

UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO: DIFFERENZE DI GENERE NEI PARAMETRI POLIGRAFICI.

Relatore: Chiar.mo
Mauro Silvestrini

Correlatore:
Laura Buratti

Tesi di Laurea di:
Vanessa Cammarata

Anno accademico 2019-2020

INDICE

Introduzione....4
Capitolo1:....6
1.Il Sonno....6
1.2.Modificazioni fisiologiche del sonno....9
1.3.Funzioni del sonno....11
1.4.Meccanismi del sonno....12
1.5 Gli orologi biologici e l'omeostasi sonno/veglia....14
Capitolo 2:....16
Il Sistema nervoso vegetativo....16
1.Definizione e generalità....16
1.1 Effettori....17
1.1.2 Sistema autonomo simpatico....18
1.1.3. Sistema autonomo parasimpatico....19
1.2 Sistemi regolatori....21
1.2.1 Meccanismi locali....21
1.2.2. Meccanismi riflessi in retroazione.....22
1.2.3. Comandi autonomici centrali (CAN)....22
2. Fisiologia vegetativa del sonno.....23
2.2 Valutazione dell'attività autonomica durante il sonno....25
1.I disturbi del sonno....27
2.Le OSAS....30
2.2.Fattori di rischio:....31
2.3. Eziopatogenesi....33
2.4. Clinica....35
2.4.Diagnosi....36
2.5. Cenni di terapia....38
Capitolo 4:....40
LO STUDIO....40
1. Introduzione allo studio....41
2. Materiali e metodi....42
2.1 Pazienti....42
2.2 Valutazione del sonno....43
2.2.1 Qualità del sonno e sonnolenza diurna....43
1.2.2 Poligrafia....45

3.Analisi statistica 47
RISULTATI 48
DISCUSSIONE 49
BIBLIOGRAFIA 63
RINGRAZIAMENTI 67

Introduzione

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) rappresenta il disturbo respiratorio notturno più frequente nella popolazione; questa sindrome è caratterizzata da una parziale o totale interruzione della respirazione durante il sonno, che porta allo sviluppo di sintomi notturni ma anche sintomi diurni [1].

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

Diversi studi riportano l'associazione tra OSAS e modificazioni del ritmo cardiaco, in particolare la fibrillazione atriale, che rappresenta un importante fattore di rischio di ictus cardioembolico. [3,4]

Durante la totale o parziale interruzione della respirazione, avvengono modificazioni della regolazione autonomica, caratterizzati da una riduzione della frequenza cardiaca seguita da un aumento della stessa al termine dell'evento. Queste variazioni possono aumentare il rischio di sviluppare aritmie cardiache. In condizioni fisiologiche, la pressione arteriosa si riduce del 10-20% durante il sonno a causa della riduzione dell'attività del sistema simpatico. Durante le OSAS, un'attivazione del sistema simpatico porta a disregolazione della pressione sanguigna arteriosa con situazioni di gravità differenti fino ai casi estremi, come quelli dei reverse-dipping, nei quali la pressione di notte non solo non si riduce ma aumenta.[4] Inoltre è noto da tempo che lo sviluppo di un ipertensione notturna porta all'instaurarsi di una pressione sanguigna elevata anche durante le ore diurne, ipertensione che spesso è anche farmacoresistente, un importante fattore di rischio per ictus [6].

L’associazione tra OSAS e altri disturbi del sonno come la sindrome delle gambe senza riposo (RLS) e i movimenti periodici degli arti (PLM) rappresenta un ulteriore fattore in grado di aumentare l’attivazione del parasimpatico [5,7].

La prevalenza delle OSAS è nettamente maggiore negli uomini. Studi recenti hanno dimostrato che questa forte prevalenza è forse da rivalutare, in quanto si è dimostrato che la presentazione clinica della sindrome delle apnee ostruttive del sonno cambia tra i due sessi, con una maggior frequenza di apnee riferite e stanchezza diurna negli uomini e insonnia ma anche depressione nelle donne, che potrebbero dunque non ricevere la giusta diagnosi.

Lo studio è volto a capire come la differenza di genere si rifletta, non solo sui sintomi e la presentazione clinica, ma anche nei parametri poligrafici.

Capitolo1:

1.Il Sonno

Il sonno è un fenomeno universale, presente in tutte le specie animali. E' uno dei comportamenti umani più importanti, tanto che occupa quasi un terzo della nostra vita. La caratteristica principale è la riduzione reversibile della soglia di risposta a stimoli esterni, generalmente associata a relativa immobilità. Diverse funzioni sono state attribuite al sonno, tuttavia restano ancora dei punti interrogativi.

Lo studio scientifico del sonno e della veglia subì un enorme impeto nei primi anni del 900, quando Berger scoprì che l'elettroencefalogramma cambia in maniera drammatica durante il sonno, rispetto alle ore di veglia. Altra svolta si ebbe quando nel 1953 fu scoperta la fase REM del sonno, una fase del sonno caratterizzata da rapidi movimenti oculari, chiamata appunto REM (rapid eyes movement) per distinguerla dalle altre fasi del sonno che insieme prendono il nome di sonno non-Rem. In base alla frequenza del tracciato EEG, in base dunque alle onde che esso presenta, distinguiamo 3 stadi nel sonno NREM, che vanno da uno stadio più leggero, verso uno più profondo. Nel primo stadio ad esempio, la capacità di rispondere agli stimoli sensoriali esterni è ridotta, ma un soggetto risvegliato in questa fase riferisce di non essersi mai addormentato. E' coinvolta anche l'attività motoria, che può persistere per vari secondi con improvvise contrazioni muscolari (scosse ipniche) a volte accompagnate da una sensazioni di caduta nel vuoto [8].

Questo sistema di classificazione degli stadi del sonno, introdotto nel 1968 è tuttora in uso, anche se le leggermente modificato, e permette di ottenere varie misurazioni qualitative e quantitative sul sonno. L'inizio del sonno si definisce come i primi tre episodi consecutivi di stadio 1 o qualunque singolo episodi di uno stadio di sonno più profondo. Oggigiorno l'identificazione delle due fasi del sonno viene eseguita mediante

l'esame polisonnografico (gold standard per lo studio del sonno); mediante questo esame possiamo non solo dividere il sonno in due tipologie, REM e NREM, ma a sua volta dividere queste fasi in base ai parametri di scoring (AASM) in N1, N2, N3, caratterizzati da una crescente soglia del risveglio, da un rallentamento del tracciato EEG oltre che dalla modifica di altri parametri poligrafici.

Queste fasi si susseguono periodicamente in cicli di sonno REM-NREM, che durano nell'uomo circa novanta minuti e si ripetono quattro-cinque volte per notte.

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

Lo stadio NREM costituisce in un uomo adulto il 75-80% del tempo totale di sonno e può essere suddiviso nelle fasi N1, N2, fasi che costituiscono il sonno leggero, ed N3 che rappresenta il sonno profondo o ad onde lente, predominante nel primo terzo della notte. Nel momento in cui il soggetto passa dalla veglia allo stato N1, a livello elettroencefalografico il ritmo dominante alfa (freq 8-13 Hz) si riduce fino ad essere costituito da multiple frequenze di basso voltaggio, scarsamente organizzate, in cui predominano i ritmi theta (a 4-7 Hz), l'attività elettrografica si riduce e compaiono movimenti oculari lenti.

Il sonno Rem rappresenta il 20-25% del tempo complessivo di sonno nell'adulto. Può essere distinto in due componenti, tonica e fasica.

La fase REM tonica si caratterizza per la desincronizzazione dell'attività elettroencefalografica che diventa ad alta frequenza e basso voltaggio, simile a quella

della veglia, ipotonia/atonia dei principali gruppi muscolari e depressione dei riflessi monosinaptici e polisinaptici. La componente fasica è discontinua e si sovrappone a quella tonica con eventi contrassegnati da scariche di movimenti oculari rapidi, twitch muscolari, attività vegetativa irregolare con picchi di attivazione del sistema nervoso simpatico e conseguenti variazioni della pressione, arteriosa, della frequenza cardiaca e respiratoria. Il sonno NREM è rappresentato maggiormente nella prima parte della notte, mentre il sonno REM lo è nella seconda parte. .

Tale organizzazione macrostrutturale del sonno è rappresentata graficamente nell'ipnogramma.

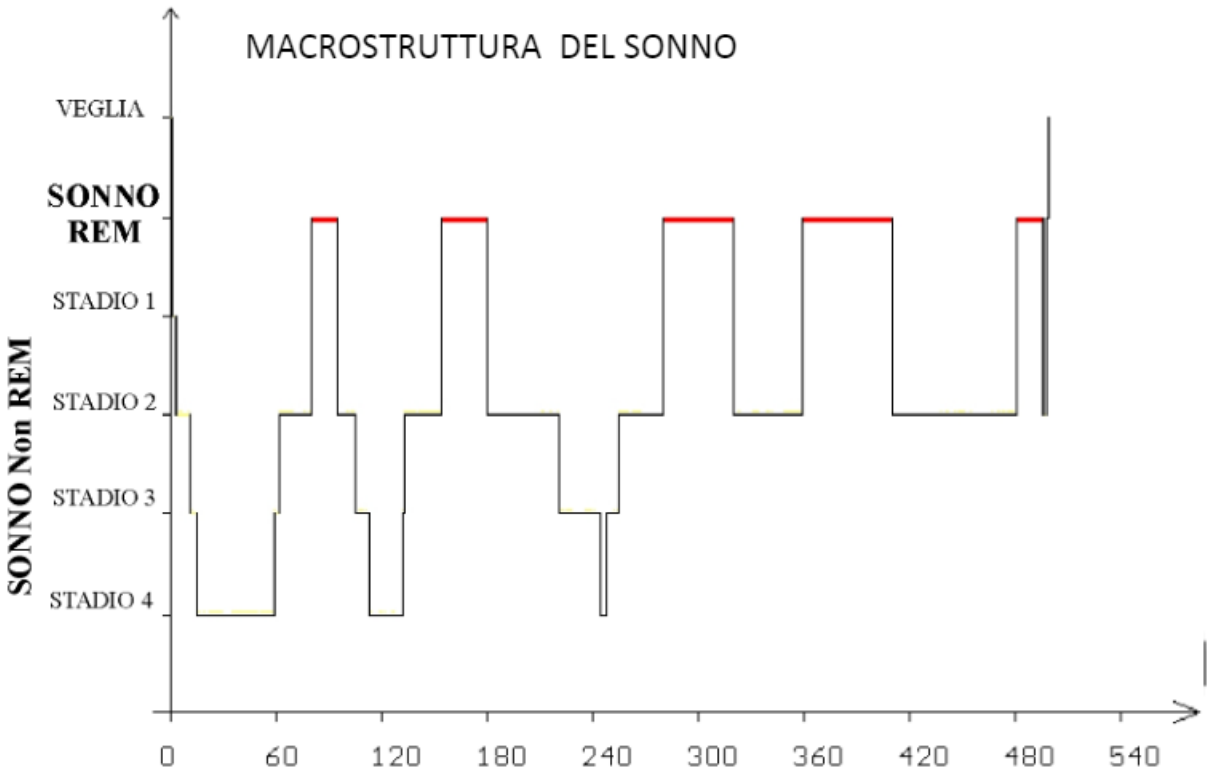


Fig. 1. Macrostruttura del sonno nel corso della notte. [9]

La sola organizzazione macrostrutturale non consente di descrivere completamente le caratteristiche del sonno, il quale nei diversi stadi presenta una sua particolare architettura microstrutturale.

Durante il sonno NREM sono presenti fasi di instabilità caratterizzate da oscillazioni cicliche di vigilanza con microrisvegli periodici della durata di qualche secondo con rapida disincronizzazione dell'attività elettroencefalica (arousal), associata a variazioni della frequenza cardiaca, respiratoria e del tono muscolare che vanno a costituire il cosiddetto Pattern Ciclico Alternante (CAP). Quest'ultimo, identificato da modifiche del tracciato EEG e dei parametri vegetativi, è dato dall'alterazione di due fasi: la Fase A di attivazione e la fase B di inibizione e ripristino dei precedenti parametri sia vegetativi che elettroencefalografici. Tali fluttuazioni caratteristiche dei cicli CAP si alternano a cicli non-CAP.

1.2.Modificazioni fisiologiche del sonno

Interessante è anche notare come la durata del sonno, ma anche i suoi pattern, cambino nel corso della vita, soprattutto nei primi anni. Basti pensare che i neonati trascorrono circa 16-18 ore al giorno dormendo. Questa durata si modifica con il passare dei mesi per arrivare verso gli 8-9 anni circa alla durata del sonno nell'adulto, che si aggira attorno alle 8 ore al giorno. Nei bambini tra i tre e i nove anni la percentuale di sonno NREM è maggiore rispetto ad altre fasce d'età, mentre nel bambino più piccolo è molto più rappresentato il sonno REM, fase del sonno che è stata legata allo sviluppo di abilità procedurali e all'apprendimento.

Il sonno a onde lente diminuisce durante l'adolescenza e continua a diminuire durante l'età adulta e può scomparire del tutto dopo i sessant'anni. Sembrerebbe poi che con l'anzianità le ore di sonno tornino a dilatarsi, ma ciò non è del tutto vero. Negli anziani

il sonno è spesso frammentato e aumenta il tempo di latenza di addormentamento; passano più tempo a letto ma la loro durata del sonno è anche inferiore a quella di un giovane adulto, e si registra una maggiore prevalenza di sonno leggero.

