

Associazione Italiana di Medicina del Sonno

Vol.2

Luglio - Settembre 2009

ISSN 1972-6937

Abbonamento € 25

Sonno med



AIMS
Rivista ufficiale

... Quel sogno beato,
quel sogno beato,
mentre il mondo
intero m'era avverso,
m'ha rallegrato
come un raggio cortese
che sa guidare
un animo scontroso ...

Edgar Allan Poe

**Il sonno:
i risvolti medico legali**

**Implicazioni e realtà
del respiro
di Cheyne Stokes**



Edizioni Avenue media®
Milano - Bologna

AUTO CPAP 254

MAGGIORE COMFORT E MIGLIORE COMPLIANCE
PER IL PAZIENTE



Fisher & Paykel
HEALTHCARE



AUTO CPAP 254

SISTEMA CON AUTOREGOLAZIONE DELLA PRESSIONE

Sapio Life, azienda specializzata da 20 anni in cure al domicilio, dispone della più avanzata tecnologia per il **monitoraggio e il trattamento delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)**. Tra i dispositivi medici digitali per la cura dei disturbi del sonno Sapio Life propone l'**AUTO CPAP 254**, un sistema con regolazione automatica della pressione. Grazie alla tecnologia SensAwake™, il sistema **AUTO CPAP 254** facilita il riaddormentamento in caso di risveglio e regola la pressione somministrata in base al flusso e agli eventi respiratori.



SAPIO LIFE Srl

Via S. Pellico, 48 - 20052 Monza (MI) - Tel. +39 039 83981 - Fax +39 039 2026143
www.grupposapio.it - dispositivirespiratori@sapio.it



Associazione
Italiana
di Medicina
del Sonno

03 2009

Sommario

Direttore:
Franco Ferrillo

Comitato di Redazione:
Enrica Bonanni
Alberto Braghiroli
Gian Luigi Gigli
Liborio Parrino

Segreteria di Redazione:
Michele Terzaghi
Michelangelo Maestri
Raffaele Ferri

Direttore Responsabile:
Luigi Ferini-Strambi

Edizione, Pubblicità e Progetto Grafico:

 Avenue media® srl

Milano: via Domenichino, 12 - Tel. +39 0243986577
Fax +39 0243994547

Bologna: via Riva di Reno, 61 - Tel. +39 0516564311
Fax +39 0516564350

e-mail: avenuemedia@avenuemedia.eu
www.avenuemedia.eu
P.IVA: 03563450372

Redazione:
Luca Borghi
051 6564333
e-mail: ufficiostampa@avenuemedia.eu

Pubblicità:
Barbara Leonardi
051 6564331
e-mail: marketing@avenuemedia.eu

Ufficio abbonamenti:
Delia Sebelin
051 6564339
e-mail: ufficiostampa@avenuemedia.eu

Abbonamento € 25

Stampa:
Sate - Ferrara

Aut. Tribunale di Bologna
n. 7831 del 7/02/2008
Bimestrale - Sped. abb. post./45

IVA assolta alla fonte dell'Editoria ai sensi dell'art. 74, 1 comma, lett. c, D.P.R. 26.10.1972 n. 633 e successive modificazioni ed integrazioni. La ricevuta di pagamento del conto corrente postale è documento idoneo e sufficiente ad ogni effetto contabile. La redazione non si ritiene responsabile per variazioni e/o imprecisioni di date e notizie.

Finito di stampare Ottobre 2009

Editoriale 3

**Progetto Highcare 2008:
un laboratorio ad alta quota**

Carolina Lombardi, Gianfranco Parati 4

**Medicina legale e disturbi del sonno.
La necessità di un approccio interdisciplinare
evidence-based**

Francesca Ingravallo, Giuseppe Plazzi 9

**Respiro di Cheyne-Stokes
e scompenso cardiaco**

Michele Emdin, Alberto Giannoni,
Luigi Emilio Pastomerlo, Giuseppe Vergaro,
Alessandro Valleggi, Massimo Milli, Claudio Passino 12

**La chirurgia maxillo-facciale
nel trattamento dell'OSAS grave**

Bruno Carlo Brevi, Livia Toma,
Silvia Banchini, Enrico Sesenna 19

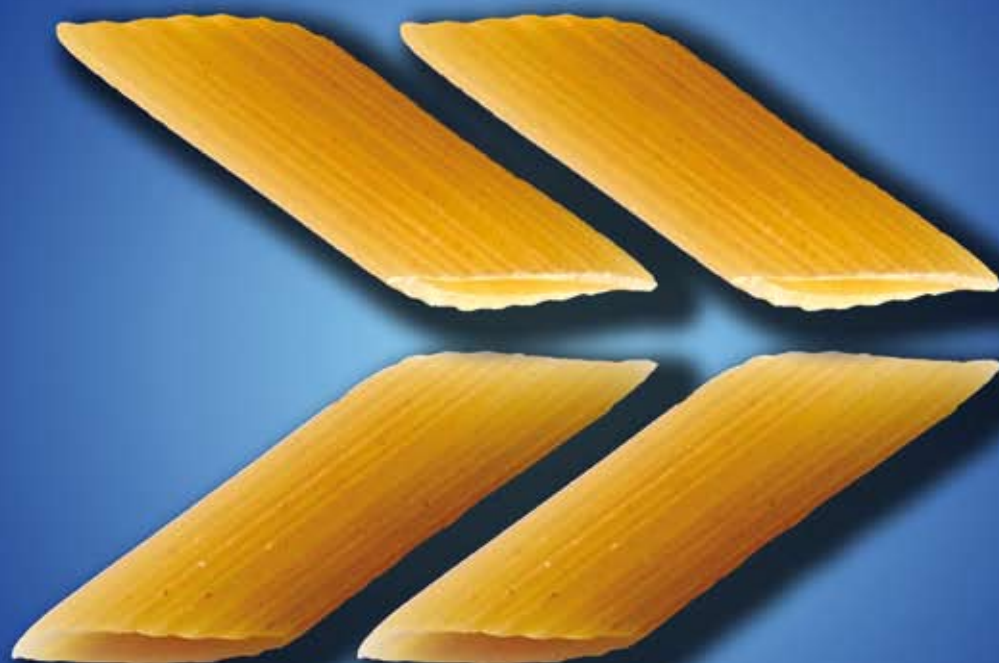
**Disturbi del respiro
in sonno e ictus**

Alfonso Ciccone, Daria Roccatagliata, Ignazio Santilli,
Roberto Sterzi, Lino Nobili 22

Flash 25
Notizie in breve

Bollettino Aims 26

- PASTA SECCA E PASTA FRESCA
- GLI ARTIGIANI DELLA PASTA
- GASTRONOMIA E CHEF
- CONDIMENTI E RIPIENI
- IMPIANTI E TECNOLOGIE
- MATERIE PRIME
- RICERCA E NUTRIZIONE
- ALIMENTAZIONE MEDITERRANEA
- EDITORIA E MULTIMEDIA



Ideas on Demand

PASTATREND 2010. IL MONDO DELLA PASTA GUARDA AVANTI.

**Bologna
Fiere,
24-27
Aprile
2010.**

PastaTrend è il primo e unico salone dedicato interamente alla pasta, alla sua filiera e all'alimentazione mediterranea.

Quattro giorni per stringere accordi con aziende e buyer dall'Italia e dall'estero, frequentare corsi di aggiornamento e

vendere direttamente ai visitatori nelle giornate dedicate.

Tutte le eccellenze del settore, dall'Italia e dall'estero, si incontrano qui. Per guardare al presente e al futuro del sistema alimentare italiano.

Il Grande Salone della Pasta.



WWW.PASTATREND.COM +39 051 6564311

Avenue media
Milano - Bologna



BolognaFiere

MEDIA PARTNERS



PARTNERSHIPS



L'Editoriale

Franco ci ha lasciati. Smettendo di soffrire. Portandosi via un pezzo di storia della medicina del sonno in Italia e nel mondo. Un lembo lacerato di vita trascorsa insieme. Come amici, come compagni di idee, di scelte, di litigi, di risate. Schiette ed intelligenti. Libere da ogni secondo fine. Perché a Franco non interessava la fama, la visibilità. Non era importante pubblicare un articolo, ma avere un'intuizione, un lampo che desse luce a tutti. Per capire, esultare, condividere. Il gusto della scoperta non guastata dalla necessità di inquadrarla in un manoscritto formale. Quante volte, i suoi allievi hanno morso il freno urlandogli: "Ma professore, bisogna scrivere i risultati di questa ricerca. È una cosa estremamente interessante". "Certo", rispondeva, "fate pure. Io sono contento così. L'emozione l'ho già gustata per intero".

Erede della grande tradizione neurofisiologica genovese e contaminato dall'influenza di grandi maestri come Moruzzi, Rossi, Rosadini, Billiard, ha insegnato il mestiere alle giovani generazioni addestrando talenti che danno lustro alla scuola italiana di medicina del sonno. Uomo schietto. Franco.

Come il suo nome. Acuto. Mai

banale, sempre pronto a raccontare aneddoti sapidi, talora romanzeschi, quando da ricercatore geniale sperimentava i piaceri del laboratorio e dell'arte, gustando i sapori genuini della vita. Durante un congresso negli Stati Uniti, aveva lasciato in camera d'albergo una bottiglia piena di whisky. Si era accorto che ogni giorno, in sua assenza, il livello del liquore calava mentre frequentava i lavori del convegno.

Ce lo raccontò senza malumore, anzi soddisfatto che la cameriera, sebbene estranea, attingesse alla sua stessa sorgente.

Portava ancora falce e martello cuciti sulle camicie. Per restare attaccato alle sue passioni, ai suoi ideali. E soffriva maledettamente nel constatare la becera decadenza della politica e dei suoi valori.

Come Presidente dell'AIMS era preoccupato della sua Associazione, domandandosi spesso ad alta voce: "Che ne sarà della medicina del sonno in Italia? La stiamo trasformando in un mercato di prestazioni strumentali? Senza nuovi slanci? Senza nuove idee? È ora di riprendere i fili con la ricerca di base?". Ma nonostante i dubbi, è stato capace di lasciare segni tangibili del suo mandato.

