



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**Indice di arousal autonomico e
variabilità cardiaca: i diversi pattern
fenotipici**

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Laura Buratti

Tesi di Laurea di:
Nicole Giacchetta

A.A. 2021/2022

INDICE

Introduzione	1
Capitolo 1. SISTEMA NERVOSO AUTONOMO	1
1.1 Definizione e generalità	1
1.2 Struttura anatomica	3
1.2.1 Sistema nervoso simpatico	3
1.2.2 Sistema nervoso 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	18
CAPITOLO 3. SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE	20
3.1 Definizione ed epidemiologia	20
3.2 Fattori di rischio	20
3.3 Fisiopatologia	21
3.4 Clinica	23
3.5 Conseguenze delle apnee e rischio cardiovascolare	23
3.6 Diagnosi	27
3.7 Trattamento	30
CAPITOLO 4. SINDROME DELLE GAMBE SENZA RIPOSO	34
4.1 Definizione ed epidemiologia	34
4.2 Fattori di rischio	34
4.3 Eziopatogenesi e clinica	34
4.4 Diagnosi e trattamento	36
4.5 Periodic limb movements of sleep	37
CAPITOLO 5. INSONNIA	39
5.1 Definizione ed epidemiologia	39
5.2 Fattori di rischio	39
5.3 Eziopatogenesi e clinica	39

5.4 Diagnosi e trattamento	40
Studio Clinico	42
CAPITOLO 6 Descrizione dello studio	42
6.1 Obiettivo dello studio	42
6.2 Materiali e metodi	42
6.2.1 Partecipanti allo studio	42
6.2.2 Valutazione del sonno mediante scale	42
6.2.3 Valutazione del sonno mediante poligrafia basale	46
6.2.4 Indici di attività autonoma	47
6.3 Analisi statistica e risultati	48
CAPITOLO 7 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	57
7.1 Discussione	57
7.2 Limiti dello studio	59
7.3 Conclusioni	60
Bibliografia	62
Ringraziamenti	70

Introduzione

Capitolo 1. SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

1.1 Definizione e generalità

Il sistema nervoso autonomo comprende: il sistema nervoso simpatico, il sistema nervoso parasimpatico e il sistema nervoso enterico; si occupa del controllo nervoso di tutto il corpo, ad eccezione dei muscoli scheletrici.

Potremmo dire che il sistema nervoso autonomo influenza la funzione di quasi tutti i tessuti del corpo umano, in quanto innerva il muscolo liscio, il muscolo cardiaco e le cellule pacemaker, ghiandole esocrine, tessuto adiposo bianco e bruno, cellule epatiche e tessuto linfatico.

Il sistema nervoso autonomo non richiede un controllo cosciente, per questo spesso viene anche chiamato “sistema nervoso involontario”.

Le funzioni del sistema nervoso autonomo nel corpo umano sono molteplici: si occupa della regolazione cardiorespiratoria durante l’esercizio fisico, della termoregolazione, della gestione delle richieste metaboliche, della regolazione della pressione arteriosa e della gittata cardiaca. Ma regola anche la resistenza delle vie aeree, la volemia, l’omeostasi glucidica, la frequenza cardiaca. [1]

In generale è possibile affermare che le funzioni del sistema nervoso autonomo sono volte al mantenimento dell’omeostasi del mezzo interno.

Questo risultato è garantito per la maggior parte da influenze antagoniste che il sistema simpatico e parasimpatico esercitano sui vari organi.

[2]

Il sistema nervoso simpatico è spesso descritto con il termine “fight or flight” riferendosi alla definizione di Cannon, secondo cui durante la paura, il dolore e la rabbia, si ha una massiva attivazione del simpatico, per permettere all’individuo di rispondere a queste situazioni di pericolo, stress e minaccia.

Il sistema nervoso parasimpatico invece, viene descritto con il termine “rest and digest”, in quanto si occupa prevalentemente di conservare l’energia, promuovere la digestione, eliminare le scorie.

[1]

Come detto in precedenza, la maggior parte degli organi è innervata sia dal sistema simpatico che dal parasimpatico; i due componenti del sistema nervoso autonomo possono interagire tra loro in modo antagonista, complementare, sinergico o indipendente.

Nelle vie aeree, nel tratto gastrointestinale e nella vescica urinaria, simpatico e parasimpatico si comportano da antagonisti; dove il primo determina contrazione e il secondo rilassamento delle fibre muscolari.

Anche il cuore ha un’innervazione simpatica e parasimpatica di tipo antagonista: il simpatico ha un effetto eccitatorio, mentre il parasimpatico ha un effetto inibitorio sulla funzione cardiaca. Complessivamente il sistema nervoso simpatico induce tachicardia, aumenta la velocità di conduzione attraverso il nodo atrioventricolare e le fibre di Purkinje e aumenta la contrazione atriale e ventricolare.

Il sistema parasimpatico invece esercita effetti opposti su frequenza cardiaca, velocità di conduzione attraverso il nodo atrioventricolare e contrazione atriale e ventricolare.

[1]

Nel controllo della secrezione salivare invece, le due branche del sistema nervoso autonomo agiscono in maniera complementare: il parasimpatico stimola una secrezione ghiandolare sierosa di tipo fluido, mentre il simpatico promuove una secrezione mucosa di consistenza vischiosa.

[1,4]

Nel controllo del diametro pupillare simpatico e parasimpatico sono sinergici, in quanto entrambi determinano contrazione muscolare. Il sistema simpatico mediante le fibre del ganglio cervicale superiore rilascia noradrenalina che agisce sul muscolo dilatatore della pupilla, determinando midriasi.

Le fibre parasimpatiche del nervo ciliare rilasciano acetilcolina che agisce sul muscolo costrittore della pupilla determinando miosi.

[1]

Un'azione di tipo indipendente la possiamo riscontrare in tutti quegli organi che sono innervati soltanto da una delle due branche.

Le ghiandole salivari, il muscolo ciliare (per l'accomodazione del cristallino), e le ghiandole nasofaringee sono innervate esclusivamente dal parasimpatico.

Mentre invece la midollare surrenalica, la maggior parte dei vasi sanguigni, la cistifellea, il rene, la ghiandola pineale, le ghiandole sudoripare e il muscolo erettore del pelo sono innervati solo dal sistema simpatico.

[1]

1.2 Struttura anatomica

Il sistema nervoso autonomo opera soprattutto attraverso archi riflessi viscerali: dai recettori, le informazioni giungono ai centri del sistema nervoso centrale da cui scaturiscono i comandi efferenti che giungono agli organi effettori.

Nel sistema nervoso autonomo si distinguono una fibra pregangliare, il cui corpo cellulare ha sede nel sistema nervoso centrale e si arresta in un ganglio dove avviene la sinapsi con la fibra postgangliare, che dal ganglio si porta ai visceri da innervare.

[2]

1.2.1 Sistema nervoso simpatico

Il corpo cellulare dei neuroni del sistema nervoso simpatico si trova nella colonna intermediolaterale localizzata nei corni laterali del midollo spinale da T1 a L2.

Le fibre mieliniche pregangliari fuoriescono dal midollo e si portano nelle radici anteriori dei nervi spinali decorrendo insieme agli assoni dei motoneuroni somatici dei rispettivi segmenti; decorrono quindi inizialmente nell'ambito del nervo spinale per poi distaccarsi tramite i rami comunicanti bianchi mielinici.

La maggior parte delle fibre pregangliari contrae sinapsi nella catena laterale del simpatico.

La catena gangliare del simpatico è una struttura verticale che si sviluppa bilateralmente in posizione anterolaterale rispetto ai corpi vertebrali.

Essa è costituita da 22-23 gangli per lato, interconnessi da fibre nervose di collegamento detti cordoni di collegamento, che si estende anche oltre i segmenti spinali di origine, sia rostralmente verso i livelli cervicali sia caudalmente verso i livelli sacrali.

Mediante il cordone di collegamento le fibre pregangliari possono raggiungere neuroni situati in gangli più rostrali o più caudali.

Vanno considerati inoltre alcuni gangli situati anteriormente alle prime vertebre lombari detti gangli prevertebrali, essi sono i gangli celiaci, i gangli mesenterici superiore ed inferiore.

[2]

Più precisamente, gli assoni pregangliari hanno varie possibilità:

- si portano nei gangli del simpatico più vicino, dove fanno sinapsi con il neurone postgangliare; entrano quindi nei nervi spinali da T1 a L2.
- si portano rostralmente o caudalmente per fare sinapsi con un neurone postgangliare di un ganglio situato ad una certa distanza dall'origine del neurone pregangliare, questo è reso possibile dai cordoni di collegamento.
- altri assoni pregangliari attraversano i gangli della catena laterale senza fare sinapsi per terminare nei gangli prevertebrali, situati vicino agli organi addominali e pelvici innervati.
- Un ultimo possibile percorso è terminare direttamente nell'organo effettore, la midollare surrenalica. Anche per questo motivo la midollare del surrene può essere funzionalmente omologata ad un ganglio simpatico modificato i cui neuroni hanno perso le fibre efferenti e acquistato la capacità di secernere il proprio secreto direttamente nel torrente circolatorio.

[1,2]

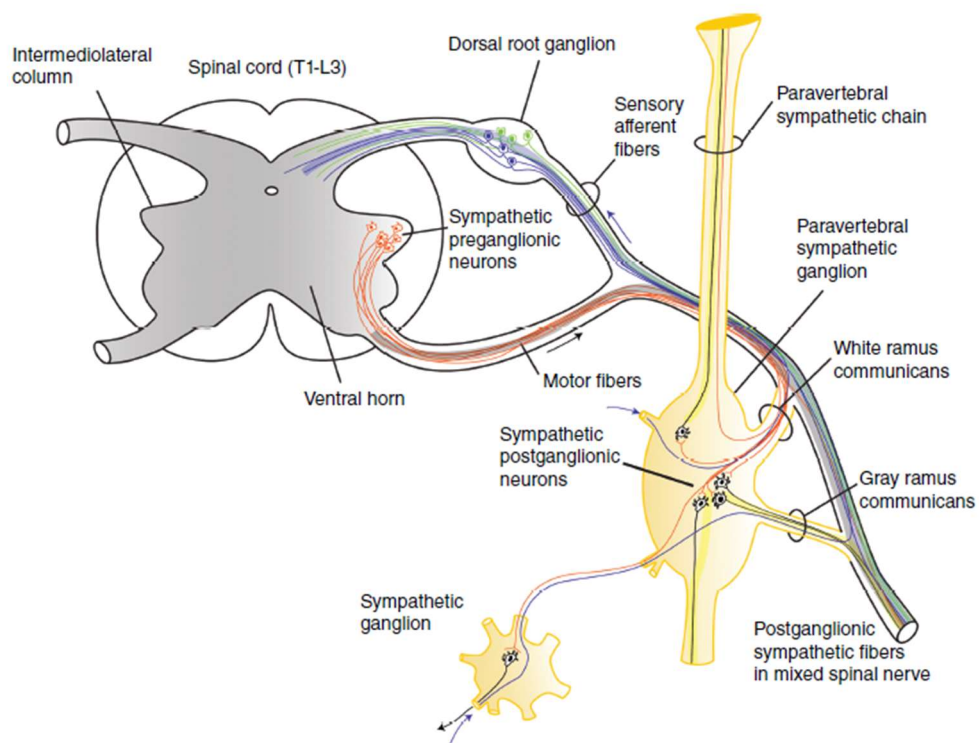


Figura 1: varie possibilità di decorso del neurone pregangliare [1]

La trasmissione dell'impulso nervoso tra la fibra pregangliare e postgangliare è mediata dalla liberazione di acetilcolina; il neurone postgangliare libera invece noradrenalina. Esistono però alcune fibre postgangliari simpatiche colinergiche, in particolare quelle che innervano le ghiandole sudoripare e alcuni vasi sanguigni. [2]

