti suggeriscono che la relazione tra questo disturbo della respirazione durante il sonno e il rischio di patologie vascolari è estremamente complesso e meriterebbe una particolare attenzione.

È infatti noto che l'associazione OSAS/rischio cardiovascolare sia legata a differenti fattori tra cui: modificazioni meccaniche che determinano un aumento della pressione negativa intratoracica [29]; modificazioni della risposta infiammatoria, coagulativa e della funzione endoteliale; modificazioni della regolazione glicemica e per ultimo ma non per importanza le modificazioni del sistema nervoso autonomo che agiscono sotto differenti punti.

In particolare, mentre gli effetti del trattamento con CPAP sono efficaci sui parametri respiratori, i cambiamenti dei parametri di attività autonoma non sono stati così lineari ed evidenti.

Infatti, tra i nostri pazienti con OSAS, i benefici del trattamento sulla qualità del sonno e la sonnolenza diurna misurate con la PSQI e la ESS scale non sono stati soddisfacenti nei pazienti con HRV>2 mentre i parametri di funzionalità respiratoria normalmente valutati avevano mostrato significativi miglioramenti.

Dal momento che è evidente che una ridotta qualità del sonno e un'eccessiva sonnolenza sono coinvolte nella modulazione del rischio cardiovascolare, anche in virtù del fatto che è ormai dimostrato che i pazienti con un'elevata sonnolenza hanno una sensibilità del barocettore più bassa e una maggiore variabilità cardiaca, i nostri risultati dovrebbero far considerare la possibilità di rivalutare la complessità del management terapeutico dei pazienti affetti da OSAS. In particolare, il bisogno di considerare , in aggiunta ai

cambiamenti dei parametri respiratori, anche le modificazioni dell'attività autonoma, appare come una necessità inevitabile per una completa e affidabile valutazione dei pazienti. Le OSAS sono un fattore di rischio ben riconosciuto per lo sviluppo e la progressione del declino cognitivo.

L'ipossia e la frammentazione del sonno determinate dalle OSAS sono le probabili cause delle modificazioni neurodegenerative. Inoltre, le OSAS come abbiamo detto possono aumentare il rischio cardiovascolare.

Considerando ciò, gli stessi fattori coinvolti nel processo neurodegenerativo, possono inficiare l'attività dell'unità neurovascolare, stimolando così una cascata patogenetica che è coinvolta nell'aumento del rischio di patologie cerebrovascolari [2,3].

Inoltre, le OSAS stimolano una varietà di effetti cardiocircolatori negativi inclusa una disregolazione della pressione arteriosa con riduzione/abolizione nella caduta della pressione notturna, alterazioni del ritmo circadiano che possono facilitare lo sviluppo di diverse tipologie di aritmie inclusa la fibrillazione atriale [4,6], e un aumento della variabilità cardiaca notturna (HRV) [35].

I nostri pazienti avevano un HRV aumentato rispetto ai controlli. L'HRV è un affidabile sistema di valutazione dei cambiamenti nell'attività autonoma infatti la frequenza cardiaca è modulata dall'interazione tra il sistema nervoso simpatico e quello parasimpatico e la misurazione della sua variabilità rappresenta uno strumento per valutare l'attività del sistema nervoso autonomo.

Come accennato nei pazienti affetti da OSAS è nota la presenza di un'iperattivazione del sistema nervoso simpatico [26] e alterazioni dell'HRV sono state riportate anche in altri disturbi del sonno come i PLM [81].

Un'alterazione degli indici di attività autonoma è stata riportata anche in soggetti con un'alterazione della qualità del sonno, anche in assenza di altri fattori di rischio vascolari.

In particolare una scarsa qualità del sonno può portare a un aumento dell'iperattività simpatica con un aumento del rischio cardiovascolare [7].