Sotto la sua presidenza, l'AIMS ha cominciato a darsi una veste istituzionale più matura, allacciando rapporti formali con altre società scientifiche e programmando iniziative educazionali condivise. Si sono consolidate le credenziali della scuola italiana nel mondo con contributi editoriali importanti sulle riviste di medicina del sonno. Ha sostenuto la partecipazione costante ed efficace di soci autorevoli dell'AIMS nelle Commissioni di lavoro interdisciplinari, mentre la sua presidenza ha festeggiato anche la nascita della rivista Sonnomed, nel segno di una missione formativa incessante.

Caro Presidente, quanto ci mancherai. Quanto ci mancheranno le tue ammonizioni, i tuoi sorrisi, i tuoi bonari rimproveri, i tuoi incoraggiamenti, la tua disponibilità. Pioniere del sonno. Maestro e compagno di notti irripetibili. Lucido e lungimirante. Uomo moderno ma anche personaggio di altri tempi. Discreto, affettuoso, fraterno.

È così che ci hai insegnato a volerti bene. È così che vogliamo ricordarti, caro carissimo Presidente.

**Liborio Parrino,
Gianluigi Gigli**

Progetto Highcare 2008: un laboratorio ad alta quota

Tutto è iniziato circa un anno fa, ai primi di settembre 2008 con una pacifica e coloratissima invasione dell'aeroporto internazionale di Malpensa a Milano.

In realtà, il lavoro di preparazione della spedizione Highcare era iniziato molto prima ed è arrivato a concretizzarsi dopo quattro anni dai primi progetti fatti scendendo dalle pendici del Monte Rosa, dove avevamo condotto una serie di esperimenti in Capanna Margherita.

Già allora l'Himalaia era nei nostri sogni, ma solo passo dopo passo, attraverso più di un anno di lavoro preliminare e una serie infinita di difficoltà e imprevisti, stavamo realizzando in aeroporto, sommersi dai nostri borsoni rossi, che l'avventura vera cominciava...

La scalata all'Everest

Dopo quasi 11 giorni di viaggio in progressiva ma calibrata salita, i 49 partecipanti alla

spedizione scientifica Highcare (*High Altitude Cardiovascular Research*), accompagnati dai portatori sherpa e da una mandria di yak dalle lunghe corna e dal pelo variabilmente sviluppato, hanno raggiunto il campo base dell'Everest sul versante nepalese (data l'impossibilità per gli occidentali di utilizzare il versante tibetano per i noti problemi politici con la Cina). Attrezzature professionali da alpinismo per altissima quota e strumenti scientifici tra i più sofisticati e innovativi, necessari per studiare la fisiologia e fisiopatologia umana sopra i cinquemila metri, sono stati portati da Milano sino alla quota di 5.400 mt, alla base dell'Everest, con i mezzi di trasporto più vari.

Dai modernissimi jet quali l'Airbus A340 o il Boeing 777 agli autobus sferraglianti e scalcinati. E poi i piccoli e datati aeroplani ad elica, che solo un benevolo occhio divino ha aiutato a volare

bucando a vista nuvole dense...

È un volo che nessuno dimenticherà più nella vita, si sorvolano le vallate vedendo in lontananza la catena himalaiana, ti senti accarezzare i piedi dai fiumi sinuosi e trattiieni il fiato fin quando non senti che... incredibilmente... l'aereo è fermo, sei sano e salvo sulla cortissima pista di atterraggio di Lukla, a 2.800 mt, compressa tra uno strapombio e una parete di roccia verticale.

Nuova tappa... nuovo mezzo di trasporto! I mastodontici elicotteri militari russi, su cui siamo saliti di corsa come una vera truppa da sbarco, che ci hanno aiutato a spostarci ancora più in alto, a Namche Bazar (3.500 mt s.l.m.).

L'ultimo pezzo, quello più duro, sarebbe stato poi impensabile senza l'aiuto degli yak e di quel popolo meraviglioso degli Sherpa tibetani. La carovana si estendeva a perdita d'occhio lungo la valle del Kumbu, ed era compo-



Fig. 1. Il Campo Base dell'Everest 5400m s.l.m.



Fig. 2. Gli Yak che trasportano il materiale della spedizione.

sta oltre che dai 49 membri del team internazionale anche da 200 portatori carichi della strumentazione e da decine di Yak.

Il campo base

Il 21 settembre, la spedizione raggiungeva le tende del campo, frettolosamente e approssimativamente rimesse in piedi, nell'arco di 24 ore, dopo essere state abbattute dal poderoso spostamento d'aria causato da una gigantesca valanga caduta a poche centinaia di metri. Il giorno dopo, 22 settembre, il campo base dell'Everest era attraversato da una frenetica attività. Medici (cardiologi, internisti, neurologi, neuropsicologi, ematologi, endocrinologi), ricercatori, dottorandi, specializzandi, studenti, infermieri, ingegneri, guide alpine e semplici volontari erano tutti impegnati a togliere le attrezzature dai sacconi e dalle valigie ipertecnologiche - a prova di urto e umidità - portate dagli sherpa e dagli yak.

Venivano attrezzate oltre alle

piccole e gialle tende a igloo personali, anche le tende laboratorio blu intenso, e la tenda laboratorio-soggiorno a geode arancione, dando forma sul ghiacciaio ad un colorato villaggio "highteck". Qui avrebbe operato per quasi due settimane l'imponente spedizione Highcare 2008, organizzata dal prof. Gianfranco Parrati, con il supporto dell'Istituto Auxologico Italiano in collaborazione con l'Università di Milano Bicocca, e patrocinata dalla Regione Lombardia (Assessorato Sanità) e dal CAI (Club Alpino Italiano).

Obiettivo: studiare gli effetti dell'ipossia ipobarica

L'obiettivo era studiare gli effetti dell'ipossia ipobarica sul corpo umano, facendo uso di costosissimi contenitori a tenuta per l'azoto liquido, necessario a conservare i numerosissimi campioni di sangue prelevati ad una temperatura di -80 gradi per successive analisi di proteomica e genomica, e utilizzando attrez-

zature moderne o addirittura sperimentali per la raccolta di dati cardiorespiratori e neurologici. Tra queste le magliette MagIc, con inclusi sensori indossabili in fibre di tessuto conduttore, appositamente studiate per effettuare registrazioni continue di ECG e frequenza cardiaca, attività respiratoria e movimenti del corpo sia durante il sonno in tenda, sia durante la scalata.

Non mancavano poi registratori portatili per le polisonnografie (Polisonnigrafo Embletta, Embla, gentilmente forniteci dal supporto Sapio Life), per il monitoraggio in continuo dei parametri vitali quali pressione arteriosa e frequenza cardiaca sui volontari, per gli ecocardiogrammi e per la rilevazione della rigidità arteriosa.

Il tutto tra notevoli difficoltà e inconvenienti tecnici, compresa la scarsa performance dei generatori di corrente elettrica a benzina, che poco bruciava in carenza di ossigeno, la difficoltà a garantire un riscaldamento decente alle tende laboratorio per la riluttanza a carburare delle stufette a gas (più che calore nell'aria, emanavano in effetti gas non combusto...), e la progressiva moria di computer portatili, il cui disco rigido andava in blocco, uno dopo l'altro, per la bassa pressione atmosferica, come si legge sul diario on-line aggiornato sul sito www.highcare2008.eu.

Una difficoltà tecnica di rilievo è stata il trasporto delle bombole dei gas che servivano per lo studio della diffusione alveolo-capillare, ma grazie allo uno sforzo organizzativo imponente del prof. Parati ed alla ferrea volontà del prof. Agostoni e del dott. Bussotti del Centro Cardiologico Monzino di Milano (Coordinatori del sottoprogetto DLCO) si è anche riusciti a studiare approfonditamente le modificazioni indotte dalla quota sulla parete alveolare (per la storia dettagliata si rimanda a [The strange story of the Sherpa and the tank of carbon monoxide: that is the story of a scientific adventure. A HIGHCARE 2008 substudy] Bussotti M, Agostoni P, Bonacina D, Bilo G, Styczkiewicz K, Faini A, Caldara G, Modesti PA, Lombardi C, Parati G.G Ital Cardiol (Rome). 2009 Feb;10(2):97-100.).

L'importanza della spedizione

L'importanza e l'unicità di questa spedizione era stata sottolineata durante la sosta del gruppo a Kathmandu dall'ottantaseienne lady britannica Elizabeth Hawley, forte della sua pluridecennale esperienza come certificatrice e testimone storica vivente di tutte le spedizioni himalayane fatte sino ad ora.

Mrs Hawley aveva definito la spedizione Highcare 2008 "la



Fig. 3. La tenda laboratorio al Campo Base dove si applicavano i sensori per le polisonnografie.

più grande spedizione scientifica mai organizzata sull'Everest". La spedizione è stata ideata, progettata e realizzata da istituzioni e ricercatori italiani, ma ha una solida dimensione internazionale, fortemente voluta dal suo promotore e coordinatore, il prof. Gianfranco Parati, primario di cardiologia all'Istituto Auxologico Italiano di Milano, e professore ordinario di medicina interna all'Università di Milano-Bicocca. Ricercatori, trekker e alpinisti erano in effetti provenienti non solo dall'Italia, ma anche da Polonia, Germania, Francia, Svizzera, Stati Uniti d'America e naturalmente Nepal.

La preparazione di questa spedizione si era basata su una serie di ricerche preliminari, condotte per quattro anni in cima al Monte Rosa presso la Capanna Margherita a 4.559 mt. La sua realizzazione, supportata dall'Istituto Auxologico Italiano e dall'Università di Milano-Bicocca, è stata possibile grazie a

notevoli finanziamenti da parte di sponsor pubblici e privati, tra cui Boehringer Ingelheim Germania e Banca Intesa SanPaolo. Il suo obiettivo consisteva in *"uno studio approfondito degli effetti cardiorespiratori, metabolici, ematologici e neurologici dell'ipossia ipobarica prolungata, e nel valutare l'efficacia di interventi correttivi farmacologici e non farmacologici per prevenire e curare il male acuto di montagna e per identificare nuove prospettive terapeutiche per i pazienti affetti da ipossia cronica"* come indicato nella presentazione ufficiale sul sito web www.highcare2008.eu.

Come sottolineato dal prof. Parati, queste ricerche *"utilizzano l'ipossia ipobarica in alta quota come un modello sperimentale per esplorare la fisiopatologia di alcune malattie croniche connesse con l'ipossia tissutale, quali lo scompenso cardiaco, la malattia polmonare ostruttiva cronica, l'ipertensione arteriosa associa-*

ta alla sindrome delle apnee notturne e l'obesità severa".