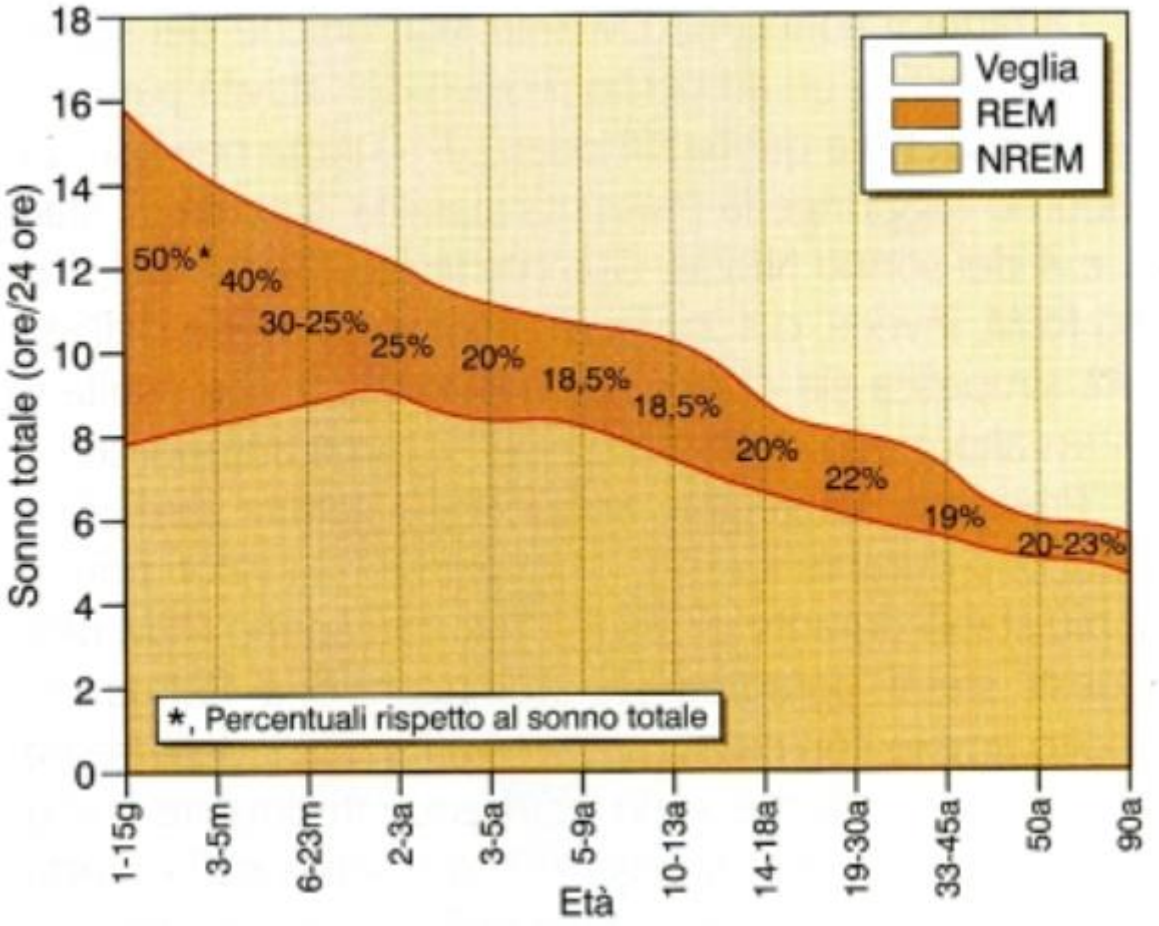


Fig.2. Correlazione sonno-età. [11]

È inoltre ormai noto che le infezioni sistemiche attivano numerose citochine, molte delle quali hanno un effetto sul sonno. La natura e la funzione di questa relazione sonno/infezione/immunità è tuttavia non chiarita. È stato dimostrato che i neuroni termosensibili dell'ipotalamo preottico/anteriore influenzano il sonno e la veglia, mentre la deprivazione totale di sonno negli animali da esperimento porta a gravi anomalie della termoregolazione. [12]

1.3.Funzioni del sonno

Durante il sonno il nostro organismo attua tutta una serie di strategie per isolare l'individuo che dorme dal mondo esterno per parecchie ore al giorno, al solo scopo, a quanto pare, di consentire al cervello di dormire. Anche se stimoli intensi e dolorosi sono in grado di svegliare in qualunque fase del sonno, l'isolamento dell'essere umano dal mondo che lo circonda resta comunque una strategia pericolosa. Ma per quale motivo il nostro organismo corre un pericolo simile? Molti dei geni la cui espressione è più alta durante il sonno sono coinvolti nel consolidamento delle sinapsi, dopo che esse sono state potenziate dall'apprendimento durante le ore diurne, o nella depressione sinaptica. Altri geni favoriscono la sintesi proteica, altri sono coinvolti nel mantenimento della membrana cellulare e della mielina.

Perché si dorma comunque rimane un mistero. Una delle ipotesi più accreditate vede il sonno come una funzione in grado di ripristinare una qualche funzione metabolica o nel favorire la plasticità nervosa. Potrebbe favorire la sintesi proteica, l'attività mitocondriale, ma su queste ipotesi sono pochi i dati a disposizione. E' certo invece che il sonno, oltre a farci sentire meno stanchi abbia un'influenza favorevole sulla memoria, sia sulla memoria dichiarativa sia su quella non dichiarativa. La disconnessione dal mondo durante il sonno riduce infatti il rischio di interferenza con il consolidamento di memorie appena acquisite, permette la riattivazione "off-line" di circuiti nervosi attivati durante la fase di apprendimento, (come anche suggerito da registrazioni multielettrodo negli animali e studi PET sull'uomo) favorendo l'integrazione delle nuove memorie con quelle già consolidate. Rimangono tuttavia molti punti irrisolti: non è tuttora chiaro ad esempio se il sonno favorisca il consolidamento delle memorie appena create o il mantenimento di quelle consolidate, anche se gli ultimi studi propendono più per la prima ipotesi. L'importanza del sonno però è una certezza, ed è stato chiaramente messo in evidenza in più di uno studio

sulla deprivazione del sonno che dimostrano gli effetti deleteri di una veglia troppo prolungata. Nell'uomo le conseguenze negative più evidenti a breve termine sono l'irritabilità, la riduzione della vigilanza e dell'attenzione mentre a lungo termine si assiste anche a deterioramento delle capacità cognitive. Sono presenti inoltre disturbi percettivi, difficoltà d'orientamento, illusioni ed allucinazioni, soprattutto visive e tattili [13].

1.4.Meccanismi del sonno

La curva di propensione al sonno appare in stretta relazione con l'andamento della temperatura interna, essendo la massima propensione al sonno coincidente con i valori minimi di temperatura. Il nucleo soprachiasmatico (NSC), localizzato nella regione ventro-mediale dell'ipotalamo immediatamente sopra il chiasma, gioca un ruolo fondamentale nella genesi e nel mantenimento del ritmo circadiano e nell'organizzazione temporale dei comportamenti. Il ritmo è sincronizzato sulle 24 ore in alternanza luce-buio, su 25 ore in condizioni di libero corso.

Il NSC riceve stimolazioni in rapporto al ciclo luce-buio attraverso la via retino-ipotalamica. L'attività di alcuni gruppi neuronali all'interno del NSC risulta influenzata dalla Melatonina, ormone prodotto dalla ghiandola pineale la cui sintesi è stimolata dalla serotonina prodotta durante il giorno. La regolazione del ciclo sonno-veglia risulta dall'interazione continua fra i sistemi regolanti la veglia ed i sistemi regolanti il sonno. La veglia è controllata da un insieme complesso e ridondante di sistemi in cui nessuno svolge un ruolo indipendente. La formazione reticolare, localizzata a livello del tronco encefalico costituisce un sistema a proiezione diffusa che gioca un ruolo preponderante nell'attivazione corticale che caratterizza lo stato di veglia. Le proiezioni principalmente implicate nell'attivazione corticale sono costitute dalle connessioni con i nuclei non specifici del talamo, con l'ipotalamo postero-laterale ed una terza via pontobasalo-corticale passante attraverso il nucleo di Meynert. Quest'ultimo nucleo,

facente parte dei sistema basale, partecipa all'attivazione corticale della veglia ma non può determinarla se non riceve afferenze di tipo colinergico dalla formazione reticolare.

Dal punto di vista neurochimico il neuromediatore essenziale del sistema veglia è costituito dall'acetilcolina. Il locus ceruleus, innerva la corteccia cerebrale attraverso proiezioni noradrenergiche ubiquitarie. È implicato nei sistemi di attivazione corticale e riceve afferenze dall'ipotalamo posteriore e dai sistemi adrenergici bulbari.

L'ipotalamo posteriore ventro-laterale interviene nella regolazione dello stato di veglia attraverso un sistema istaminergico. Invia proiezioni all'ipotalamo anteriore, al nucleo di Meynert, alla corteccia cerebrale ed ai nuclei del rafe. I suoi neuroni sono attivi durante la veglia. Il sistema del rafe, serotoninergico, gioca un ruolo complesso nella regolazione dello stato di veglia e di sonno. Infatti, i neuroni serotoninergici sono attivi durante la veglia ma, paradossalmente, la loro inattivazione determina insonnia. Si ritiene che la serotonina prepari il sonno, favorendo l'addormentamento attraverso la sintesi di sostanze ipnogene che a loro volta inibirebbero con un meccanismo a feedback la produzione di serotonina. L'intensità della luce è fondamentale nel modulare la sintesi di serotonina. Durante il sonno ad onde lente l'attività neuronale serotoninergica si riduce ed è totalmente inibita in sonno REM. L'ipotalamo anteriore è attivo nell'addormentamento, mentre l'ipotalamo posteriore ventrolaterale, implicato nella veglia, è inibito. I neuroni GABA ergici del nucleo di Meynert inibirebbero sia i neuroni colinergici dello stesso nucleo che i neuroni dell'ipotalamo posteriore. L'attivazione dei neuroni GABA ergici faciliterebbe la comparsa degli spindles e l'attività lenta corticale. L'attività spindling è generata a livello dei nuclei reticolari talamici e risulta modulata dall'interazione fra i neuroni GABA ergici del nucleo di Meynert ed i neuroni talamo-corticali.

L'attività delta è conseguente all'iperpolarizzazione dei neuroni talamo-corticali ed all'inibizione delle influenze colinergiche provenienti dal tronco cerebrale [14].

1.5 Gli orologi biologici e l'omeostasi sonno/veglia

I due sistemi che determinano l'alternanza fra il sonno e la veglia, lavorando il parallelo sono: il ritmo circadiano, o processo C, e l'omeostasi sonno/veglia o processo S.

Il fattore circadiano contribuisce alla modulazione della distribuzione temporale degli episodi e della propensione al sonno; l'area deputata a questa funzione, come detto in precedenza, è il nucleo soprachiasmatico che riceve afferenze dalla via retinico-ipotalamico, la quale trasmette stimoli in rapporto al ciclo luce-buio. Questa stessa via manda segnali, attraverso multipli pathways sinaptici, anche al nucleo periventricolare dell'ipotalamo, al ganglio cervicale superiore e alla ghiandola pineale dove viene sintetizzata la melatonina, soppressa nella fasi di luce e aumentata di notte, stimolata dalla produzione di serotonina diurna.

I recettori della melatonina, localizzati nel nucleo soprachiasmatico ipotalamico, creano un meccanismo a feedback con la ghiandola pineale costituendo un importante modulatore del ritmo circadiano umano in relazione al ciclo luce-buio.

Il fattore omeostatico, o processo S, definisce il bisogno di sonno ad onde lente (NREM) che aumenta proporzionalmente alla durata dello stato di veglia precedente in maniera tale che un deficit di sonno induca un incremento compensatorio in termini di intensità e durata, mentre un eccesso riduca la propensione al sonno.

Il fulcro fisiologico della regolazione omeostatica è proprio il nucleo preottico ventrolaterale dell'ipotalamo, il quale va ad innescare il sonno ad onde lente tramite disattivazione di tutti i sistemi ascendenti attivati. Alcuni autori sostengono che mediatori chimici come l'adenosina si accumulino progressivamente, specie in quelle

zone del cervello che sono state usate di più durante lo stato di veglia, favorendo i processi di addormentamento.

Il processo circadiano interagisce con quello omeostatico contribuendo a determinare la sonnolenza serale che conduce al sonno notturno e la maggior propensione alla veglia nelle ore diurne.

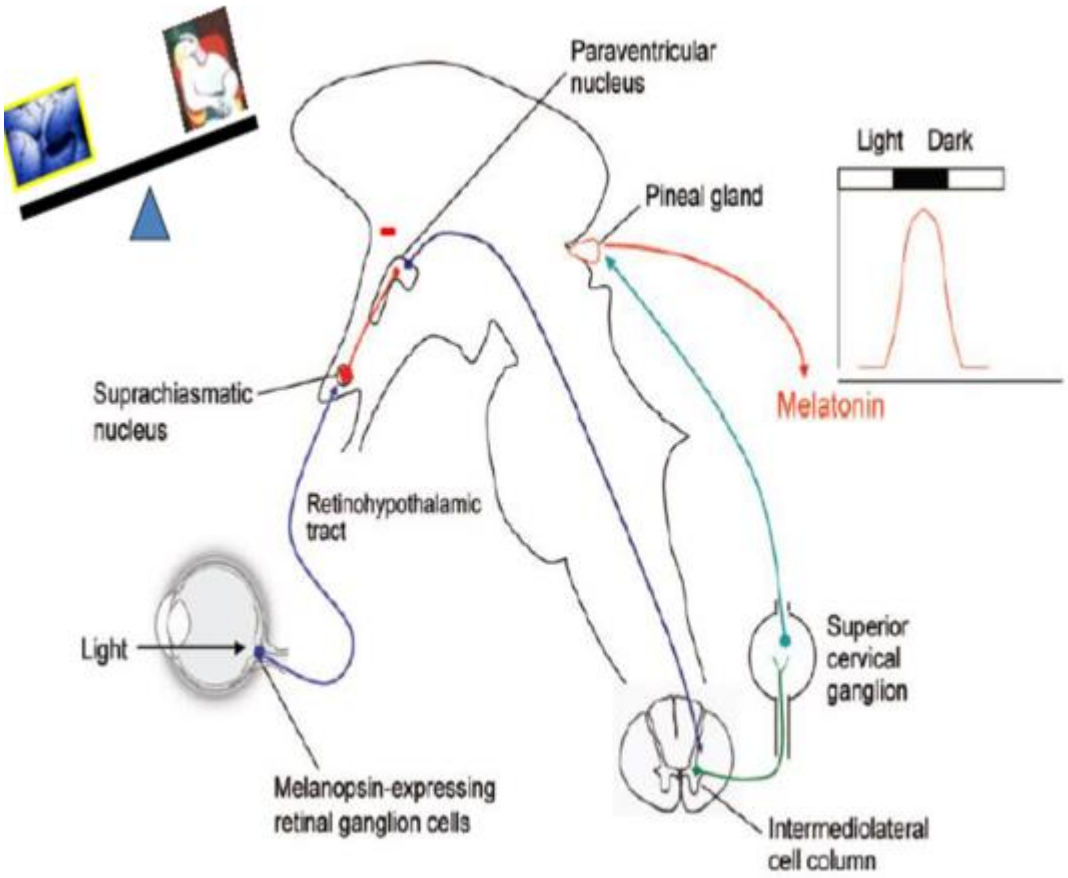


Fig.3 controllo circadiano della secrezione di melatonina.

Capitolo 2:

Il Sistema nervoso vegetativo

Prima di addentrarci in quelli che sono i disturbi del sonno, è opportuno fare una digressione su cos'è e come si struttura il sistema nervoso vegetativo che molto condiziona il sonno e le sue modificazioni.

1.Definizione e generalità

Il sistema nervoso vegetativo (SNV o SNA) è quella parte del sistema nervoso che provvede alla regolazione delle funzioni viscerali dell'organismo. Viene anche denominato autonomo poiché le sue azioni effettrici non sono controllate dalla nostra volontà, anche se in realtà possono essere influenzate in modo più o meno diretto dal SNC.

La funzione cardine è quella di mantenere l'omeostasi interna, risultata dall'azione di regolatori che con la loro azione simultanea interagiscono su diversi organi ed apparati in risposta a stimoli interni o esterni [15]. Nelle sue funzioni è coadiuvato dal sistema endocrino e insieme esplicano una funzione su: gittata cardiaca, pressione arteriosa, attività gastrica e intestinale, secrezione ghiandolare.

Esso agisce quindi come un sistema motore con svariate funzioni, sia stimolatorie che inibitorie su un ampio range di organi, tessuti, vasi sanguigni, ghiandole e diverse singole unità cellulari come i mastociti [16].

Il sistema nervoso autonomo è composto da effettori, deputati ai processi fisiologici involontari, e da sistemi regolatori afferenti interconnessi tra loro, che veicolano le informazioni afferenti. Gli effettori sono distinti in sistema simpatico (SAS), sistema parasimpatico (SAP) e il sistema mioenterico (SM) in base a caratteristiche anatomiche, neurochimiche e funzionali. L'attivazione del SNA è stata definita *"fight or flight"* che tradotto in italiano sarebbe "combatti o scappa" e permette all'organismo di

fronteggiare situazioni di stress, tramite l'azione su vari sistemi periferici e tramite la degradazione di substrati energetici; [15] l'azione del SAP predomina invece nelle situazioni di stabilità e riposo ed è infatti definita *"rest and digest"*.

Le vie efferenti vegetative sono tipicamente disinaptiche: il neurone pregangliare si trova nel sistema nervoso centrale ed è connesso tramite assone mielinico al neurone postgangliare (motoneurone viscerale) che tramite il proprio assone amielinico va a innervare gli organi bersaglio; l'innervazione può avere sia azione inibitoria che eccitatoria a seconda dei tipi di neurotrasmettitore liberato e dall'interazione recettoriale [18].

