

DUECENTO ANNI DOPO IL SIGNOR PICKWICK HA ANCORA GLI STESSI PROBLEMI

C. Rapezzi, P. Gallo, E. Leonetti, F. Mingardi, C. Villani

**Dipartimento Cardio Toraco Vascolare,
Università degli Studi e Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna.**

“Joe, maledetto ragazzo, si è di nuovo addormentato! Abbiate la cortesia di pizzicarlo, non c’è altro che lo svegli!”. Era il 1836 quando Charles Dickens, all’età di 24 anni, scriveva il romanzo “Il Circolo Pickwick”. Dickens, acuto osservatore, inserisce nel romanzo la descrizione di Joe, un personaggio divertente e assolutamente originale sia agli occhi del signor Pickwick sia agli occhi del medico dei giorni nostri, perché stereotipo-caricatura del paziente con apnee ostruttive del sonno. Analizzando il personaggio emergono numerosi elementi che attirerebbero l’attenzione di un clinico. Joe era un “ragazzo grasso e rosso in faccia e inoltre mezzo addormentato”: obeso come molti dei pazienti affetti da sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS); con le gote rosse probabilmente legate alla presenza di policitemia (in risposta all’ipossiemia cronica notturna). “Il ragazzo grasso si alzò, aprì gli occhi, inghiottì l’enorme boccone di pasticcio che aveva cominciato a masticare prima di addormentarsi e lentamente obbedì agli ordini del suo padrone, senza però smettere di fissare con avido languore gli avanzi del banchetto...”: uno degli aspetti divertenti del romanzo è proprio la vivacità con cui Joe riprende le attività tra il sonno e la veglia in presenza di cibo.

“Un ragazzo davvero straordinario!” commenta allibito il signor Pickwick “È sempre addormentato, va a fare le commissioni dormendo sodo e quando serve a tavola russa!”. La sonnolenza diurna è causata dalla frammentazione del sonno notturno. Il ragazzo durante il giorno è più spesso addormentato che sveglio, il sonno è profondo ed improvviso.

Il russamento è un altro elemento importante per la diagnosi e indica la presenza di un’ostruzione anche parziale delle vie aeree superiori durante il sonno, che determina difficoltà nel passaggio di aria nelle stesse.

Ma cosa aveva esattamente Joe? In realtà a 200 anni di distanza non possiamo dire con certezza se Joe fosse affetto da OSAS o da un altro disturbo

del sonno; possiamo invece affermare che Dickens ha anticipato elegantemente un tema quanto mai attuale, che sta suscitando sempre più interesse in numerosi ambiti della medicina coinvolgendo la neurologia, l'otorinolaringoiatria, la medicina interna e la cardiologia. Lo scopo della presente review è una rivisitazione del significato fisiopatologico e delle ripercussioni cliniche delle OSAS a livello cardiovascolare.

Apnee ostruttive del sonno: cosa sono e perché interessano il cardiologo

Definizione e classificazione

La più recente classificazione dei disturbi respiratori del sonno (ICSD 2005) distingue i disordini nell'adulto in quattro gruppi ¹:

Sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS): È caratterizzata da episodi ripetuti di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree superiori durante il sonno. Interessa principalmente le fasi 1 e 2 del sonno non-REM e la fase REM. Gli episodi sono associati a desaturazione del sangue arterioso e vengono interrotti da microrisvegli. La sindrome delle apnee ostruttive, si manifesta, di notte, con russamento associato ad apnee e risvegli con senso di affanno; di giorno compare eccessiva sonnolenza: i pazienti più spesso si addormentano durante situazioni rilassanti ma in casi estremi il sonno può sopraggiungere durante momenti di piena attività (persino durante la guida). Il principale strumento diagnostico è la polisonnografia, in cui si registra un'interruzione del flusso d'aria in corso di sforzi respiratori (movimenti paradossi di addome e gabbia toracica); gli sforzi inspiratori ed espiratori sono causati dal collasso delle vie aeree e hanno lo scopo di vincere l'aumento di resistenza delle stesse. La severità del quadro può essere valutata attraverso l'AHI (apnea-hypopnea index), che esprime il numero di eventi per ora di sonno. Si definisce lieve quando l'AHI è compreso tra 5 e 15, moderato tra 15 e 30, severo se superiore a 30 eventi per ora. Studi epidemiologici hanno dimostrato come la prevalenza degli eventi nella popolazione generale, sia sorprendentemente elevata: un paziente su 5 infatti presenta forme lievi (AHI \geq 5), mentre 1 paziente su 15 è affetto da forme moderato-severe ².

Sindromi delle apnee centrali: sono dovute ad iperventilazione e conseguente riduzione della pCO₂ sotto i valori soglia, con cessazione dello stimolo alla ventilazione in assenza di sforzi respiratori. Comprendono l'apnea centrale primitiva idiopatica, il respiro periodico da altitudine e l'apnea associata a pattern respiratorio Cheyne-Stokes (presente in condizioni di iperventilazione cronica, come scompenso cardiaco e stroke).