Le novità sperimentate

Numerose sono state le novità sperimentate durante la ricerca al campo base e durante il tentativo di ascesa all'Everest.

Come ricordato in precedenza, alcuni monitoraggi sono stati effettuati con la "maglietta" Magic, un prototipo basato sull'uso di sensori indossabili messo a punto dagli ingegneri del Polo Tecnologico della Fondazione Don Gnocchi di Milano, utilizzata sia per registrazioni dinamiche ECG secondo HOLTER che per polisonnografie notturne soprattutto negli alpinisti che sono riusciti per la prima volta a registrare tali parametri a quote superiori ai 5.500 mt.

Un'altra novità riguarda un farmaco comunemente utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, il Telmisartan, di cui si è voluto testare la capacità di regolare la risposta all'ipossia ipobarica attraverso il blocco se-

lettivo del recettore AT1 dell'angiotensina II.

Il protocollo Highcare 2008 prevedeva la registrazione non invasiva battito a battito di pressione e frequenza cardiaca per studiare la regolazione nervosa dell'apparato cardiovascolare, il monitoraggio della pressione arteriosa per 24 ore, lo studio della attività metabolica, la valutazione della rigidità arteriosa e lo studio delle caratteristiche del respiro nel sonno in alta quota, separatamente in uomini e donne che in Highcare erano rappresentati in numero quasi eguale.

Come si legge sul diario Highcare, *"inoltre, abbiamo cercato di valutare gli effetti di contromisure non farmacologiche quali la ventilazione meccanica a pressione positiva delle vie aeree (CPAP) e il respiro lento controllato. Abbiamo poi esplorato la relazione tra le variazioni nei parametri biologici e nei parametri meteorologici quali la temperatura, l'umidità e l'esposizione alla radiazione UV"*.

Il gruppo di guide alpine capeggiato da Armin Fisher e Fabio Iacchini si è infine cimentato nel compito di effettuare raccolta di dati biologici alla quota più alta possibile, cercando di raggiungere la vetta dell'Everest. Purtroppo le avverse condizioni meteorologiche, e le continue valanghe che hanno causato feriti nel piccolo gruppo di alpinisti francesi che hanno affiancato Highcare al campo base, non hanno consentito alla spedizione la conquista dell'Everest, ma non hanno impedito raccolta di dati a quote intorno ai 6.700 metri.

La donazione di farmaci

Terminate le ricerche, sulla via del ritorno, il gruppo di medici e ricercatori milanesi capeggiato dal prof. Parati ha potuto recarsi a Kunde, all'ospedale fondato da Hillary a sostegno della popolazione della valle (circa 8.000 persone), a cui sono stati donati i numerosi farmaci non utilizzati nel corso della spedizione.

È stata poi visitata la scuola elementare di Namche Bazar, frequentata da circa 90 bambini dai 4 ai 10 anni, a cui è stato donato il sofisticato sistema di pannelli solari e invertitori di corrente elettrica utilizzato da Highcare al campo base dell'Everest, che permetterà alla scuola di avere energia elettrica quotidianamente durante le ore di lezione.

Dobbiamo dire che ciò che ab-



Fig. 4. Polisonnografi tradizionali e l'innovativa maglietta MAGIC per le registrazioni durante il sonno a Namche Bazar.



Fig. 5. Monitoraggio al Campo Base.

biamo potuto lasciare in quei luoghi magici non è che “piccola cosa” rispetto a tutto ciò che quei luoghi e quelle persone ci hanno regalato. Ognuno dei partecipanti ha portato a casa qualcosa che niente cancellerà, l’umanità, l’ospitalità, la generosità, la dignità di un popolo che, pur vivendo in condizioni climatiche estreme e con pochissime risorse economiche, non ha mai risparmiato ad ognuno di noi un sorriso, uno sguardo profondo ed un sostegno impagabile. Ci siamo portati a casa gli occhi dei bambini che gioivano per il semplice regalo di una matita, delle donne che lavoravano per strada, degli uomini che portavano i nostri pesi e che cucinavano per noi.

Il rientro a Milano

Tornati a Milano, è iniziata la parte forse più impegnativa e certamente più eccitante dal punto di vista scientifico: l’elaborazione e analisi dei dati raccolti, ed ognuno di noi, all’interno dei propri

laboratori, ha iniziato ad analizzare con curiosità ed eccitazione i propri preziosi parametri.

I risultati preliminari della analisi stanno fornendo interessanti spunti; uno degli esempi è il sottoprogetto riguardante lo studio del respiro nel sonno coordinato dalla dott.ssa Carolina Lombardi, che ha permesso di evidenziare una significativa differenza nel pattern ventilatorio notturno tra uomini e donne con una netta prevalenza del respiro periodico nel sesso maschile rispetto al femminile.

Alcuni dati relativi all’intero progetto sono già stati pubblicati ed hanno costituito il materiale per una numerosa serie di convegni e simposi tra cui, di particolare rilievo, il Simposio Satellite organizzato nel contesto del congresso ESH (European Society of Hypertension) tenutosi a Milano l’11 giugno scorso.

All’interno dello stesso congresso è stata anche organizzata una mostra fotografica relativa

al progetto Highcare dal titolo “Science on mt Everest: images of the Highcare project”.

Ulteriore occasione di scambio culturale inoltre sarà il Simposio dal titolo “Sonno e apparato cardiovascolare sul tetto del mondo: effetti cardiorespiratori e neurologici dell’ipossia ipobarica in alta quota” che si terrà nel contesto del XIX congresso della Società Italiana di Medicina del Sonno, a Bologna dal 15 al 18 novembre prossimi.

Nel Simposio, oltre ai risultati degli esperimenti in quota, verranno analizzate alcune delle possibili implicazioni sulla pratica clinica dei risultati ottenuti soprattutto nell’ambito della apnee nel sonno nei pazienti con patologie cardiologiche (scompenso cardiaco). Al di là, comunque, di tutto ciò che di bello, scientificamente parlando l’Everest ci ha regalato, la cosa che ognuno di noi difende con più tenacia è sicuramente il pezzo di Nepal che è rimasto nel cuore e negli occhi di tutti noi partecipanti a questa incredibile esperienza.

**Carolina Lombardi
Gianfranco Parati**

*Università di Milano-Bicocca
e Istituto Auxologico Italiano,
IRCCS, Milano*

Si ringraziano per le fotografie:
Paolo Meriggi, Andrea Giuliano,
Tiziano Colombo,
Gianfranco Parati, Andrea Faini
e Grzegorz Bilo.

Medicina legale e disturbi del sonno.

La necessità di un approccio interdisciplinare evidence-based

Nel 1999 Mahowald e Schenck delineavano le maggiori aree di interesse medico-legale della medicina del sonno e a distanza di circa un decennio fondavano con Bornemann, presso il Minnesota Regional Sleep Center, la prima Sleep Forensics Unit, dedicata ai problemi forensi che possono derivare da comportamenti violenti o comunque inappropriati nel corso delle varie parasonnie. Si tratta di disturbi che non solo hanno un grande interesse forense, ma sono anche oggetto di riflessione nell'ambito della nuova e feconda disciplina della neuroetica.

La casistica mostra, peraltro, come le implicazioni medicolegali dei disturbi del sonno siano assai più estese e varie: responsabilità del guidatore e del lavoratore in caso di incidenti o errori correlati alla sonnolenza,

valutazione dell'idoneità alla guida e idoneità alla mansione specifica, indennizzabilità dei disturbi del sonno nell'ambito delle assicurazioni private, compatibilità carceraria e, non da ultima, responsabilità professionale medica nell'ambito della medicina del sonno.

Nella pratica quotidiana le patologie più frequentemente soggette a valutazione medico-legale sono rappresentate dai disturbi del sonno associati a eccessiva sonnolenza diurna (ESD) in considerazione dei diversi livelli di impairment che questa può determinare, risultati in un chiaro rapporto di causalità sia con incidenti alla guida e sul lavoro che con difficoltà a mantenere, nella vita quotidiana, un livello di vigilanza adeguato alle diverse richieste ambientali. I quesiti che più spesso vengono posti

riguardano l'idoneità alla guida e il grado di invalidità determinato dalla sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) e dalla narcolessia.

Idoneità alla guida

La certificazione di idoneità alla guida viene rilasciata dal competente ufficio ASL e da altri medici autorizzati i quali, qualora l'esito degli accertamenti clinici, strumentali e di laboratorio faccia sorgere dubbi circa l'idoneità e la sicurezza alla guida, inviano il soggetto alla competente Commissione Medica Locale, alla quale può essere demandato l'accertamento anche quando ne abbiano fatto richiesta il Prefetto o la Motorizzazione Civile.

Nonostante l'OSAS e la narcolessia non rientrino nell'elenco delle malattie per le quali la nor-



mativa stabilisce una limitazione al rilascio della patente di guida, a fronte di una sonnolenza patologica il dubbio sulla idoneità alla guida è giustificato e dunque il paziente dovrebbe essere inviato alla Commissione Medica Locale, che valuterà di caso in caso basandosi sulla documentazione sanitaria prodotta, in particolare sui risultati degli accertamenti diagnostici condotti in sede clinica e su quelli ottenuti con il trattamento terapeutico in atto, ovvero sulle caratteristiche stesse della patologia. Per rendere più omogenei possibili i giudizi delle Commissioni Mediche Locali, la Commissione congiunta formata da membri della Commissione sonnolenza, sicurezza stradale e trasporti dell'AIMS e rappresentanti del Coordinamento dei Medici Legali delle Aziende Sanitarie (COMLAS) e della Società Italiana di Medicina Legale (SIMLA) ha elaborato delle linee guida per l'accertamento dell'idoneità alla guida in caso di OSAS e narcolessia

recanti criteri per il riconoscimento dell'idoneità alla guida per le diverse classi di veicoli e la durata della stessa.

Invalidità

Il nostro sistema assistenziale può intervenire, mediante prestazioni non economiche, in quei casi in cui la ESD sia causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa tale da determinare un processo di svantaggio sociale (Legge 104/92), ovvero, quando una malattia determini la riduzione permanente della capacità lavorativa in misura superiore a un terzo, tramite il riconoscimento di una invalidità civile, implicante anche benefici economici per invalidità superiori al 75%. Il riconoscimento di un grado di invalidità civile superiore al 45% permette inoltre l'accesso al collocamento mirato ex legge 68/99.