Come previsto, i nostri dati hanno mostrato che nel gruppo di pazienti affetti da OSAS vi è un'aumentata prevalenza nella Restless Legs Syndrome/PLM e un aumentato punteggio della PSQI e ESS scale in aggiunta alle alterazioni in diversi parametri respiratori, che caratterizzano il disturbo della sindrome da apnee ostruttive del sonno, rispetto al gruppo di controllo [82,83].

C'è evidenza che il fenotipo di pazienti con OSAS e EDS rappresentino un sottotipo di pazienti con alto rischio cardiovascolare.

In particolare in questi pazienti c'è una riduzione della sensibilità del barocettore che porta quindi a un aumento dei valori pressori.

Inoltre è stato dimostrato che i pazienti con OSAS-EDS hanno un aumento dei valori del rapporto LF/HF rispetto ai pazienti senza EDS [10].

Il trattamento con CPAP è efficace nel ridurre gli eventi respiratori sfavorevoli e le loro conseguenze a breve e lungo termine. In particolare, in pazienti trattati con CPAP si è verificato un miglioramento della qualità della vita e un aumento delle performance quotidiane. Inoltre è stata documentata una riduzione nel tempo delle disfunzioni cognitive [84].

L'OSAS è associata con elevato rischio di eventi vascolari, incluso l'ictus, le patologie coronariche, lo scompenso cardiaco e la morte improvvisa. Il trattamento con CPAP è stato dimostrato essere in grado di modulare positivamente il profilo di rischio vascolare dei pazienti. In particolare, dopo trattamento, si registra una riduzione della pressione sanguigna, un miglioramento dell'insulinoresistenza, un aumento della sensibilità all'insulina, un'attivazione della funzione endoteliale.

Dall'altra parte però, l'efficacia del trattamento con CPAP nel modulare il rischio di

patologie vascolari e morte rimane incerto. Il fallimento degli studi per dimostrare l'efficacia della CPAP nel prevenire gli eventi vascolari è stato attribuito a differenti aspetti e una spiegazione definitiva di ciò non è ancora emersa [11,12].

Secondo i nostri risultati, una possibile ragione per l'apparente contraddizione tra i benefici in termini di miglioramento di alcuni fattori di rischio vascolari e la mancanza di beneficio nella prevenzione di eventi vascolari maggiori, potrebbe essere correlata al fatto che in alcuni pazienti, nonostante il miglioramento dei parametri respiratori, alcuni parametri autonomici rimangono alterati. Vista l'ormai nota associazione tra alterata regolazione autonoma e aumentato rischio cardiovascolare, in questi soggetti il rischio di sviluppo di eventi vascolari può persistere e rimanere sottostimato [12,85].

In modo da ottenere alcuni approfondimenti sulla possibilità di modulare il rischio vascolare nei pazienti con OSAS, in questo studio abbiamo provato a valutare gli effetti del trattamento con CPAP in modo più estensivo, prendendo anche in considerazione possibili cambiamenti nella RLS/PLM, utilizzando scale per la valutazione della qualità del sonno come la PSQI e della sonnolenza come la ESS, e valutando inoltre parametri di attività autonoma quali l'HRV in aggiunta a quelli respiratori comunemente utilizzati.

Abbiamo trovato che tutti i parametri considerati sono migliorati dopo il trattamento. Tuttavia, dopo tre mesi di trattamento con CPAP, i pazienti hanno mantenuto alcune alterazioni nel PLMI e nell'attività del sistema nervoso autonomo rispetto al gruppo di controllo.

L'analisi dell'intera coorte all'inizio ha mostrato che l'HRV correla positivamente con tutti gli altri parametri considerati.

Nonostante un miglioramento dell'HRV dopo trattamento con CPAP, in alcuni casi esso è rimasto alterato. Comparando pazienti con alto e basso HRV dopo trattamento con CPAP è emersa una differenza significativa per PSQI e ESS, in particolare nei pazienti con $HRV \leq 2$

il PSQI e la ESS apparivano significativamente più basse.