1.1 Effettori

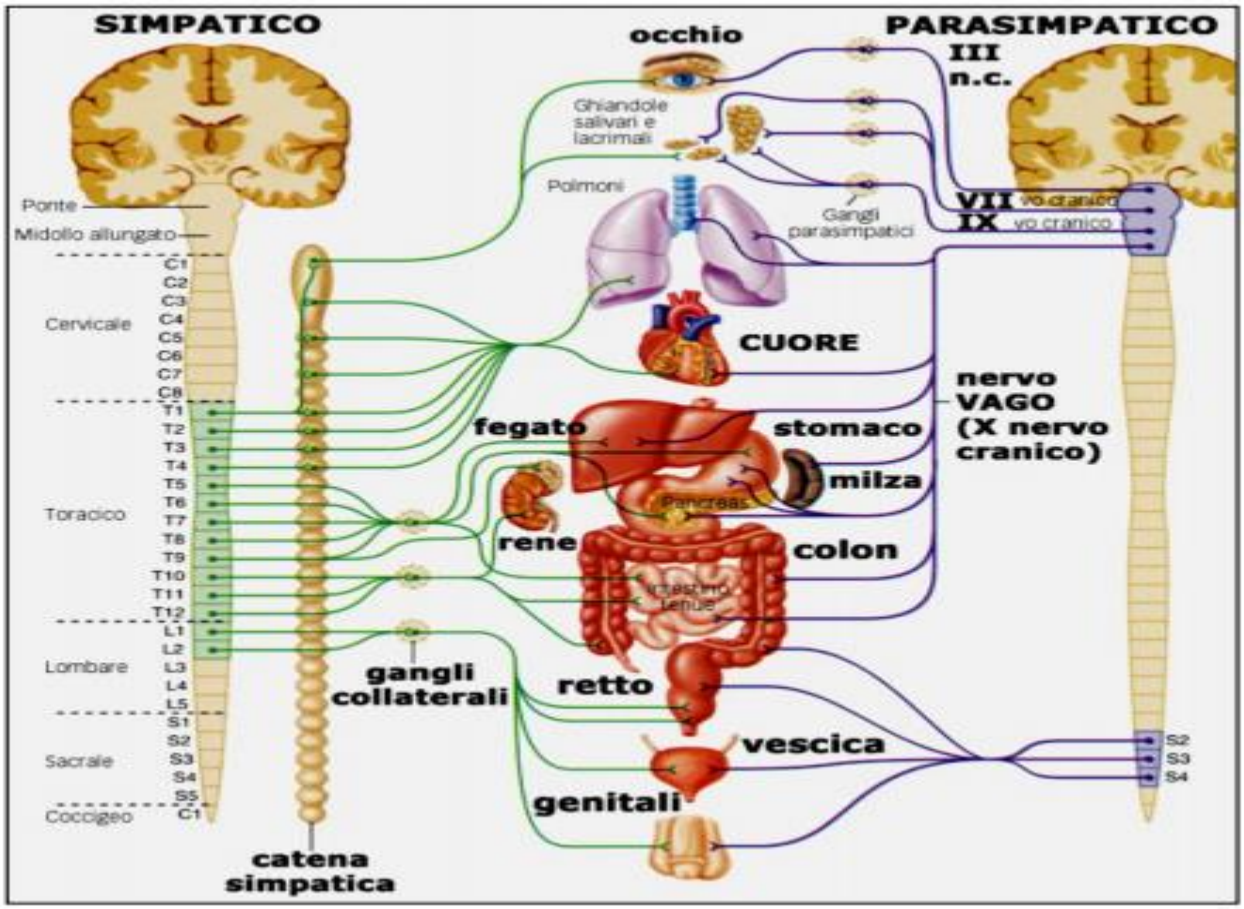


Figura 4: immagine schematica degli effettori (SAS e SAP). [19]

1.1.2 Sistema autonomo simpatico

I neuroni paragangliari si trovano nelle colonne intermediolaterali del midollo, a livello del corno laterale della sostanza grigia (da T1 a L2-L3); le fibre mieliniche che escono dal midollo attraverso le radici anteriori, decorrono inizialmente nell'ambito del nervo spinale per poi portarsi tramite rami comunicanti bianchi (amielinici) al secondo neurone posto lungo la catena gangliare del sistema nervoso simpatico. Il tronco simpatico, detto anche catena simpatica, è costituito da una fila verticale di gangli, disposti bilateralmente e anteriormente ai corpi vertebrali. Essa è composta da 3-4 gangli cervicali, 11-12 toracici, 4-5 lombari, 5 pelvici e dai gangli prevertebrali che formano il plesso celiaco, mesenterico superiore ed inferiore. Inoltre altre fibre presinaptiche giungono direttamente alla midollare del surrene dove stimolano la secrezione di noradrenalina da parte delle cellule cromaffini. In generale, l'assone postgangliare giunge agli organi bersaglio o attraverso nervi spinali, oppure tramite vasi arteriosi.

Nella prima sinapsi il neurotrasmettitore coinvolto è sempre l'aceticolina, mentre nella seconda si possono rilasciare vari neurotramettitori come la noradrenalina, la somatostatina, il neuropeptide Y e molti altri.

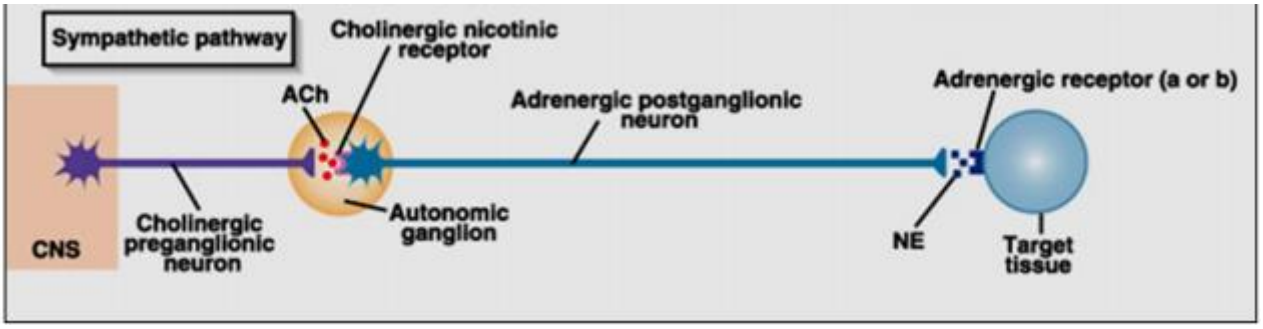


Fig. 5 neurone e neurotramettitori del sistema simpatico. [19]

Dunque l'attivazione del sistema simpatico provoca:

- Un aumento della frequenza cardiaca e della sua attività contrattile (inotropismo positivo)
- Dilatazione arterie coronariche
- Broncodilatazione
- Riduzione motilità gastrica
- Aumento del metabolismo
- Rilassamento del detrusore della vescica e contrazione dello sfintere ureterale
- Midriasi e accomodamento per la visione da lontano
- Costrizione delle arterie e delle vene maggiori a livello periferico
- Sudorazione
- Gluconeogenesi epatica
- Lipolisi
- Down-regulation del sistema immunitario.

Tali azioni possono modificarsi in condizioni patologiche.

1.1.3. Sistema autonomo parasimpatico

Il sistema parasimpatico ha un organizzazione anatomo-funzionale differente; qui distinguiamo una sezione parasimpatica craniale e una sacrale, in base alla localizzazione del corpo cellulare. A differenza del simpatico i gangli si trovano in prossimità degli organi da innervare; possiede dunque fibre pregangliari molto lunghe e fibre postgangliari corte. Questo incide sulla sua attività, che sarà più mirata e specifica per ogni organo.

A livello cranico invece, le fibre pregangliari sono localizzate a livello dei nuclei del tronco encefalico e le fibre postgangliari utilizzano i nervi cranici per raggiungere il proprio bersaglio; riconosciamo 4 paia di gangli intracranici principali: il ganglio ciliato, il ganglio pterigopalatino, il sottomandibolare e il ganglio otico. In particolare:

- Le fibre che originano dal nucleo di Edinger Westphal decorrono lungo l'oculomotore comune (III paio dei nervi cranici) e si portano al ganglio ciliato.
- Dal nucleo mascellare e salivatorio superiore le fibre decorrono lungo il facciale (VII) e si portano al ganglio sfenopalatino e sottomandibolare.
- Dal nucleo salivatorio le fibre decorrono lungo il nervo glossofaringeo (IX) e si portano al ganglio otico.
- Infine le fibre che originano dal nucleo motore dorsale nel nervo vago (X) decorrono lungo lo stesso nervo e si portano ai piccoli gangli in prossimità dei visceri (plesso mienterico e sottomucoso).

La parte parasimpatica sacrale si compone di neuroni pregangliari localizzati nei segmenti S2-S4, a livello della parte mediale del corno anteriore del midollo spinale; esse fuoriescono dal midollo insieme alle fibre simpatiche formando il plesso pelvico.
L'azione del parasimpatico è veicolata in entrambe le sinapsi dall'azione dell'acetilcolina che agisce su recettori muscarinici e nicotinici, anche se è stata dimostrata la presenza di altri neuropeptidi come VIP, NPY e CGRP.

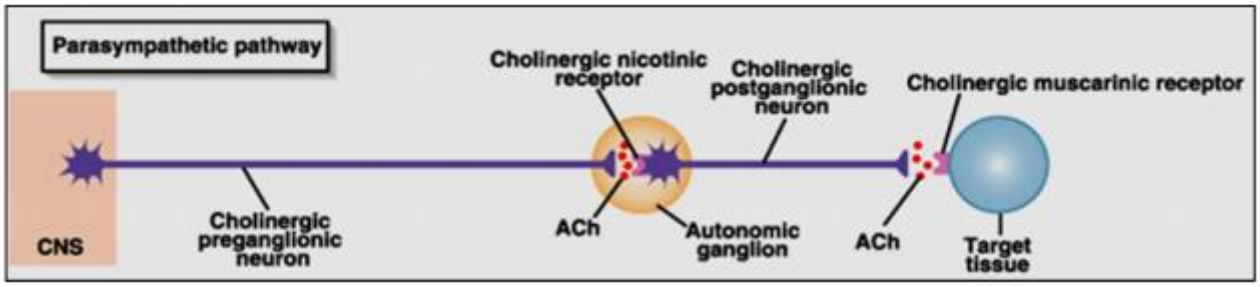


Fig.6. Neurone e neurotrasmettitori sistema nervoso parasimpatico. [19]

Schematizzando, le azioni del parasimpatico sono:

- Riduzione della conduzione del NAV e in generale della frequenza e della contrattilità cardiaca, prima dell'atrio e in maniera minore sui ventricoli.
- Vasocostrizione bronchiale
- Aumento mobilità intestinale
- Aumento secrezione ghiandole salivari e lacrimali
- Contrazione detrusore della vescica e rilasciamento dello sfintere uretrale
- Sintesi del glicogeno a livello epatico
- Miosi e accomodamento del cristallino per permettere una visione nitida da vicino
- Up-regulation del sistema immunitario

1.2 Sistemi regolatori

Da qui in avanti ci concentreremo sul meccanismo cardiovascolare che è particolarmente e strettamente connesso con i disturbi del sonno. Nell'effettuare le molteplici funzioni le efferenze simpatiche e parasimpatiche utilizzano informazioni che provengono da diverse parti del corpo. Per semplificare, possiamo suddividere i sistemi regolatori in 3 grandi categorie:

1. Meccanismi locali
2. Meccanismi riflessi in retroazione negativa
3. Comandi autonomici centrali

1.2.1 Meccanismi locali

Si basano principalmente su un meccanismo paracrino, permettendo di mantenere il flusso costante al variare della pressione sanguigna tramite un duplice meccanismo,

miogeno e metabolico. La cellula endoteliale è dotato di una certa funzione endocrina e risponde a differenti stimoli come la temperatura e la pressione transmurale, secernendo ossido nitrico (NO) che agisce sul vaso provocandone vasodilatazione [20,21].

1.2.2. Meccanismi riflessi in retroazione.

Con il termini “meccanismi riflessi in retrazione” facciamo riferimento all’azione di meccanismi a feedback positivo o negativo, meccanismi che principalmente fanno riferimento ai barocettori ed i chemocettori.

I chemocettori periferici, localizzati nei glomi aortici e carotidei, sono importanti per rilevare in primis la riduzione della pressione parziale di ossigeno (PO2) e in secondo luogo l’aumento della pressione parziale di anidride carbonica (PCO2) e infine una riduzione del pH del sangue; sono fondamentali per compensare la vasodilatazione diffusa innescata dall’accumulo di cataboliti. E’ un circuito chiuso, in retrazione negativa: il circuito controlla e regola le stesse variabili spostando l’equilibrio del sistema a favore dell’azione simpatica.

1.2.3. Comandi autonomici centrali (CAN)

I comandi autonomici centrali (CAN-central autonomic network) sono una componente integrale di un sistema di regolazione interna attraverso cui il cervello controlla le risposte essenziali per la sopravvivenza tra cui quelle dei visceri, neuroendocrine, comportamentali e il dolore [21]. Il sistema coinvolge anche aree superiori come la corteccia limbica e l’amigdala e questo significa che può essere influenzato da emozioni, sia positive che negative [22].

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

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 [21].

2. Fisiologia vegetativa del sonno.

Il sonno è un attività fondamentale come testimoniano anche studi di fisiologia vegetativa del sonno. Durante il sonno NREM e le fasi toniche del REM si registra un aumento dell'attività del sistema parasimpatico rispetto a quella simpatica. Il sistema nervoso autonomo raggiunge la sua stabilità durante le ultime fasi del sonno NREM, mentre durante la fase REM si registrano aumenti improvvisi dell'attività sia parasimpatica che simpatica che risultano in un'instabilità del sistema autonomo. Questo si traduce in una diminuzione della gittata, della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa (dipping notturno) durante la fase NREM, ma con fluttuazioni anche superiori alla fase di veglia durante la fase REM. Questo spiega l'incremento della mortalità da malattie cardiovascolari nelle prime ore del giorno; il sonno REM è infatti maggiormente rappresentato nell'ultima parte della notte.

Anche la respirazione può diventare temporaneamente irregolare all'inizio del sonno a causa della perdita dello stimolo respiratorio legato alla veglia e alla ridotta sensibilità dei chemiocettori centrali alla pressione di O2. Questa sensibilità è ulteriormente ridotta durante il sonno REM, così come si riduce la risposta ventilatoria alla ridotta PO2. La frequenza respiratoria e la ventilazione per minuto si riducono, mentre le resistenze delle vie aeree superiori aumentano a causa del rilassamento muscolare. Si ha un respiro meno profondo con ridotta frequenza respiratoria, ridotto volume

corrente con conseguente lieve ipercapnia. Queste modificazioni contribuiscono all'esacerbazione di sintomi polmonari persistenti e alla comparsa di disordini respiratori specifici del sonno, come la sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

Nel sonno fisiologico, come detto in precedenza, si possono verificare microrisvegli (arousal), caratterizzati da una breve desincronizzazione all'EEG con aumento del tono muscolare. I microrisvegli durante il sonno sono NREM sono associati ad 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 [22]. Essi possono essere comunque patologici se aumentano in frequenza, provocando un eccessiva frammentazione del sonno. Gli arousal possono essere indotti da stimoli non fisiologici quali l'ipossiemia e lo sforzo respiratorio causato dall'ostruzione delle alte vie aeree con lo scopo di consentirne la risoluzione.