Le ipersonnie, in particolare gravi forme di narcolessia, possono determinare anche una

riduzione della capacità lavorativa attitudinale dell'assicurato tale da concretizzare il requisito biologico dell'invalidità pensionabile a carico dell'INPS o di altri Enti previdenziali.

Infine, anche se di minore rilevanza numerica, ci sono fattispecie che impongono un giudizio medico-legale in merito alla percentuale di menomazione della integrità psico-fisica della persona (danno biologico in responsabilità civile ed infortunistica INAIL) e alla invalidità permanente nelle polizze private.

L'ambito assistenziale è comunque quello nel quale con maggiore frequenza è necessaria una valutazione medico-legale dell'OSAS e della narcolessia. In particolare, le persone affette da OSAS richiedono il riconoscimento dell'invalidità civile al fine di poter ottenere l'erogazione della C-PAP dalle ASL, mentre nel caso di narcolessia i pazienti richiedono spesso il riconoscimento sia dell'invalidità civile, anche per accedere al collocamento mirato, che della condizione di handicap ex legge 104/92, che garantisce benefici non economici anche ai familiari conviventi. Anche nel caso della valutazione dell'invalidità civile, non esistono al momento indicazioni legislative che indichino i criteri per valutare l'OSAS e la narcolessia, per cui le commissioni de-



putate all'accertamento devono fare riferimento ai criteri generali e quantificare l'invalidità in rapporto alla riduzione della capacità lavorativa del soggetto. Lo studio della concordanza interosservatore fra le commissioni deputate all'accertamento dell'invalidità civile rispetto a 15 soggetti affetti da narcolessia, ha peraltro evidenziato un basso accordo fra valutatori, dimostrando quanto urgente sia la necessità di individuare anche in questo settore criteri di valutazione condivisi.

La necessità di un approccio interdisciplinare evidence-based

Nonostante le profonde differenze che caratterizzano questi diversi ambiti di valutazione, alcune problematiche risultano comuni. In particolare, ci si scontra con due ordini di problemi. Il primo, di natura per così dire culturale, è legato alla

percezione sociale della sonnolenza, considerata manifestazione di pigrizia, depressione, debolezza. Sono significativi in merito i racconti di molti pazienti affetti da narcolessia, etichettati prima della diagnosi, e purtroppo a volte anche successivamente, come debosciati, isterici o tossicomani. Il secondo è, invece, relativo alla mancanza di strumenti standardizzati che permettano di valutare oggettivamente la gravità della sonnolenza e il rischio di addormentamenti improvvisi.

Va infatti considerato come gli esami strumentali disponibili (polisonnografia, Multiple Sleep Latency Test) permettono di formulare la diagnosi e, nel caso dell'OSAS, di stabilire la gravità clinica della patologia, ma non di quantificare in termini oggettivi la sonnolenza.

Inoltre, il valore di scale come la Epworth Sleepiness Scale, che pure ha un indubbio signi-

ficato clinico, è limitato sotto il profilo medico-legale, in quanto lo score deriva dalle risposte del paziente e non possono essere evitate simulazioni/dissimulazioni, comunque frequenti nel caso di accertamenti medico-legali.

Per fornire risposta alle esigenze di giudici, avvocati, assicuratori, commissioni per l'accertamento dell'invalidità e dell'idoneità alla guida e degli stessi pazienti, è quindi indispensabile non solo affrontare i quesiti con approccio interdisciplinare, peraltro connotato alla medicina del sonno, ma anche proseguire nella ricerca di evidenze che possano supportare i giudizi medico-legali.

Francesca Ingravallo
*Dipartimento di Medicina
e Sanità Pubblica,
Sezione di Medicina Legale*

Giuseppe Plazzi
*Dipartimento
di Scienze Neurologiche
Università di Bologna*

BIBLIOGRAFIA

1. Alonderis A. et al. Medico-legal implications of sleep apnoea syndrome: Driving licence regulations in Europe. *Sleep Med.* 2008, 9: 362-.
2. Ingravallo F., Ugnatelli L., Brini M., Brugaletta C., Franceschini C., Lugaresi F., Manca M.C., Garbarino S., Montagna P., Cicognani A., Plazzi G. Medico-legal assessment of disability in narcolepsy: an interobserver reliability study. *J Sleep Res.* 2008, 17: 111-119.
3. Ingravallo F., Plazzi G., Cicognani A. Sleep-related violence: aspetti clinici e medico-legali. *Riv. It. Med. Leg.* 2008, 2: 251-279.
4. Ingravallo F., Plazzi G. Medico-legal aspects of disability in narcolepsy. In: Goswami M., Pandi-Perumal S.R., Thorpy M.J. (Eds.) *Narcolepsy: A Clinical Guide*. New York: Springer-Verlag, 2009 (in press).
5. Jourdan S., Problemi medico-legali ed assicurativi. In *Corso di Aggiornamento, Problemi forensi e medico-legali in medicina del sonno*, Atti XIII Congresso Nazionale Associazione Italiana Medicina del Sonno, Torino, 26-29 ottobre 2003: 17-20.
6. Levy N. *Neuroethics. Challenger for the 21st Century*. New York, Cambridge University press, 2007.
7. Mahowald M.W., Schenck C.H. Medical-legal aspects of sleep medicine. *Neurol Clin.* 1999, 17: 215-234.

Respiro di Cheyne-Stokes e scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco rappresenta la via finale comune di diverse patologie cardiovascolari ed è caratterizzato oltre che da una elevata prevalenza da una prognosi infausta. Nonostante i recenti progressi nella terapia farmacologica di antagonismo neurormonale e nell'uso di "device", questa patologia risulta ancora oggi la prima causa di morte nei Paesi sviluppati.

I recenti progressi nelle conoscenze fisiopatologiche e nel trattamento farmacologico hanno consolidato come modello interpretativo della sindrome il modello neuroendocrino: l'"imbalance" tra sistemi ad azione inotropica positiva, cronotropa vasocostrittorice e sodioritentrice (sistema adrenergico, sistema renina-angiotensina-aldosterone - SRAA, endotelina e vasopressina-adiuretina) e sistemi ad azione cronotropa negativa, vasodilatatrice e natriuretica (sistema parasimpatico, funzione endocrina cardiaca) spiega l'evoluzione clinica, la

prognosi e la risposta efficace al trattamento beta-bloccante e dei bloccanti del SRAA nei pazienti con scompenso. Alla radice di questa attivazione c'è la risposta dei "feedback" barocettivo e chemocettivo alla disfunzione cardiaca. L'alterata sensibilità chemocettiva, in particolare, risulta responsabile anche di una significativa manifestazione clinica dello scompenso: il respiro periodico o di Cheyne-Stokes (RCS), caratterizzato da periodiche fasi di ipopnea-apnea centrali ed iperpnea, associate o meno a "discomfort" respiratorio.

La presenza di RCS non è oggetto della valutazione diagnostica di routine nello scompenso, pur essendo stata documentata sia durante il sonno che la veglia con un valore prognostico negativo accertato. Nel 1918, John Cheyne un medico scozzese osservò un pattern respiratorio tipico, più tardi denominato respiro di Cheyne-Stokes in un paziente la cui autopsia in seguito avrebbe

rivelato un "fatty heart" (Ward, 1973).

Trentasei anni dopo William Stokes anch'egli scozzese, evidenziò indipendentemente la stessa anomalia respiratoria caratterizzata da un caratteristico crescendo-decrescendo nell'attività ventilatoria e da apnee a carattere ciclico, intervallate da fasi di iperventilazione (Ward, 1973), (Figura 1).

In realtà storicamente la prima descrizione dell'anomalia sembra risalire a John Hunter (Ward, 1973), circa 37 anni prima della descrizione di Cheyne. La recente rivalutazione del significato clinico del RCS va attribuita al riconoscimento del suo contributo indipendente nel determinare la storia naturale dello scompenso cardiaco. L'identificazione del RCS come potenziale bersaglio terapeutico ha intensificato lo studio dei meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base, della sua rilevanza epidemiologica e della valutazione di nuove prospettive specifiche di trattamento.

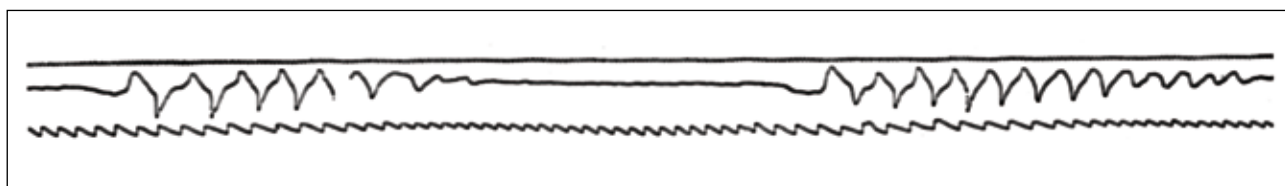


Fig. 1. Esempio di uno spirogramma rappresentante il respiro di Cheyne-Stokes e di un tonogramma arterioso simultaneo sottostante. Da notare il rallentamento del polso durante la fine dell'apnea e l'inizio dell'iperpnea e l'accelerazione del medesimo durante la fine dell'iperpnea e l'inizio dell'apnea.

Fisiopatologia del respiro di Cheyne-Stokes

La genesi del RCS può essere ricondotta a una serie di fattori causali:

1) L'aumento della sensibilità chemocettiva viene considerato attualmente la causa principale dell'origine del RCS. Sebbene sia l'ipossia che l'ipercapnia possano scatenare il respiro periodico, l'ipersensibilità alla CO_2 ha un ruolo prevalente. Infatti, le variazioni fisiologiche della CO_2 , specie nelle ore notturne, determinano, nelle fasi di relativa ipercapnia, una eccessiva risposta ventilatoria con conseguente calo dei valori ematici di PaCO_2 al di sotto della soglia apneica. Si verificherebbero così pause ventilatorie fino a che non sono di nuovo ripristinati i valori normali di PaCO_2 . Si instaura un circolo vizioso: le fasi di apnea determinano uno stimolo del chemoriflesso, che tende all'iterazione del fenomeno apnoico.