Sindromi da ipoventilazione alveolare: sono rappresentate dall'ipoventilazione alveolare non ostruttiva idiopatica e dall'ipoventilazione alveolare non ostruttiva congenita, nota come "Maledizione di Ondine". Si caratterizzano per una riduzione del volume corrente secondaria ad alterazioni del sistema nervoso centrale sul controllo del respiro.

Sindrome da ipoventilazione legata a patologie specifiche: le patologie più frequentemente responsabili sono patologie polmonari, parenchimali o vascolari, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e disordini neuromuscolari.

Fattori di rischio e sospetto clinico

Quando far nascere il sospetto clinico di OSAS? Nonostante l'ampia letteratura sul tema, sviluppatasi nelle ultime due decadi, il 70-80% dei pazienti affetti non riceve la dovuta diagnosi^{3,4}. L'inappropriata identificazione dei casi è in parte legata alla frequente mancanza di consapevolezza, da parte dei pazienti, dei propri sintomi (che più spesso vengono lamentati dal partner o da altri familiari). La cultura delle OSAS è inoltre patrimonio di un ristretto numero di specialisti⁵. La conoscenza dei fattori di rischio diviene dunque cruciale per indirizzare l'attenzione del cardiologo e del medico di medicina generale verso il primo step diagnostico.

Età. Con l'avanzare dell'età, i disturbi del sonno divengono sempre più comuni ed interessano la fase dell'addormentamento, la durata complessiva del sonno, il numero e la durata dei risvegli⁶. In uno dei primi studi sul tema, Ancoli-Israel et al documentavano che il 70% dei soggetti di sesso maschile ed il 56% dei soggetti di sesso femminile, tra i 65 ed i 99 anni di età, soffrivano di OSAS (AHI ≥ 10 eventi/ora)⁷. Lo Sleep Heart Health Study ha mostrato che la prevalenza di malattia aumenta stabilmente con l'età e raggiunge un plateau dopo i 60 anni⁸. I meccanismi ipotizzati per l'aumento di prevalenza dipendente dall'età includono soprattutto le modificazioni anatomiche delle vie aeree legate all'invecchiamento⁹.

Sesso. È da tempo nota la maggiore predisposizione del sesso maschile allo sviluppo di OSAS. Studi epidemiologici mostrano un rapporto pari a 2-3:1¹⁰⁻¹¹. La differente prevalenza è da correlarsi ai diversi profili sintomatologici lamentati dai due sessi, ad una maggiore sensibilità delle donne nel cogliere e denunciare i sintomi del partner, nonché a diverse caratteristiche polisomnografiche nel maschio e nella femmina¹²⁻¹⁴. La maggiore predisposizione dell'uomo al disturbo è stata attribuita, inoltre, alle proprietà anatomico-funzionali delle vie respiratorie superiori e alla differente risposta ventilatoria ai risvegli^{15,16}. Meccanismi ormonali sembrano giocare un importante ruolo nella patogenesi, come dimostrato dalla prevalenza di malattia maggiore nelle donne in età post-menopausale e minore nelle pazienti in terapia ormonale sostitutiva¹¹.

Anatomia del massiccio craniofaciale. Una meta-analisi degli studi riguardanti i fattori di rischio anatomici ha dimostrato un particolare ruolo della dimensione del corpo mandibolare¹⁷. Numerose sono le condizioni anatomiche che causano un restringimento delle vie aeree superiori, facilitando episodi di apnee ed ipopnee durante il sonno: retrognazia, ipertrofia adenotonsillare, macroglossia, dislocamento inferiore dell'osso ioide, retroposizione della mascella e della mandibola e spazio aereo posteriore ridotto¹⁸.

Fumo e consumo di alcol. Studi epidemiologici hanno mostrato come il fumo di sigaretta sia associato ad un'alta prevalenza di russamento ed OSAS¹⁹. L'assunzione di alcol prima del sonno aumenta la suscettibilità al collassamento delle vie aeree superiori, precipitando così apnee ostruttive ed ipopnee durante il sonno⁵.

Sindrome dell'ovaio policistico, ipotiroidismo e gravidanza sono altre condizioni associate ad un'aumentata prevalenza di OSAS⁵.

Obesità/Sindrome metabolica: l'eccesso ponderale è presente in più del 60% dei pazienti che giungono all'osservazione medica per una valutazione