Secondo la ben nota associazione tra ridotta qualità del sonno/eccessiva sonnolenza e un aumentato rischio di eventi vascolari sfavorevoli, è possibile ipotizzare che una corretta e completa valutazione del trattamento con CPAP potrebbe individuare i pazienti con differenti profili di rischio.

I principali limiti di questo studio sono il piccolo campione di pazienti, l'assenza di informazioni sull'arousal corticale e la mancanza di dati riguardo l'esordio del disturbo del sonno e di una precisa valutazione qualitativa e quantitativa delle caratteristiche del sonno. Inoltre, non siamo stati in grado di investigare le possibili influenze stagionali del sistema autonomico [86].

Il numero di pazienti inclusi nello studio non ha consentito di considerare analisi di sottogruppi. Per questa ragione, non siamo stati in grado di portare informazioni considerevoli riguardo il ruolo del sesso nel modulare l'attività del sistema autonomico durante la notte, elemento che potrebbe invece essere rilevante come suggerito da precedenti studi che hanno mostrato un'influenza del sesso sul sistema cardiovascolare e sulla regolazione della pressione sanguigna [87-89].

Per tutte queste ragioni i nostri risultati possono essere considerati solo come preliminari. Un altro aspetto da considerare è correlato allo stretto periodo di tempo in cui i pazienti hanno usato la CPAP. Per questo motivo, è impossibile escludere che lunghi periodi di trattamento possano essere in grado di determinare un'evoluzione più favorevole delle disfunzioni autonome.

Dall'altra parte, un punto di forza del nostro studio è stata la selezione di un campione piuttosto omogeneo per caratteristiche cliniche, gravità di OSAS e esclusione di fattori confondenti, inclusi tutti i disordini del sonno eccetto RLS/PLM.

In conclusione, i nostri risultati evidenziano il bisogno di una valutazione più estensiva degli effetti del trattamento con CPAP.

In particolare, in associazione con i cambiamenti nei parametri respiratori, appare essenziale un'attenta valutazione delle variazioni autonome, della RLS/PLM, della qualità del sonno e della sonnolenza diurna, al fine di identificare la categoria di rischio di pazienti con un persistente rischio vascolare nonostante i miglioramenti dei parametri respiratori.

Questo aspetto può avere un impatto pratico in termini di approccio terapeutico. Considerando ciò altre terapie specifiche come l'utilizzo di stabilizzatori del sonno e la correzione dei PLM potrebbe migliorare la qualità della vita dei pazienti e ridurre il rischio di eventi vascolari sfavorevoli.

Bibliografia

- [1] Stöwhas AC, Lichtblau M, Bloch KE. Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Praxis(Bern 1994) 2019 ;108:111-117
- [2] Buratti L, Luzzi S, Petrelli C, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: An Emerging Risk Factor for Dementia. CNS Neurol Disord Drug Targets 2016;15:678-82.
- [3] Buratti L, Viticchi G, Baldinelli S, et al. Sleep Apnea, Cognitive Profile, and Vascular Changes: An Intriguing Relationship. J AlzheimersDis 2017;60:1195-1203
- [4] Yoshihisa A, Takeishi Y. Sleep Disordered Breathing and CardiovascularDiseases. J AtherosclerThromb 2019 Apr 1;26:315-327
- [5] Şener YZ, Okşul M, Akkaya F. Effects of obstructive sleep apnea and atrial fibrillation on blood pressure variability. Anatol J Cardiol 2019;22:338
- [6] Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. Hypertens Res 2014 Jul;37:601-13.
- [7] Buratti L, Cruciani C, Pulcini A, et al. Lacunar stroke and heart rate variability during sleep, Sleep Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.005> (in press).
- [8] Chenini S, Rassa AL, Guiraud L, et al. Blood pressure profile and endothelial function in restless legs syndrome. Sci Rep 2019 4;9:15933.
- [9] Buratti L, Petrelli C, Viticchi G, et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements after lacunar stroke. Sleep Med 2017;34:251-252.
- [10] Lombardi C, Parati G, Cortelli P, et al. Daytime sleepiness and neural cardiac modulation in sleep-related breathing disorders. J Sleep Res 2008 ;17:263-70.
- [11] Abud R, Salgueiro M, Drake L, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) preventing type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea

hypopnea syndrome (OSAHS) and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2019;62:14-21.