Anche il fattore circadiano contribuisce alla modulazione della distribuzione temporale degli episodi e della propensione al sonno, data la correlazione neuroanatomica del sistema nervoso autonomico e del sistema sonno/veglia che si trova nel locus ceruleus, coinvolto a sua volta nel controllo degli arousal e delle sue funzioni autonomiche; il locus ceruleus promuovendo la veglia, promuove anche l'attività dell'arousal.

Il sonno influenza poi il rilascio di ormoni quali ad esempio l'ormone della crescita che ha un picco di rilascio durante le prime ore della notte, la prolattina il cui picco lo ritroviamo nella parte centrale della notte ed entrambi gli ormoni possono a loro volta influenzare il sonno. La secrezione di TSH è invece massima la sera prima di addormentarsi, viene inibita dal sonno e stimola la deprivazione del sonno. Un sonno molto irregolare e la deprivazione del sonno hanno un impatto molto importante sul

sistema endocrino. Si è visto che pazienti che soffrono di OSAS hanno infatti ridotti livelli dell'ormone della crescita e di prolattina; questo sottolinea l'importanza dell'identificazione e della correzione del disturbo in età evolutiva. Inoltre, l'asse adreno-ipotalamo-ipofisario mostra segni di attivazione anomale la sera successiva ad una notte insonne.

2.2 Valutazione dell'attività autonomica durante il sonno

Per valutare l'attività autonomica 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 [23].

Tra queste tecniche ricordiamo la variabilità della frequenza cardiaca (HRV) che si basa sul principio che esistono differenze nei tempi tra un battito ed un altro, correlate al SNA.

La frequenza cardiaca è infatti modulata dall'interazione tra il sistema autonomo simpatico e parasimpatico [24].

Si calcola utilizzando la traccia EEG (almeno 5 minuti di tracciato) nello specifico la frequenza di intervallo R-R (R come picco dell'intervallo QRS), ogni 5 minuti [25].

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

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

Tra gli esami di laboratorio utilizzati per stimare l'attività del sistema nervoso autonomo ricordiamo le misurazioni delle catecolamine plasmatiche e urinarie, parzialmente influenzate da altre condizioni come l'obesità.

E' possibile utilizzare anche la scintigrafia cardiaca, metodica incruenta, che utilizza un nucleotide radiomarcato (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 simpatico.

Capitolo 3:

1.I disturbi del sonno

Quando si parla di disturbi del sonno, il più delle volte l'ascoltatore pensa immediatamente all'insonnia. A tutti è infatti successo di trascorrere, almeno occasionalmente, qualche notte senza riuscire a dormire e sulla base di questa personale esperienza si tende spesso a far coincidere la definizione generica di "disturbo del sonno" con l'insonnia. Ciò in realtà non corrisponde del tutto alla realtà clinica. Sebbene, infatti, gli studi epidemiologici indichino che l'insonnia, in tutte le sue accezioni (cronica vs acuta, iniziale vs intermedia vs terminale), sia il disturbo più frequente, esistono numerosi dati che confermano come siano altamente prevalenti nella popolazione generale anche altre patologie ascrivibili al sonno; ne è un esempio l'ipersonnia (spesso anche indicata come eccessiva sonnolenza), che in un certo senso rappresenta il disturbo opposto all'insonnia: mentre nell'insonnia si ha una riduzione del tempo totale di sonno nelle 24 ore, nell'ipersonnia si ha un aumento dello stesso con una spiccata propensione all'addormentamento anche in situazioni inappropriate. Questo sintomo è molto frequente nella popolazione anche se spesso sottovalutato e sottostimato; può essere legato a diversi disturbi primari o secondari del sonno e riveste un ruolo sociale molto importante.

C'è dunque chi dorme poco e male, e chi dorme troppo, ma c'è anche chi dorme quando dovrebbe stare sveglio ed è ineluttabilmente sveglio quando dovrebbe dormire, in questo caso si parla genericamente di disturbi del ritmo circadiano. Inoltre, si può assistere anche alla comparsa, durante il sonno, di fenomeni atipici, spesso legati ad una dissociazione dei meccanismi che regolano le varie fasi del sonno; in questo caso si parla di parasonnie, tra cui ricordiamo il sonnambulismo (che rientra nei disturbi dell’arousal, insieme ai risvegli confusionali e il pavor notturno) che è una delle

più conosciute parasonnie associate al sonno NREM, e bruxismo e l'enuresi, parasonnie meno fase specifici.

Tra le parasonnie emergenti invece dal sonno REM la più conosciuta è il disturbo comportamentale del sonno REM (RBD), caratterizzata dalla perdita della fisiologica atonia in questa fase del sonno ed un'intensa attività motoria associata a quella onirica; il soggetto affetto agisce associando alle immagini oniriche un comportamento congruo. Il RBD può essere idiopatico oppure associato a disordini neurologici, in primis le alfa-sinucleopatie come la malattia di Parkinson o la demenza a corpi di Lewy in cui spesso il disturbo del sonno precede le manifestazioni motorie/cognitive anche di anni.

In alcuni casi, questi fenomeni motori insorgenti dal sonno possono essere anche legate a crisi epilettiche notturne verso le quali non sempre la diagnosi differenziale è agevole. [26]

Il principale sistema di classificazione dei disturbi del sonno è l'Internazional Classification of Sleep Disturbance (ICDS). La terza edizione dell'ICDS-3 codifica 81 disturbi del sonno racchiusi in 7 categorie, elencate nella tabella 1.

Tabella 1. Le sette categorie maggiori dell'ICSD.

INSONNIE
Insonnia di adattamento
Insonnia psicofisiologica
Insonnia idiopatica
Insonnia da condizioni mediche
DISTURBI RESPIRATORI COLLEGATI AL SONNO
Sindrome da apnee centrali nel sonno
Sindrome da apnee ostruttive nel sonno
Sindromi ipoventilatorie/ipossiche nel sonno
IPERSONNIE DI ORIGINE CENTRALE
Narcolessia
Ipersonnie ricorrenti
- Sindrome di Kleine Levin
- Ipersonnia relativa al ciclo mestruale
DISTURBI DEL RISTMO CIRCADIANO DEL SONNO
Disturbo del ritmo da cambiamento di fuso orario
Disturbo del ritmo da turni lavorativi
Disturbo del ritmo da condizione medica
Disturbo del ritmo da uso di farmaci o sostanze psicoattive
PARASONNIE
Disturbi del'arousal
Arousal confusionali
Sonnambulismo
Terrosi del sonno
Parasonnie usualmente associate a sonno REM
- Disturbo del comportamento del sonno REM
- Paralisi del sonno isolate ricorrenti
-Incubi
Altre parasonnie
- Distrubo associato relato al sonno
- Enuresi notturna
DISTURBI DEL SONNO LEGATI AL MOVIMENTO
Sindrome delle gambe senza riposo
Disturbo da movimenti periodici degli arti
Crampi notturni
Bruxismo
Movimenti nel sonno da uso di farmaci o sostanze psicoattive
ALTRI DISTURBI DEL SONNO

2.Le OSAS

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, nota anche come OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), è uno dei disturbi più comuni, caratterizzato dalla ricorrente ostruzione parziale o totale delle prime vie aeree, con mantenimento dell'escursione respiratoria toracica ed addominale. Nel primo caso si determina ipopnea, cioè un ridotto passaggio del flusso dell'aria nelle vie aeree, nel secondo si avremo un'apnea, cioè la sospensione temporanea dei movimenti respiratori associata all'interruzione completa del flusso aereo, per un tempo superiore ai 15 secondi, al termine della quale sono presenti cadute della saturazione arteriosa di ossigeno. I soggetti possono avere anche arousal che nella maggior parte dei casi si configurano come micro-risvegli incompleti dei quali il paziente rimane inconsapevole (ma ovviamente con alterazioni della struttura del sonno).

La prevalenza varia secondo gli autori fino ad arrivare ad un picco del 25% che si colloca nella popolazione maschile intorno ai 55 anni [20]. Nelle donne l'OSA può essere frequente, specie dopo la menopausa, ma il picco si riduce nelle donne in terapia ormonale sostitutiva, e ciò suggerisce un probabile ruolo da parte di estrogeni e progesterone nell'aumentare l'attività dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori [31]. Un altro picco di prevalenza si ritrova nei bambini di età inferiore di 6 anni (1,5-3,5%), soprattutto in alcuni gruppi a rischio, quali i portatori di macroglossia, dismorfismi cranio-facciali e ipertrofia adeno-tonsillare [12]. L'occlusione parziale o totale delle vie aeree superiori è correlata allo sviluppo di pressione subatmosferica intratoracica durante l'inspirazione. Questa pressione subatmosferica è trasmessa alla regione faringea, creando una sorta di "aspirazione" sui tessuti molli e sui muscoli dilatatori delle vie aeree superiori che hanno il compito di mantenere pervie tali vie, contraendosi normalmente prima dell'inspirazione. Durante il sonno, in questi muscoli, ed in particolar modo nei muscoli genioglosso e genioioideo, la forza contrattile si

riduce di molto, favorendo lo sviluppo di una resistenza inspiratoria anomala nelle vie aeree superiori, che può dar luogo a occlusione parziale o totale. La ripresa della ventilazione dopo un'apnea si verifica solo attraverso un alleggerimento del sonno o un risveglio vero e proprio. Ciò comporta una frammentazione del sonno non solo a livello macrostrutturale (riduzione della percentuale delle fasi di sonno NREM 3 e della fase REM) ma anche a livello microstrutturale (elevata instabilità del sonno ed aumento del rate di tracciato CAP) [29].

I pazienti con questa diagnosi hanno ripetuti episodi di cessazione del respiro, seguiti da risvegli dal sonno. È stato documentato che OSAS è un fattore di rischio significativo nello sviluppo di altre malattie cliniche tra cui ipertensione [3-7], aritmie cardiache [6], infarto miocardico [4-6-8], ictus [6,7], diminuzione della capacità cognitiva e sonnolenza diurna eccessiva ed è associata con un aumento della frequenza degli incidenti automobilistici; è dunque un'importante causa di morbilità e mortalità.

2.2.Fattori di rischio:

Possiamo dividere i fattori di rischio in modificabili e non modificabili:

Modificabili:

- Obesità: BMI>30 kg/m^2
- Farmaci sedativi
- Alcool
- Fumo di sigaretta
- Disturbi endocrinologici quali: ipotiroidismo, sindrome dell'ovaio policistico, acromegalia
- Congestione/ostruzione nasale

Non modificabili:

- Sesso maschile
- Età
- Etnia
- Menopausa
- Predisposizione anatomica
- Anomalie craniofacciali: ipoplasia della mascella, micrognazia
- Sindromi congenite quali: treacher Collins, Pierre Robin [18].

Fattori implicati nello sviluppo del disturbo (non solo anatomici):

• Il rapporto tra risposta ventilatoria e disturbo (guadagno in loop)

• Anatomia faringea / collassabilità

• La capacità delle vie aeree superiori di irrigidirsi / dilatarsi in risposta a un aumento della spinta ventilatoria

• La soglia di arousal

Su questi e su altri fattori si sono basati vari studi per identificare il responsabile della differente prevalenza di questa patologia tra uomini e donne.

Per quanto riguarda l'anatomia faringea e la sua collassabilità, lo studio "Gender-related Differencesinthe Obstructive Sleep Apnea Syndrome" del gruppo tedesco Geschlechtsspezif ische Unter schiede beim Obstruk tiven Schlafapnoesyndrom in conclusione ha riportato che le ragioni di questa disparità di genere rimangono poco chiare. Mentre ci sono alcune prove che suggeriscono una maggiore suscettibilità della faringe maschile a collassare durante il sonno, la maggior parte dei reports che hanno studiato l'effetto del genere sulla resistenza delle vie aeree superiori sono stati condotti su piccoli campioni di soggetti e soprattutto su campioni senza apnee del sonno.

2.3. Eziopatogenesi

La patogenesi dell'OSAS è riconducibile ad un'alterazione dei meccanismi fisiologici che permettono di mantenere la pervietà delle vie aeree superiori durante il sonno con ripetitivi arresti del flusso aereo dovuto al collasso in inspirazione delle pareti della faringe, prive di una struttura rigida di sostegno.

Solo un terzo della patogenesi dell'OSAS è spiegabile con meccanismi morfologici, i restanti due terzi derivano da un deficit della complessa interazione neuromotoria che assicura la pervietà delle vie aeree durante il sonno.

I principali fattori implicati nell'insorgenza di questo disturbo, variamente rappresentati nel singolo paziente, sono l'anatomia e la collassabilità faringea, il livello di sensibilità del sistema di controllo ventilatorio (elevato loop-gain), l'inadeguato compenso neuromuscolare dei muscoli dilatatori delle alte vie aeree (fra cui ricordiamo il genioglosso, lo stilo-faringeo e il genioioideo) e la bassa soglia dell'arousal.

La presenza di condizioni predisponenti anatomiche che riducono il calibro delle vie aeree determina un incremento della collassabilità delle vie aeree nel sonno con modesta o positiva pressione critica (la pressione negativa che deve essere applicata nelle vie aeree dei soggetti per provocarne il collasso). Questo significa che in questi soggetti durante la veglia i muscoli dilatatori della faringe sono costretti ad un costante lavoro attivo per prevenire il collabimento delle vie aeree; al contrario, normalmente sono necessarie pressioni subatmosferiche rilevanti prima di raggiungere il punto di collasso faringeo. L'ipotonia dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori che si instaura durante il sonno è dunque determinante nel causare l'ostruzione in queste condizioni.

Il termine "loop gain" nell'ambito ingegneristico è usato nell'ambito del controllo della ventilazione e definisce la stabilità del sistema respiratorio e quanto questo sia

responsivo a perturbazioni del respiro. Il loop gain è determinato da due fattori: la risposta chemiocettiva, che è la variazione della ventilazione al variare della $PaCO_2$ e il plant gain, cioè l'efficienza con cui il sistema reagisce nell'eliminare la CO_2 al variare della ventilazione. Questo a sua volta è influenzato dalle caratteristiche morfologiche, cliniche e fisiopatologiche dell'apparato respiratorio nel suo complesso. Quando il valore del loop gain è alto, la ventilazione tende a diventare più instabile perché ogni modesta variazione dei gas ematici porta ad una risposta ventilatoria vivace che tende ad ipercorreggere il fenomeno; prima di ritrovare la stabilità il sistema tende ad oscillare.

Lo stimolo che provoca l'arousal è multifattoriale, può essere innescato dall'ipossia, dallo sforzo respiratorio, dal russamento o per vibrazione sovraglottica. La soglia di insorgenza dell'arousal varia da individuo a individuo ed è implicata nella patogensi del disturbo.

Gli eventi ostruttivi si verificano in tutte le fasi del sonno ma è stata rilevata una frequenza maggiore negli 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.