del sonno²⁰. Studi epidemiologici condotti in tutto il mondo hanno infatti identificato il peso corporeo come il maggiore fattore di rischio per le apnee ostruttive del sonno. Nel Wisconsin Sleep Cohort Study, una differenza di una deviazione standard nel BMI era associata ad un aumento della prevalenza di malattia di quattro volte¹⁰. L'aumento del peso corporeo nel corso del tempo può accelerare la progressione delle apnee ostruttive o portare allo sviluppo di una malattia di grado moderato-severo^{21,22}. Lo Sleep Heart Health Study ha dimostrato come, negli adulti di età media ed avanzata, OSAS di grado moderato-severo (AHI \geq 15 eventi l'ora) si associ in maniera indipendente alle misure di BMI, circonferenza del collo ed addominale⁸. L'obesità svolge quindi un ruolo di indiscutibile importanza nella genesi delle apnee ostruttive del sonno. In primo luogo porta ad un aumento del pannicolo adiposo perifaringeo, cui segue una riduzione del calibro delle vie aeree superiori, con successivo innalzamento della pressione critica endoluminale²³. In secondo luogo, l'eccesso ponderale agisce a livello neuromuscolare determinando un deficit di dilatazione ed allungamento delle vie aeree superiori²⁴. La nota produzione di citochine da parte del tessuto adiposo (TNF- α , IL-6, adipochine) porta ad un processo infiammatorio a carico del tessuto faringeo periluminale. Il successivo rimodellamento della matrice extracellulare, secondo alcuni autori, condurrebbe ad un deficit neurosensoriale in grado di danneggiare la branca nervosa afferente²⁵. Inoltre le adipochine, se prodotte in eccesso, porterebbero ad una depressione globale dell'attività del sistema nervoso centrale mediata dalla loro attività sonnogenica, che si rifletterebbe anche in un inefficace controllo neuro-muscolare a livello superiore²⁶. Infine, la riduzione dei volumi polmonari, che si associa all'obesità, determina una riduzione della fisiologica trazione caudale delle vie aeree superiori, con tendenza al collasso delle stesse²⁷.

L'ipertono adrenergico, indotto dalle numerose apnee ed ipopnee, è in grado di evocare un'aumentata resistenza all'insulina (attivazione della glicogenolisi e gluconeogenesi), con conseguente alterazione del quadro metabolico (obesità, diabete, dislipidemia). D'altro canto l'obesità, come si è detto, rappresenta uno dei principali fattori predisponenti per lo sviluppo di OSAS. Ciò mostra come sia fitto e complesso il rapporto che lega la sindrome metabolica e le apnee ostruttive del sonno.

OSAS come fattore di rischio cardiovascolare

Premessa: fisiologia e fisiopatologia del sonno

Il sonno non-REM, che costituisce circa l'85% del sonno totale, è caratterizzato da uno stato di "rilassamento cardiovascolare". Il tasso metabolico, l'attività del sistema nervoso simpatico, la frequenza cardiaca e le resistenze vascolari si riducono, mentre l'attività vagale aumenta²⁸. Scariche intermittenti di attivazione simpatica, che si manifestano con l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, si verificano durante la fase REM che però rappresenta solo il 15% del sonno complessivo. Fisiologicamente, quindi, i livelli medi di frequenza cardiaca e pressione arteriosa rimangono al di sotto della soglia diurna²⁸.

I pazienti affetti da OSAS soffrono di microrisvegli frequenti, russamen-

to, episodi di desaturazione arteriosa e conseguentemente sonno frammentato. Numerosi studi hanno dimostrato come la frammentazione del sonno in pazienti sani sia causa di aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca diurne ²⁹. Nei pazienti con OSAS la patogenesi delle complicanze legate alla malattia è multifattoriale e coinvolge diversi meccanismi.

I numerosi episodi di desaturazione arteriosa (legati all'ostruzione delle vie aeree superiori) comportano alterazioni nella funzionalità del sistema nervoso simpatico: il tono adrenergico aumenta mentre l'attività del vago, che normalmente prevale durante il sonno, si riduce ³⁰. "Macroscopicamente" l'ipertono adrenergico si esprime attraverso l'aumento della frequenza cardiaca; la vasocostrizione periferica determina aumento del post-carico ventricolare, con conseguente rialzo dei valori pressori. A lungo termine, la continua variabilità nella prevalenza del tono simpatico sul parasimpatico induce una ridotta sensibilità alla variazione di frequenza cardiaca mediata dal vago e dai barocettori periferici, con aumento del rischio cardiovascolare, specialmente in pazienti con scompenso cardiaco ³¹.

Le fasi di ipossia, inoltre, determinano effetti biologici quali l'iperpressione dell'inibitore dell'eNOS (enzima responsabile della sintesi di ossido nitrico) ³². La riduzione della sensibilità alla vasodilatazione mediata da NO comporta un'inefficace vasodilatazione a livello polmonare e, attraverso il medesimo meccanismo, determina vasocostrizione periferica ³². La disfunzione endoteliale sembra essere un elemento chiave nella patogenesi delle complicanze aterosclerotiche in pazienti affetti da OSAS ³². Rispetto ai pazienti sani, essi mostrano un aumento dello spessore dello strato medio-intimale delle carotidi, ridotta compliance arteriosa e una maggiore prevalenza di infarti cerebrali silenti ³⁰.

L'ipossia ha conseguenze anche a livello metabolico: molti pazienti con OSAS presentano infatti alterazioni nell'omeostasi glucidica, con tendenza all'iperglicemia e all'insulinoresistenza. L'attivazione piastrinica e la tendenza all'aggregabilità risultano aumentate durante il sonno ³⁰.