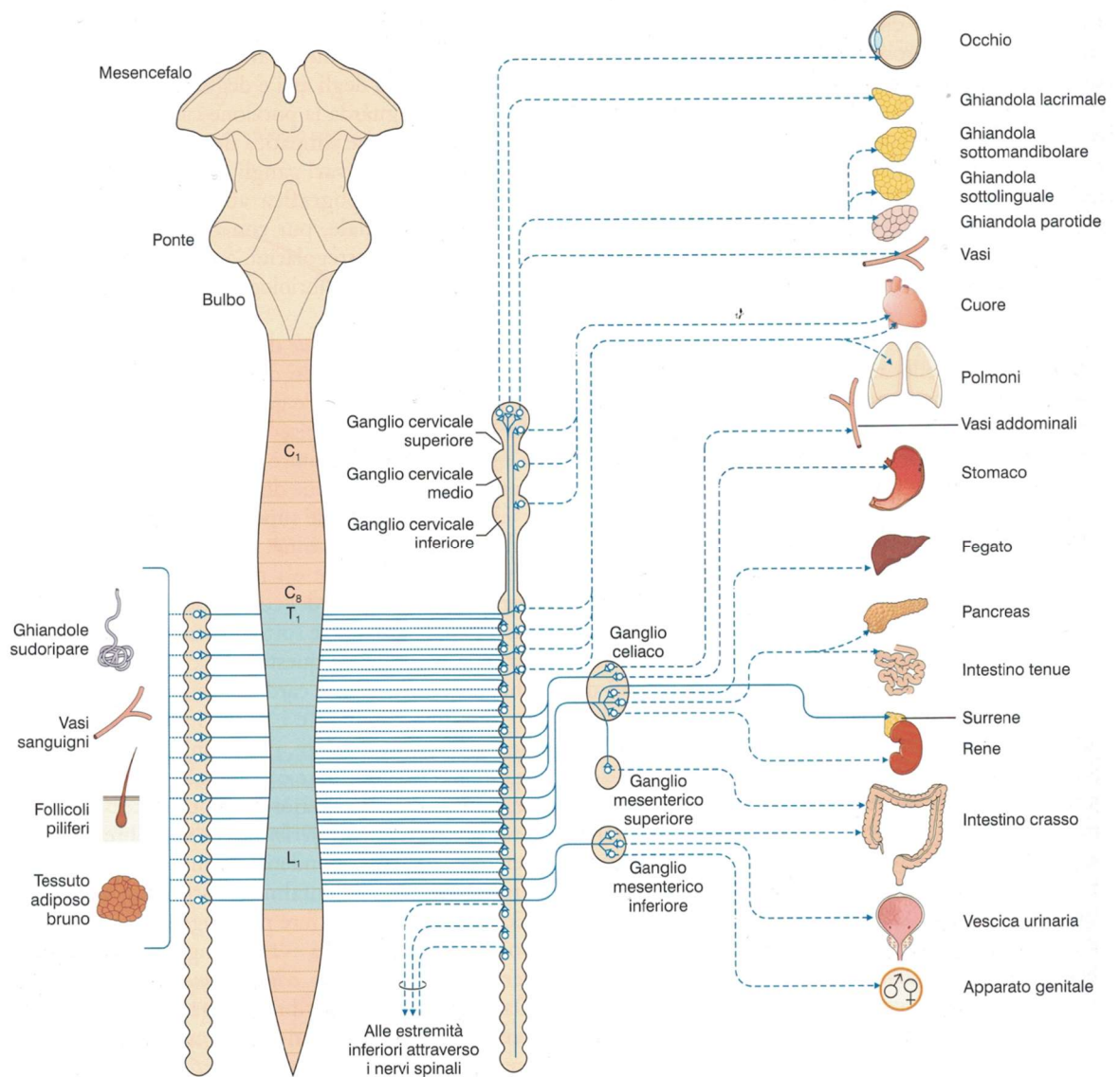


Figura 2: immagine schematica del sistema nervoso simpatico [2]

1.2.2 Sistema nervoso parasimpatico

I corpi cellulari dei neuroni del sistema parasimpatico sono situati nel tronco encefalico e nel tratto sacrale del midollo spinale. Possiamo quindi distinguere un parasimpatico craniale e un parasimpatico sacrale.

A differenza del simpatico, i gangli del parasimpatico sono situati in vicinanza o addirittura nello spessore degli organi innervati: quindi le fibre pregangliari sono molto lunghe, mentre le postgangliari possono misurare da un millimetro a pochi centimetri.

I corpi cellulari del parasimpatico craniale si trovano nei nuclei del tronco encefalico ed inviano le fibre mediante i nervi cranici.

Dal nucleo di Edinger-Westphal, le fibre decorrono con il nervo oculomotore comune e si portano al ganglio ciliare, da cui originano le fibre postgangliari che innervano i muscoli intrinseci dell'occhio, in particolare il muscolo ciliare per l'accomodazione del cristallino e il muscolo sfintere della pupilla provocando miosi.

Dal nucleo muconasolacrimale le fibre decorrono nel nervo facciale portandosi quindi al ganglio sfenopalatino, le cui fibre postgangliari innervano le ghiandole lacrimali.

Dal nucleo salivatorio superiore, le fibre decorrono sempre nel nervo facciale, portandosi però al ganglio sottomandibolare, per innervare le ghiandole sottomandibolare e sottolinguale.

Dal nucleo salivatorio inferiore le fibre decorrono nel nervo glossofaringeo e conducono al ganglio otico, per innervare la ghiandola parotide.

Il nervo vago è il principale nervo parasimpatico in quanto contiene circa il 75% di tutte le fibre parasimpatiche. I suoi corpi cellulari si trovano nei nuclei ambiguo e motore dorsale del vago. Le fibre fuoriescono dal cranio mediante il forame giugulare e nel loro decorso discendente forniscono numerosi rami che si distaccano al livello degli organi innervati sia nel torace che nell'addome. Le fibre vagali terminano in numerosi e piccoli gangli, che si trovano in prossimità o anche nello spessore dei visceri innervati. In particolare, nello spessore dell'intestino tenue essi prendono parte alla costituzione dei plessi mioenterico e sottomucoso del sistema nervoso enterico.

I neuroni pregangliari del parasimpatico sacrale sono localizzati alla base del corno anteriore, nella porzione intermediolaterale della grigia midollare, principalmente nei

segmenti sacrali S2-S4. Le fibre fuoriescono dal midollo mediante le radici anteriori e insieme alle fibre simpatiche costituiscono il plesso pelvico. Le fibre postgangliari si portano alla parte terminale dell'intestino, alla vescica, all'uretra e alla prostata nel maschio, all'utero, alla vagina e al clitoride nella femmina.

[2]

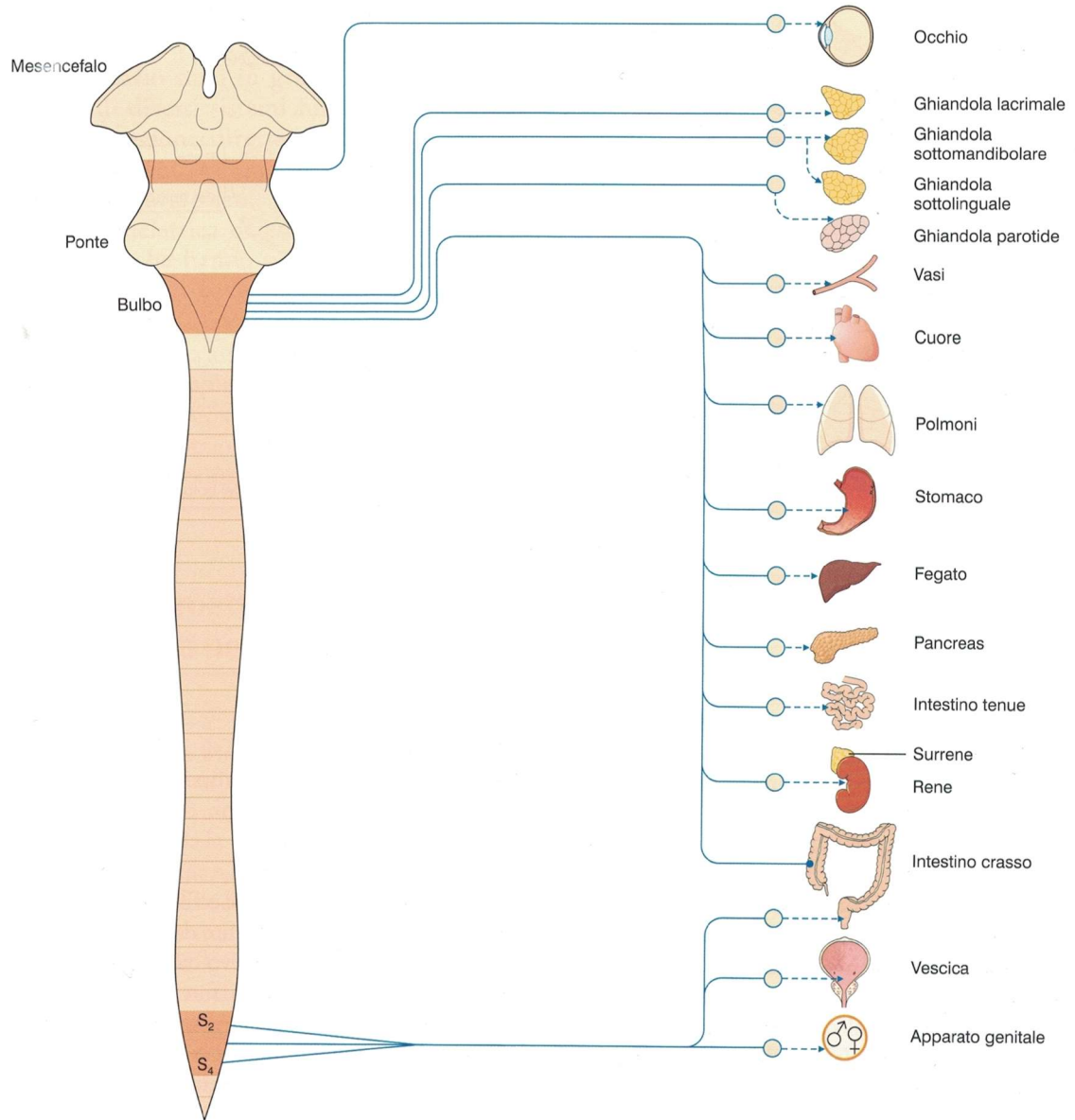


Figura 3: immagine schematica del sistema nervoso parasimpatico [2]

1.2.3 Sistema nervoso enterico

Il sistema nervoso enterico è costituito da una rete di neuroni e cellule gliali raggruppati in gangli localizzati nel plesso mioenterico di Auerbach e nel plesso sottomucoso di Meissner.

Il plesso mioenterico si trova tra lo strato longitudinale e circolare di muscolatura liscia del tratto gastrointestinale; mentre il plesso sottomucoso si trova all'interno della tonaca sottomucosa.

Le reti neuronali del sistema nervoso enterico sono in grado di formare dei riflessi per controllare l'attività contrattile in maniera indipendente dal sistema nervoso centrale. Nonostante ciò, spesso riceve input dai neuroni simpatici o parasimpatici.

Il plesso sottomucoso regola il movimento di acqua ed elettroliti attraverso la parete intestinale; mentre il plesso mioenterico coordina la contrazione degli strati circolari e longitudinali di muscolatura liscia del tratto gastrointestinale per produrre una peristalsi. [3,4]

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 splanchnico
- modulare il sistema immunitario digestivo

1.3 Sistemi regolatori

Le efferenze simpatiche e parasimpatiche contribuiscono a regolare le diverse funzioni dell'apparato cardiovascolare, il quale è strettamente connesso con i disturbi del sonno. Possiamo suddividere i sistemi regolatori dell'apparato cardiovascolare in tre 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 può esercitare una funzione endocrina rispondendo a differenti stimoli quali la temperatura, lo stress di parete, la pressione transmurale. In risposta a questi stimoli secerne varie sostanze tra cui l'ossido nitrico che rappresenta un efficace vasodilatatore, consentendo così di modulare l'attività dei vasi [5,6].

1.3.2 Meccanismi riflessi in retroazione

Quando si parla di meccanismi regolatori riflessi in retroazione si fa riferimento ai barocettori e chemocettori che agiscono mediante un feedback positivo o negativo sul sistema cardiovascolare.

I chemocettori periferici si trovano a livello dei glomi aortici e carotidei rispettivamente localizzati in prossimità dell'arco aortico e della biforcazione carotidea.

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 o una riduzione del pH si attiva un circuito in retroazione negativa per compensare la vasodilatazione indotta dall'accumulo di cataboliti.

Questo meccanismo sposta infatti l'equilibrio del sistema autonomo verso quello simpatico determinando quindi un aumento della frequenza respiratoria, un aumento del volume corrente e vasocostrizione periferica con conseguente aumento della pressione arteriosa.

Le fibre afferenti dai chemocettori si portano tramite le fibre del nervo vago e glossofaringeo al nucleo del tratto solitario, partecipando quindi al controllo della respirazione.

I barocettori sono recettori sensibili allo stiramento (rispondono a variazioni di tensione della parete del vaso) 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 [7].

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 meccanicocettori non è costante ma è potenzialmente modificabile dai sistemi superiori e dal fenomeno dell'adattamento.

1.3.3 Comandi autonomici centrali (CAN)

I comandi autonomici centrali (CAN-central autonomic network) appartengono ad un sistema di regolazione interna attraverso cui i centri nervosi superiori controllano le risposte essenziali per la sopravvivenza, tra cui quelle viscerali, neuroendocrine, comportamentali e il dolore. Ancora oggi disponiamo di scarse informazioni circa il suo esatto funzionamento.

Esso include, in senso rostro-caudale, 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 [8]. (Fig. 2)

Si ipotizza che ogni livello controlli diversi aspetti vegetativi: la corteccia cingolata anteriore e prefrontale ventromediale controlla gli aspetti motivazionali ed emozionali; i nuclei paraventricolari controllano la risposta allo stress.

Coinvolgendo aree superiori come la corteccia limbica e l'amigdala, il CAN può essere influenzato da emozioni sia positive che negative [9].

Il CAN controlla i motoneuroni pregangliari simpatici e parasimpatici, per la regolazione neuroendocrina, respiratoria e degli sfinteri.

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, cardiovagali 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 [8].

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 [10].