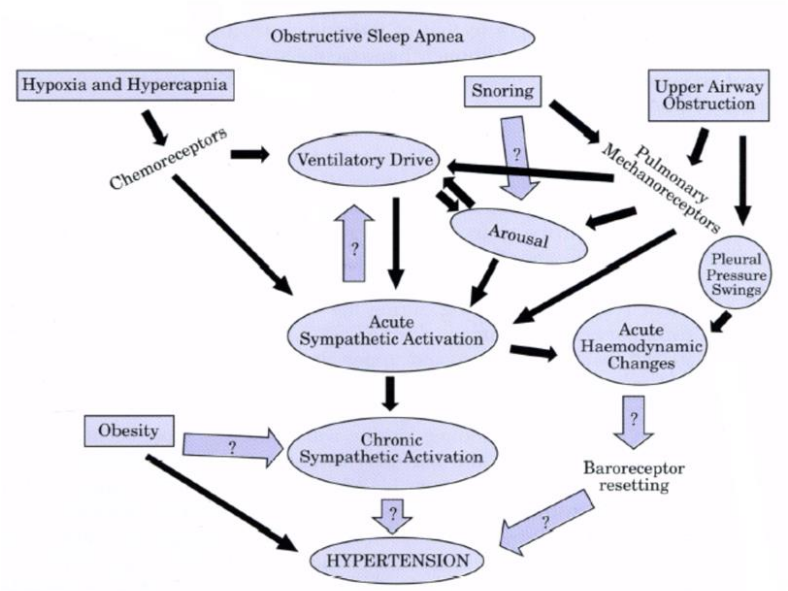


Fig7. Interazioni tra le modificazioni autonomiche e i diversi segnali fisiologici durante l'apnea. Da Smith RP et al [16].

2.4. Clinica

Le manifestazioni dell'OSAS sono molto variabili e di intensità differenti da soggetto a soggetto. Possiamo suddivide i sintomi in:

- Notturni: russamento, apnee riferite dal partner, risvegli, sensazione di soffocamento (gasping), eccessivi movimenti, nicturia, diaforesi, reflusso gastroesofageo notturno.
- Diurni: sonnolenza, astenia, cefalea mattutina, depressione, modificazioni di personalità, diminuzione della concentrazione, della libido, dell'attenzione, della destrezza manuale.

Diversi studi hanno dimostrato la correlazione dell'OSAS con disturbi cardiaci quali aritmie, modificazioni morfologiche e cardiopatia ischemica, oltre che con l'ipertensione, l'aterosclerosi, il diabete.

2.4.Diagnosi

Per la diagnosi delle forme sintomatiche di OSAS (con sonnolenza) sono da tempo operative in Italia le linee guida AIMS/AIPO che coniugano la ricerca di alcuni sintomi mediante una buona anamnesi (Russamento abituale e persistente, pause respiratorie del sonno, risvegli con sensazione di soffocamento, sonnolenza diurna) e segni clinici chiave con l'esame obbiettivo e strumentale (BMI>29, circonferenza collo>43 (M) o 41 (F), dismorfismi cranio-facciali). Possono essere utilizzate diverse scale di valutazione come 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.

Sebbene una buona anamnesi avvalorata e correttamente guidata dai questionari standardizzati ci indirizza con buona probabilità verso la diagnosi, la diagnosi di certezza non può prescindere da uno studio del sonno.

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

Una tipica polisonnografia include la misurazione di:

- Flusso d'aria nasale mediante nasocannula
- Sforzo respiratorio con bande
- Saturazione emoglobinica con pulsossimetro
- Russamento mediante un microfono posto sulla trachea o rilevamento del segnale dal sistema di trasduzione della nasocannula

- Stadi del sonno e arousal mediante elettroencefalo, elettrooculogramma ed elettromiogramma
- ECG
- Posizione del corpo
- Movimenti delle gambe.

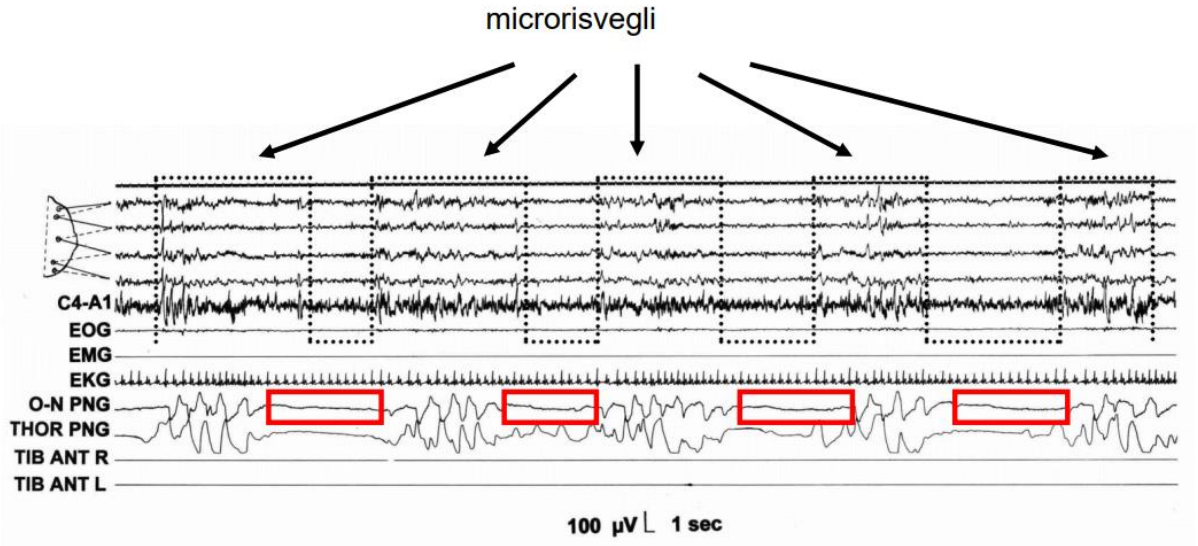


Fig.8: Polisonnogramma di un soggetto con apnea ostruttiva [25].

Esistono anche un altro test, la poligrafia, da poter effettuare a casa, con monitor portatile. La poligrafia autorizza a fare diagnosi di OSAS se il sospetto è forte, tuttavia se il quadro del paziente risulta complesso e comorbido è necessario effettuare una polisonnografia in ospedale [25].

L'OSA è una malattia cronica. Questo significa 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: sindrome delle apnee notturne ostruttive di grado severo.

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

- **A**. Presenza di almeno una delle seguenti condizioni: eccessiva sonnolenza diurna (EDS), sonno non ristoratore, risvegli con sensazione di fame d'aria, insonnia, russamento e/o apnee riferite da partner, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, coronaropatia
- **B**. Dati polisonnografici o poligrafici mostranti: AHI (indice di apnea/ipopnea per ora) o RDI (numero di apnee/ipopnee/RERA per ora di sonno)>5 per ora di sonno e eventi prevalentemente ostruttivi
- **C**. RDI o AHI>15 per ora di sonno e eventi prevalentemente ostruttivi.

2.5. Cenni di terapia

Lo scopo del trattamento delle apnee ostruttive del sonno è volto a ridurre la pressone critica di chiusura delle vie aeree superiori, migliorando così la qualità di sonno ed eliminando i sintomi diurni e le conseguenze mediche a lungo termine [18].

Non esiste un'unica terapia quanto piuttosto un trattamento multidisciplinare che include vari approcci: misure comportamentali (eliminare l'alcool, evitare la posizione supina durante la notte, perdita di peso ed esercizio), l'utilizzo della CPAP, di dispositivi orali [30,31] (piastre applicate ai denti che possono aumentare il volume corrente ventilatorio [32,33], la terapia farmacologica (per lo più farmaci per aumentare il tono muscolare) ed infine la chirurgia, riservata a casi selezionati di pazienti con OSAS grave e che non tollerano il presidio ventilatorio della C-PAP.

Il gold standard del trattamento OSAS prevede la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP). La CPAP allevia i sintomi dell'OSAS, migliora la qualità della vita e riduce il rischio cardiovascolare [3]. Invece i Farmaci disponibili per la sindrome da apnee ostruttive del sonno sono pochi, nonostante siano oggetto di ricerche scientifiche da molto tempo. La terapia farmacologica non modifica, infatti, la causa

della sindrome da apnee ostruttive del sonno, ma può essere utile per ridurre l'eccessiva sonnolenza diurna (sintomo del disturbo), favorendo il riposo notturno. I medicinali sono indicati, di solito, in combinazione con la CPAP.

Capitolo 4:

LO STUDIO

Le differenze legate al sesso in termini di prevalenza e nella presentazione clinica della sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) sono state ampiamente documentate. Lo scopo del nostro studio è stato quello di indagare l'influenza del sesso dei pazienti sui parametri poligrafici con particolare attenzione ai cambiamenti del sonno in una popolazione di pazienti OSAS

METODO

Nel nostro studio sono stati arruolati sessanta pazienti OSAS di età compresa tra 55 e 65 anni (30 uomini e 30 donne).

La qualità del sonno è stata valutata con la scala di Pittisburgh (PSQI) e la sonnolenza diurna con la scala Epworth Sleepiness (ESS). La presenza di eventi respiratori e alterazioni del sistema nervoso autonomo durante la notte è stata studiata da una poligrafia.

RISULTATI

Uomini e donne non differivano per prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare.

Abbiamo osservato una differenza significativa nei punteggi PSQI (più alto nelle donne, $P<0.0001$) e ESS (più alto negli uomini, $P<0.004$). Russamento ($P<0.004$), T90 ($P<0.021$), LO2 ($P<0.0001$), rapporto LF/HF e LF ($P<0.0001$) sono i risultati significativamente più alti negli uomini. Le differenze nel punteggio medio PSQI e nella variabilità cardiaca sono state mantenute in tutti i sottogruppi di gravità dell'OSA.

CONCLUSIONI

L'influenza del sesso nella modulazione del rischio cardiovascolare è un argomento ampiamente discusso. Nel nostro studio, gli uomini avevano parametri poligrafici più

severi e un aumento del rapporto LF/HF rispetto alle donne. I risultati della nostra indagine suggeriscono l'importanza di fornire informazioni sulla diversa espressione dell'OSAS negli uomini e nelle donne al fine di mettere in atto programmi di prevenzione sempre più appropiati.

1. Introduzione allo studio

La sindrome da apnea ostruttiva del sonno (OSAS) è un disturbo comune caratterizzato da episodi ripetitivi di interruzione totale o parziale della respirazione. La prevalenza è ampiamente influenzata dal sesso. Gli uomini, infatti, corrono un doppio rischio rispetto alle donne [1].

Diversi studi hanno descritto una diversa presentazione clinica a seconda del sesso dei pazienti. In particolare, le donne hanno maggiori probabilità di lamentare cefalea mattutina, affaticamento, insonnia e disturbi dell'umore, mentre negli uomini sono più comunemente riportati episodi di apnea assistita. La diversa espressione clinica potrebbe spiegare il fatto che l'OSAS tende ad essere sotto diagnosticata nelle donne che hanno meno probabilità di essere indirizzate ai centri di medicina del sonno [34]. Le differenze legate al sesso sembrano coinvolgere anche la gravità del disturbo. In particolare, i principali indicatori poligrafici della gravità dell'OSAS, compreso l'indice di apnea-ipopnea (AHI) e l'indice di desaturazione dell'ossigeno (ODI), sono generalmente inferiori nelle donne. Altri studi hanno suggerito che la gravità degli episodi di apnea è simile nelle donne e negli uomini durante il sonno REM, ma meno grave nelle donne durante il sonno NREM. Il rischio di eventi posturali sembra essere maggiore negli uomini. Inoltre, le donne hanno più alterazioni nell'efficienza del sonno e nel sonno [29,35].

Le differenze legate al sesso nella prevalenza dell'OSAS tendono a diminuire con l'età. In particolare, i cambiamenti ormonali che si verificano dopo la menopausa sembrano aumentare il rischio di insorgenza di disturbi del sonno [36].

L'influenza del sesso nella modulazione del rischio cardiovascolare è un argomento ampiamente discusso. L'OSAS ha un ruolo riconosciuto come fattore predisponente per le malattie vascolari. A questo proposito, l'associazione tra OSAS e cambiamenti del ritmo cardiaco, in particolare fibrillazione atriale, il principale fattore di rischio per l'ictus cardioembolico è ampiamente documentata [3,4]. L'OSAS è anche un fattore predisponente per lo sviluppo di altre condizioni cliniche inclusa l'ipertensione [5]. Cambiamenti anormali nei parametri autonomici notturni sembrano essere fortemente implicati nell'aumento del rischio vascolare.

Nel tentativo di supportare le intuizioni sul coinvolgimento dei disturbi legati al sonno nella diversa modulazione della predisposizione alle malattie vascolari negli uomini e nelle donne, abbiamo studiato l'effetto del sesso sui marcatori autonomici poligrafici in una popolazione di pazienti OSAS.

2. Materiali e metodi

2.1 Pazienti

I pazienti sono stati selezionati tra soggetti consecutivi che lamentavano sintomi suggestivi di disturbi respiratori notturni deferiti all'ambulatorio dei disturbi del sonno della clinica Neurologica, Università Politecnica delle Marche, tra ottobre 2019 e febbraio 2020.

I criteri di inclusione erano una diagnosi di OSAS grave secondo i criteri attuali e la fascia di età 55-65 anni.

I criteri di esclusione erano:

- Neuropatia diabetica;

- Uso di stabilizzatori del sonno, farmaci antipertensivi alfa-bloccanti o beta-bloccanti (somministrazione serale), terapia alfa-litica per l'ipertrofia prostatica;
- Ictus precedenti, in particolare con localizzazione nella rete autonomica centrale (CAN) [7,37];
- Apnea centrale;
- Sindrome delle gambe senza riposo e / o movimenti periodici degli arti (questi ultimi esclusi dalla poligrafia);
- Diagnosi di demenza o gravi disturbi psichiatrici;
- Gravi malattie cardiache, polmonari o tiroidee;
- Scarsa compliance per l'esecuzione della poligrafia.

Per le donne, abbiamo anche escluso le pazienti in terapia ormonale sostitutiva.

Tutti i pazienti con fattori di rischio vascolare hanno ricevuto il miglior trattamento medico secondo le Linee guida internazionali per i fattori di rischio vascolare [38].

2.2 Valutazione del sonno

2.2.1 Qualità del sonno e sonnolenza diurna

In tutti i soggetti inclusi, oltre alle caratteristiche demografiche e cliniche con una particolare attenzione ai fattori di rischio vascolare, sono stati valutati la qualità del sonno nell'ultimo mese con il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [39] e la sonnolenza diurna mediante la scala della sonnolenza di Epworth (ESS) [42].

Scale e Questionari utili per la valutazione:

ESS

La sonnolenza è valutabile con la scala di **Epworth**. Questa è composta da 8 item che prendono in considerazione varie situazioni della vita quotidiana che sappiamo avere

un diverso effetto soporifero, per ognuna delle quali il soggetto deve stabilire in che misura tendano a farlo appisolare o addormentare.

Ogni item è valutato su di una scala a 4 punti, da 0 = non mi appisolerei mai, a 3 = alta probabilità di appisolarsi.

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

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 aver bevuto alcolici.
h. In automobile, fermo per pochi minuti nel traffico.

PSQI

Il Pittsburgh sleep quality index è una scala di autovalutazione messa a punto allo scopo di:

- Fornire una misura affidabile, valida e standardizzata della qualità del sonno
- Discriminare buoni e cattivi dormitori
- Fornire un elenco di facile impiego per i soggetti e di facile interpretazione
- Fornire una valutazione rapida, clinicamente utile, dei diversi tipi di sonno che possono compromettere la sua qualità.

E’ composto da 19 item raggruppati in 7, valutati su una scala da 0 a 3, che sommati danno il punteggio globale del PSQI. Questo può andare da 0 a 21, indicando con i punteggi più elevati una maggiore compromissione del sonno (un punteggio superiore a 5 è considerato indicativo di presenza dei disturbi del sonno). Questi 7 item compositi rappresentano la qualità soggettiva del sonno, la latenza, la durata, l’efficacia, i disturbi e l’uso di farmaci ipnotici oltre che i disturbi durante il giorno.