La drastica riduzione della pressione intratoracica, legata agli sforzi inspiratori, determina da un lato, aumento della pressione trasmurale del ventricolo sinistro (e quindi del postcarico) rappresentando così un forte stimolo per lo sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra; dall'altro lato comporta un aumento del ritorno venoso al cuore, distensione del ventricolo destro e spostamento verso sinistra del setto interventricolare durante la diastole. Viene quindi ostacolato il completo riempimento del ventricolo sinistro e la gittata cardiaca inevitabilmente si riduce ³⁰.

I *microrisvegli* sono associati ad aumento dei livelli di PCR, IL-6, TNF- α e del D-dimero, con conseguente effetto pro-infiammatorio ³².

Perché allora i pazienti con OSAS manifestano alterazioni di pressione arteriosa e frequenza cardiaca anche durante il giorno? È stato dimostrato che l'attività del sistema nervoso simpatico in questi soggetti risulta aumentata anche nelle ore diurne ²⁹. La riduzione dell'ipertono adrenergico rappresenta quindi un importante bersaglio terapeutico.

Ipertensione arteriosa sistemica. Circa il 50% dei pazienti affetti da OSAS sono ipertesi ed un 30% dei pazienti ipertesi soffrono anche di OSAS, spesso misconosciuta ^{33,34}. I primi studi di associazione positiva tra OSAS ed ipertensione arteriosa risalgono ai primi anni ottanta. Oggi possiamo afferma-

re che è stato ampiamente dimostrato come la sindrome rappresenti un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo dell'ipertensione essenziale; il VII Joint National Committee on the Detection and Management of Hypertension annovera infatti la sindrome come causa importante di ipertensione³⁵. È nel Wisconsin Sleep Cohort Study che Hla et al e Young et al evidenziano una relazione lineare tra i valori pressori delle 24 ore e l'AHI, indipendente da confounding factors come il BMI^{36,37}. I pazienti che presentano un ridotto declino dei valori pressori durante le ore notturne (i nondippers) sembrano essere più colpiti da OSAS³⁸. In questi pazienti, l'attivazione simpatica durante le ore notturne attenua la fisiologica caduta dei valori pressori durante il sonno³⁹. Dati recenti in quasi 4000 soggetti hanno inoltre mostrato un aumento della mortalità per tutte le cause nei pazienti con ridotta o assente caduta notturna dei valori pressori⁴⁰. Stati di ipossiemia intermittente, stimolazione chemorecettoriale, attivazione simpatica ed il sistema renina-angiotensina sono i possibili meccanismi, evinti da modelli animali, attraverso i quali la sindrome sembra condurre allo sviluppo di ipertensione arteriosa^{41,42}. Gli effetti delle apnee ostruttive sull'ipertensione sono soprattutto evidenti nell'adulto di età media rispetto a pazienti più anziani e sembrano interessare prevalentemente i valori di pressione sistolica⁴³. In un altro studio, infine, le apnee del sonno si sono dimostrate predittrici indipendenti di ipertensione non controllata in pazienti di età inferiore a 50 anni⁴⁴.

Scompenso cardiaco. I disturbi respiratori del sonno (in particolare apnee ostruttive e respiro di Cheyne-Stokes/apnee centrali), affliggono circa il 50% dei pazienti con scompenso cardiaco⁴⁵.

Nel rapporto OSAS-scompenso cardiaco è importante chiarire due aspetti: il primo è come le OSAS possano provocare a lungo termine disfunzione ventricolare sinistra; il secondo è in che modo le OSAS, in pazienti con scompenso cardiaco, producano effetti avversi a livello cardiovascolare i quali, secondo numerosi studi, peggiorano la prognosi di questi soggetti.

L'anello di congiunzione tra OSAS e scompenso cardiaco è rappresentato dall'ipertensione arteriosa. Essa rappresenta infatti il fattore di rischio più comunemente associato a ipertrofia ventricolare e scompenso cardiaco nei pazienti con OSAS⁴⁶. Gli episodi di desaturazione-riossigenazione possono ripetersi centinaia di volte durante il sonno: risulta quindi comprensibile come a lungo termine le continue variazioni emodinamiche, correlate all'ipertono simpatico e all'aumento del postcarico ventricolare, comportino l'esaurimento della funzione di pompa del ventricolo⁴⁶.

Per quanto riguarda le conseguenze delle apnee ostruttive in pazienti con scompenso cardiaco, è noto come l'ipertono adrenergico predisponga a necrosi dei miociti, apoptosi, aritmogenesi con aumento del rischio di morte improvvisa⁴⁷⁻⁴⁹. La stimolazione ortosimpatica a livello renale promuove l'attivazione del sistema renina - angiotensina - aldosterone e quindi la ritenzione di sodio e liquidi che aggravano ulteriormente il quadro di imbibizione interstiziale⁴⁸. L'alterato controllo della frequenza cardiaca a livello dei barocettori e la riduzione del tono vagale rappresentano ulteriori fattori di rischio: la presenza di OSAS, infatti, impedisce la fisiologica riduzione della frequenza cardiaca notturna⁴⁶. Dati recenti mostrano anche come lo scompenso cardiaco potrebbe avere un peso nella genesi dei disturbi respiratori del sonno, suggerendo così una duplice relazione causa-effetto tra scompenso cardiaco e OSAS⁵⁰.