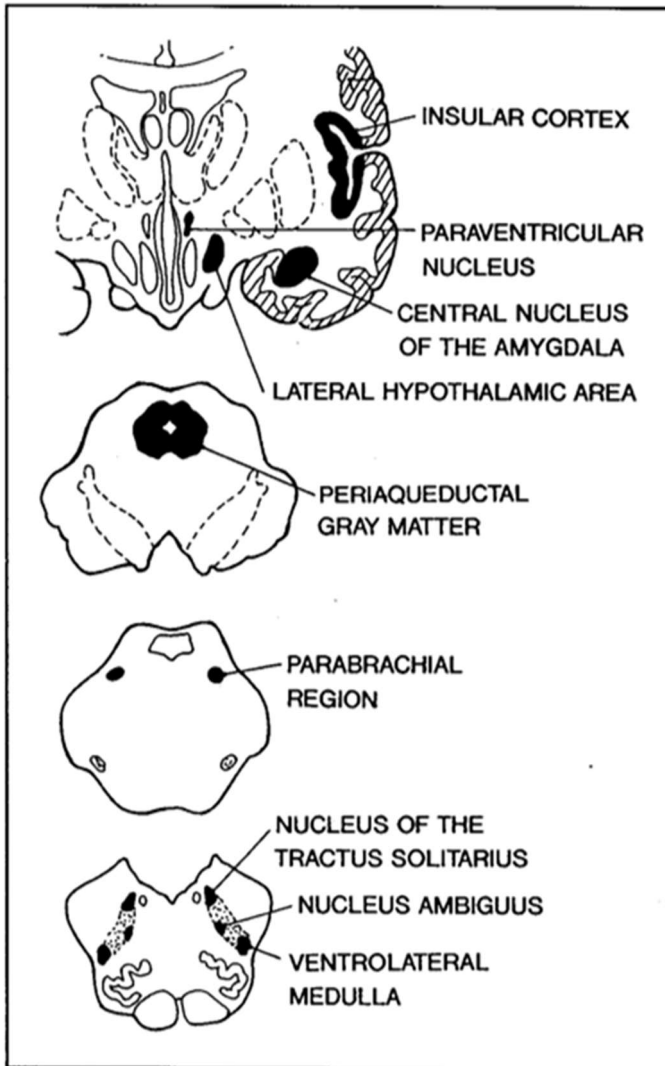


Figura 2: immagine delle strutture che compongono il CAN [8]

CAPITOLO 2 IL SONNO

Il sonno è uno dei comportamenti umani più importanti, tanto che occupa un terzo della nostra vita. La caratteristica principale del sonno è la riduzione reversibile della soglia di risposta a stimoli esterni, generalmente associata a relativa immobilità.

[11]

Il sonno non è solamente caratterizzato dall'assenza di veglia, esso prevede anche 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.

Nonostante la funzione del sonno rimanga per la maggior parte sconosciuta, è universalmente accettato come questo sia un bisogno essenziale per la maggior parte degli esseri viventi, incluso l'uomo, la cui assenza ha varie conseguenze patologiche.

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, e la fase non-REM.

Il sonno NREM può essere ulteriormente suddiviso in tre fasi, da N1 a N3.

Ogni fase del sonno ha delle caratteristiche univoche dal punto di vista dell'EEG, del movimento oculare e del tono muscolare.

Durante il sonno, le fasi NREM e REM si alternano in maniera ciclica. Non si è ancora compreso perché questo avviene, ma la mancanza di alcune fasi del sonno o dell'alternarsi ciclico delle varie fasi si associa a malattie del sonno.

Il passaggio dalla veglia al sonno avviene attraverso lo stadio N1 della fase NREM, detto anche stadio di transizione, prosegue poi nello stadio N2, N3 e quindi nel REM.

Il sonno NREM costituisce circa il 75-80% del tempo totale di sonno, e la rimanente parte è data dal REM.

Mediamente, il primo ciclo di sonno NREM-REM dura 70-100 minuti, i cicli successivi si allungano e durano circa 90-120 minuti. Nell'uomo i cicli di sonno NREM-REM si ripetono 4-5 volte nel corso della notte.

Lo stadio N1 del sonno NREM dura da 1 a 7 minuti, ed è facilmente interrotta dal minimo rumore. Questo stadio è caratterizzato dalla riduzione dell'attività α , e il tracciato EEG è dominato da onde di basso voltaggio e frequenza mista, con predominanza di attività θ . I movimenti oculari rallentano e il tono muscolare si riduce. La capacità di rispondere a stimoli sensoriali è ridotta, e un soggetto risvegliato da questa fase di sonno spesso è convinto di non essersi addormentato.

Lo stadio N2 del sonno NREM dura dai 10 ai 25 minuti nel primo ciclo, e si allunga nei cicli successivi. Un individuo nello stadio N2 richiede uno stimolo più intenso per essere svegliato rispetto allo stadio N1. L'EEG mostra attività diffusa a basso voltaggio con complessi k e fusi del sonno. I complessi k sono formati da un'onda acuta negativa di grande ampiezza seguita da un'onda lenta positiva.

I fusi del sonno sono oscillazioni di ampiezza crescente e decrescente con una frequenza di dodici-quattordici cicli al secondo; sembrano essere correlati con la consolidazione della memoria.

Lo stadio N3 è caratterizzato da onde lente (anche dette onde δ). Per molte persone da questo stadio è difficile risvegliarsi, persino in un ambiente molto rumoroso. Con l'avanzare dell'età questa fase si riduce, passando più tempo nella fase N2.

Il sonno REM è caratterizzato dalla presenza di movimenti oculari rapidi, atonia muscolare e attività EEG rapida, irregolare e ad alta frequenza, spesso con un'aumentata attività θ ; è per questo motivo che il sonno REM è anche detto sonno paradossale.

Durante il primo ciclo il sonno REM dura da 1 a 5 minuti, e diventa progressivamente più lungo con il progredire del sonno.

[11,12,56]

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. I bambini tra i tre e i nove anni hanno la percentuale di sonno REM più alta, con soglie per il risveglio particolarmente elevate. Il sonno REM diminuisce durante l'adolescenza e continua a diminuire durante l'età adulta e anziana. Il sonno nell'anziano è spesso frammentato, aumentano la latenza di addormentamento, i risvegli notturni e i periodi di sonno pomeridiano. Gli anziani tendono a trascorrere più tempo a letto, ma dormono in realtà di meno cosicché l'efficienza del sonno è ridotta. 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) [11]

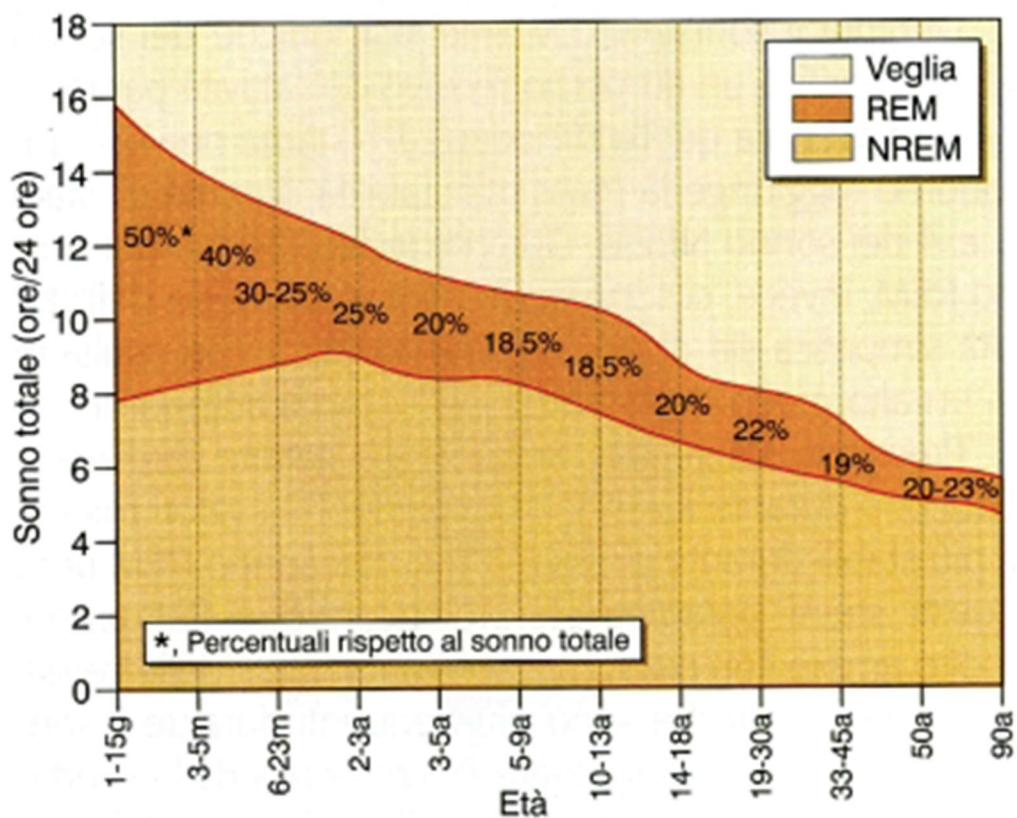


Figura 3: correlazione sonno-età [13].

2.1 Il sonno e il sistema nervoso autonomo

Durante il sonno avvengono vari adattamenti fisiologici, grazie all'attività del sistema nervoso autonomo.

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 simpatico e parasimpatico. Questo si riflette su una serie di cambiamenti a livello dei vari apparati.

Durante il sonno NREM si ha quindi una riduzione della pressione arteriosa, di almeno il 10% rispetto alla pressione durante la 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, con una conseguente 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 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. La termoregolazione 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 [13]. Essi possono essere comunque patologici se aumentano in frequenza, provocando una frammentazione

del sonno. 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, determinando quindi un aumento della pressione sistolica giornaliera.

Il locus ceruleus è coinvolto nel controllo degli arousal e delle funzioni autonome. Esso aumenta l'attività del simpatico tramite l'attivazione di recettori α_1 adrenergici sui neuroni simpatici pregangliari e riduce quella del parasimpatico tramite l'attivazione di recettori α_2 adrenergici dei neuroni parasimpatici pregangliari. Inoltre il locus coeruleus 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. Serotonina, adrenalina, noradrenalina e istamina sono i neurotrasmettitori caratteristici della fase di veglia. Mentre acetilcolina e GABA dominano il sonno [14].

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 [15].

Una delle variabili principali che consente la valutazione dell'attività autonoma durante il sonno è la variabilità della frequenza cardiaca (HRV). Per variabilità della frequenza cardiaca si intende il cambiamento nel tempo dell'intervallo tra due battiti cardiaci consecutivi, ovvero la distanza in millisecondi tra due onde R sull'ECG.

Esistono infatti delle differenze nei tempi tra un battito cardiaco ed un altro, correlate al SNA.

Si può ottenere l'HRV utilizzando almeno 5 minuti di tracciato ECG, ma valutazioni migliori sono ottenute mediante l'ECG delle 24 ore [16].

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 amplitude (PWA) rappresenta l'ampiezza dell'onda sfigmica analizzata mediante una curva pletismografica dal pulsossimetro. La vasocostrizione digitale indotta dall'attivazione simpatica determina una riduzione dell'ampiezza dell'onda di polso, costituendo in tal modo un indicatore di arousal autonomo. [33]

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 [17].

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 [32].

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 maggiore per il sesso maschile [18]. I soggetti più frequentemente coinvolti presentano vari fattori di rischio, come alto BMI, dismorfismi cranio-facciali (retrognazia, micrognazia, macroglossia) e abitudine all'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 [19].

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 [20].

3.2 Fattori di rischio

Possiamo distinguere 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 [17]

3.3 Fisiopatologia

La fisiopatologia delle apnee ostruttive è complessa, sono infatti implicati più fattori nella patogenesi.

Complessivamente possiamo affermare che questa patologia derivi da uno squilibrio tra fattori che favoriscono il collasso delle vie aeree superiori e fattori che invece ne promuovono la dilatazione, con prevalenza dei primi.

Tra i fattori che contribuiscono al collasso faringeo troviamo le precedentemente citate alterazioni anatomiche (retrognazia, micrognazia, macroglossia), ma anche ipertrofia tonsillare e altri dismorfismi cranio-facciali.

Ma soltanto i fattori anatomici non sono sufficienti a determinare l'ostruzione.

Le donne infatti, pur avendo uno spazio faringeo più ristretto, hanno una prevalenza inferiore di OSA secondo i dati epidemiologici.

Devono quindi essere implicati anche altri fattori, detti neuromuscolari, che favoriscono il collasso delle vie aeree superiori.

Tra questi troviamo l'attività del muscolo tensore palatino, il quale stabilizza le vie aeree superiori, e il muscolo genioglosso che dilata le vie aeree superiori durante l'inspirazione.

Nel paziente con OSA, durante il sonno, l'attività di questi due muscoli è significativamente ridotta, probabilmente a causa di ripetuti traumi che derivano dal frequente collasso, determinando un danno alle fibre muscolari.

In ultimo, nella patogenesi sono implicati i fattori neuroventilatori, costituiti da chemocettori centrali e periferici che mandano segnali al sistema nervoso centrale per regolare la ventilazione. Nel paziente con OSA si ha un'instabilità nel controllo ventilatorio mediato dal SNC.