[12] Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017;318:156-66.

[13] Conti F. et al. *Fisiologia Medica*. 2010; volume 1; cap. 38: 831-845.

[14] Walter B. Cannon. Organization for Physiological homeostasis. *Physiological Reviews*. Vol. IX; 1929; no3: 399-431.

[15] Smith RP, Veale D, Pépin JL, Lévy PA. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep Med Rev*. 1998 May;2(2):69-92.

[16] Conti F. et al. *Fisiologia Medica*. 2010; volume 2; cap. 55: 439-448.

[17] Nava E, Llorens S. The paracrine control of vascular motion. A historical perspective. *Pharmacol Res*. 2016 Nov;113(Pt A):125-145

[18] Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014 Oct 16;2014(3):291-308.

[19] Berne e Levi. *Principi di fisiologia* . 2006; cap. 23 : 314-318

[20] Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc*. 1993 Oct;68(10):988-1001.

[21] McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ*. 2007 Aug 15;71(4):78.

[22] Silvani A, Bastianini S, Berteotti C, Cenacchi G, Leone O, Lo Martire V, Papa V, Zoccoli G. Sleep and cardiovascular phenotype in middle-aged hypocretin-deficient narcoleptic mice. *J Sleep Res*. 2014 Feb;23(1):98-106.

[23] Benarroch EE. Control of the cardiovascular and respiratory systems during sleep. *Auton Neurosci*. 2019 May;218:54-63.

- [24] Conti F. et al. *Fisiologia Medica*. 2010; volume 1; cap.15 : 385-400.
- [25] Silvani, A., Dampney, R.A., 2013. Central control of cardiovascular function during sleep. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 305, H1683–H1692.
- [26] Kim JB, Seo BS, Kim JH. Effect of arousal on sympathetic overactivity in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2019 Oct;62:86-91.
- [27] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
- [28] Wang R., Jia W., Mao Z., Sclabassi R. J., Sun M. Cuff-free blood pressure estimation using pulse transit time and heart rate. *Proceedings of International Conference on Signal Processing Proceedings, International Conference on Signal Processing.* October 2014; HangZhou, China. pp. 115–118.
- [29] Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. *Sleep-Disordered Breathing.* Continuum (Minneapolis, Minn). 2017 Aug;23(4, Sleep Neurology):1093-1116.
- [30] Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015 May;7(5):920-9.
- [31] Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 1;167(9):1186-92.
- [32] *Neurologia di Fazio Loeb* 2003; cap. 39: 1656-1658
- [33] Tamisier R, Weiss JW, Pépin JL. Sleep biology updates: Hemodynamic and autonomic control in sleep disorders. *Metabolism.* 2018 Jul;84:3-10.
- [34] Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response. *Clin Neurophysiol.* 2000 Sep;111(9):1611-9.

- [35] Smith ML, Muentner NK. Effects of hypoxia on sympathetic neural control in humans. *Respir Physiol*. 2000.
- [36] Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 ;154(5):1490-6
- [37] Cortelli P, Parchi P, Sforza E, Contin M, Pierangeli G, Barletta G, Lugaresi E. Cardiovascular autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Auton Res*. 1994 Apr;4(1-2):57-62.
- [38] Cortelli P, Lombardi C, Montagna P, Parati G. Baroreflex modulation during sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Auton Neurosci*. 2012 Jul 2;169(1):7-11.
- [39] Budweiser S, Enderlein S, Jörres RA, Hitzl AP, Wieland WF, Pfeifer M, Arzt M. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2009 Nov;6(11):3147-57.
- [40] Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1389-1400.
- [41] PeppardPE, YoungT. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep*. 2004;27(3): 480-484.
- [42] IftikharIH, BittencourtL, YoungstedtSD, et al. Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. *Sleep Med*. 2017; 30:7-14.
- [43] Theerakittikul T, Ricaurte B, Aboussouan LS. Noninvasive positive pressure ventilation for stable outpatients: CPAP and beyond. *Cleve Clin J Med* 2010;77(10):705Y714.
- [44] QaseemA, HoltyJE, OwensDK, DallasP, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern*

Med. 2013;159(7): 471-483.