2) Il ritardo del sangue dal circolo polmonare ai chemocettori periferici, induce un ritardo nella ricezione della informazione da parte dei chemocettori stessi ed un ritardo nella risposta ventilatoria, che ricompare magnificata, inducendo le fasi periodiche di iperpnea ("overshoot" respiratorio) che si alternano con fasi di ipo/apnea ("undershoot" respiratorio). Sembra tuttavia che il prolungamento del tempo di circolo

giochi un ruolo chiave non tanto nella genesi della apnea centrale, quanto nel determinare la lunghezza dei cicli ventilatori (Hall et al., 1996).

3) La riduzione delle riserve di gas nei polmoni e nell'organismo: esse tendono normalmente a compensare i cambiamenti transitori nelle concentrazioni ematiche e tissutali dei gas stessi. Infatti, nel soggetto con scompenso l'ingrandimento cardiaco e la congestione polmonare e soprattutto l'aumento dello spazio morto fisiologico riducono il contenuto di gas intrapolmonari (in particolare O_2), con un'amplificazione della risposta ventilatoria in relazione alle variazioni transitorie dei gas. Questo è ancor più vero nel periodo notturno, quando il sonno e la posizione supina determinano una riduzione della capacità funzionale residua (Cherniack et al., 1973).

Epidemiologia

Il RCS, anche se misconosciuto nella corrente pratica diagnostica, presenta una elevata prevalenza nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico quando cercato ed indagato correttamente. Il fenomeno si presenta con una maggiore incidenza durante il periodo notturno dove può essere riscontrato in una percentuale che oscilla tra il 45 ed il 76% dei casi, in diverse casistiche (Javaheri et al., 2004).

La varietà nella prevalenza tra i diversi studi va imputata in parte alle differenze di popolazioni reclutate (pazienti in attesa di trapianto, con valvulopatie o portatori di defibrillatore) ed in parte alla definizione stessa del RCS. A differenza tuttavia della sindrome delle apnee ostruttive che si verifica esclusivamente durante il sonno (ed in particolare durante la fase REM) il RCS si verifica frequentemente anche durante la fase diurna, in percentuale affatto trascurabile, lievemente inferiore rispetto alla fase notturna (prevalenza descritta: 16-59%). In alcuni pazienti il fenomeno è presente su tutto l'arco delle 24 ore e permane anche durante l'attività fisica. (Corrà et al., 2006)

In un singolo studio su pazienti con disfunzione ventricolare sinistra diastolica è stata osservata una prevalenza di RCS del 50%.

Correlati clinici

L'aumento della sensibilità chemocettiva che si verifica in seguito alla riduzione della portata cardiaca va considerata almeno in fase acuta un meccanismo di adattamento dell'organismo, con il fine di garantire una migliore ossigenazione dei tessuti periferici, compensando allo stesso tempo la tendenza all'acidosi metabolica dovuta all'ipoperfusione periferica. Tuttavia la fase di iperventilazione che ne consegue (a sua volta potenzialmente

vantaggiosa in termini emodinamici per l'aumento del ritorno venoso e conseguentemente della portata cardiaca), si associa alla comparsa della fase apneica e con il tempo il RCS può indurre conseguenze negative a carattere emodinamico e neurormonale. La prima conseguenza negativa a cui l'organismo viene esposto è rappresentata dalla desaturazione di O_2 ciclica conseguente alla fase di apnea, che può favorire disfunzione endoteliale, fenomeni di ischemia miocardica, l'aggravamento della disfunzione ventricolare sinistra sia sistolica che diastolica ed episodi di bradi-tachiaritmia. Inoltre, l'ipossia, stimolando il rilascio di endotelina ed in combinazione con l'ipercapnia, può causare vaso-costrizione arteriolare polmonare, ipertensione polmonare ed aggravamento della disfunzione ventricolare destra. Una conseguenza negativa principale del RCS è rappresentata dall'iperattivazione simpatica (documentata sia con dosaggio di catecolamine plasmatiche ed urinarie, sia con studi microneurografici), con importanti implicazioni cliniche e prognostiche. L'iperattivazione adrenergica è favorita dalla concomitante stimolazione dei chemocettori periferici e centrali da parte dell'ipossia e dell'ipercapnia che coincidono con la fase finale dell'apnea e l'inizio

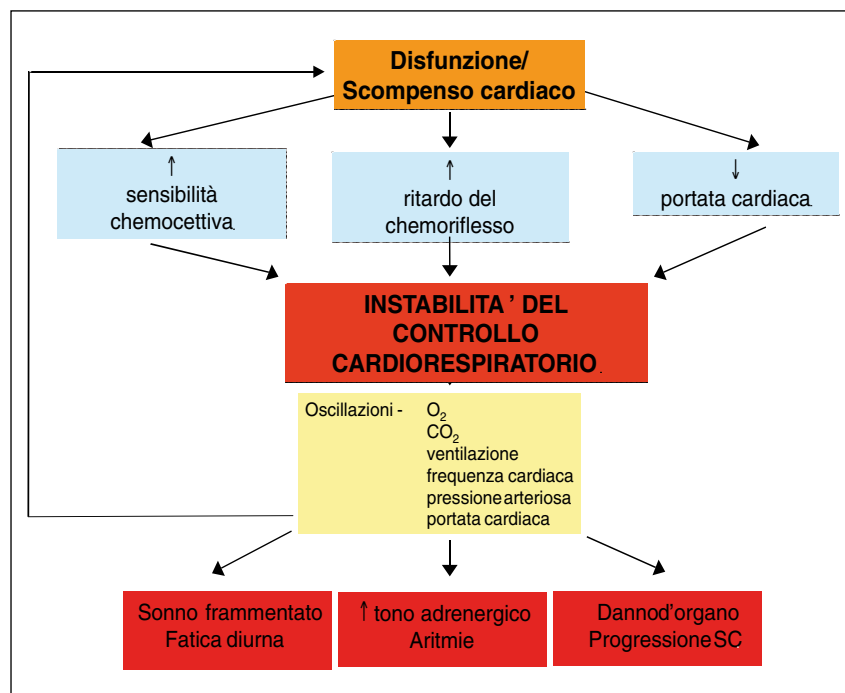


Fig. 2. Fisiopatologia del respiro di Cheyne-Stokes: in condizioni di riduzione della portata cardiaca, l'iperattivazione del chemoriflesso e il ritardo nel sensing chemocettoriale, dovuto all'aumento del tempo di circolo, provocano l'instabilità del controllo cardiorespiratorio con oscillazioni a livello respiratorio ed emodinamico. Queste oscillazioni comportano a loro volta alterazioni cliniche, neurormonali e danno d'organo diretto, contribuendo alla progressione della malattia. SC = scompenso cardiaco.

dell'iperpnea. Le conseguenze dell'iperattivazione adrenergica comprendono l'aumento delle resistenze vascolari periferiche e del postcarico, la venocostrizione e l'aumento del precarico, l'incremento della contrattilità e conseguentemente del consumo miocardico di ossigeno con potenziale esacerbazione di eventi ischemici ed aritmici. Inoltre le oscillazioni della pressione intratoracica hanno un effetto emodinamico negativo sulla funzione cardiaca biventricolare, incrementando la pressione miocardica trasmurale. Per i motivi suddetti risulta comprensibile la peggiore "performance" dei pazienti con RCS al test cardiopol-

monare con una riduzione della capacità funzionale (valutata dal consumo di O_2 al picco) ed una efficienza ventilatoria peggiore (rappresentata dalla VE/VCO_2 slope), entrambi marcatori prognostici nei pazienti con scompenso cardiaco. Infine, effetti negativi a livello del sistema nervoso centrale, sono rappresentati da frammentazione del sonno, con notevole incremento del numero di "arousal" (a sua volta stimolo adrenergico) prevalenza di sonno superficiale e riduzione della prevalenza di stadi 3,4 e del sonno REM, con comparsa tipicamente di sonnolenza diurna e di affaticabilità, oltre che, nel lungo periodo, di una maggiore

predisposizione al decadimento cognitivo.

Diagnostica: dalla polisonnografia ai monitoraggi ambulatoriali

Ad oggi, il “gold standard” per la diagnosi della sindrome delle apnee notturne, di cui anche il RCS può considerarsi parte, è rappresentata dalla polisonnografia.

Le indicazioni al monitoraggio polisunnografico sono rappresentate da tutte le condizioni in cui è forte il sospetto della possibile presenza della sindrome da apnee centrali o ostruttive (OSAS). Nel secondo caso, soprattutto durante il sonno REM, si verifica un collassamento delle vie aeree superiori soprattutto in soggetti obesi e di sesso maschile. Questa anomalia respiratoria si associa prevalentemente con una maggiore incidenza di ipertensione arteriosa refrattaria e rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di scompenso. Indicazioni allo studio polisunnografico sono legate alla presenza di:

- 1) scompenso cardiaco sistolico o diastolico progressivo, soprattutto se i pazienti permangono in classi NYHA avanzate nonostante la terapia medica ottimale;
- 2) dispnea parossistica o angina notturna o “discomfort” respiratorio diurno o apnee testimoniate dal coniuge;
- 3) frammentazione del sonno ed

insonnia associati a sonnolenza diurna;

- 4) fattori di rischio per il RCS, come la presenza di severa disfunzione ventricolare sinistra, l'ipocapnia, una maggiore incidenza di aritmie (soprattutto fibrillazione atriale) o una maggiore attivazione neuroormonale;
- 5) fattori di rischio per l'OSAS, come l'obesità, l'ipertensione soprattutto “nondipper”, la presenza di russamento (Javaheri et al., 2004). Solitamente l'apnea è definita come cessazione del flusso aereo superiore a 10 secondi e l'ipopnea come una riduzione di pari durata del volume corrente di almeno il 50% associata ad una desaturazione di almeno il 4% (Yamashiro et al., 1993). Le apnee vengono definite centrali se si ha cessazione del flusso aereo concomitante a cessazione dell'attività della muscolatura respiratoria toracica ed addominale, mentre si definiscono ostruttive se l'assenza del flusso si associa a permanenza dello sforzo respiratorio con dissociazione dell'attività toraco-addominale. Il livello di severità del fenomeno viene quantificato attraverso l'indice di apnea-ipopnea/ora (AHI, “apnea hypopnea index” o “respiratory disorder index”, RDI): un AHI > 10 viene considerato il cut-off per definire la presenza di RCS. Il monitoraggio polisunnografico consente questa diagnosi differenziale

ed ha il vantaggio di integrare il tracciato elettrocardiografico, respiratorio (bande a impedenza o induttanza), di flusso aereo (con sensori a termocoppia o capnografia) e la saturimetria con il segnale elettroencefalografico (che consente lo studio dell'architettura del sonno). Tuttavia, questo approccio ha lo svantaggio di avere costi elevati, richiede la presenza di personale addestrato e di un ambito ospedaliero dedicato per le registrazioni (in condizioni poco fisiologiche per il paziente), per cui recentemente si sono sviluppati sistemi alternativi di “screening” della sindrome delle apnee. Il primo strumento studiato è stato il monitoraggio della saturazione arteriosa. Da allora sono stati sviluppati diversi dispositivi di impiego ambulatoriale con un grado di complessità crescente fino ad integrare segnali ossimetrici, respiratori ed ECG, con un numero ridotto di derivazioni elettroencefalografiche con il vantaggio di un monitoraggio di più semplice esecuzione, a più basso costo e con la potenzialità di studiare il paziente nel suo ambiente naturale, a domicilio. Questi dispositivi sono stati pertanto integrati nella diagnostica del RCS tanto da trovare spazio e menzione anche nelle linee guida americane per il monitoraggio della sindrome delle apnee notturne. Un altro potenziale vantaggio dei dispositivi portatili