Complessivamente quindi il collasso delle vie aeree superiori deriva dal sommarsi di tutti (o almeno alcuni) di questi fattori.

L'occlusione parziale delle vie aeree superiori determina l'ipopnea, mentre invece il collasso totale determina apnea. Più precisamente si parla di apnea quando il flusso aereo cessa per almeno 10 secondi; l'ipopnea è invece una riduzione della ventilazione per almeno 10 secondi associata all'arousal o ad una desaturazione ossiemoglobinica.

[20,37].

Il collasso che può avere durata e frequenza variabile, determina una riduzione della saturazione ossiemoglobinica e può terminare tramite una sorta di microrisveglio definito arousal che porta alla frammentazione del sonno. Le conseguenze 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 successivamente analizzate.

Lo stimolo che provoca l'arousal è multifattoriale, può essere innescato dall'ipossia, dallo sforzo respiratorio, dal russamento o dalla vibrazione sovraglottica.

I livelli di 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 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 in posizione supina. Invece lo stadio N3 del sonno NREM è protettivo nei confronti delle OSA, con 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 a seguito delle OSA sono vari e coinvolti in complessi meccanismi che aumentano il rischio di patologie cardiovascolari e metaboliche.

1. Modificazioni cardiovascolari

Nei pazienti con OSA si ha un'alterata pressione intratoracica che può portare ad alterazioni di riempimento del lato sinistro del cuore con alterazioni del funzionamento cardiaco che si traduce in un maggior rischio di ipertensione, aritmie cardiache, patologie

coronariche e scompenso cardiaco. [38,17]. Queste patologie derivano sia da modificazioni pressorie che da una disfunzione autonoma.

2. Modificazioni del sistema nervoso autonomo

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 [21].

I ripetuti arousal al termine della pausa inspiratoria determinano variazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa [22].

La riduzione dell'ossiemia durante le pause del respiro influenza la risposta dei baro e dei chemocettori [23].

Questi fattori possono causare cambiamenti nella regolazione autonoma della pressione sanguigna e perdita della normale riduzione della pressione arteriosa durante il sonno (dipping) [17].

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

Possiamo quindi suddividere i pazienti 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 ad una disfunzione del baroriflesso arterioso e un aumento della variabilità cardiaca notturna (HRV) [23].

Alcuni studi hanno dimostrato anche un coinvolgimento legato alla sonnolenza, infatti i disturbi della respirazione durante il sonno sono causa comune di eccessiva sonnolenza diurna e questo rappresenta un importante problema sociale e clinico.

Si ipotizza un circolo vizioso in cui un'alterata regolazione vagale cardiaca possa essere collegata ad 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 autonomo cardiovascolare. L'eccessiva sonnolenza diurna è quindi correlata con un alterato controllo autonomo durante la notte.

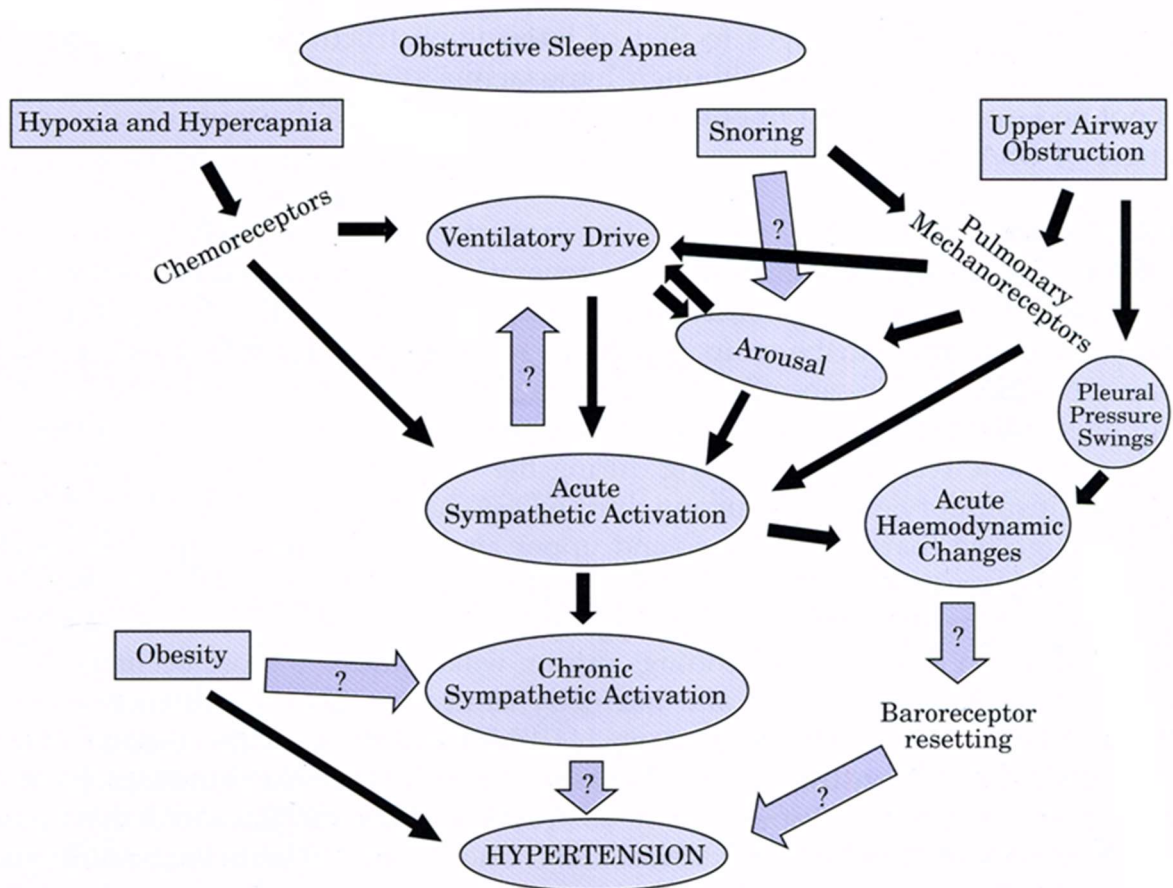


Figura 4: interazione tra le modificazioni autonomiche e i diversi segnali fisiologici durante l'apnea [15].

Questa alterata regolazione autonoma implica un aumentato rischio cardiovascolare, motivo per cui indagare parametri quali l'HRV nelle convenzionali analisi

polisonnografiche può aiutare ad identificare pazienti a rischio di sonnolenza e quindi cardiovascolare [24].

Va ricordato inoltre come l'iperattività simpatica possa 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 [25,26,34].

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 [35].

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 leggere 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 [17].

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 [34].

Inoltre i pathways infiammatori scaturiti dall'ipossia intermittente durante le OSA possono 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.

Le OSA sono inoltre associate ad un aumento di placche coronariche calcifiche e non calcifiche [27].

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, portando a insulino resistenza e diabete mellito di tipo 2 [17].

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 [36,26].

3.6 Diagnosi

Una valutazione del paziente che includa anamnesi ed 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 possibile escludere un'OSA [28].

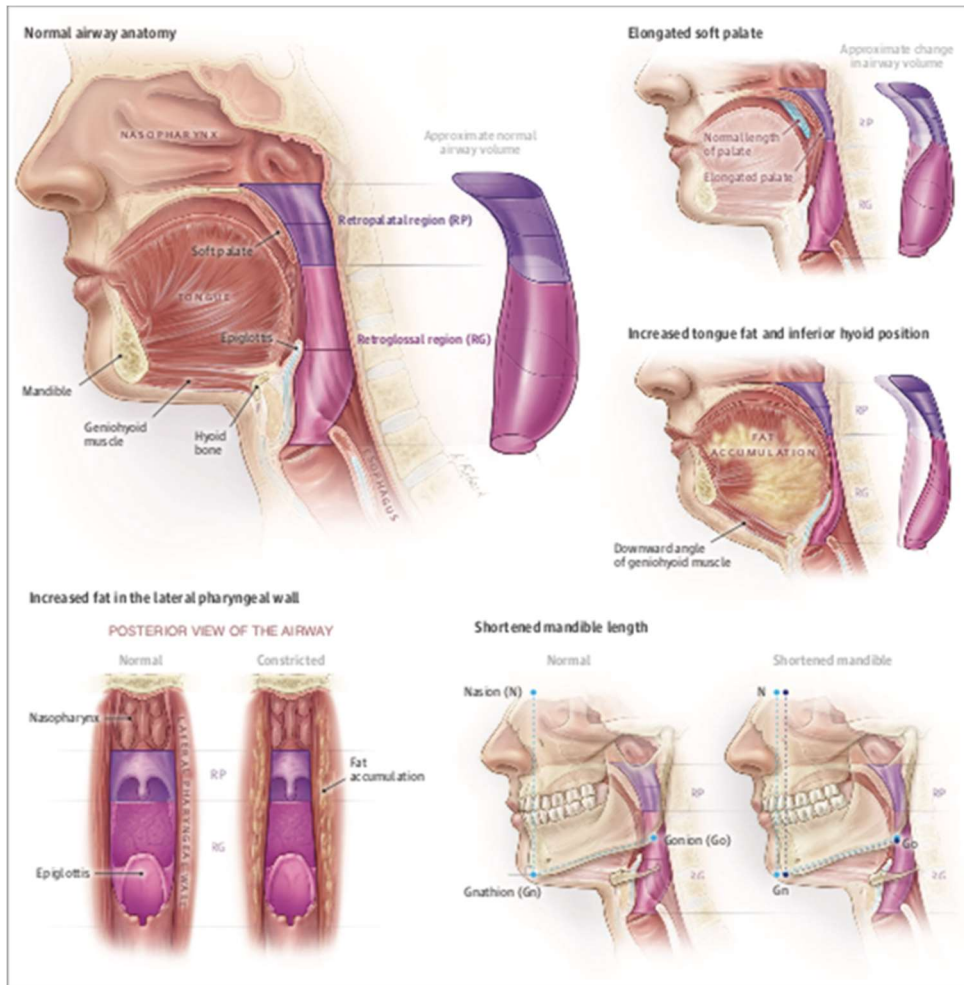


Figura 5: caratteristiche anatomiche che contribuiscono alle OSA [28].

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 naso cannula
- Sforzo respiratorio con bande
- Saturazione emoglobinica con pulsossimetro
- Russamento mediante un microfono posto sulla trachea o rilevamento del segnale dal sistema di trasduzione della naso cannula
- Stadi del sonno e arousal mediante elettroencefalogramma, elettrooculogramma , elettromiogramma

- ECG
- Posizione del corpo
- Movimento delle gambe

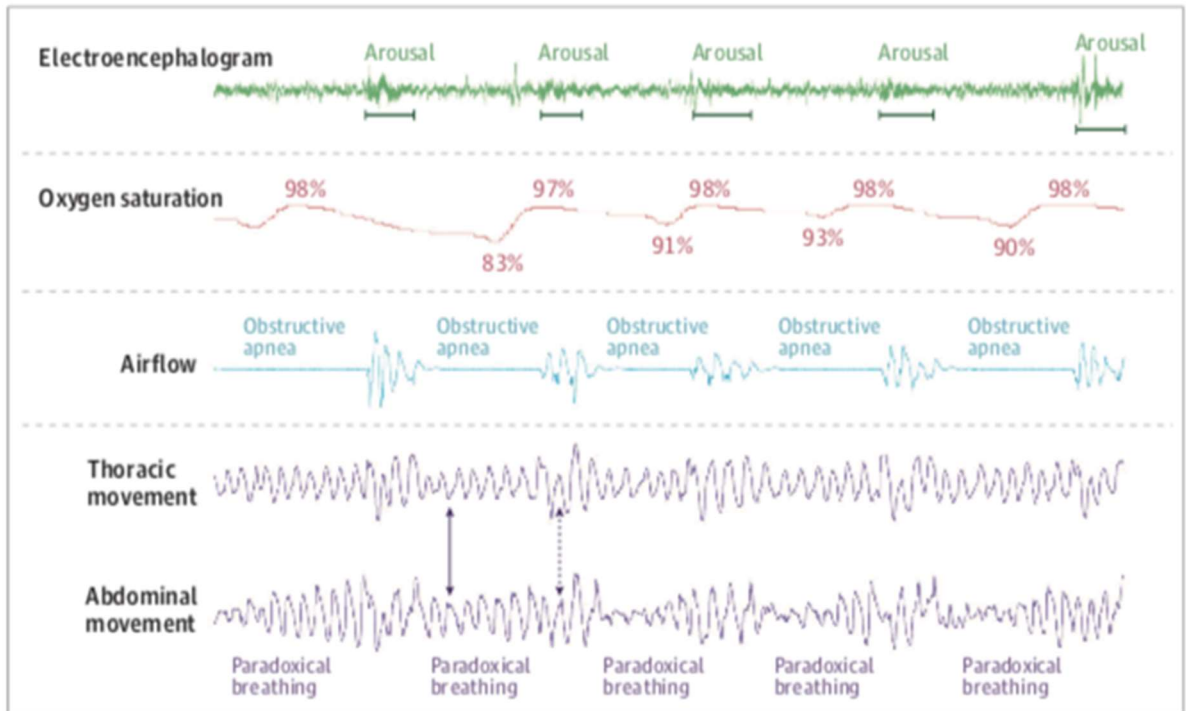


Figura 6: Polisonnogramma di un soggetto con apnea ostruttiva [28].