1.2.2 Poligrafia

La poligrafia, è un’indagine strumentale che si effettua con un apparecchio, il poligrafo, che viene collegato al paziente tramite dei sensori cutanei situati alle estremità di diversi cavi, e permette di:

- rilevare le apnee e le ipopnee durante il sonno,
- monitorare i movimenti del torace e dell’addome,
- classificare le apnee in centrali, ostruttive o miste,
- mostrare le desaturazioni, la loro entità e le alterazioni del ritmo cardiaco,

Nel nostro studio è stata eseguita una poligrafia notturna con il sistema Embla N7000 (Natus Medical Inc., Pleasanton, CA, USA) e il software RemLogic (versione 3.4.0; Embla Co., Broomfield, USA). Il flusso d'aria è stato misurato continuamente utilizzando un termistore e una cannula nasale a pressione; i movimenti respiratori sono stati monitorati utilizzando fasce pletismografiche induttive respiratorie attorno al torace e all'addome. La saturazione dell'ossigeno è stata misurata utilizzando un pulsossimetro. Sono stati applicati degli elettrodi sui muscoli tibiali anteriori per monitorare i movimenti delle gambe. ECG con elettrodi applicati al torace (derivazione D2).

Gli eventi respiratori e i movimenti degli arti (LM) sono stati valutati secondo il manuale dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM). L'apnea (AP) è stata definita come una riduzione del flusso del termistore orale ≥90% del basale, della durata di almeno 10 secondi con uno sforzo respiratorio continuo o aumentato. L'ipopnea (HP) è stata definita come una riduzione ≥30% del flusso (cannula nasale) della durata di almeno 10 s. e associato a una desaturazione ≥3% (criteri raccomandati). LM è stato considerato come un movimento della durata di 0,5-10 secondi con un aumento di ampiezza di 8 μV all'EMG rispetto al basale; il numero minimo di eventi LM consecutivi necessari per definire la serie di movimenti periodici degli arti (PLM) è di 4 LM. La durata del periodo tra i LM per includerli come parte di una serie PLM è compresa tra 5 e 90 secondi. I movimenti registrati su due gambe diverse separate da una distanza minore di 0,5 secondi sono stati considerati come un unico movimento [41].

Sono stati raccolti i seguenti parametri poligrafici:

Indice di apnea ipopnea (AHI), AHI supino, % di russamento, numero di ipopnea, indice di desaturazione di 02 per ora; media dei picchi di desaturazione; la desaturazione più bassa; tempo trascorso con Sa02 <90% (T90); media FC e HRV (considerando le basse frequenze e le alte frequenze).

L'HRV è una misura dell'attività del sistema nervoso autonomo durante il sonno ed è calcolata attraverso l'analisi delle oscillazioni spontanee della frequenza cardiaca. Il parametro indagato è la variabilità dell'intervallo R-R tra i complessi QRS durante la notte. L'HRV è stato valutato nel dominio del tempo o nel dominio della frequenza. A differenza dell'analisi nel dominio del tempo, l'analisi nel dominio della frequenza può fornire informazioni su cambiamenti specifici nell'attività simpatica e parasimpatica [42].

La trasformata di Fourier scompone una funzione in base alle sue frequenze contenute per costruire uno spettro di potenza spettrale per ciascuna frequenza:

- 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 LF è considerata principalmente correlata all'attività del sistema nervoso simpatico mentre la banda HF è considerata espressione dell'attività parasimpatica. Le VLF sono invece riconducibili a cambiamenti umorali, ormonali e di termoregolazione.

Il rapporto tra le frequenze basse e alte (LF / HF) permette di quantificare l'equilibrio tra i sistemi simpatico e parasimpatico costituenti la cosiddetta bilancia simpatico-vagale. Valori alti sono indicativi di una predominanza del simpatico, mentre valori bassi corrispondono a una prevalenza di attività parasimpatica. L'analisi HRV evidenzia un tono parasimpatico più elevato durante il sonno NREM rispetto al sonno REM in cui si verifica una predominanza di attività simpatica [43].

Il rapporto tra basse e alte frequenze (LF / HF) permette di quantificare la cosiddetta bilancia simpatico-vagale. Valori alti sono indicativi di una predominanza del simpatico, mentre valori bassi corrispondono a una prevalenza di attività vagale secondo i criteri stabiliti dalla Task Force della Società Europea di Cardiologia e dalla Società Nordamericana di Stimolazione Elettrofisiologica [24].

Lo studio è conforme alla Dichiarazione di Helsinki e successive modifiche ed è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università Politecnica delle Marche. Tutti i partecipanti hanno fornito il loro consenso informato scritto.

3.Analisi statistica

Età, BMI, PSQI, ESS, russamento, AHI, AHI supino, ipopnea, ODI, T90, AvD, LO2, AI, FC media, rapporto LF / HF, LF medio e HF medio sono stati raccolti come variabili

continue. Diabete, fumo di sigaretta, dislipidemia, ipertensione, uso di statine e farmaci antipertensivi sono stati sintetizzati come variabili dicotomiche. La gravità della malattia (grave, moderata o lieve) è stata sintetizzata come variabili categoriali contenenti 6 categorie, 3 per il sesso maschile e 3 per le donne sesso. In particolare, sono state stabilite tre categorie di gravità dell'OSAS in base all'AHI: apnea notturna lieve ≥ 5-15 episodi / ora, apnea notturna moderata ≥ 15-30 episodi / ora, apnea notturna grave ≥ 30 episodi / ora

Le variabili continue sono state testate per la normalità con il test di Kolmogorov-Smirnov: le variabili distribuite normalmente sono state presentate come media e deviazione standard (SD) e confrontate con il test t per le variabili indipendenti, mentre le variabili non distribuite normalmente sono state presentate come intervallo mediano e interquartile ([IQR]) e confrontato con il test U di Mann-Whitney.

Le variabili dicotomiche sono state presentate come numero assoluto e percentuale, tabelle incrociate e confrontate con il test del chi quadrato. Una differenza è stata considerata significativa per un livello di $p < 0,05$. L'analisi statistica è stata eseguita con SPSS 13.0 per sistemi Windows.

RISULTATI

Le caratteristiche di base sono sintetizzate nella Tabella 1. I due gruppi erano simili in termini di età, BMI, farmaci e fattori di rischio vascolare (ipertensione, diabete, fumo di sigaretta e dislipidemia). Abbiamo osservato una differenza significativa tra uomini e donne nei punteggi PSQI (Tabella 1, Figura 1) ed ESS (Tabella 1, Figura 2). Tra le altre variabili analizzate, russamento, AHI in posizione supina, T90, LO2, rapporto LF / HF e LF sono risultati significativamente diversi tra i sessi (Tabella 1). Tutte le altre variabili poligrafiche non differivano significativamente tra uomini e donne.

Confrontando i due sessi in base alla gravità della malattia, abbiamo osservato, come mostrato nella Tabella 2 e nelle Figure 3, 4 e 5, una differenza significativa correlata al sesso in diversi parametri: nel sottogruppo AHI lieve: il punteggio PSQI era più alto nelle donne (p < 0.000), mentre ESS era maggiore negli uomini (p <0.007); per i parametri poligrafici, russamento (p <0,022), AHI-supino (p <0,002) ODI (p <0,003), LO2 (p <0,008), HR (p <0,010), rapporto LF / HF (p <0,001) erano più alti negli uomini; nel sottogruppo moderato: il punteggio PSQI era più alto nelle donne (p <0,000), mentre ESS era più alto negli uomini (p <0,032); per quanto riguarda i parametri poligrafici, AHI supino (p <0,001), rapporto LF / HF (p <0,004) e LF (p <0,024) erano più alti negli uomini; nel sottogruppo AHI grave: il punteggio PSQI era più alto nelle donne (p <0.000); per i parametri poligrafici, l'Hp era più alto nelle donne (p <0,038), mentre ODI, T90 (p <0,004), LO2 (p <0,001), rapporto LF / HF e LF erano più alti negli uomini (p <0,000).

DISCUSSIONE

Secondo i nostri risultati, l'espressione clinica dei disturbi respiratori legati al sonno sembra essere significativamente influenzata dal sesso dei pazienti. In particolare, le donne hanno avuto una qualità del sonno peggiore nell'ultimo mese, come documentato da punteggi PSQI più alti. D'altra parte, negli uomini è stata rilevata una maggiore sonnolenza diurna, dimostrata da punteggi più alti all'ESS. Tali differenze non sono state influenzate dalle caratteristiche demografiche e cliniche di base.

Le differenze nella presentazione clinica potrebbero essere una delle possibili ragioni per spiegare la tendenza verso una maggiore difficoltà nell'ottenere una diagnosi di OSA nelle donne rispetto agli uomini [34]. Le donne riferiscono meno frequentemente sintomi che rappresentano i tratti distintivi dell'OSA come eccessiva sonnolenza diurna, russamento abituale e apnee assistite mentre, più comunemente, segnalano insonnia, depressione e affaticamento. Tali differenze nell'espressione clinica

potrebbero essere, almeno parzialmente, spiegate dal pattern dei dati poligrafici rilevati nel nostro studio. Le alterazioni dei parametri poligrafici respiratori erano meno gravi nelle donne. Le donne, invece, hanno presentato un maggior numero di episodi di apnea / ipopnea in grado di causare instabilità del sonno ma con un impatto meno rilevante sul sistema cardiovascolare [44].

Russare, AHI in posizione supina, T90, LO2, rapporto LF / HF e LF sono risultati significativamente più gravi negli uomini che nelle donne.

Quando i pazienti sono stati analizzati in base alla gravità dell'OSAS, classificata come lieve, moderata e grave, sono emersi alcuni risultati interessanti. In tutti i sottogruppi, il punteggio medio PSQI era significativamente più alto nelle donne. Per quanto riguarda l'ESS, i punteggi medi erano significativamente più alti negli uomini nei sottogruppi di OSAS lieve e moderata, mentre non è stata rilevata alcuna differenza per il sottogruppo con AHI grave. Per i parametri poligrafici, i nostri risultati hanno mostrato alcune differenze legate al sesso influenzate dalla gravità dell'AHI. In particolare, i cambiamenti dell'AHI in posizione supina erano più evidenti nella categoria dell'OSAS lieve mentre il fenotipo Hp era più rappresentato nell'OSAS grave.

Le differenze negli indici respiratori erano più evidenti nelle categorie lieve e grave, con una sovrapposizione dei valori nei maschi e nelle femmine con OSAS moderata.

Le differenze di sesso nel punteggio medio PSQI, maggiore nelle donne e la variabilità del rapporto LF / HF, maggiore negli uomini, sono state mantenute in tutti i sottogruppi di gravità OSA. Inoltre, le variazioni dei due parametri hanno mostrato un trend in peggioramento in relazione alla gravità della malattia, sia negli uomini che nelle donne.

Diversi studi hanno esaminato le differenze legate al genere nell'anatomia e nella funzione delle vie aeree superiori, nella fisiologia ormonale e nei risultati poligrafici. In

particolare, negli uomini sono state descritte una riduzione delle dimensioni anatomiche delle vie aeree, una maggiore collassabilità e resistenza delle vie aeree superiori mentre i cambiamenti ormonali caratterizzano le donne. I nostri dati confermano la maggiore gravità dei parametri respiratori negli uomini che hanno anche una maggiore frequenza di eventi in posizione supina [29].

I nostri dati poligrafici, oltre a confermare i risultati di precedenti studi sulla presenza di una maggiore gravità dei parametri respiratori negli uomini rispetto alle donne [29], sembrano dimostrare che anche gli uomini sono caratterizzati da un maggior rapporto LF / HF, con un aumento in LF come espressione di una iperattivazione del sistema simpatico. Di conseguenza, i risultati del nostro studio suggeriscono un maggior rischio cardiovascolare negli uomini mediato da una maggiore attivazione autonomica come dimostrato dall'elevata variabilità cardiaca durante il sonno. A questo proposito, il rapporto LF / HF è un importante indice di rischio cardiovascolare, come dimostrato in studi recenti [45]. L'iperattivazione notturna del sistema simpatico potrebbe anche essere correlata alla maggiore sonnolenza negli uomini che rappresenta il fenotipo più grave di OSAS dal punto di vista cardiovascolare. Ci sono prove che il fenotipo dei pazienti con OSAS e sonnolenza diurna eccessiva (EDS) rappresenta un sottotipo di pazienti ad alto rischio cardiovascolare. In particolare, in questi pazienti c'è una riduzione della sensibilità barocettiva che porta ad un aumento dei valori della pressione arteriosa. Inoltre, è stato dimostrato che i pazienti con OSAS e EDS hanno valori aumentati del rapporto LF / HF rispetto ai pazienti senza EDS [46].

Studi recenti si sono concentrati sui cambiamenti autonomici che si verificano durante i disturbi respiratori notturni, ma esistono pochi dati sulla differenza nel modello autonomo tra uomini e donne. Un limite principale del nostro studio è legato al fatto

che non siamo stati in grado di indagare i parametri della struttura del sonno con la polisonnografia.

In un ampio studio retrospettivo precedente, la gravità dell'apnea notturna era simile nelle donne e negli uomini durante il sonno REM, ma meno grave nelle donne durante il sonno NREM; nelle donne è stata riscontrata una percentuale maggiore di eventi nel sonno REM rispetto agli uomini [29].

Nel nostro studio, gli uomini hanno avuto un aumento del rapporto LF / HF rispetto alle donne. L'HRV è una misura affidabile per rilevare i cambiamenti dell'attività autonomica. Nei pazienti con OSAS, è stata descritta un'iperattivazione simpatica e l'alterazione dell'HRV è stata segnalata anche in altri disturbi del sonno come il PLM [47,48].

È stato documentato che l'OSAS è un fattore di rischio significativo per lo sviluppo di altre malattie cliniche tra cui ipertensione, aritmie cardiache, infarto miocardico [2], ictus [49] e deterioramento cognitivo [50,51].

Questa gamma di conseguenze non è stata differenziata in base al sesso dei pazienti. I risultati della nostra indagine suggeriscono l'importanza di fornire informazioni sulla diversa espressione di OSAS negli uomini e nelle donne al fine di migliorare le capacità diagnostiche e mettere in atto programmi di prevenzione più approfonditi. Precedenti studi hanno dimostrato una più rapida inversione dello stato infiammatorio negli uomini dopo CPAP, suggerendo differenze di sesso negli effetti della CPAP sui fattori di rischio cardiovascolare. A tal proposito, sarebbe interessante valutare la risposta alla terapia CPAP nei due sessi con una particolare attenzione al modulazione dell'attività autonomica.