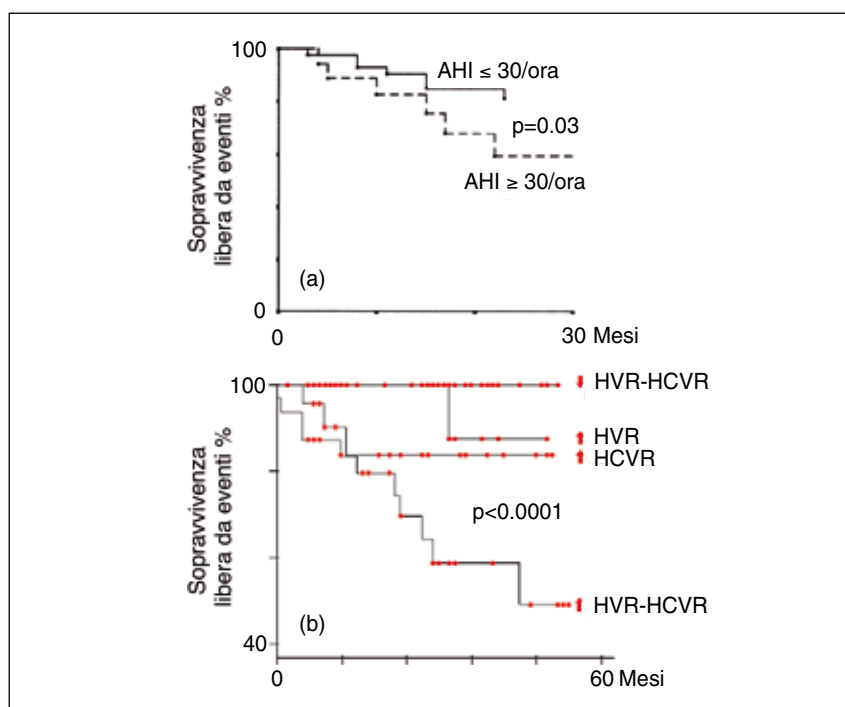


Fig. 3. Rappresentazione grafica della valenza prognostica del respiro di Cheyne-Stokes2 (riquadro a) e dell'iperattivazione del chemoriflessa¹² (riquadro b) nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico.

è la possibile estensione della registrazione al periodo diurno, garantendo in questo modo anche uno studio dell'andamento del fenomeno nelle 24 ore, data la sua frequente prevalenza diurna.

Valenza prognostica

Il recente rinnovato interesse scientifico attorno al RCS va sicuramente imputato al riconoscimento del suo valore prognostico dello scompenso cardiaco. Diversi studi hanno evidenziato la possibilità che il RCS notturno possa determinare un peggioramento della sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico. Nonostante la numerosità limitata degli studi finora pubblicati ed alcune evidenze contrastanti, complessivamente i diversi studi sembrano eviden-

ziare un "trend" verso una maggiore mortalità nei pazienti con RCS notturno (Javaheri et al., 2004). Una maggiore concordanza nei dati della letteratura è a supporto della valenza prognostica del RCS diurno, con effetti sulla sopravvivenza a breve termine (Andreas et al., 1996). Recentemente, la presenza di respiro periodico durante l'esercizio è stata dimostrata avere un effetto additivo rispetto al RCS notturno nell'incrementare il rischio di eventi cardiaci. Infine, anche il meccanismo alla base dell'insorgenza del RCS, ovvero l'incremento combinato della sensibilità chemocettiva all'ipossia ed all'ipercapnia sembra avere, indipendentemente dall'anomalia respiratoria che determina, un ruolo potenziale nella stratifi-

cazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco.

Strategie terapeutiche

Attualmente non esiste una terapia specifica universalmente accettata per il RCS, che abbia dimostrato la capacità di incidere sulla sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco, mentre esistono indicazioni di efficacia variabile di diverse strategie su qualità della vita ed "end-point" secondari. Sicuramente il primo approccio da seguire in caso di documentazione di RCS in un paziente scompensato è rappresentato dall'ottimizzazione della terapia per lo scompenso (Javaheri et al., 2004). La terapia diuretica attraverso la riduzione della pressione venosa polmonare (stimolo all'iperventilazione ed all'ipocapnia), la terapia beta-bloccante e la resincronizzazione cardiaca hanno dimostrato efficacia nell'attenuazione del fenomeno, soprattutto nella fase acuta o subacuta dello scompenso.

Nel caso del fallimento della terapia standard dopo una ragionevole finestra temporale (circa 3 mesi), è possibile intraprendere una terapia specifica. Storicamente una delle prime terapie ad essere stata tentata è stata la somministrazione di O₂, che è risultata efficace nel ridurre di circa il 50% il RCS con benefici effetti sull'asse adrenergico. Tuttavia, non sono stati registrati ef-

fetti positivi sull'architettura del sonno, né sulla sintomatologia diurna, mentre sono stati invece osservati effetti emodinamici negativi. Infine, nessun dato è disponibile sulla sopravvivenza dopo ossigenoterapia. Una delle terapie più efficaci consiste nella somministrazione di anidride carbonica, in grado praticamente di abolire il RCS, essa si associa tuttavia ad iperventilazione e ad iperattivazione adrenergica, motivo per cui è stata abbandonata. Tra i farmaci, registrato il fallimento delle benzodiazepine, sia la somministrazione di metilxantine che di acetazolamide hanno dimostrato entrambe efficacia a breve termine nell'attenuare il RCS, nel secondo caso anche con comprovati effetti benefici sull'architettura del sonno e sulla sintomatologia diurna.

Tuttavia, in entrambi i casi, il timore rispettivamente di effetti negativi nel lungo periodo di tipo proaritmico o di induzione d'acidosi metabolica e l'assenza nuovamente di dati sulla sopravvivenza hanno frenato utilizzo corrente di entrambe le strategie farmacologiche. La terapia del RCS che oggi viene maggiormente utilizzata è la ventilazione meccanica non invasiva.

Inizialmente, studi sulla erogazione di pressione continua mediante CPAP (continuous positive airway pressure), hanno mostrato: a) riduzione degli epi-

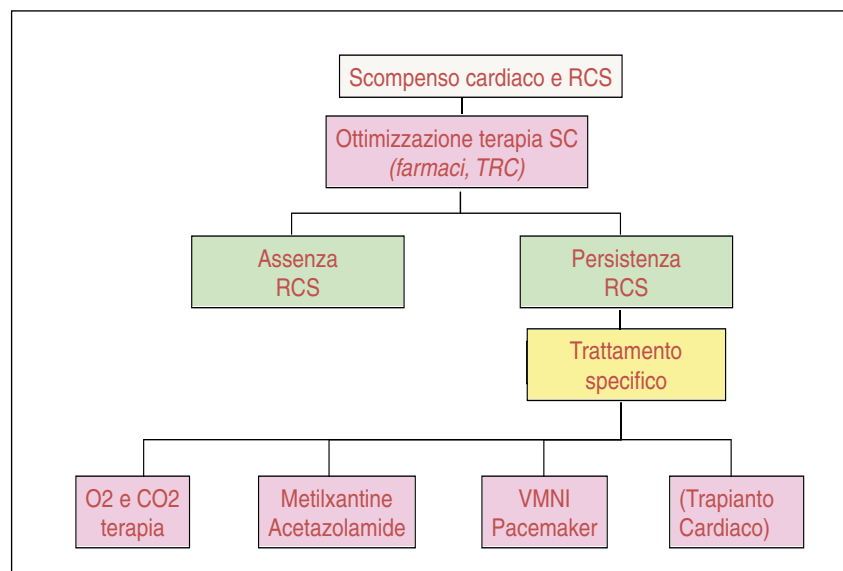


Fig. 4. Diagramma relativo alle strategie terapeutiche attualmente utilizzabili nei pazienti con scompenso cardiaco. RCS = respiro di Cheyne-Stokes; SC = scompenso cardiaco; TRC = terapia resincronizzante cardiaca; O₂ = ossigeno; CO₂ = anidride carbonica; VMNI = ventilazione meccanica non invasiva (comprendente CPAP, BiPAP, ventilazione servoassistita). Ripreso ed in parte modificato da Javaheri in Mann.⁶

sodi di apnea; b) miglioramento dell'emodinamica del paziente; c) miglioramento del profilo neuroormonale (soprattutto sul fronte adrenergico); d) riduzione del rischio aritmico. I dati prognostici sono discordanti: il primo trial multicentrico randomizzato (CANPAP trial) ha mostrato un eccesso di mortalità iniziale nel braccio di pazienti trattato con CPAP, con alla fine del "follow-up" nessun beneficio rispetto alla terapia farmacologica standard. Tuttavia, una sottoanalisi dello stesso studio sembra aver dimostrato un beneficio prognostico nel sottogruppo di pazienti in cui la CPAP effettivamente riesce ad attenuare il RCS rispetto ai "non-responders" ed ai pazienti trattati solamente con la terapia medica. Recentemente, prospettive incoraggianti sono state delineate

con l'uso di dispositivi bilevel in cui la pressione inspiratoria viene aumentata solo in presenza dell'anomalia del "pattern" respiratoria ed in modo proporzionale all'entità dell'ipoventilazione. Altre prospettive sono rappresentate infine da strategie dirette alla modulazione dei sistemi di "feedback" barocettivo e chemocettivo mediante la somministrazione di minime dosi di CO₂ in controfase con le fasi di ipocapnia che precedono l'ipopnea/apnea oppure l'istituzione di programmi mirati di "training" fisico aerobico.