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 [28].

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.

La polisonnografia è diagnostica per OSA se $AHI \geq 15$ o $AHI \geq 5$ nel paziente con ipertensione, infarto, insonnia, cardiopatia ischemica o disturbi dell'umore.

L'indice AHI (apnea hypopnea index) rappresenta il numero di apnee e 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

[24,37]

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 [17].

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

1. Misure comportamentali: in casi lievi o 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 [29,30]
- perdita di peso mediante dieta o chirurgia bariatrica dove necessario.

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 e i deficit cognitivi.

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'insulino-resistenza. 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 espira, 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 [31].

Dispositivi come l'auto-CPAP e l'autoBiPAP utilizzano degli algoritmi autoregolantesi 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 [64,65].

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 collassabilità [66,67].

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 [68].

La tracheotomia per gestire i casi severi di OSA bypassando l'ostruzione delle vie aeree seppur efficace è attualmente inutilizzata. Una procedura chirurgica spesso utilizzata 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 come questo intervento sia in grado di ridurre significativamente l'AHI rispetto al gruppo di controllo [69,70].

La UPPP dovrebbe essere soppiantata dalla faringoplastica della parete laterale, in quanto i risultati sono decisamente migliori. Questa tecnica consiste nell'esecuzione di una tonsillectomia associata al rimodellamento del palato [71].

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 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 [72,73].

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 [74], mentre altri 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 [75-77].

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 [28].

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 un disordine sensorimotorio con un impatto importante sul sonno e sulla qualità di vita dei pazienti.

Questa patologia è caratterizzata dal desiderio impellente di muovere le gambe durante il riposo, con sollievo non appena il paziente inizia a muoversi o a camminare e peggioramento dei sintomi durante la notte.

La gravità dei sintomi è molto variabile, in alcuni pazienti la malattia si manifesta solo occasionalmente nei momenti di vita più stressanti, mentre in altri influenza pesantemente il sonno interrompendolo frequentemente. [39]

La prevalenza nella popolazione è di circa il 5%, con picchi di incidenza nelle donne in gravidanza e con anemia sideropenica.

L'età d'insorgenza è estremamente variabile e spesso i pazienti si rivolgono al medico molti anni dopo l'inizio della sintomatologia, con un conseguente ritardo diagnostico [54].

4.2 Fattori di rischio

- Età
- Sesso femminile
- Gravidanza
- Menopausa

4.3 Eziopatogenesi e clinica

La maggior parte delle forme di RLS è primaria, e colpisce pazienti di mezza età in maniera progressiva. L'eziopatogenesi di queste forme è solo parzialmente conosciuta e include una componente genetica, sei geni differenti (BTBD9 , MEIS1 , PTPRD , MAP2K5 , SKOR1 , TOX3) sembrano svolgere un ruolo importante, insieme alla disregolazione dopaminergica e del ferro.

Molti casi di RLS hanno una aggregazione familiare, che suggerisce una trasmissione di tipo autosomico dominante; in questo caso si assiste ad una anticipazione dell'età di insorgenza del disturbo.

Le forme secondarie di RLS derivano da alcune condizioni cliniche, come anemia sideropenica, gravidanza, insufficienza renale terminale, deficit di B12 o folati, neuropatia periferica associata al diabete mellito, artrite reumatoide, malattia di Parkinson, fibromialgia.

[40]

L'eziologia non è ancora chiara, ma sono state formulate diverse ipotesi, di cui le principali sono l'ipotesi del deficit di ferro e la teoria dopaminergica.

Si ipotizza che il deficit di ferro sia un driver importante nella patogenesi del RLS, il quale può derivare da cause genetiche o da un deficit periferico. Il deficit di ferro sembra coinvolgere alcune aree dell'encefalo nonostante livelli di ferro plasmatico siano normali.

Il meccanismo secondo cui il deficit di ferro correla con la RLS sembra essere in primis l'induzione di uno stato ipossico; si riscontrano infatti livelli elevati di HIF1 α , HIF2 α e VEGF nella sostanza nera di alcuni pazienti. Inoltre il ferro è un cofattore per la sintesi di dopamina, quindi un deficit di ferro correla con un deficit dopaminergico.

Il razionale che ha guidato la teoria dopaminergica è l'imponente effetto positivo dei farmaci dopamino-agonisti nei pazienti affetti da RLS. Il ruolo della dopamina nella patogenesi della RLS non è stato ancora ben chiarito, ma sembra essere implicata una disregolazione nei livelli di dopamina piuttosto che un deficit della stessa.

La sindrome si manifesta con il desiderio impellente di muovere le gambe soprattutto durante la sera e nei periodi di inattività. La sintomatologia viene alleviata dal movimento, al punto tale che talvolta il paziente riferisce la necessità di alzarsi e camminare. È evidente come ciò interferisca con la possibilità 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.

[41]

4.4 Diagnosi e trattamento

La diagnosi è clinica, dopo aver escluso altre cause della sintomatologia quali crampi, artriti, linfedema.

Per poter formulare la diagnosi di RLS, il paziente deve rispettare tutti i seguenti criteri diagnostici stabiliti dalla “International RLS Study Group diagnostic criteria (IRLSSG)”:

1. la presenza di un desiderio impellente di muovere le gambe spesso associato a parestesie o disestesie
2. i sintomi vengono esacerbati dal riposo e dall'inattività
3. i sintomi scompaiono parzialmente o totalmente con il movimento
4. i sintomi compaiono o peggiorano durante il riposo notturno e l'inattività
5. i sintomi non sono spiegati da altre condizioni mediche

[40]

L'approccio diagnostico di ogni paziente, dovrebbe inoltre includere alcuni esami ematochimici, come la misurazione della ferritina sierica, della saturazione della transferrina e se indicato anche del recettore solubile della transferrina per poter riconoscere un possibile deficit di ferro che aggraverebbe la sintomatologia, ed attuare quindi un'appropriata terapia.

Nei pazienti con polineuropatia, possono inoltre essere condotti studi di conduzione nervosa e la elettromiografia. La polisonnografia non è richiesta per la diagnosi di RLS ma può essere di aiuto quando la storia clinica del paziente non è molto chiara: il riscontro di movimenti periodici degli arti (PLM) confermerebbe la diagnosi. Infatti i PLM possono quasi essere considerati un marker poligrafico di malattia, per misurarli è sufficiente mettere degli elettrodi a livello tibiale.

Nei pazienti con sintomi lievi/moderati, la terapia non farmacologica potrebbe essere sufficiente; questa comprende massaggi, stretching, camminate e distrazione cognitiva. Molto importante è anche insegnare al paziente una corretta igiene del sonno, mantenendo un ottimale ciclo sonno-veglia e dormendo un numero di ore adatto al proprio organismo. Questi metodi non farmacologici non hanno un valido supporto scientifico, nonostante si siano spesso rilevati efficaci.

Nei pazienti con sintomi lievi/moderati qualora sia necessaria una terapia farmacologica, è meglio preferire un singolo farmaco, in modo da ridurre i possibili effetti collaterali e interazioni con altre terapie in atto. Nella scelta del tipo di farmaco è opportuno considerare le comorbidità del paziente, utilizzando qualora possibile un farmaco che sia efficace anche per le altre patologie. Per esempio nei pazienti con RLS e neuropatia diabetica, il gabapentin potrebbe essere il farmaco di scelta; mentre nei pazienti con Parkinson e RLS potrebbe essere più appropriata una terapia dopaminergica.

Bisogna ricordare però come spesso la terapia del Parkinson determini nel tempo una disfunzione dopaminergica che correla con lo sviluppo della RLS, il meccanismo sembra essere una augmentation farmacologica dopo anni di terapia dopaminergica.

La terapia dovrebbe essere somministrata 1 o 2 ore prima l'insorgenza dei sintomi.

I pazienti con sintomi di media gravità sono in genere trattati efficacemente con farmaci agonisti della subunità $\alpha 2\delta$ dei canali del calcio voltaggio dipendenti come gabapentin. Nei pazienti con sintomi più gravi è opportuna invece una terapia dopaminergica o oppiacea.

[41]

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 [42,43].

Fattori di rischio per i movimenti periodici degli arti sono: l'età, il fumo, l'uso di caffeina e l'uso di antidepressivi [44].

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 [42,45] e la presenza di PLMS in pazienti con OSA in trattamento potrebbe suggerire un'incompleta risoluzione del disturbo [46].

I PLMS sono associati a una peggiore qualità del sonno, un aumentato rischio cardiovascolare [47-49], disturbi affettivi e affaticamento [50], declino cognitivo.

CAPITOLO 5. INSONNIA

5.1 Definizione ed epidemiologia

L'Insonnia viene definita come un disturbo caratterizzato da difficoltà ad iniziare o mantenere il sonno, o da un sonno non ristoratore ed influenza la sensazione soggettiva di benessere, fino a determinare alterazioni diurne di tipo psichico, cognitivo e somatico. L'insonnia è il disturbo del sonno più frequente, e i costi derivanti da questa patologia sono notevoli: sommando i costi diretti e indiretti la spesa per gli Stati Uniti ammonta a 100 miliardi di dollari ogni anno. L'insonnia comporta inoltre una più frequente richiesta all'attenzione medica soprattutto in pazienti con altre comorbidità mediche o psichiatriche.

Dall'analisi di questi dati epidemiologici è evidente come l'insonnia sia un disturbo socialmente rilevante.

[52]

5.2 Fattori di rischio

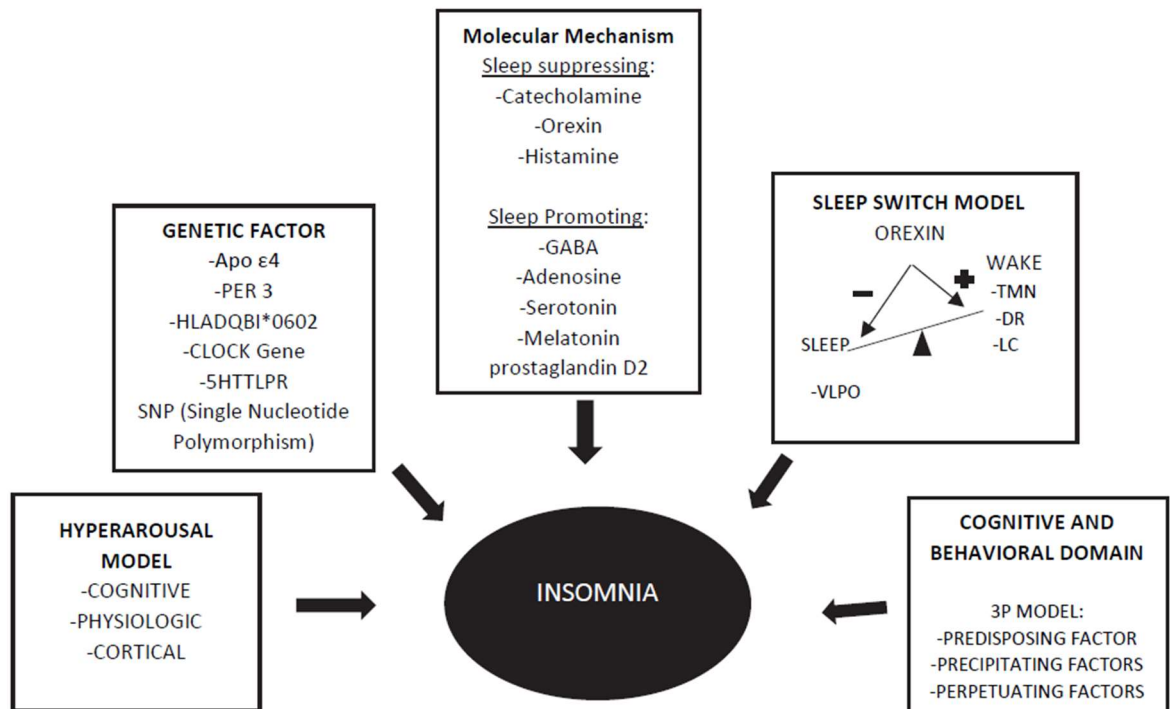
L'insonnia è più frequente nelle donne, soprattutto durante la menopausa. Altri fattori di rischio sono l'età anziana, basso stato socioeconomico, scarso stato di salute, ansia e depressione, abuso alcolico.

[52]

5.3 Eziopatogenesi e clinica

La patogenesi dell'insonnia è piuttosto complessa, tra i fattori implicati troviamo alterazioni di alcuni geni quali ApoE4, PER3. Si è riscontrata inoltre un'alterazione di molecole responsabili della regolazione sonno-veglia come l'orexina, noradrenalina, istamina, GABA, adenosina, melatonina e la prostaglandina D2. L'orexina, in particolare, è presente in concentrazioni maggiori in pazienti con insonnia, determinando un aumento dell'attività neuronale nelle aree cerebrali che promuovono la veglia, e un'inibizione dell'attività di aree cerebrali che promuovono il sonno.