TABELLA 1

	Overall Sample	Men	Women	p
Age (mean, ±SD), years	64.8 (±6.26)	64.7 (±6.38)	65.0 (±6.34)	0.840
Females (n, %)	30 (50%)	--	--	--
BMI (mean, ±SD), kg/m2	28.5 (±3.88)	29.0 (±3.21)	28.1 (±4.46)	0.368
Hypertension (n, %)	39 (65.0%)	19 (63.3%)	20 (66.7%)	0.787
Diabetes (n, %)	5 (8.3%)	3 (10.0%)	2 (6.67%)	0.640
Cigarette Smoking (n, %)	31 (51.7%)	14 (46.7%)	17 (56.7%)	0.438
Dyslipidemia (n, %)	35 (58.3%)	18 (60%)	17 (56.7%)	0.793
Statins (n, %)	35 (58.3%)	18 (60.0%)	17 (56.7%)	0.793
Anti-Hypertensives (n, %)	41 (68.3%)	20 (66.7%)	21 (70.0%)	0.781
PSQI (mean, ±SD)	6,05 (±2.70)	4,10 (±0.80)	8.00 (±2.51)	0.0001
ESS (mean, ±SD)	9.03 (±2.86)	10.1 (±2.97)	8.00 (±2.36)	0.004
Snoring (median, [IQR]), %	32.8 [36.5]	35.7 [37.7]	25.8 [32.6]	0.033
AHI (median, [IQR]), %	17.7 [26.6]	20.0 [23.5]	17.2 [40.6]	0.871
Hypopnea (mean, ±SD), %	13,8 (±10.0)	11,6 (±9.17)	16.1 (±10.4)	0.085
Supine AHI (median, [IQR]), %	30.0 [29,0]	36.3 [21]	18.0 [29]	0.004
ODI (mean, ±SD), %	24.5 (±16.2)	24.1 (±13.3)	24.8 (±18.9)	0.865
T90 (median, [IQR]), %	4.25 [7.70]	5.10 [12.6]	3.35 [18.9]	0.021
AvD (mean, ±SD), %	87.8 (±8.44)	87.5 (±2.33)	88.0 (±11.8)	0.816
LO2 (mean, ±SD), %	83.2 (±7.28)	79.6 (±8.24)	86.9 (±3.57)	0.0001
AI (mean, ±SD)	29.8 (±16.0)	31.6 (±19.0)	28,1 (±12.5)	0.399
HR (mean, ±SD), bpm	61.9 (±5.69)	60.8 (±6.59)	63.1 (±4.46)	0.133

LF/HF ratio (median, [IQR])	2.5 [2.7]	4,27 [6.7]	1.95 [1.5]	0.0001
LF (mean, ±SD), Hz	12934.6 (±9981,3)	17768.0 (±11563,6)	8101.3 (±4542,9)	0.0001
HF (mean, ±SD), Hz	4575.1 (±2010.5)	4412.9 (±2101.5)	4737.2 (±1937.2)	0.464

Leggenda: body mass index; PSQI= Pittsburgh Sleep Quality index; ESS= Epworth Sleepiness Scale;AHI= apnea/hypopnea index; ODI= oxygen desaturation index; T90= time spent with Sa02<90 AvD= average desaturation; LO2= lowest oxygen saturation; AI= autonomic arousal index;HR: mean heart rate; LF/HF ratio: ratio between low frequencies and high frequencies; LF= low frequencies; HF= high frequencies; HR= heart rate; Hz= Hertz; IQR=interquartile range; SD= standard deviation.

Table 2: Sex differences between severe, moderate and mild patients

	OSAS severe **AHI** ≥ 30/hour			**OSAS moderate** AHI≥ 15-30/hour			**OSAS mild** AHI≥ 5-15/hour		
	Women n=10	**Men n=10**	**p**	**Women n=10**	**Men n=10**	**p**	**Women n=10**	**Men n=10**	**p**
Age	67.8±6.0	67.3±5.7	0.85	64.8±6.5	66.4±7.0	0.60	60.3±4.0	62.4±5.8	0.36
BMI	31.0±3.9	30.5±3.2	0.56	26.9±5.5	28.6±3.8	0.44	26.3±2.0	27.9±2.1	0.09

PSQI	10.4±2.6	4.40±0.5	**0,000**	7.80±1.0	4.30±0.9	**0.000**	5.80±0.9	3.60±0.7	**0,000**
ESS	10.4±2.5	11.9±0.5	0.20	7.40±1.4	9.80±2.9	**0.032**	6.20±1.0	8.50±2.2	**0.007**
SNR	45.9±22.8	39.7±25.7	0.57	23.0±19.1	43.1±17.6	0.025	26.7±17.1	50.1±24.1	**0.022**
Hp	27.6±9.7	16.6±12.1	**0.038**	13.3±3.2	10.9±7,0	0.327	7.2±2.2	7.3±5.1	0.955
sAHI	49.9 [44]	39.0 [21]	0.374	17.2 [5]	35.9 [28]	**0.001**	3.3 [8]	31.0 [29]	**0.002**
ODI	50.0±5.9	40.7±6.7	**0.004**	16.6±3.0	20.0±4.9	0.77	7.9±2.7	11.7±2.1	**0.003**
T90	5.2 [12.4]	22 [14.7]	**0.004**	5.1 [5.2]	4.6 [7]	0,550	1.5 [2.2]	1.5 [1.1]	0.421
AvD	83.9±20.4	85.3±2.3	0.856	89.2±1.2	88.3±1.5	0.174	90.9±1.3	89.0±1.1	0.002
LO2	74.9±9.7	87.5±1.1	**0.001**	84.3±5.1	79.0±7.3	0.077	84.9±3.7	88.8±1.5	**0.008**
AI	39.2±8.3	31.5±19.7	0.266	26.7±12.6	35.6±21.9	0.280	18.3±5.0	27.7±16.2	0.096

HR	66.5±3.2	63.9±6,3	0.261	60.7±4.3	62.2±6.6	0.561	62.0±3.7	56.5±4.8	**0.010**
LF/HF ratio	2.7±1.1	10.1±5.2	**0.000**	2.0±0.9	4.9±2.5	**0.004**	1.3±0.4	2.1±0.6	**0.001**
LF	12301.05 [8854.6]	33882.3 [16980.3]	**0.000**	6024.1 [7174.3]	15541.4 [12722.8]	**0.024**	6452.5 [3426.6]	10302.1 [9954.0]	0.063
HF	3921.7 [5208.2]	3679.2 [2864.9]	0.290	3754.4 [2180.4]	3234.7 [3190.3]	0.993	5658.4 [1867.5]	6658.6 [3715.9]	0.760

Leggenda: BMI=body mass index; PSQI= Pittsburgh Sleep Quality index; ESS= Epworth Sleepiness Scale SNR: snoring; AHI= apnea/hypopnea index;Hp: hyponea;sAHI: supine apnea/hypopnea index; ODI= oxygen desaturation index ; T90= time spent with Sa02<90 AvD= average desaturation; LO2= lowest oxygen saturation; AI= autonomic arousal index;HR: mean heart rate; LF/HF ratio: ratio between low frequencies and high frequencies; LF= low frequencies; HF= high frequencies; HR= heart rate.

LEGENDA DELLE FIGURE

Figura 4: Differenze nell'ESS tra uomini e donne considerando la gravità dell'OSAS: grave, moderata e lieve

Figura 5: differenze nel rapporto LF / HF tra uomini e donne considerando la gravità dell'OSAS: grave, moderata e lieve

Figura 9: differenze tra maschi e femmine nei punteggi PSQI ($p < 0,0001$)

Figura 10: differenze tra uomini e donne nei punteggi ESS ($p = 0,004$)

Figura 11: differenze nel PSQI tra uomini e donne considerando la gravità dell'OSAS: grave, moderata e lieve

Figura 9

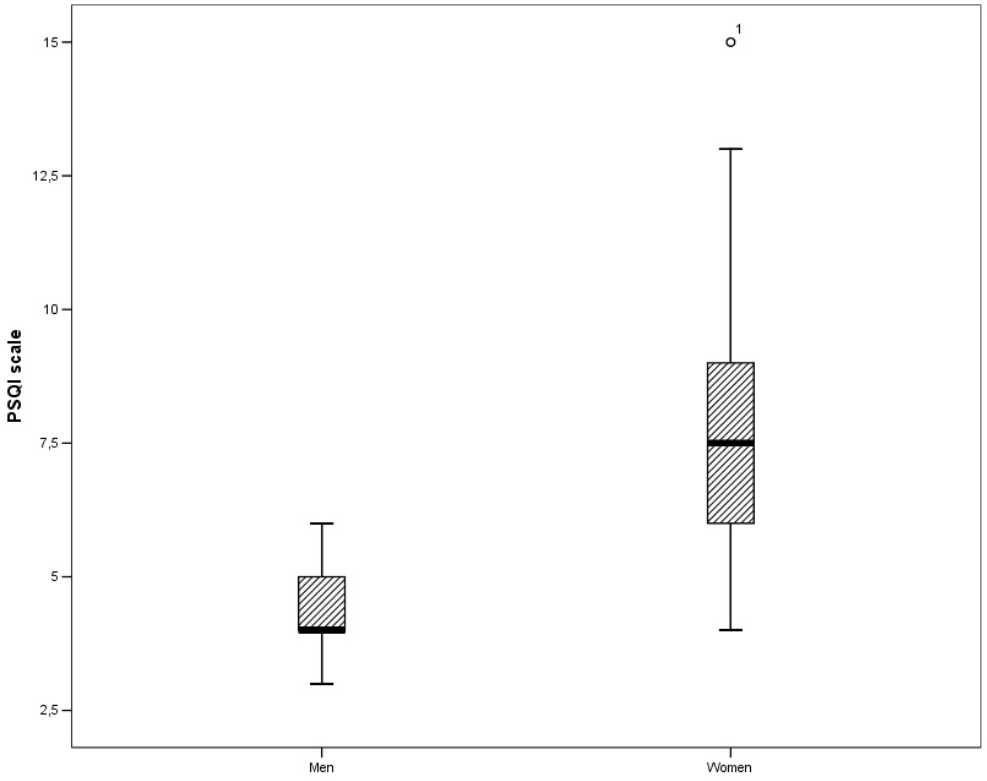


Figura 10

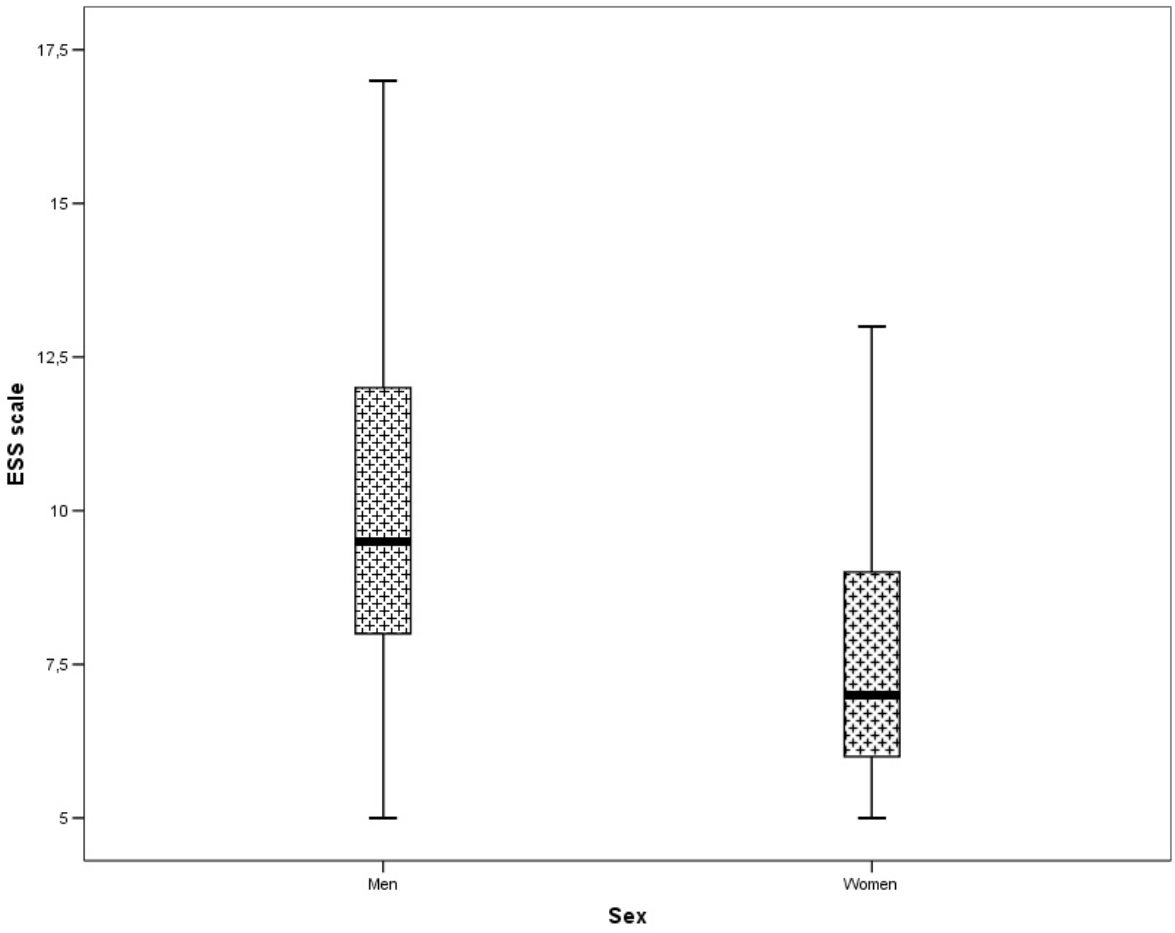


Figura 11

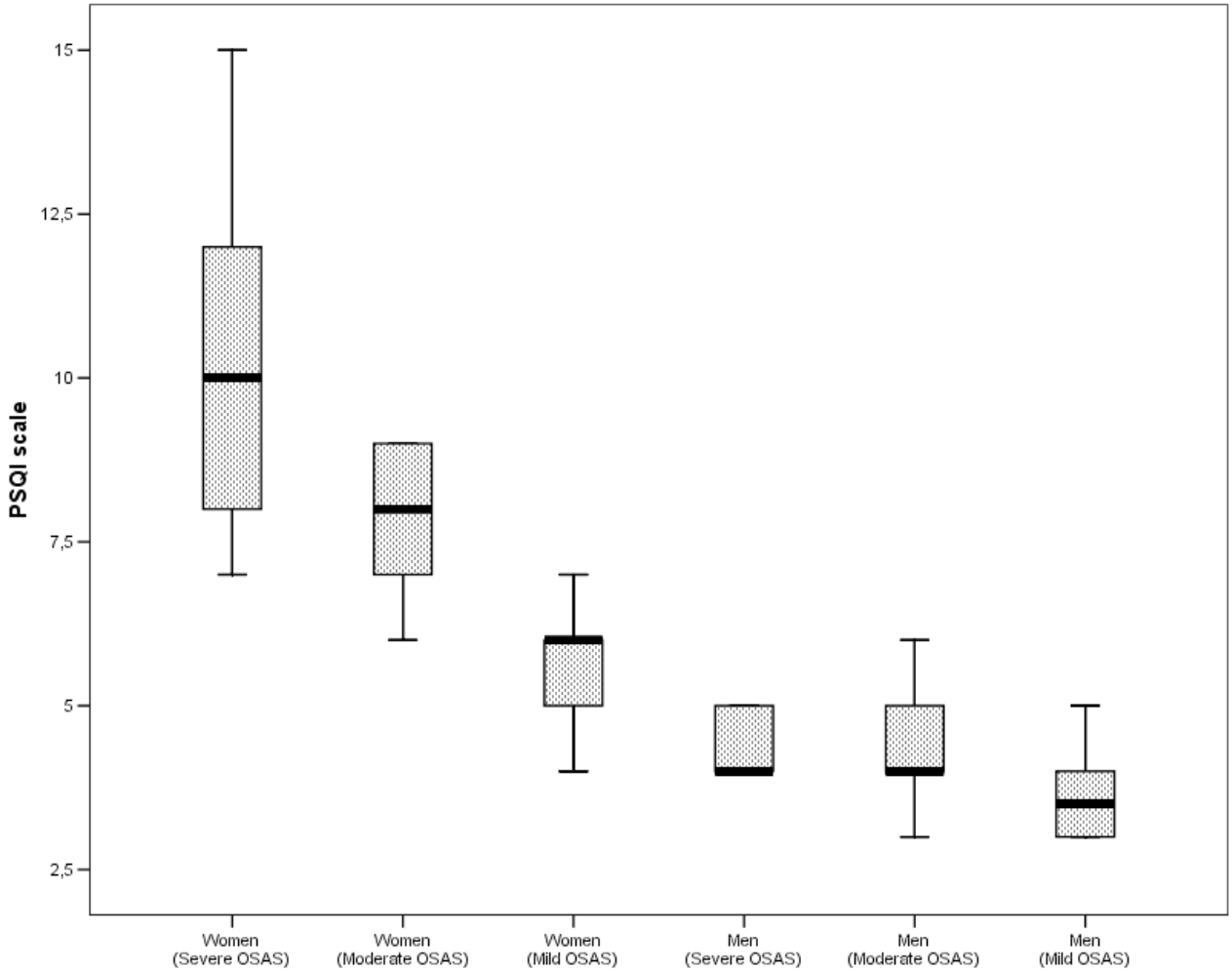

PSQI scale
15
12,5
10
7,5
5
2,5
Women (Severe OSAS)
Women (Moderate OSAS)
Women (Mild OSAS)
Men (Severe OSAS)
Men (Moderate OSAS)
Men (Mild OSAS)