Conclusioni

Il RCS rappresenta un fenomeno estremamente frequente nei pazienti con scompenso cardiaco, non è limitato esclusivamente alle ore notturne ma si verifica

anche durante la veglia e durante l'esercizio. Le oscillazioni e dei gas respiratori e della ventilazione si associano ad effetti negativi che vanno ben oltre alla frammentazione del sonno ed alla sviluppo di sonnolenza diurna, come l'iperattivazione adrenergica, l'incremento degli eventi aritmici, lo sviluppo di ipertensione sistemica e polmonare, il progressivo peggioramento della funzione biventricolare e della prognosi. L'ottimizzazione della

terapia farmacologica rappresenta il primo passo nel tentativo di attenuare il RCS, seguita da una serie di potenziali prospettive terapeutiche specifiche ancora in corso di studio.

**Michele Emdin,
Alessandro Valleggi,
Alberto Giannoni,
Luigi Emilio Pastomerlo,
Giuseppe Vergaro,
Claudio Passino**
*Department
of Cardiovascular Medicine,
Foundation G. Monasterio*

*CNR-Regione Toscana
and CNR Institute of Clinical
Physiology,
Pisa*

**Alberto Giannoni,
Luigi Emilio Pastomerlo,
Giuseppe Vergaro,
Claudio Passino**
*Scuola Superiore Sant'Anna
Pisa*

Massimo Milli
*Unità Operativa di
Cardiologia,
Ospedale S. Maria Nuova,
Firenze*

BIBLIOGRAFIA

1. Ward M. Periodic respiration. A short historical note. *Ann R Coll Surg Engl.* 1973;52:330-4.
2. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation.* 1999;99:1435-40.
3. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *NEJM.* 1999;341, 949-954.
4. Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando SI, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing in patient with or without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154: 376-81.
5. Cherniack NS, Longobardo GS. Cheyne-Stokes breathing: an instability in physiologic control. *New England J Med* 1973;288:952-7.
6. Javaheri S. Sleep-Related Breathing Disorders in Heart Failure. In Mann: Heart Failure. A companion to Braunwald's heart disease. Saunders, Elsevier Inc (US). 2004;30:471-484.
7. Corra' U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. 2006;113:44-50.
8. Yamashiro, Y., Kryger, M.H. Sleep in heart failure. *Sleep.* 1993;16:513-523
9. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:737-47.
10. Andreas S, Hagenah G, Moller C, Werner GS, Kreuzer H. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1996;78:1260-4.
11. Brack T, Thüer I, Clarenbach CF, Senn O, Noll G, Russi EW, Bloch HE. Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest.* 2007;132:1463-71.
12. Corra' U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation.* 2006;113:9-10.
13. Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, Iudice G, Francis DP, Barsotti A, Piepoli M, Passino C. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1975-80.
14. Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1300-8.
15. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson R, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD; CANPAP Investigators. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation.* 2007;115:3173-80.
16. Mebrate Y, Willson R, Manisty CH, Baruah R, Mayet J, Hughes AD, Parker HH, Francis DP. Dynamic CO2 therapy in periodic breathing: a modeling study to determine optimal timing and dosage regimes. *J Appl Physiol.* 2009;107:696-706.
17. Stickland MH, Miller JD. The best medicine: exercise training normalizes chemosensitivity and sympathoexcitation in heart failure. *J Appl Physiol.* 2008;105:779-81.

La chirurgia maxillo-facciale nel trattamento dell'OSAS grave

La Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno è una patologia grave e frequente la cui gestione attualmente coinvolge un'ampia rosa di specialisti in un approccio multidisciplinare volto ad assicurare al paziente il trattamento più adeguato possibile con un'informazione completa e dettagliata relativa alle opzioni terapeutiche a sua disposizione. Il faringe è l'unica porzione delle vie aeree che non possiede strutture in grado di impedirne il collasso. La meccanica della respirazione prevede una depressione all'interno della cassa toracica che consente il passaggio dell'aria dall'ambiente esterno ai polmoni. Se c'è un'ostruzione parziale a carico delle vie aeree, per mantenere lo stesso flusso di aria sarà necessario aumentare la depressione respiratoria, con un aumento della velocità associato, secondo l'effetto di Venturi, ad un crollo della pressione oltre il punto critico, fino ad arrivare ad un collasso delle pareti delle vie aeree superiori e conseguente apnea ostruttiva.

I meccanismi fisiopatologici che agiscono nell'OSAS possono essere chiariti dalla fisica dei fluidi, e in particolare dalla legge di Bernoulli la quale descrive il

comportamento di un fluido che scorre in un condotto a sezione variabile. Da questa equazione si deduce che il flusso inspiratorio in un condotto è direttamente proporzionale alla differenza tra la pressione a monte e quella a valle ed inversamente proporzionale alla resistenza a monte. In un sistema a pareti deformabili esiste inoltre una pressione a valle critica raggiunta la quale le pareti delle sezioni di calibro minore iniziano a vibrare arrivando a collassare qualora la pressione a valle diminuisca ulteriormente. Questo modello fisico calza con il sistema delle VADS.

Durante la fase REM del sonno si assiste ad un rilassamento completo della muscolatura che in soggetti con VADS di sezione inferiore alla norma o con compliance maggiore alla norma porta allo sviluppo di ostruzioni ingravescenti fino alla vera e propria apnea.

Tra i fattori anatomico-funzionali che aumentano il rischio di sviluppare l'OSAS vanno citati una ridotta pervietà delle fosse nasali, un palato molle eccessivamente prolassato, l'ipotonia dei muscoli costrittori della faringe e/o del muscolo genioioideo, un collo tozzo con eccesso di adipe, un

adito laringeo stretto e anomalie cranio-facciali. Mentre nei bambini giocano un ruolo predominante l'ipertrofia adeno-tonsillare (80-100%) e le malformazioni craniofacciali (maggiori o minori), negli adulti le cause più frequenti sono legate ad uno squilibrio tra il volume della lingua e del palato molle da una parte e la dimensione scheletrica dall'altra. Cercando di schematizzare la problematica in un paziente adulto, potremmo paragonare lo scheletro facciale ad un contenitore considerando al suo interno i vari tessuti molli (lingua, palato molle, tonsille, ecc) che delimitano uno spazio atto al passaggio dell'aria.

Dall'armonia tra contenitore, contenuto e tono muscolare deriva uno spazio sufficiente per il passaggio dell'aria.

L'orientamento multidisciplinare nell'affrontare questa patologia comprende un approccio medico attento all'igiene, al dimagrimento e alla terapia posizionale, a una terapia meccanica con dispositivi orali o C-PAP, fino ad arrivare ad una scelta chirurgica nei casi gravi non complianti alla C-PAP.

Il chirurgo ha a sua disposizione una rosa di trattamenti, mirati a correggere i diversi siti anatomici coinvolti, che possono essere

utilizzati in maniera isolata o associati tra loro nel caso vi sia la necessità di agire su più fronti. Il trattamento chirurgico dei casi di OSAS medio-grave, non rispondente a terapie conservative, può ricorrere a riduzione dei turbinati, tonsillectomia, uvulopalatofaringoplastica, avanzamento del muscolo genioglosso, sospensione dell'osso ioide, sospensione linguale, settoplastica; nei casi più gravi resezioni linguali (Meyer et al., 1988), tracheotomia o avanzamento bimascellare. Adattando la scelta terapeutica alle problematiche del singolo paziente, posso optare per una riduzione del contenuto (palato molle e lingua) o produrre un espansione del contenitore rappresentato dallo scheletro facciale in modo da facilitare il flusso dell'aria.

La chirurgia osteotomica dei mascellari è una metodica impiegata in chirurgia ortognatica da oltre 30 anni per la correzione dei dimorfismi dento-scheletrici, trasferita nel trattamento dell'OSAS per produrre un avanzamento bimascellare che aumenti lo spazio delle vie aeree superiori per favorire il passaggio dell'aria.

La letteratura (Prinsell, 2002) cita 4 prerequisiti per accedere alla chirurgia dei mascellari: OSAS medio-grave con $ODI > 15$, fallimento di terapie conservative quali la C-PAP, condizioni mediche e fisiche stabili e una chiara volontà del paziente di sottoporsi

a questo tipo di trattamento.

In esse viene inoltre stabilito come nelle forme di OSAS complesse dove i siti di restringimento siano molteplici e mal distinguibili tra loro, sia indicato eseguire un avanzamento maxillo-mandibolare come primo e definitivo presidio terapeutico.

L'avanzamento bimascellare (meglio se associato anche all'avanzamento del mento) (Brevi et al., 2008) provoca uno spostamento in avanti della sinfisi mandibolare, una trazione sui muscoli genioglossi e genioioidei alla quale segue uno spostamento in avanti della base della lingua e dell'osso ioide e quindi un aumento del PAS (spazio aereo posteriore). A ciò si aggiunge l'avanzamento del palato duro con sospensione del palato molle e aumento anche dello spazio aereo retropalatale. Dunque, mediante l'avanzamento bimascellare riusciamo ad agire sul diametro antero-posteriore aumentandolo e sul diametro trasversale mettendo in tensione le pareti laterali dell'orofaringe in modo tale da impedirne il collasso durante il sonno. Ancora oggi, non è stato possibile stabilire l'entità dell'avanzamento necessaria alla risoluzione del quadro apnoico né un algoritmo che correli l'avanzamento con le variazioni del PAS (Riley et al., 1987).

Pertanto l'approccio utilizzato

dai più prevede di eseguire il massimo avanzamento consentito nel rispetto dell'estetica e della funzione occlusale, mobilizzando la mandibola di un valore mai inferiore ai 10 mm (Riley et al., 1987; Tiner, 1996; Faiburn et al., 2007).