Vista l'elevata prevalenza di disturbi respiratori del sonno in pazienti con scompenso cardiaco, risulta cruciale la diagnosi differenziale tra eventi ostruttivi e centrali, soprattutto nella valutazione delle prospettive terapeutiche.

Ipertensione polmonare. L'aumento della pressione arteriosa polmonare durante il sonno è un dato frequente nei pazienti con OSAS. Il principale meccanismo fisiopatologico, già noto fin dal 1947, è l'ipossiemia⁵¹, che comporta un'aumentata resistenza vascolare polmonare; non a caso i pazienti con ipertensione polmonare in corso di OSAS mostrano un'aumentata reattività vascolare all'ipossia rispetto ai pazienti senza ipertensione polmonare⁵². L'ipossiemia cronica innesca un rimodellamento vascolare che può diventare irreversibile. Tuttavia ci sono diversi fattori confondenti legati a condizioni che, frequentemente, affiancano la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (obesità, BPCO, insufficienza ventricolare sinistra e tromboembolia polmonare). L'attuale classificazione clinica dell'ipertensione polmonare annovera i disturbi respiratori del sonno nella categoria dei disordini associati ad ipertensione polmonare⁵³. Un recente studio condotto su pazienti affetti da OSAS, non ha mostrato importanti differenze in termini di età, BMI e AHI tra i pazienti con e senza ipertensione polmonare. Per tale motivo non è possibile individuare delle condizioni in grado di predire lo sviluppo di ipertensione polmonare in corso di OSAS. Si è visto invece che la comparsa di ipertensione polmonare crea forti limitazioni e aggrava la prognosi dei pazienti con sindrome delle apnee ostruttive del sonno⁵⁴.

Cardiopatía ischemica. Vari studi hanno dimostrato una correlazione tra coronaropatia ed OSAS senza arrivare a definirne peraltro un rapporto di causalità certo⁵⁵⁻⁵⁸. L'aumento della pressione arteriosa, l'intolleranza glucidica, le alterazioni dell'omeostasi lipidica e lo stress ossidativo sono condizioni che potrebbero promuovere l'aterosclerosi coronarica in corso di OSAS⁵⁹.

Dal punto di vista elettrocardiografico, le transitorie variazioni notturne del tratto ST associate ad angina risultano più frequenti nei pazienti affetti da OSAS, indipendentemente dalla patologia coronarica^{56,60-62}. Nell'associazione OSAS/infarto miocardico è importante valutare l'orario di insorgenza dell'evento acuto: nel 32% dei pazienti affetti da OSAS esso ha avuto luogo tra la mezzanotte e le 6 di mattina, quando le pause apnoiche risultano più frequenti; nella stessa fascia oraria solo il 7% dei pazienti non soggetti a disturbi del sonno ha presentato la medesima patologia⁶³. Studi eseguiti su pazienti con nota patologia coronarica hanno riportato una maggiore probabilità di risteno- si dopo angioplastica coronarica percutanea⁶⁴, nonché una più elevata mortalità (38%) nei pazienti con OSAS⁶⁵.

Non è ancora noto se le apnee ostruttive aumentino il rischio di morte cardiaca improvvisa. Evidenze recenti suggeriscono come pazienti andati incontro a morte cardiaca improvvisa, senza storia di OSAS nota, avevano una maggiore probabilità di morte tra le 6 e le 11 del mattino, la tradizionale finestra di vulnerabilità cardiovascolare⁶⁶. Oltre la metà delle morti cardiache improvvisate in pazienti affetti da OSAS, invece, pare avvenire durante le ore di sonno, ossia tra le 22 e le 6 del mattino. Sembra quindi che la sindrome influenzi il timing di morte improvvisa.

Stroke. Molteplici studi hanno documentato una maggiore incidenza di apnee ostruttive in pazienti con pregresso stroke rispetto alla popolazione di controllo; tuttavia non è ancora stato dimostrato se l'evento cerebrale sia con-

seguenza o causa del problema ⁶⁷⁻⁷⁰.

I pazienti a rischio per stroke, infatti, sono demograficamente simili ai pazienti a rischio per OSAS, poiché i fattori di rischio (abitudine tabagica, ipertensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, sindrome metabolica) ed il fenotipo (elevato BMI, collo tozzo, sesso maschile) sono sovrapponibili per le due classi.

Secondo lo studio di Bassetti et al ⁷¹, eseguito su una limitata coorte di pazienti ricoverati in unità di riabilitazione, la prevalenza di OSAS dopo un primo stroke risulta più alta rispetto alla popolazione generale. Non esistono tuttavia dati che permettano di affermare con certezza se le apnee fossero insorte prima o dopo l'evento cerebrovascolare ⁷².