Altri meccanismi patogenetici responsabili della patologia sono illustrati nello schema seguente:



[53]

L'insonnia può manifestarsi come una difficoltà nell'addormentarsi, nel mantenere una continuità del sonno, o come un risveglio troppo precoce. L'insonnia può influenzare la vita del paziente affetto in maniera significativa con una sensazione di costante stanchezza anche appena dopo la sveglia; diminuisce inoltre la produttività lavorativa, con un maggior rischio di commettere errori sul lavoro; difficoltà a concentrarsi e frequenti addormentamenti durante la giornata. Il tutto determina una diminuzione significativa della qualità della vita.

L'insonnia cronica è un fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, ipertensione, diabete di tipo 2, reflusso gastroesofageo ed asma.

[53]

5.4 Diagnosi e trattamento

I criteri diagnostici dell'insonnia comprendono: difficoltà ad addormentarsi, difficoltà a rimanere addormentato e sonnolenza diurna.

Si parla di insonnia a breve termine se i sintomi sono presenti da meno di 3 mesi e cronica se i sintomi sono presenti per 3 o più volte a settimana per almeno 3 mesi.

[52]

La terapia include un approccio non farmacologico ed uno farmacologico, a seconda della gravità della patologia.

Tra le terapie non farmacologiche troviamo una corretta igiene del sonno, che consiste nell'educare il paziente ad opportune modifiche dello stile di vita come limitare i riposi pomeridiani, evitare di cenare troppo tardi, limitare l'uso di cellulari e dispositivi elettronici prima di andare a dormire e ridurre l'uso serale di alcool, caffeina e fumo.

Le altre terapie non farmacologiche includono esercizi per favorire il rilassamento e la psicoterapia cognitivo-comportamentale.

Per quanto riguarda l'approccio farmacologico, tra i farmaci più utilizzati troviamo sicuramente le benzodiazepine, le quali agiscono potenziando il sistema GABAergico. Le molecole più utilizzate per l'insonnia sono: zaleplon, Zolpidem e zopiclone.

Altri farmaci molto utilizzati sono quelli che agiscono sul recettore della melatonina come la melatonina stessa e tasimelteon. [53]

Studio Clinico

CAPITOLO 6 Descrizione dello studio

6.1 Obiettivo dello studio

L'obiettivo dello studio è stato caratterizzare il fenotipo dei pazienti in relazione ad alcuni indici autonomici. In particolare abbiamo voluto vedere come la combinazione di OSAS, RLS, insonnia associati a differenti varianti anatomiche (in particolare il BMI), indici poligrafici e comorbidità potesse impattare gli indici autonomici.

6.2 Materiali e metodi

6.2.1 Partecipanti allo studio

I pazienti reclutati nello studio sono coloro che avevano eseguito una poligrafia negli ultimi 3 anni (2019, 2020, 2021) presso l'ambulatorio di medicina del sonno del reparto di Neurologia dell'Ospedale di Ancona.

6.2.2 Valutazione del sonno mediante scale

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad alcuni questionari volti a valutare la qualità del sonno.

Il questionario ESS (Epworth Sleepiness Scale) valuta la probabilità di addormentarsi in varie situazioni, elencate nella tabella di seguito.

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 .

In ognuna di queste situazioni il paziente deve esprimere il punteggio più adatto

0 = non mi addormento mai

1 = ho qualche probabilità di addormentarmi

2 = ho una discreta probabilità di addormentarmi

3 = ho un'alta probabilità di addormentarmi

La somma di tutti i punteggi costituisce il punteggio ESS.

Un punteggio compreso tra 1 e 6 indica un sonno normale;

un punteggio compreso tra 7 e 8 indica una sonnolenza media;

un punteggio compreso tra 9 e 24 indica una sonnolenza patologica

[55]

In ognuno dei pazienti è stata anche valutata la presenza della sindrome delle gambe senza riposo (RLS) secondo i criteri diagnostici precedentemente espressi.

Ad ognuno dei pazienti in cui è stato possibile diagnosticare la RLS, è stata valutata la severità del disturbo mediante il seguente questionario (secondo IRLSSG).

Il paziente doveva rispondere a queste dieci domande, attribuendo ad ognuna il punteggio appropriato.

In the past week...

(1) Overall, how would you rate the RLS discomfort in your legs or arms?

- (4) Very severe
- (3) Severe
- (2) Moderate
- (1) Mild
- (0) None

In the past week...

(2) Overall, how would you rate the need to move around because of your RLS symptoms?

- (4) Very severe
- (3) Severe
- (2) Moderate
- (1) Mild
- (0) None

In the past week...

(3) Overall, how much relief of your RLS arm or leg discomfort did you get from moving around?

- (4) No relief
- (3) Mild relief
- (2) Moderate relief
- (1) Either complete or almost complete relief
- (0) No RLS symptoms to be relieved

In the past week...

(4) How severe was your sleep disturbance due to your RLS symptoms?

- (4) Very severe
- (3) Severe
- (2) Moderate
- (1) Mild
- (0) None

In the past week...

(5) How severe was your tiredness or sleepiness during the day due to your RLS symptoms?

- (4) Very severe
- (3) Severe
- (2) Moderate
- (1) Mild
- (0) None

In the past week...

(6) How severe was your RLS as a whole?

- (4) Very severe
- (3) Severe
- (2) Moderate
- (1) Mild
- (0) None

In the past week...

(7) How often did you get RLS symptoms?

- (4) Very often (6 to 7 days in 1 week)
- (3) Often (4 to 5 days in 1 week)
- (2) Sometimes (2 to 3 days in 1 week)
- (1) Occasionally (1 day in 1 week)
- (0) Never

In the past week...

(8) When you had RLS symptoms, how severe were they on average?

- (4) Very severe (8 hours or more per 24 hour)
- (3) Severe (3 to 8 hours per 24 hour)
- (2) Moderate (1 to 3 hours per 24 hour)
- (1) Mild (less than 1 hour per 24 hour)
- (0) None

In the past week...

(9) Overall, how severe was the impact of your RLS symptoms on your ability to carry out your daily affairs, for example carrying out a satisfactory family, home, social, school or work

- (4) Very severe
- (3) Severe
- (2) Moderate
- (1) Mild
- (0) None

In the past week...

(10) How severe was your mood disturbance due to your RLS symptoms - for example angry, depressed, sad, anxious or irritable?

- (4) Very severe
- (3) Severe
- (2) Moderate
- (1) Mild
- (0) None

La somma dei vari punteggi identifica la severità della patologia:

- punteggio medio 1-10
- punteggio moderato 11-20
- punteggio severo 21-30
- punteggio molto severo 31-40

In ognuno dei pazienti è stata indagata la presenza di insonnia e classificata come lieve, moderata o severa, anche in correlazione con l'assunzione o meno di un farmaco stabilizzatore del sonno.

Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti ad una breve anamnesi volta ad indagare alcune comorbidità associate ad un aumentato rischio cardiovascolare, quali la dislipidemia, l'ipertensione, il diabete e il fumo di sigaretta.

6.2.3 Valutazione del sonno mediante poligrafia basale

La poligrafia basale era stata effettuata 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) [58].

Nell'analisi della poligrafia dei pazienti, gli indici valutati erano i seguenti:

- 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.
- AHI: apnea/hypopnea index. L'AHI indice apnea/ipopnea rappresenta il numero totale di apnee ed ipopnee per ora di sonno.
- T90: è il tempo in cui la saturazione è <90%
- Desaturazione media, intesa come la media dei picchi di desaturazione
- saturazione minima raggiunta durante l'esame
- PLMI: numero dei movimenti periodici degli arti per ogni ora
- Indice di arousal (AI): valutata come riduzione di ampiezza del segnale pletismografico, incorporato nel sensore saturimetrico
- frequenza cardiaca media
- HRV, LF e HF, spiegati successivamente

Gli indici sono stati correlati con età e BMI dei pazienti.

6.2.4 Indici di attività autonoma

L'indice HRV permette di misurare l'attività del sistema nervoso autonomo durante il sonno, ed è calcolato mediante l'analisi delle oscillazioni della frequenza cardiaca; più precisamente indica la variabilità dell'intervallo elettrocardiografico R-R durante la notte. Questo indice può essere valutato utilizzando due diverse chiavi di lettura: nel dominio tempo o nel dominio delle frequenze. L'analisi nel dominio delle frequenze permette di ottenere informazioni specifiche riguardo l'attività simpatica e parasimpatica. Utilizzando la trasformata di Fourier è possibile decomporre le sequenze R-R in una somma di funzioni sinusoidali di diverse ampiezze e frequenze, che sono:

- VLF (very low frequency), frequenze comprese tra 0,01 e 0,04 Hz;
- LF (low frequency), frequenze comprese tra 0,04 e 0,15 Hz;
- HF (high frequency), frequenze comprese tra 0,15 e 0,4 Hz.

La banda delle basse frequenze (LF) è considerata principalmente correlata all'attività del sistema nervoso simpatico; mentre la banda delle alte frequenze (HF) è considerata espressione del parasimpatico. Le frequenze molto basse sono invece riconducibili a variazioni umorali, ormonali e nella termoregolazione.

Il rapporto tra basse ed alte frequenze (LF/HF) è un parametro molto importante in quanto rappresenta la cosiddetta bilancia simpatico-vagale.

Alti valori del rapporto LF/HF sono indicativi di una predominanza dell'attività simpatica mentre bassi valori corrispondono ad una prevalenza del tono vagale.

Nonostante la definizione del range di riferimento non sia univoca in letteratura, nello studio il cut-off del rapporto LF/HF è stato considerato essere 2.

Dove valori superiori a 2 indicano una predominanza dell'attività simpatica e valori inferiori a 2 indicano una maggiore attività parasimpatica.

[57]

6.3 Analisi statistica e risultati

Lo studio è stato eseguito come retrospettivo.

I pazienti reclutati avevano quindi già effettuato la poligrafia e sono solo successivamente stati analizzati secondo le variabili di seguito discusse.

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.

Età, BMI, ESS, AHI, ODI, T90, PLMI, AI, FC, LF/HF, HF e LF sono stati raccolti come variabili continue.

Complessivamente sono stati reclutati 98 pazienti affetti da OSAS, sindrome delle gambe senza riposo e/o insonnia con un'età media di $58,8 \pm 13$ anni ed un BMI medio di $29,27 \pm 6,18$. I soggetti di sesso maschile rappresentano il 71,4% del campione. Tra i soggetti reclutati il 52% soffre di ipertensione arteriosa, il 9,2 % di diabete mellito, il 22,4% fuma sigarette, il 48% è dislipidemico, il 59,2% assume uno stabilizzatore dell'umore.

Tabella 1: BMI ed età dei pazienti

	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazione std.
età	98	23	85	58,79	13,077
BMI	97	17,6	55,1	29,269	6,1864

Le caratteristiche basali della coorte sono descritte nelle tabelle successive.

Tabella 2: sesso dei pazienti

		Sesso			Percentuale cumulativa
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	
Valido	maschio	70	71,4	71,4	71,4
	femmina	28	28,6	28,6	100,0
	Totale	98	100,0	100,0	

Tabella 3: presenza o meno di ipertensione nei pazienti

In 2 pazienti non è stato possibile sapere se l'ipertensione fosse stata diagnosticata.

		Ipertensione			Percentuale cumulativa
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	
Valido	no	45	45,9	46,9	46,9
	sì	51	52,0	53,1	100,0
	Totale	96	98,0	100,0	
Mancante	Sistema	2	2,0		
Totale		98	100,0		

Tabella 4: presenza o meno di diabete nei pazienti

In 3 pazienti non è stato possibile sapere se il diabete fosse stato diagnosticato.

		Diabete			Percentuale cumulativa
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	
Valido	no	86	87,8	90,5	90,5
	sì	9	9,2	9,5	100,0
	Totale	95	96,9	100,0	
Mancante	Sistema	3	3,1		
Totale		98	100,0		

Tabella 5: presenza o meno di fumo attivo nei pazienti.

In 1 paziente non è stato possibile sapere se il fumo fosse ancora attivo o meno.

		Fumo			Percentuale cumulativa
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	
Valido	no	75	76,5	77,3	77,3
	si	22	22,4	22,7	100,0
	Totale	97	99,0	100,0	
Mancante	Sistema	1	1,0		
Totale		98	100,0		

Tabella 6: presenza o meno di dislipidemia nei pazienti.

In 2 pazienti non è stato possibile sapere se la dislipidemia fosse stata diagnosticata.

		Dislipidemia			Percentuale cumulativa
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	
Valido	no	49	50,0	51,0	51,0
	si	47	48,0	49,0	100,0
	Totale	96	98,0	100,0	
Mancante	Sistema	2	2,0		
Totale		98	100,0		

Tabella 7: assunzione o meno di uno stabilizzatore del sonno da parte dei pazienti

		Stabilizzatore			Percentuale cumulativa
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	
Valido	no	40	40,8	40,8	40,8
	si	58	59,2	59,2	100,0
	Totale	98	100,0	100,0	

Nella tabella 8 sono indicati gli indici poligrafici analizzati nei vari pazienti.