[45] Ramar K, Dort LC, Katz SG, et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015. *J Clin Sleep Med.* 2015; 11(7):773-827.

[46] Gao XM, Zeng XL, Fu MK, Huang XZ. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after oral appliance therapy. *Chin J Dent Res.* 1999;2(2):27-35.

[47] Edwards BA, Andara C, Landry S, et al. Upper-airway collapsibility and loop gain predict the response to oral appliance therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(11):1413-1422.

[48] Aurora RN, Casey KR, Kristo D, et al; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep.* 2010; 33(10):1408-1413.

[49] Browaldh N, Nerfeldt P, Lysdahl M, Bring J, Friberg D. SKUP3 randomised controlled trial: polysomnographic results after uvulopalatopharyngoplasty in selected patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2013;68(9):846-853.

[50] Sommer UJ, Heiser C, Gahleitner C, et al Tonsillectomy with uvulopalatopharyngoplasty in obstructive sleep apnea. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113 (1-02):1-8.

[51] Zaghi S, Holty JE, Certal V, et al. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(1):58-66.

[52] Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, et al. The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(10):1267-

1276.

[53] Carley DW, Prasad B, Reid KJ, et al. Pharmacotherapy of apnea by cannabimimetic enhancement, the PACE clinical trial: effects of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2018; 41(1).

[54] Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):301-334.

[55] Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30(6):711-719.

[56] Gasa M, Tamisier R, Launois SH, et al; Scientific Council of the Sleep Registry of the French Federation of Pneumology-FFP. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J Sleep Res*. 2013;22(4):389-397.

[57] Budhiraja R, Kushida CA, Nichols DA, et al. Predictors of sleepiness in obstructive sleep apnoea at baseline and after 6 months of continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J*. 2017; 50(5):1700348.

[58] Fazio C. , Cornelio C.; *Neurologia di Fazio Loeb* . 2003 ; cap 39: 1654-1655

[59] Al-Alawi A, Mulgrew A, Tench E, Ryan CF. Prevalence, risk factors and impact on daytime sleepiness and hypertension of periodic leg movements with arousals in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006;2: 281–287.

[60] Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Stone KL, Stefanick ML, Redline S; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study. *Circulation* 2011;124:1223–1231.

[61] Budhiraja R, Javaheri S, Pavlova MK, Epstein LJ, Omobomi O, Quan SF. Prevalence

and correlates of periodic limb movements in OSA and the effect of CPAP therapy. *Neurology*. 2020 Apr 28;94(17):e1820-e1827.

[62] Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 1454–1458.

[63] Seo WH, Guilleminault C. Periodic leg movement, nasal CPAP, and expiratory muscles. *Chest* 2012;142:111–118.

[64] Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009;32: 589–597.

[65] Cassel W, Kesper K, Bauer A, et al. Significant association between systolic and diastolic blood pressure elevations and periodic limb movements in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med* 2016;17:109–120.

[66] Boulos MI, Murray BJ, Muir RT, et al. Periodic limb movements and white matter hyperintensities in first-ever minor stroke or high-risk transient ischemic attack. *Sleep* 2016;40:zsw080.

[67] Hardy De Buisseret FX, Mairesse O, Newell J, Verbanck P, Neu D. While isolated periodic limb movement disorder significantly impacts sleep depth and efficiency, comorbid restless leg syndrome mainly exacerbates perceived sleep quality. *Eur Neurol* 2017;77:272–280.

[68] Leng Y, Blackwell T, Stone KL, Hoang TD, Redline S, Yaffe K. Periodic limb movements in sleep are associated with greater cognitive decline in older men without dementia. *Sleep* 2016;39:1807–1810.