Figura 12

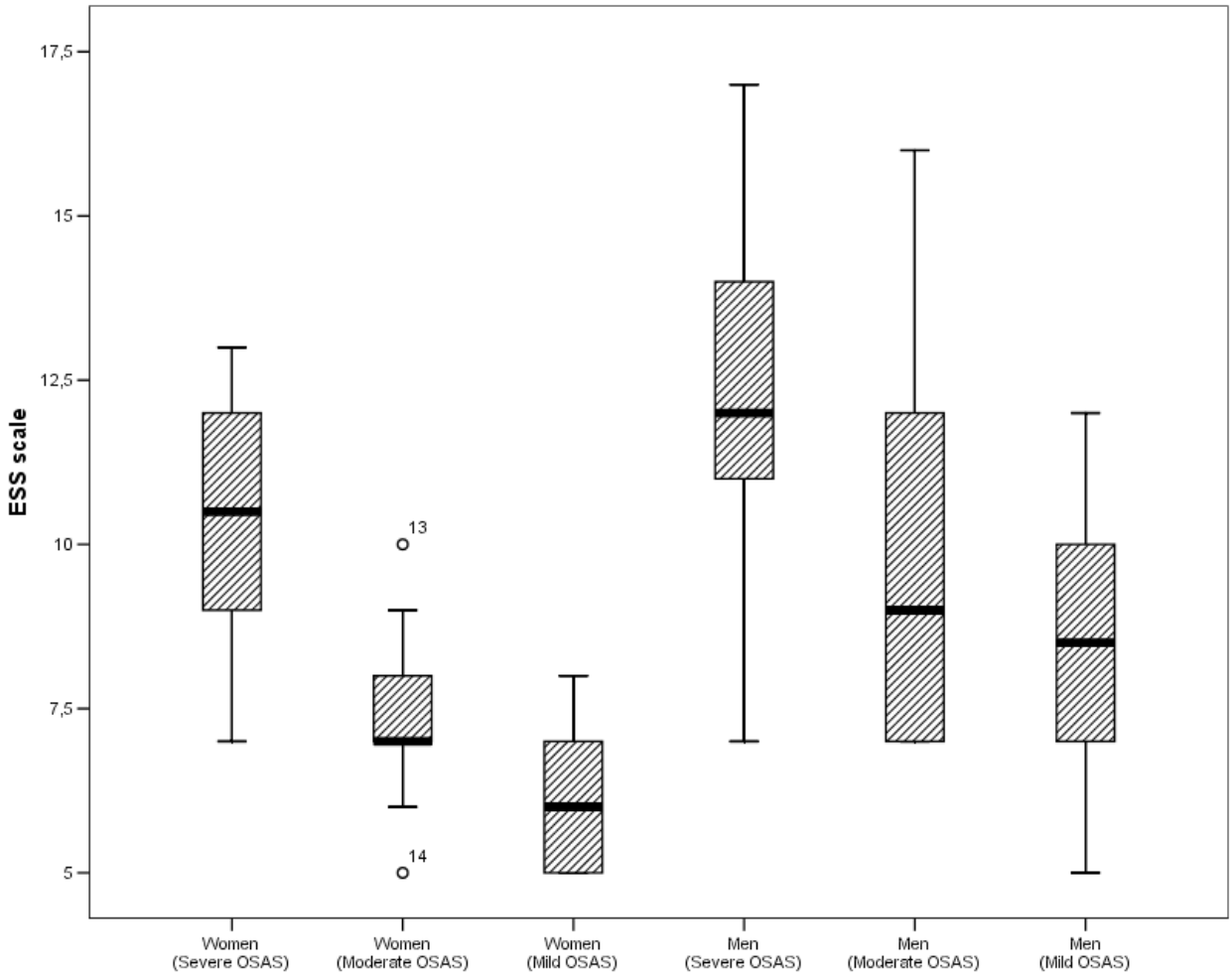
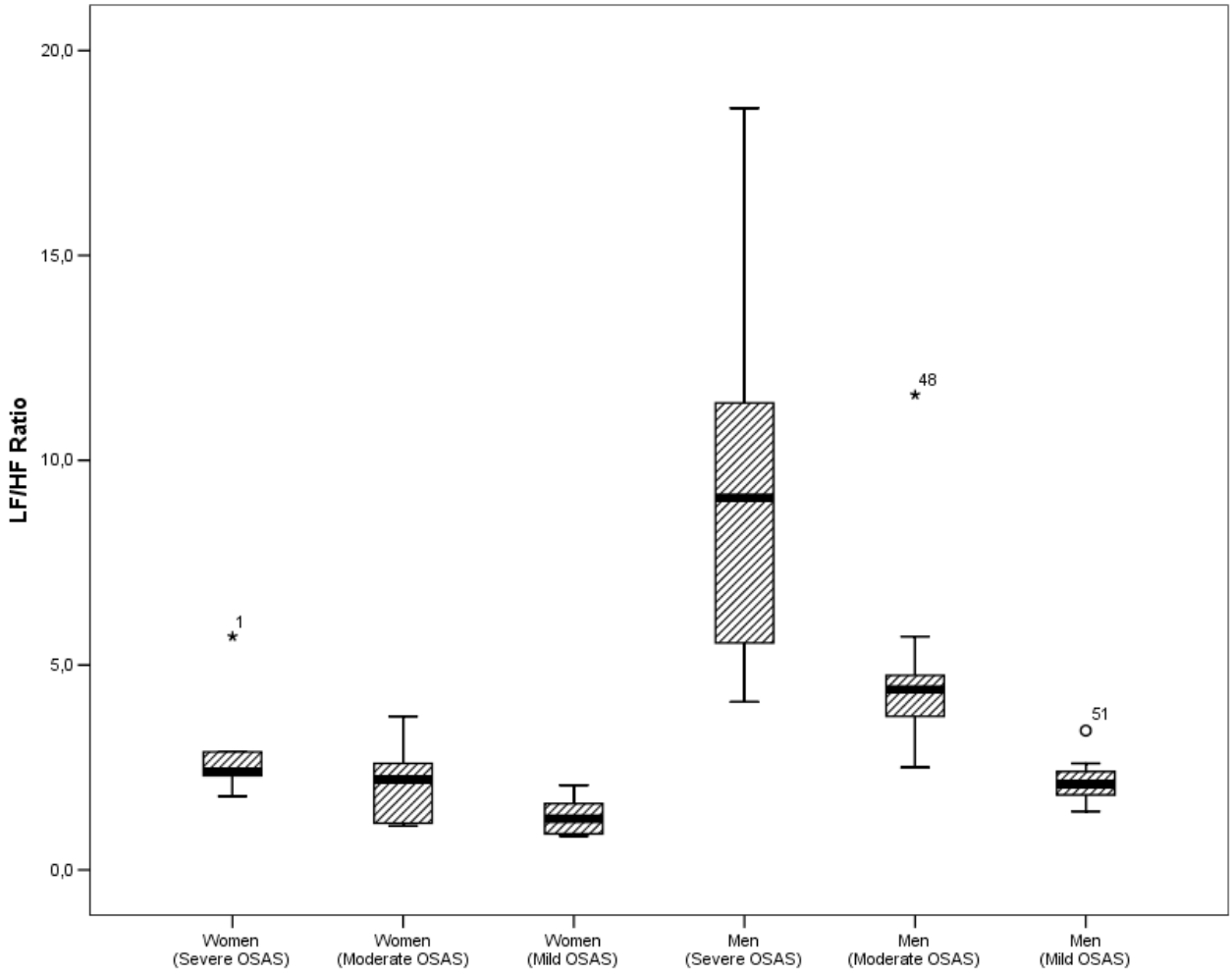

ESS scale
17,5
15
12,5
10
7,5
5
13
14
Women (Severe OSAS)
Women (Moderate OSAS)
Women (Mild OSAS)
Men (Severe OSAS)
Men (Moderate OSAS)
Men (Mild OSAS)

Figura 13


LF/HF Ratio
20,0
15,0
10,0
5,0
0,0
1
48
51
Women (Severe OSAS)
Women (Moderate OSAS)
Women (Mild OSAS)
Men (Severe OSAS)
Men (Moderate OSAS)
Men (Mild OSAS)

BIBLIOGRAFIA

[1] Stöwhas AC, Lichtblau M, Bloch KE. Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Praxis (Bern 1994) 2019;108:111-117.

[2] Yoshihisa A, Takeishi Y (2019) Sleep Disordered Breathing and CardiovascularDiseases. J AtherosclerThromb 26:315-327.

[3] Yoshihisa A, Takeishi Y. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Diseases. J AtherosclerThromb 2019 Apr 1;26:315-327.

[4] Şener YZ, Okşul M, Akkaya F. Effects of obstructive sleep apnea and atrial fibrillation on blood pressure variability. Anatol J Cardiol2019;22:338.

[5] Chenini S, Rassu Al, Guiraud L, et al. Blood pressure profile and endothelial function in restess legs syndrome. Sci Rep 2019 4;9:15933.

[6] Buratti L, Cruciani C, Pulcini A, et al. Lacunar stroke and heart rate variability during sleep, Sleep Medicine, https://doi.org/10.1016/ j.sleep.2020.04.005 (in press).

[7] Buratti L, Petrelli C, Viticchi G, et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements after lacunar stroke. Sleep Med 2017;34:251-252.

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

[9] Fig. da "Liborio Parrino Centro di Medicina del Sonno Dipartimento di Neuroscienze dell'azienda ospedaliera di Parma"

[10] Conti F. et al Fisiologia Medica. 2010; vol 1; cap 38

[11] G.Tononi, C.Cirelli. Sonno. Da "Fisiologia Medica". A cura di F. Conti. Edi.Ermes. Milano, 2005.

[12] F. Loeb, C. Loeb, E. Favale. Neurologia di Fazio Loeb; cap 39: 1624-1630

[13] F. Loeb, C. Loeb, E. Favale. Neurologia di Fazio Loeb; cap 39: 1632-1638

[14] Steriade et al. 2001

[15] Walter B. Cannon. Organizzation for Physiological homeostasis. Physiological rewiews. Vol. IX, 1929; no3:399-431.

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

[17] Walter B. Cannon. Organizzation for Physiological homeostasis. Physiological rewiews. Vol. IX, 1929; no3:399-431.

[18] Conti F. et al. Fisiologia Medica. 2010; vol 1; cap 38:831-845.

[19] Fig. 3,4,5, da Smith RP et al. veale D, Pepin JL. Obstructive sleep apnea and autonomic nervous system. May2;(2):69-102

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

[21] Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfuncion and cardiovascular disease. Glob cardiol Sci Pract. 2014 Oct 16;2014(3):291-308

[22] Bennarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfuncion,and perspective. Mayo Clin Proc. 1993 Oct;68(10):988-1001.

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

[24] Heart rate variability: satndards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pecing and Electrophysiology. Circulation. 1996 Mar 1;93(5):1043-65.

[25] G.Tononi, C.Cirelli. Sonno. Da "Fisiologia Medica". A cura di F. Conti. Edi.Ermes. Milano, 2005.

[26] Wang R., Jia W., Mao Z., Scalbassi R.J., Sun M. Cuff-free blood pressure estimation using pulse transit time and heart rate. Proceedings of international Conference on Signal Proessing Proceeding, International Conference on signal Processing. October 2014; HanZhou, China. pp. 115-118.

[27] Sudhansu Chokroverty 2000; G. Coccogna G. 2000.

[28] G. Coccogna, Smirne S. 1993.

[29] Valipour A. Gender-relatedDifferences in the ObstructiveSleepApnea Syndrome. Pneumologie 2012;66:584-8

[30] Qaseem A., Holty J.E., Owens DK., Dallas P., Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines commitee of the American College of Physicians. Managment of obstructive sleep apnea in aduls: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2013;159(7):471-483

[31] 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.

[32] Gao XM, Zeng XL, FU MK, Huang XZ. Magnetic resonance imaging og upper airway in obstructive sleep apnea before and after oral appliace therapy. Clin J Dent Res. 1999;2(2):27-35.

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

[34] Marha RS,, Katsuhisa B, Meir H KDifferences Between Men and Women in the Clinical Presentation of Patients Diagnosed With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Sleep 2005;28:309-14.

[35] Ozen K B, Mehmet ST. Gender Differences in Clinical and Polysomnographic Features of Obstructive Sleep Apnea: A Clinical Study of 2827 Patients. Sleep Breath 2018; 22: 241-249

[36] Shazia J, Evan A,Ferdinand Z et al. Obstructive Sleep Apnea: Women's Perspective. J Sleep Med Disord 2016; 3: 1064

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

[38] Kernan WN et al. for the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 54:2160-236.

[39] Buysse DJ, Reynolds CF,Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989;28:193–213.

[40] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991;14:540–5.

[41] 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.

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

[43] Kim JB, Seo BS, Kim JH. Effect of arousal on sympathetic overactivity inpatients with obstructive sleep apnea. Sleep Med 2019; 62:86-91

[44] Bosi M, Milioli G, Riccardi S, Melpignano A, et al. Arousal responses to respiratory events during sleep: the role of pulse wave amplitude. J Sleep Res 2018;27:259-67.

[45] Mengxi Z , Ling G, Yilong W. The association of Autonomic Neurvous System Function with ischemic stroke, and treatment strategies.Front Neurol 2020; 22: 10: 1411

[46] Lombardi C, Parati G, Cortelli P, et al (2008)Daytime sleepiness and neuralcardiacmodulation in sleep-relatedbreathingdisorders. J Sleep Res 17:263-70.

[47] Kim JB, Seo BS, Kim JH. Effect of arousal on sympathetic overactivity inpatients with obstructive sleep apnea. Sleep Med 2019; 62:86-91.

[48] Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympatheticnervoussystem in the pathophysiology of periodiclegmovements in sleep. Sleep 2007;30:755-66.

[49] Hepburn M, Bollu PC, French B, Sahota P. Sleep Medicine: Stroke and Sleep. Mo Med 2018;115:527-32.

[50] Buratti L, Viticchi G, Falsetti, et al. Vascular impairment in Alzheimer's disease: the role of obstructive sleep apnea. J AlzheimersDis2014;38:445-53.

[51] Buratti L, Luzzi S, Petrelli C, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: An Emerging Risk Factor for Dementia. CNS NeurolDisord Drug Targets 2016;15:678-82.

RINGRAZIAMENTI

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

Ringrazio la dottoressa Laura Buratti per la pazienza e la dedizione con cui mi è stata accanto durante tutto il percorso di realizzazione della tesi e per la voglia che mi ha trasmesso nell'approfondire questo argomento della medicina messo spesso in secondo piano che è il sonno.

Infine ringrazio tutti i miei cari per aver creduto in me, per essermi stati sempre accanto e non avermi mai fatta sentire sola durante questo lungo percorso.