Aritmie. Rimane aperta la discussione se le apnee ostruttive giochino un ruolo primario nello sviluppo di tachiaritmie, data l'alta incidenza di comorbidità cardiovascolari nei soggetti affetti. Lo Sleep Heart Health Study, paragonando 228 soggetti affetti da SDB (disturbi respiratori del sonno) e 338 soggetti non affetti, ha mostrato che i pazienti con forme severe presentavano un rischio da 2 a 4 volte maggiore di sviluppare aritmie complesse nel corso della notte ⁷³. In una minoranza di pazienti affetti da OSAS possono svilupparsi bradiaritmie, come il blocco atrio-ventricolare e l'asistolia, anche in assenza di malattia del sistema di conduzione. Le bradiaritmie tendono a verificarsi principalmente durante la fase REM ed in concomitanza a cadute dei valori di saturazione di ossigeno di almeno il 4% ^{74,75}. L'impiego di CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) pare abolire tali eventi bradiaritmici, sottolineando il ruolo delle apnee nel loro sviluppo ⁷⁶⁻⁷⁸. Le aritmie ventricolari, principalmente battiti ectopici ventricolari, sono state riportate in oltre il 66% dei pazienti affetti da OSAS rispetto ad una prevalenza massima del 12% nei pazienti non affetti ^{74,79}. Shepard et al hanno osservato un aumento della frequenza dei battiti prematuri ventricolari per livelli di saturazione di ossigeno inferiore al 60%, in uno dei pochi studi volti ad individuare un preciso livello di ipossiemia significativo per indurre ectopia ventricolare ⁸⁰. Non vi sono studi epidemiologici o longitudinali conclusivi sugli effetti del trattamento delle apnee ostruttive in termini di prevalenza, severità e conseguenze delle aritmie cardiache. È stato osservato, in pazienti sottoposti ad efficace cardioversione elettrica di fibrillazione atriale, che la presenza di OSAS non trattata si associa ad un 82% di rischio di ricorrenza dell'aritmia entro un anno, circa il doppio del rischio osservato in pazienti che hanno ricevuto un efficace trattamento delle apnee ostruttive dopo la cardioversione ⁸¹.

Strategie terapeutiche

Gli obiettivi terapeutici nei pazienti con apnee ostruttive mirano a migliorare i sintomi sia diurni che notturni e a ridurre il rischio cardiovascolare globale associato all'OSAS.

Le numerose strategie terapeutiche trovano impiego a seconda della gravità della sindrome e delle caratteristiche individuali di ciascun paziente (anatomia delle vie aeree superiori) ². Le strategie terapeutiche si distinguono in mediche e chirurgiche.

Tra le prime, le modifiche dello stile di vita includono: eliminazione di alcolici e di farmaci ipnotici, trattamento di eventuale congestione nasale e di-

minuzione del peso corporeo. Il calo ponderale, specialmente mediante chirurgia bariatrica, riduce notevolmente l'AHI ed il russamento, migliora il rendimento del sonno e l'ossigenazione⁸².

Accorgimenti comportamentali volti a mantenere la posizione laterale durante il sonno, possono offrire benefici per i pazienti affetti da "positional apnea" (episodi apnoici esclusivamente nella posizione supina).

In ultimo, il trattamento di fattori predisponenti, come l'ipotiroidismo e l'acromegalia, può portare a beneficio clinico².

La CPAP nasale rappresenta la terapia di prima linea nei pazienti affetti da OSAS. Essa determina un flusso di aria continuo a pressione positiva, in grado di impedire il collabimento delle vie aeree superiori durante il sonno. È indicata in presenza di un AHI superiore a 15, in presenza di sintomatologia o in presenza di patologie concomitanti⁸³. Numerosi sono i benefici della CPAP sulla severità della malattia, sulla sonnolenza diurna e sulle funzioni neurocognitive^{2,84}. Nonostante sia un trattamento altamente efficace, la CPAP presenta il limite della scarsa compliance del paziente a causa del disagio legato alla maschera. Tale problematica può essere ovviata dall'utilizzo di applicazioni orali (volte al riposizionamento anteriore della mandibola o al mantenimento in avanti della lingua al fine di aumentare il volume respiratorio). Tali dispositivi, seppur meno efficaci della CPAP nel ridurre l'AHI e migliorare la saturazione dell'emoglobina, sono meglio tollerati da alcuni pazienti⁸⁵.

Gli studi presenti in letteratura dimostrano la netta efficacia della CPAP nei confronti sui sintomi dell'OSAS nonché l'adeguatezza di questa terapia nei confronti delle comorbidità associate. Variabili sono gli effetti del trattamento con CPAP sui valori di pressione arteriosa in pazienti affetti da OSAS. Il trattamento può migliorare in maniera più apprezzabile il controllo pressorio nei pazienti portatori di ipertensione refrattaria e nei pazienti affetti da forme più severe di OSAS^{86,30}.

L'utilizzo di CPAP nei pazienti con OSAS sembra inoltre indurre un miglioramento dell'ipertensione polmonare⁸⁷.

Studi randomizzati sull'effetto della terapia con CPAP in pazienti con scompenso cardiaco hanno evidenziato come tale metodica conferisca benefici in termini di aumento della frazione di eiezione, miglioramento del sonno notturno e quindi della qualità di vita di questi pazienti⁴⁶.