Tabella 8: indici poligrafici

	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazione std.
Punteggio ESS	98	0	10	1,84	2,014
AHI	97	0	77,80	24,5423	19,84106
ODI	98	0,70	78,90	23,2878	19,77031
T90	98	0	96,10	8,0333	17,18113
Desaturazione media %	98	0,82	94,60	57,9614	42,83869
Saturazione minima %	98	0,50	,93	,8004	,08240
PLM	87	0	75,6	10,783	15,7473
Indice di arousal	97	0	75,4	32,749	16,8371
FC media	98	43,6	88,0	60,753	9,0143
LF/HF	92	0,74	12,53	4,3175	2,86381
LF	92	697	47357	16712,59	10944,679
HF	92	118,2	14227,1	5025,982	2945,6506

È stata inoltre presa in considerazione l'assenza o la presenza di RLS e quest'ultima risulta presente nel 25.5% della popolazione campionaria totale (lieve nel 12.2% dei casi, moderata nel 10.2% e grave nel 2%);

Tabella 9: diagnosi di sindrome delle gambe senza riposo (RLS)

		RLS			Percentuale cumulativa
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	
Valido	assente	73	74,5	74,5	74,5
	presente	25	25,5	25,5	100,0
	Totale	98	100,0	100,0	

Tabella 10: gravità della sindrome delle gambe senza riposo (RLS)

		Gravità RLS			Percentuale cumulativa
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	
Valido	assente	74	75,5	75,5	75,5
	lieve	12	12,2	12,2	87,8
	moderata	10	10,2	10,2	98,0
	grave	2	2,0	2,0	100,0
	Totale	98	100,0	100,0	

Per quanto riguarda l'insonnia, invece, questa è presente nel 23.5% della popolazione campione (lieve nel 14.3% dei casi, moderata nel 7.1% e grave nel 2%).

Tabella 11: presenza o meno di insonnia nei pazienti

		Insonnia			Percentuale cumulativa
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	
Valido	no	75	76,5	76,5	76,5
	sì	23	23,5	23,5	100,0
	Totale	98	100,0	100,0	

Tabella 12: gravità dell'insonnia

		Gravità insonnia			Percentuale cumulativa
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	
Valido	assente	75	76,5	76,5	76,5
	lieve	14	14,3	14,3	90,8
	moderata	7	7,1	7,1	98,0
	grave	2	2,0	2,0	100,0
	Totale	98	100,0	100,0	

La nostra popolazione è stata quindi stratificata in 4 gruppi:

- AI<30 e LF/HF <2
- AI<30 e LF/HF >2
- AI>30 e LF/HF <2
- AI>30 e LF/HF >2

Per ogni gruppo le variabili continue età, BMI, punteggio alla scala ESS, AHI, ODI, T90, desaturazione media percentuale, saturazione minima percentuale e PLM, sono state confrontate mediante test ANOVA.

Le differenze statisticamente significative trovate sono: età [F= 6,101; p=0,001] e BMI [F=3.271; p=0.025]; per quanto riguarda le differenze tra i gruppi e con test di Bonferroni per i confronti multipli è stata trovata una differenza statisticamente significativa tra BMI del gruppo AI<30 e HF/LF<2, con AI>30 e LF/HF<2 (p=0.005), con AI>30 e LF/HF>2 (p=0.08).

Successivamente la popolazione è stata suddivisa in due gruppi di interesse in base al rapporto LF/HF utilizzando come cut off 2.

Utilizzando il t-test per campioni indipendenti è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa (p<0,05) tra i due gruppi per quanto riguarda BMI (t=2.93; gl=92; p=0,004), AHI (t=-3.3; gl=82,2; p=0.001); ODI (t=-3.29; gl=83,53; p=0.001).

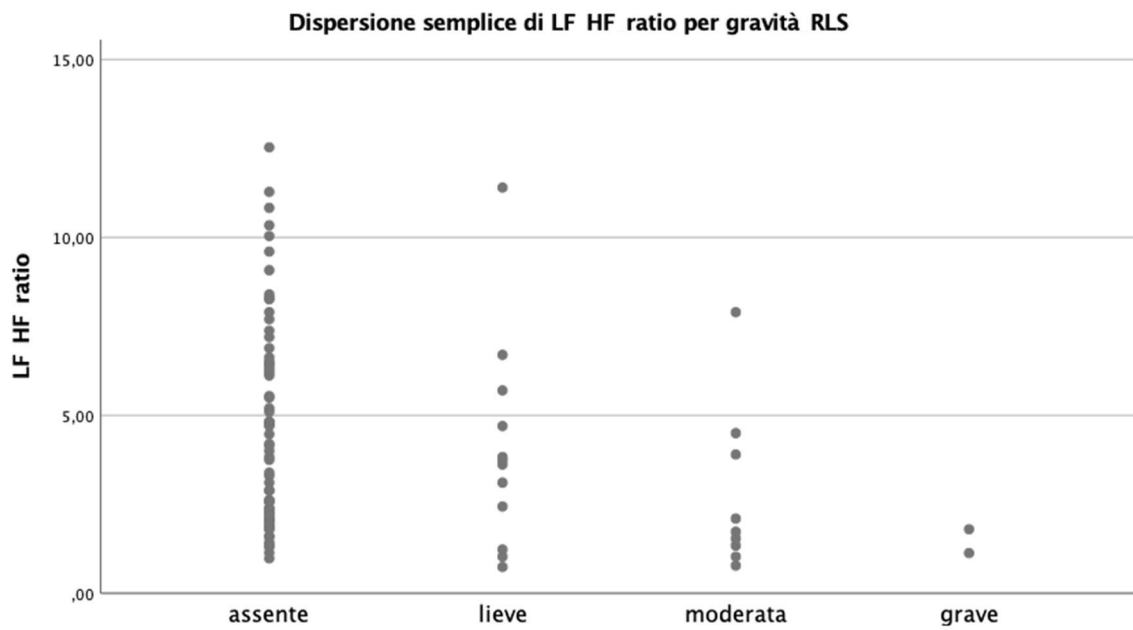
Andando quindi a valutare le statistiche descrittive per queste 3 variabili si evince che il gruppo LF/HF <2 si caratterizza per maggior BMI, minore AHI e minore ODI rispetto al gruppo LF/HF >2

Le variabili dicotomiche tra i due gruppi sono state analizzate mediante test del chi-quadro e sono state riscontrate differenze statisticamente significative (p<0.05) per quanto riguarda presenza/assenza di RLS (valore del test 5.233; gl=1; p=0,022), presenza assenza di insonnia (valore del test 7,79; gl=1; p=0.005).

Andando quindi a valutare le statistiche descrittive per queste 2 variabili si evince che il gruppo LF/HF <2 si caratterizza per maggiore prevalenza di RLS e di insonnia rispetto al gruppo LF/HF >2

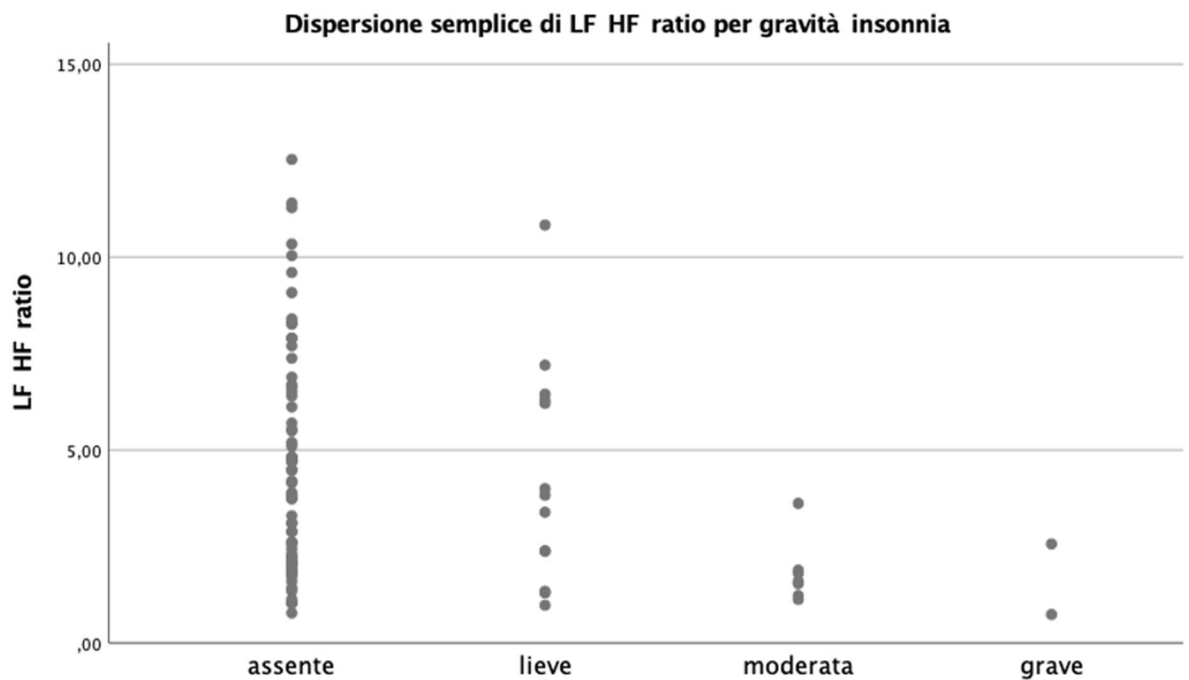
Utilizzando il test di Spearman siamo andati a valutare le correlazioni tra i gruppi LF/HF e gravità RLS. Una correlazione lineare di grado moderato statisticamente significativa è stata trovata tra la variabile continua LF/HF e la variabile ordinale “gravità RLS” (coefficiente di correlazione 0.3; $p < 0.007$).

Tabella 13: correlazione tra il rapporto LF/HF e la gravità della sindrome delle gambe senza riposo (RLS)



Il test di Spearman si è rivelato valido anche per valutare le correlazioni tra i gruppi LF/HF e gravità insonnia. Una correlazione lineare (analoga a quella trovata con la gravità di RLS) di grado moderato statisticamente significativa è stata trovata tra la variabile continua LF/HF e la variabile ordinale “gravità insonnia” (coefficiente di correlazione 0.3; $p < 0.008$).

Tabella 14: correlazione tra il rapporto LF/HF e la gravità dell'insonnia



Stratificando la popolazione per AI ed usando come cut-off 30 si ottengono quindi due gruppi. Utilizzando il test chi quadrato sono state riscontrate come statisticamente significative ($p < 0.05$) le differenze nei due gruppi per quanto riguarda le seguenti variabili dicotomiche: ipertensione arteriosa (valore del test=6.51; $gl=1$; $p=0.01$); dislipidemia (valore del test=5,68; $gl=1$; $p=0.017$); (valore del test=6.51; $gl=1$; $p=0.01$); uso dello stabilizzatore dell'umore (valore del test=13.49; $gl=1$; $p < 0.0005$).

Andando quindi a valutare le statistiche descrittive per queste 2 variabili si evince che il gruppo $AI < 30$ si caratterizza per maggior prevalenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia e maggiore tendenza all'uso di uno stabilizzatore dell'umore rispetto al gruppo $AI > 30$.

Tabella 15: correlazione tra il valore di AI e la presenza di ipertensione

AI ed ipertensione

		Ipertensione		Totale
		no	sì	
AI	< 30	17	33	50
	> 30	26	17	43
Totale		43	50	93

Tabella 16: correlazione tra il valore di AI e la presenza di dislipidemia

AI e dislipidemia

		dislipidemia		Totale
		no	sì	
AI	< 30	19	31	50
	> 30	27	16	43
Totale		46	47	93

Tabella 17: correlazione tra il valore di AI e l'utilizzo del farmaco stabilizzatore del sonno

AI e stabilizzatore

		stabilizzatore		Totale
		no	sì	
AI	< 30	11	39	50
	> 30	26	18	44
Totale		37	57	94

CAPITOLO 7 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

7.1 Discussione

Dall'analisi statica emerge come i pazienti con un maggior BMI siano coloro che hanno un rapporto LF/HF minore di 2. Indicando quindi che l'obesità si associa ad un minor rapporto tra attività simpatica e parasimpatica.

Questo risultato, apparentemente contrastante con l'attuale conoscenza medica, può invece essere spiegato considerando come nei pazienti obesi l'attività autonoma sia disfunzionale, determinando quindi una minore variabilità cardiaca.

Da un'analisi più attenta della letteratura, emerge infatti come un più basso HRV sia associato con lo sviluppo di patologie cardiovascolari, estremamente frequenti nei pazienti obesi. I pazienti obesi hanno inoltre un'aumentata incidenza di diabete e di alterata regolazione glicemica, determinando neuropatia anche a livello autonomico e di conseguenza una minore variabilità cardiaca. [59]

Il nostro studio ha evidenziato una maggiore prevalenza di sindrome nelle gambe senza riposo nel gruppo con $LF/HF < 2$. Questo può essere spiegato dal fatto che i pazienti con RLS di gravità moderato-severa hanno un minore regolazione autonoma barorecettoriale ed un'aumentata resistenza a livello dei vasi degli arti inferiori. L'aumentata resistenza arteriolare associata all'aumentata attività simpatica induce una progressiva disfunzione autonoma. Quindi se nelle fasi iniziali della malattia questo rapporto aumenta, poi cronicamente in realtà si riduce per un progressivo stress del sistema di regolazione.