[69] Rodriguez J, Blaber AP, Kneihsl M, et al Poststroke alterations in heart rate variability during orthostatic challenge. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5989.

- [70] Kernan WN et al. for the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 54:2160-236.
- [71] Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
- [72] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- [73] Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *J Clin Sleep Med* 2017;13:665-66.
- [74] Ayappa I, Norman RG, Hosselet JJ, et al. Relative occurrence of flow limitation and snoring during continuous positive airway pressure titration. *Chest* 1998;114:685-90.
- [75] Catcheside PG, Chiong SC, Mercer J, et al. Noninvasive cardiovascular markers of acoustically induced arousal from non-rapid-eye-movement sleep. *Sleep* 2002;25:797-804.
- [76] Zacharia A, Haba-Rubio J, Simon R, et al. Sleep apnea syndrome: improved detection of respiratory events and cortical arousals using oxymetry pulse wave amplitude during polysomnography. *Sleep Breath* 2008;12:33-8.
- [77] Bosi M, Milioli G, Riccardi S, et al. Arousal responses to respiratory events during sleep: the role of pulse wave amplitude. *J Sleep Res* 2018;27:259-67.
- [78] Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, et al. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 2006 ;44:1031-51.
- [79] Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996 Mar;17(3):354-81. PubMed

PMID: 8737210.

[80] Chouchou F, Desseilles M. Heart rate variability: a tool to explore the sleeping brain? *Front Neurosci* 2014;8:402.

[81] Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep. *Sleep*. 2007 Jun;30(6):755-66.

[82] Ferri R, Cosentino FI, Moussouttas M, et al. Silent Cerebral Small Vessel Disease in Restless Legs Syndrome. *Sleep* 2016;39:1371-7.

[83] Hein M, Lanquart JP, Hubain P, et al. Risk of resistant hypertension associated with restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: a study on 673 treated hypertensive individuals. *Sleep Med* 2019;63:46-56.

[84] Wang ML, Wang C, Tuo M, Yu Y, et al. Cognitive Effects of Treating Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Alzheimers Dis* <https://10.3233/JAD-200088> doi:10.3233/JAD-200088 (in press).

[85] Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep* 2020 18;22:6.

[86] Trozic I, Platzer D, Fazekas F, et al. Postural hemodynamic parameters in older persons have a seasonal dependency: A pilot study. Posturale hämodynamische Parameter von älteren Personen zeigen eine Saisonabhängigkeit: Eine Pilotstudie. *Z Gerontol Geriatr* 2020;53:145-55.

[87] Sachse C, Trozic I, Brix B, et al. Sex differences in cardiovascular responses to orthostatic challenge in healthy older persons: A pilot study. *Physiol Int* 2019;106:236-49.

[88] Evans JM, Jenkins RA, Ilgner RH, et al. Acute cardiovascular autonomic responses to inhaled particulates. *Eur J Appl Physiol* 2015;115:257-268.

[89] Goswami N, Blaber AP, Hinghofer-Szalkay H, et al. Lower Body Negative Pressure: Physiological Effects, Applications, and Implementation. *Physiol Rev* 2019;99:807-851.

Ringraziamenti

Ringrazio innanzitutto il Prof. Silvestrini per avermi dato l'opportunità di realizzare questa tesi di laurea nel suo reparto e la possibilità di poter approfondire l'affascinante ambito della Medicina del Sonno.

Ringrazio la Dott.ssa Buratti per avermi insegnato tanto e per essersi sempre resa disponibile durante tutto questo percorso. La sua passione e la sua professionalità sono state per me fonte di ispirazione.

Ringrazio inoltre anche i miei genitori perchè senza di loro non sarebbe stato possibile tutto questo.

Infine devo ringraziare Cinzia, perchè ha creduto in me dal primo giorno e so che sarà felice di questo traguardo, e Sofia che mi ha supportata in tutti i momenti felici e difficili di questi sei anni.