Non si annoverano invece studi che attestino una diminuzione degli eventi cerebrovascolari in pazienti affetti da OSAS sottoposti a CPAP.

La chirurgia rappresenta un'opzione terapeutica da prendere in considerazione come seconda scelta nei pazienti che non rispondono ai trattamenti di base. La maggior parte delle procedure è volta ad aumentare il calibro delle vie aeree superiori (faringe), risultando efficace nel ridurre l'AHI. Le procedure chirurgiche comprendono: tracheostomia (tecnica oggi scarsamente impiegata); tonsillectomia ed adenoidectomia, risolutivi nelle apnee del bambino; uvulopalatofaringoplastica (rimozione dell'uvula e del tessuto faringeo ridondante); avanzamento del mento e dell'osso ioide; avanzamento maxillo-mandibolare, utile nell'aumentare le dimensioni delle vie aeree superiori ed in grado di migliorare la sintomatologia, specialmente nei pazienti con retrognazia⁸⁸.

Nonostante i due secoli intercorsi dalla prima 'osservazione clinica' del disturbo, sono ancora molti i dubbi legati alla gestione ottimale di tale patologia e all'evidenza dei benefici della terapia a lungo termine. Sono in corso al-

cuni trial prospettici relativi a pazienti con OSAS a rischio elevato. Vanno segnalati in particolare l'APPLES (Apnea Positive Pressure Long Term Efficacy Study), con focus sugli effetti neurocognitivi, ed il CATNAP (Continuous Positive Airway Pressure Apnea Trial-North American Program) con focus sulla qualità di vita.

Dunque, "Mr Pickwick ha ancora gli stessi problemi"? La risposta è in parte affermativa. Nonostante l'ampio bagaglio di conoscenze specialistiche acquisito negli ultimi duecento anni, Joe ha ancora difficoltà concrete nella vita quotidiana.

L'affascinante trasversalità della patologia, che lega fra loro malattie tanto diverse attraverso meccanismi fisiopatologici non ancora del tutto chiari, rappresenta allo stesso tempo il principale limite alla terapia. Mr. Pickwick, però, non sapeva che quel corteo di buffi sintomi, tutti presenti in Joe, fosse una condizione che oggi possiamo e dobbiamo considerare trattabile nell'ambito di un approccio multidisciplinare al paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *American Academy of Sleep Medicine*. International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois 2005; II:35-77
- 2) *Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T*. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:686-717
- 3) *Young T, Evans L, Finn L, Palta M*. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20:705-706
- 4) *Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J*. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in US communities. *Sleep Breath* 2002; 6:49-54
- 5) *Naresh M. Punjabi*. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008; 5:136-143
- 6) *Gislason T, Reynisdottir H, Kristbjarnarson H, Benediktsson B*. Sleep habits and sleep disturbances among the elderly-an epidemiological survey. *J Intern Med* 1993; 234:31-39
- 7) *Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O*. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14:486-495
- 8) *Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM*. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:893-900
- 9) *Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, White DP, Malhotra A*. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* 2007; 131:1702-09
- 10) *Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S*. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-35
- 11) *Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A*.

- Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:608-613
- 12) *Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M.* The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996; 165:2445-51
 - 13) *Shepertycky Mr, Banno K, Kryger MH.* Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005; 28:309-314
 - 14) *Ware JC, McBrayer RH, Scott JA.* Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep* 2000; 23:165-170
 - 15) *Jordan AS, McEvoy RD.* Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 2003; 7:377-389
 - 16) *Jordan AS, McEvoy RD, Edwards JK, Schory K, Yang CK, Catcheside PG, et al.* The influence of gender and upper airway resistance on the ventilatory response to arousal in obstructive sleep apnoea in humans. *J Physiol* 2004; 558:993-1004
 - 17) *Miles PG, Vig PS, Weyant RJ, Forrest TD, Rockette HE Jr.* Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome—a qualitative analysis and meta-analysis of the literature. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 109:163-172
 - 18) *Cistulli PA.* Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology* 1996; 1:167-174
 - 19) *Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M.* Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154:2219-24
 - 20) *Strohl KP, Redline S.* Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:279-289
 - 21) *Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T.* Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:2408-13
 - 22) *Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S.* Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003; 289:2230-37
 - 23) *Davies RJ, Stradling JR.* The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3:509-514
 - 24) *Isono S, Tanaka A, Remmers JE, Nishino T.* Comparison of static mechanics of passive pharynx between patients with obstructive sleep apnea and normal subjects [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:A667
 - 25) *Schwartz AR, Patil SP, Squier S, Schnider H, Kirkness JP, Smith PL.* Obesity and upper airway control during sleep. *American physiological society* October 29, 2009. DOI: 10.1152/jappphysiol.00919.2009. Available at: <http://jap.physiology.org/cgi/reprint/00919.2009v1>. Accessed October 29, 2009
 - 26) *Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL.* Obstructive sleep apnea. Pathogenic Mechanism and Therapeutic Approaches. *Am Thorac Soc* 2008; 5:185-192
 - 27) *Thut Dc, Schwartz AR, Roach D, Wise RA, Permutt S, Smith PL.* Tracheal and neck position influence upper air way airflow dynamics by altering air way lenght. *J Appl Physiol* 1993; 75:2084-209
 - 28) *Somers VK, Dyken ME, Mark AL, et al.* Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328:303-307
 - 29) *Carrington MJ, Trinder J.* Blood Pressure and Heart Rate During Continuous Experimental Sleep Fragmentation in Healthy Adults. *Sleep* 2008; 31(12):1701-12
 - 30) *Bradley Douglas T, Floras JS.* Obstructive Sleep Apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373:82-93
 - 31) *Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK.* Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98:1071-77