I pazienti con RLS hanno un sonno particolarmente frammentato, il quale influenza l'attività neuronale con un conseguente ridotto controllo autonomico.

Molti studi dimostrano inoltre come con l'aumentare della gravità della malattia diminuisce la variabilità cardiaca. [60]

Per quanto riguarda l'insonnia invece, il minor rapporto LF/HF può essere spiegato dal fatto che nel nostro studio non abbiamo analizzato questo indice autonomico in rapporto alle diverse fasi del sonno. La letteratura indica infatti come il rapporto LF/HF sia ridotto durante la fase N2 del sonno ed aumentato nella fase REM. [61]

Il gruppo con arousal index (AI) minore di 30 si caratterizzava per una maggior prevalenza di ipertensione, dislipidemia e maggior tendenza all'uso di uno stabilizzatore del sonno.

E' ormai ben noto come una minore variabilità cardiaca (quindi un minor rapporto LF/HF) non sia un indicatore positivo. Infatti, varie fonti in letteratura indicano come un aumentato valore di HRV sia un indicatore molto importante di salute.

Nei pazienti ipertesi in particolare, una diminuzione del valore di HRV si associa ad una prognosi peggiore. La ridotta variabilità cardiaca in questi pazienti deriva da più meccanismi che si combinano tra di loro in modo complesso.

Un primo meccanismo è la disfunzione sia elettrica che strutturale del nodo del seno, con un aumento del tessuto fibroso e quindi disfunzione nella genesi dell'impulso elettrico. Questo determina inoltre una ridotta sensibilità del nodo del seno agli impulsi autonomici, riducendo quindi la variabilità cardiaca.

Un altro meccanismo deriva dall'iperattività del sistema renina angiotensina aldosterone nei pazienti ipertesi, il quale induce un'aumentata attività del sistema simpatico.

L'aumentata attività simpatica porta cronicamente alla desensibilizzazione del nodo del seno e di conseguenza ad una ridotta variabilità cardiaca, che contribuisce alla disfunzione cardiaca dei pazienti ipertesi. [62]

Dall'analisi statistica si evince che il gruppo LF/HF >2 si caratterizza per maggiore AHI e dunque maggiore gravità della sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

Nei pazienti con OSAS si ha infatti un'aumentata attività simpatica a causa delle apnee ripetitive nel corso della notte, accompagnate da episodi di arousal e ipossia.

La riduzione della quantità di emoglobina ossigenata durante le apnee determina attivazione del sistema simpatico e conseguente stimolazione del sistema renina angiotensina aldosterone. Questo spiegherebbe anche la correlazione tra OSAS ed ipertensione.

Inoltre, rapporto LF/HF aumenta in modo direttamente proporzionale alla gravità della malattia. [63]

7.2 Limiti dello studio

Un limite del nostro studio è stato sicuramente quello di non aver analizzato il rapporto LF/HF in base all'età. Infatti le funzioni autonome diminuiscono con l'avanzare dell'età e questo può aver inficiato il nostro risultato [59].

L'aver condotto uno studio retrospettivo è un altro limite, che non ci ha permesso di scegliere i pazienti sulla base dei dati che volevamo ottenere. Il campione potrebbe dunque non essere omogeneo rispetto alle caratteristiche analizzate.

Dei pazienti reclutati inoltre, molti erano sottoposti a trattamento farmacologico, inficiando alcuni risultati. Sarebbe pertanto utile condurre altri studi in pazienti drug naïve per ottenere risultati più veritieri.

D'altra parte questo impatto dei farmaci sull'attività autonoma potrebbe portare a studi di differenziazione degli effetti degli stessi per una prevenzione sempre più individualizzata.

Un altro limite è stato il non tenere in considerazione la durata della malattia di ogni paziente, è noto infatti come con l'aumentare degli anni di malattia la variabilità autonoma diminuisca. Infatti è plausibile pensare che se avessimo considerato pazienti con OSAS da molti anni, anche in questi il rapporto LF/HF potrebbe non essere più elevato, ma sono necessari ulteriori studi a dimostrazione.

In ultimo, la raccolta dell'anamnesi è stata difficoltosa in alcuni pazienti, i quali non ricordavano i farmaci assunti e non erano in grado di riportare con sicurezza se la diagnosi di ipertensione, diabete e/o dislipidemia fosse stata formulata dal loro medico.

Inoltre di molti non sapevamo con esattezza se avessero una neuropatia latente, come ad esempio da diabete che potesse aumentare la RLS ed inficiare i risultati degli indici autonomi.

7.3 Conclusioni

Lo studio dimostra come gli indici autonomici siano molto importanti nella valutazione dei disturbi del sonno ed andrebbero introdotti routinariamente negli studi poligrafici.

Questo permetterebbe non solo di valutare le importanti comorbidità cardiovascolari nei pazienti, ma anche l'efficacia o meno del trattamento farmacologico in atto.

Gli indici autonomici possono inoltre essere molto utili nella prevenzione e nel follow-up della malattia, permettendo di cogliere repentinamente eventuali cambiamenti del suo decorso.

Relativamente alla sindrome delle apnee ostruttive del sonno, questo studio suggerisce come il rapporto LF/HF possa essere un indice appropriato nella valutazione della severità delle OSA, e grazie alla facilità della sua misurazione potrebbe essere un ottimo indice per consentire una migliore caratterizzazione della patologia e dei suoi rischi; potrebbe inoltre svelare una iniziale iperattivazione autonoma che se non tempestivamente gestita può portare ad una perdita di sensibilità dei sistemi, condizione particolarmente grave.

Si potrebbe dire che lo screening per le OSA sarebbe più semplice utilizzando il solo pulsossimetro, ma ampi studi in letteratura spiegano come questo test non abbia una sensibilità sufficiente. Il rapporto LF/HF potrebbe invece essere molto utile, in quanto si è dimostrata una correlazione lineare con l'indice AHI e dunque con la severità delle apnee. [63]

Questo studio evidenzia come gli indici autonomici possono inoltre essere molto utili anche nella gestione di patologie molto comuni quali RLS e insonnia.

Bibliografia

- [1] Wehrwein E.A., Hakan SCOrer, Barman S.M., Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. Wiley Online Library 2016 Jun 13; 6(3):1239-78
- [2] Conti F, Fisiologia medica capitolo 38; 832
- [3] Waxenbaum JA, Reddy V, Varacallo M. Anatomy, Autonomic Nervous System. 2022 Jan-.
- [4] Sasselli V., Pachnis V., Burns A.J. The enteric nervous system. Dev Biol. 2012 Jun 1;366(1):64-73.
- [5] Nava E, Llorens S. The paracrine control of vascular motion. A historical perspective. Pharmacol Res. 2016 Nov;113(Pt A):125-145
- [6] Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Glob Cardiol Sci Pract. 2014 Oct 16;2014(3):291-308.
- [7] Berne e Levi. Principi di fisiologia. 2006; cap. 23 : 314-318
- [8] Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. Mayo Clin Proc. 1993 Oct;68(10):988-1001.
- [9] McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. Am J Pharm Educ. 2007 Aug 15;71(4):78.
- [10] 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.
- [11] Conti F, Fisiologia medica capitolo 15
- [12] Colten HR Altevogt BM, editors. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. 2, Sleep Physiology.
- [13] Silvani, A., Dampney, R.A., 2013. Central control of cardiovascular function during sleep. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 305, H1683–H1692.
- [14] 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.
- [15] 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.

- [16] F.Shaffer, J.P. Ginsberg An overview of heart rate variability metrics and norms *Frontiers in Public Health* 2017
- [17] Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. *Sleep-Disordered Breathing*. Continuum (Minneap Minn). 2017 Aug;23(4, Sleep Neurology):1093-1116.
- [18] Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 May;7(5):920-9.
- [19] 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.
- [20] *Neurologia di Fazio Loeb* 2003; capitolo 39: 1656-1658
- [21] Tamisier R, Weiss JW, Pépin JL. Sleep biology updates: Hemodynamic and autonomic control in sleep disorders. *Metabolism*. 2018 Jul;84:3-10.
- [22] 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.
- [23] Smith ML, Muenter NK. Effects of hypoxia on sympathetic neural control in humans. *Respir Physiol*. 2000 Jul;121(2-3):163-71.
- [24] 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
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1389-1400.
- [29] PeppardPE,YoungT.Exerciseand sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep*. 2004;27(3): 480-484.

- [30] Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, 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.
- [31] Theerakittikul T, Ricaurte B, Aboussouan LS. Noninvasive positive pressure ventilation for stable outpatients: CPAP and beyond. *Cleve Clin J Med* 2010;77(10):705Y714.
- [32] Stöwhas AC, Lichtblau M, Bloch KE. Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Praxis(Bern 1994)* 2019 ;108:111-117
- [33] Catcheside PG, Chiong SC, Mercer J, Saunders NA, McEvoy RD. Noninvasive cardiovascular markers of acoustically induced arousal from non-rapid-eye-movement sleep. *Sleep.* 2002 Nov 1;25(7):797-804.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Yoshihisa A, Takeishi Y. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Diseases. *J AtherosclerThromb* 2019 Apr 1;26:315-327
- [37] Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2007 Jul;132(1):325-37.
- [38] Dredla BK, Castillo PR. Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Nov 9;21(11):137.
- [39] Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003 Mar;4(2):101-19.
- [40] Klingelhofer L, Bhattacharya K, Reichmann H. Restless legs syndrome. *Clin Med (Lond).* 2016 Aug;16(4):379-82.
- [41] Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics.* 2021 Jan;18(1):140-155.

- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Chervin RD. Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 1454–1458.
- [46] Seo WH, Guilleminault C. Periodic leg movement, nasal CPAP, and expiratory muscles. *Chest* 2012;142:111–118.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] Boulos MI, Murray BJ, Muir RT, Gao F, Szilagyi GM, Huroy M, Kiss A, Walters AS, Black SE, Lim AS, Swartz RH. Periodic Limb Movements and White Matter Hyperintensities in First-Ever Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack. *Sleep*. 2017 Mar 1;40(3):zsw080.
- [50] 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.
- [51] 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.

- [52] Julie A. Dopheide, PharmD, BCPP, FASHP Insomnia Overview: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Monitoring, and Nonpharmacologic Therapy. *Am J Manag Care*. 2020;26:S76-S84.
- [53] Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med*. 2019 Jan-Feb;116(1):68-75.
- [54] Fazio C. , Cornelio C.; *Neurologia di Fazio Loeb*. 2003; cap 39: 1654-1655
- [55] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
- [56] Patel AK, Reddy V, Araujo JF. *Physiology, Sleep Stages*. 2022 Jan-.
- [57] Buratti L, Cruciani C, Pulcini A, Rocchi C, Totaro V, Lattanzi S, Viticchi G, Falsetti L, Silvestrini M. Lacunar stroke and heart rate variability during sleep. *Sleep Med*. 2020 Sep;73:23-28.
- [58] 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.
- [59] Park DH, Shin CJ, Hong SC, Yu J, Ryu SH, Kim EJ, Shin HB, Shin BH. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J Korean Med Sci*. 2008 Apr;23(2):226-31.
- [60] Shin JW, Sunwoo JS, Byun JI, Kim TJ, Jun JS, Kim WC, Jung KY. Reduced sympatho-vagal responses to orthostatic stress in drug-naïve idiopathic restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2021 May 1;17(5):957-963.
- [61] Jarrin DC, Ivers H, Lamy M, Chen IY, Harvey AG, Morin CM. Cardiovascular autonomic dysfunction in insomnia patients with objective short sleep duration. *J Sleep Res*. 2018 Jun;27(3):e12663.
- [62] Dorey TW, Moghtadaei M, Rose RA. Altered heart rate variability in angiotensin II-mediated hypertension is associated with impaired autonomic nervous system signaling and intrinsic sinoatrial node dysfunction. *Heart Rhythm*. 2020 Aug;17(8):1360-1370.
- [63] Park DH, Shin CJ, Hong SC, Yu J, Ryu SH, Kim EJ, Shin HB, Shin BH. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J Korean Med Sci*. 2008 Apr;23(2):226-31.
- [64] Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, 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.

[65] 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.

[66] 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.

[67] 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.

[68] 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.

[69] 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.

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

[71] Zoghi 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.

[72] 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.

[73] 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).

[74] 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.

[75] 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.

[76] GasaM, TamisierR, LaunoisSH, 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.

[77] BudhirajaR, KushidaCA, NicholsDA, 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.

Ringraziamenti

Vorrei dedicare questo spazio a chi, con pazienza e dedizione, ha contribuito alla realizzazione della tesi e a rendere indimenticabili questi sei anni di Medicina.

Un ringraziamento particolare va alla mia relatrice la dott.ssa Buratti, per avermi introdotto all'affascinante mondo della medicina del sonno, 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 anche il Prof. Silvestrini per avermi dato l'opportunità di realizzare questa tesi di laurea nel suo reparto.

Ringrazio infinitamente i miei genitori che mi hanno sempre sostenuto, appoggiando ogni mia decisione, fin dalla scelta del mio percorso di studi. Senza di loro non sarei mai arrivata a questo punto.

Ringrazio i miei colleghi Alessia, Erika, Marco, Gianluca, Alessandro e Monica che mi hanno sostenuto in questo lungo ma gratificante percorso.