- 32) *Atkeson A, Jelic S.* Mechanism of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4(6):1327-35
- 33) *Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A.* Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7:353-357
- 34) *Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE.* Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108:373-376
- 35) *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ.* National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72
- 36) *Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J.* Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994; 120:382-388
- 37) *Young T, Peppard PE, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J.* Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157:1746-52
- 38) *Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, Fersini C, Lugaresi E.* Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15:1227-33
- 39) *Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM.* Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897-04
- 40) *Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M.* Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49:1235-41
- 41) *Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T.* Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia: influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1997; 15:1593-1603
- 42) *Fletcher EC, Lesske J, Culman J, Miller CC, Unger T.* Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 1992; 20:612-619
- 43) *Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG.* Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005; 111:614-621
- 44) *Grote L, Hedner J, Peter JH.* Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:679-685
- 45) *Bordier P.* Sleep Apnoea in patient with heart failure. Part I: Diagnosis, definitions, prevalence, pathophysiology and haemodynamic consequences. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102(8-9):651-661
- 46) *Bradley DT, Floras JS.* Sleep Apnea and Heart Failure Part I: Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2003; 107:1671-78
- 47) *Daly PA, Sole MJ.* Myocardial catecholamines and the pathophysiology of heart failure. *Circulation* 1990; 82(2 suppl):I35-I43
- 48) *Floras JS.* Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:72A-84A
- 49) *Kaye DM, Lambert GW, Lefkowitz J, et al.* Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:570-578
- 50) *Caples SM, Wolk R, Virend K, Somers.* Influence of cardiac function and failure on sleep disorders breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol* 2005; 99:2433-39

- 51) *Motley HL, Cournand A, Werko L, Himmelstein A, Dresdale D.* The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man. *Am J Physiol* 1947; 150:315-320
- 52) *Sajakov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Nail AM, Douglas Mcevoy R.* Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1518-26
- 53) *Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:5S-12S
- 54) *Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCathy K, Golish JA, Stoller JK.* Frequency and impact of pulmonary Hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104:1300-06
- 55) *Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR.* Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336(8710):261-264
- 56) *Koehler U, Dübler H, Glaremin T, Junkermann H, Lübbers C, Ploch T, Peter JH, Pomykaj T, von Wichert P.* Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary heart disease. *Klin Wochenschr* 1991; 69(11):474-482
- 57) *Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H.* Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7(7):541-545
- 58) *Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1):19-25
- 59) *Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F.* Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008; 133:927-933
- 60) *Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K.* ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71(15):1341-45
- 61) *Philip P, Guilleminault C.* ST segment abnormality, angina during sleep and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16(6):558-559
- 62) *Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Näslund U.* Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 29;345(8957):1085-87
- 63) *Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-Jimenez F, Somers VK.* Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(5):343-346
- 64) *Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H.* Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99:26-30
- 65) *Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S.* Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1):81-86
- 66) *Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK.* Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352:1206-14
- 67) *Palomäki H, Partinen M, Juvola S, Kaste M.* Snoring as a risk factor for sleep-related brain infarction. *Stroke* 1989; 20(10):1311-15
- 68) *Spriggs DA, French JM, Murdy JM, Curless RH, Bates D, James OF.* Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis. *Q J Med* 1992; 83(303):555-562
- 69) *Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R.* Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1995; 92(1):63-68
- 70) *Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB.* Investigating the re-

- relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27(3):401-407
- 71) Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996; 47(5):1167-73
 - 72) Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000; 247(1):41-47
 - 73) Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:910-916
 - 74) Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52:490-494
 - 75) Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 1998; 11:434-439
 - 76) Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982; 69:1286-92
 - 77) Becker H, Brandenburg U, Peter JH, Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:215-218
 - 78) Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Kohler U, Heitmann J, Peter JH, Maisch B. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996; 77:1310-14
 - 79) Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994; 106:466-471
 - 80) Shepard JW Jr. Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88:335-340
 - 81) Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107:2589-94
 - 82) Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg* 2007; 17:95-99
 - 83) Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343:572-575
 - 84) Rajagopal KR, Bennett LL, Dillard TA, Tellis CJ, Tenholder MF. Overnight nasal CPAP improves hypersomnolence in sleep apnea. *Chest* 1986; 90:172-176
 - 85) Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 2006; 29:244-262
 - 86) Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, Bradley TD. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21:241-247
 - 87) Arias MA, Garcia Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J. Pulmonary Hypertension in obstructive sleep apnea: effect of continuous positive air way pressure: a randomized, controller cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27:1106-13
 - 88) Kezirian EJ, Goldberg AN. Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidence-based medicine review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:206-213