Il limite dell'avanzamento mandibolare nei pazienti affetti da OSAS è quello oltre il quale si creerebbe una deformità inaccettabile. Ma come posso conciliare quest'assunto con l'impiego di tale metodica in pazienti OSAS che possano anche presentare un quadro clinico esteticamente equilibrato e gradevole, senza anomalie nella posizione sagittale dei mascellari? La problematica è alquanto complessa. Innanzitutto, le attuali linee guida si servono dell'analisi cefalometrica per l'inquadramento della patologia, per stabilire l'entità del PAS e la classe scheletrica maxillo-mandibolare utilizzando i valori di SNA ed SNB. Questi ultimi indicano angoli compresi tra la Spina nasale anteriore e il piano di riferimento SN (Sella turcica-Nasion) e tra la Spina nasale posteriore e il piano SN; tali valori si riferiscono alla posizione sagittale del mascellare e della mandibola rispetto al cranio. L'uso di questi parametri per stabilire la posizione dei mascellari contiene un errore intrinseco dovuto al fatto che il piano SN varia in accor-

do al piano di inclinazione della base cranica, inficiando la validità del riferimento SNA e SNB. Inoltre, anche in pazienti con un volto esteticamente armonico, l'avanzamento bimascellare può essere impiegato come trattamento salva-vita evitando comunque alterazioni estetiche grazie all'impiego di specifici accorgimenti tecnici. La nostra esperienza nel trattamento dell'OSAS è stata rivolta in particolare alla ricerca di migliori tecniche volte a rendere esteticamente più accettabili avanzamenti maxillo-mandibolari curativi e a consentire l'impiego di questa metodica in pazienti normo-conformati senza creare delle disfunzioni occlusali o un danno estetico (Brevi et al.).

L'avanzamento bimascellare presenta una percentuale di successo descritta tra il 96 e il 100% (Prinsell et al., 1999; Riley et al., 1993; Hochban et al., 1997;). Si tratta pertanto di un trattamento chirurgico relativamente invasivo, che tenta tuttavia di conciliare una guarigione ottenuta nella maggioranza dei casi con il rispetto dell'estetica del volto e della qualità di vita di questi pazienti. La complessità tecnica della metodica si associa ad una degenza ospedaliera media di pochi giorni e ad un recupero abbastanza veloce, che consente al paziente di riacquistare una normale conduzione della vita quotidiana in un tempo breve. A ciò si associa un rischio di complicanze molto basso, legato

al fatto che non andando a toccare strutture dinamiche (lingua, palato) ma solo strutture statiche (osso) non si creano anomalie disfunzionali.

In quest'ottica, si pone spontaneamente il dubbio che non sempre sia necessario escludere da tale trattamento pazienti normoconformati. Inoltre, riteniamo che questa tecnica sia una valida opzione terapeutica in pazienti giovani scarsamente complianti alla C-PAP.

**Bruno Carlo Brevi,
Livia Toma,
Silvia Banchini,
Enrico Sesenna**

*Divisione di Chirurgia
Maxillo-facciale,
Dipartimento testa-collo,
Ospedale Maggiore di Parma*

BIBLIOGRAFIA

1. Meyer B, Chabolle F, Chouard CH. Surgical treatment of chronic snoring. Description and indications. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1988; 105(4): 277-82.
2. Prinsell JR. Maxillomandibular advancement surgery for obstructive sleep apnea syndrome. *J Am Dent Assoc* 2002; 133:1489-97.
3. Brevi B, Pau M, Banchini S, Sesenna E. Modified genioplasty and bimaxillary advancement for treating obstructive sleep apnea syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:1971-1974.
4. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Current surgical concepts for treating obstructive sleep apnea syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45(2):149-157.
5. Tiner BD. Surgical management of obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(9):1109-14.
6. Faiburn SC, Waite PD, Uilos G, Bernreuter W, Cure J, Cherala S. Three-dimensional changes in upper airways of patients with obstructive sleep apnea following maxillomandibular advancement. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:6-12.
7. Brevi B, Toma L, Pau M, Sesenna E. Counterclockwise rotation of the occlusal plane in the treatment of OSAS. Submit to *J Oral Maxillofac Surg*.
8. Prinsell JR. Maxillomandibular advancement surgery in a site-specific treatment for obstructive sleep apnea in 50 consecutive patients. *Chest* 1999;116(6):1519-1529.
9. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108(2):117-25.
10. Hochban W, Conradt R, Bradenburg U, Heitman J, Peter JH. Surgical maxillofacial treatment of obstructive sleep apnea. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:619-26.

Disturbi del respiro in sonno e ictus

La sindrome della apnee morfeiche (OSAS dall'inglese *Obstruction Sleep Apnea Syndrome*) è un disturbo che colpisce circa il 4% della popolazione generale di media età, raggiungendo valori molto più elevati nella popolazione sopra i 60 anni (>20% nei paesi industrializzati).

Essa è caratterizzata dalla presenza di ripetitivi e periodici episodi di ostruzione delle alte vie aeree in corso di sonno, che si accompagnano a desaturazioni di ossigeno e a variazioni continue della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

A causa della notevole frammentazione del sonno conseguente al disturbo, i pazienti affetti da OSAS possono presentare un'eccessiva sonnolenza diurna, talvolta sottostimata, come unico sintomo della malattia.

L'OSAS come fattore di rischio

L'OSAS è un fattore di rischio indipendente per morbidità-mortalità cardiovascolare, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, morte improvvisa e ictus. Meccanismi probabili, attraverso i quali l'OSAS sembra favorire il verificarsi di accidenti

cerebrovascolari sono i seguenti:

1. Ipertensione arteriosa

L'OSAS è un fattore di rischio per lo sviluppo dell'ipertensione arteriosa indipendentemente dal sesso, dal peso corporeo, dall'età e da altri fattori di rischio cardiovascolari. La prevalenza dell'OSAS negli ipertesi è elevata rispetto alla popolazione generale; il trattamento ventilatorio con pressione positiva (Positive Air Pressure, PAP) riduce i valori di pressione arteriosa nei pazienti ipertesi con OSAS.

2. Attivazione del sistema vegetativo

L'OSAS è associato a ipossia, ipercapnia, sonno frammentato da risvegli, modificazioni della pressione intratoracica e attivazione simpatica. L'ipossiemia e l'ipercapnia attraverso l'attivazione chemoriflessa del sistema simpatico favoriscono la vaso-costrizione dei vasi periferici e quindi l'aumento della pressione arteriosa e delle catecolamine circolanti. Il trattamento con CPAP riduce oltre che la pressione arteriosa anche l'attività simpatica.

3. Aterosclerosi

Un numero crescente di studi do-

cumenta un rapporto patofisiologico fra OSAS e aterogenesi attraverso una serie di meccanismi complessi che riguardano aspetti emodinamici, neurali, metabolici endoteliali, coagulanti e infiammatori.

4. Embolia paradossa

Durante le apnee ostruttive l'aumento della pressione nel cuore destro può determinare uno shunt da destra a sinistra attraverso il forame ovale pervio (PFO). Beelke et al. (2002) hanno studiato 10 pazienti con OSAS con doppler transcranico con mezzo di contrasto dimostrando la presenza di shunt destro-sinistro in 9 soggetti durante le apnee in sonno. È stato inoltre osservato che nei pazienti con OSAS il PFO è più frequente rispetto alla popolazione generale. Lo studio DARIA in corso (vedi oltre) sta studiando se l'OSAS sia un fattore di rischio per l'ictus anche per un aumento delle embolie paradosse durante le apnee.

Disturbi del respiro in sonno nell'ictus

Ictus acuto

Le apnee notturne determinano quindi un aumentato rischio di ictus; tuttavia l'ictus stesso può

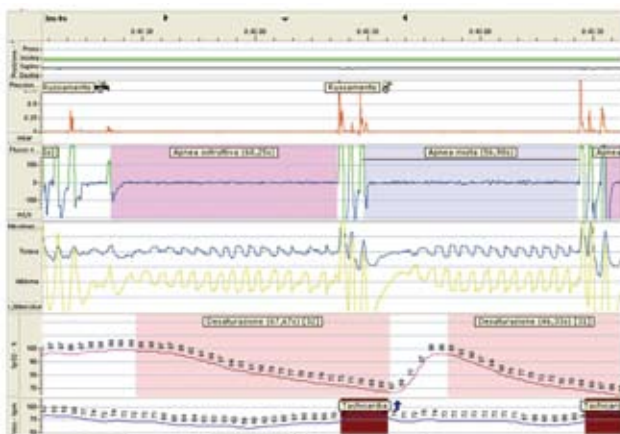


Fig. 1 Paziente con ictus in fase acuta: apnee ostruttive e miste di lunga durata, associate a importanti cadute della SpO2 ed incrementi della frequenza cardiaca.



Fig. 2. Paziente con ictus in fase acuta: apnee centrali periodiche associate a periodiche riduzioni della SpO2 ed incrementi della frequenza cardiaca.

causare un disturbo del respiro in sonno o peggiorare un disturbo del respiro in sonno pre-esistente. I disturbi del respiro in sonno in pazienti che hanno avuto un TIA o un ictus sono presenti nel 50-70% dei casi. Non v'è un'associazione fra disturbo del respiro in sonno e sede dell'ictus. Il più comune disturbo del respiro dopo un ictus è la forma ostruttiva tuttavia circa il 40% dei pazienti con ictus in fase acuta soffre di apnee centrali o presenta un respiratorio di tipo periodico centrale; specialmente nei casi con ictus del tronco dell'encefalo, negli ictus emisferici estesi con compromissione della coscienza e nei pazienti con insufficienza cardiaca. Con il trascorrere del tempo i disturbi del respiro, specialmente quelli a origine centrale, tendono a migliorare, anche se più del 50% dei pazienti ha ancora un indice di apnee-ipopnee/ora ≥ 10 a tre mesi dall'evento. La presenza di apnee nella fase acuta dell'ic-

tus può favorire l'estensione o ostacolare il recupero del danno cerebrale e compromettere quindi anche l'esito a lungo termine. Infatti, l'ipossia gioca un ruolo importante nel determinare la prognosi dell'ictus poiché può determinare un peggioramento dell'ischemia. Un trattamento con PAP dei disturbi del respiro in sonno nella fase acuta dell'ictus potrebbe quindi migliorare la prognosi di questi pazienti.

Lo studio D.A.R.I.A. in corso

Dalla collaborazione tra il Centro del Sonno e la Stroke Unit (SU) dell'Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano è nata l'idea dello studio D.A.R.I.A. - Detection of sleep Apnea as Risk factor in Acute stroke, che ha visto il reclutamento del primo paziente ad aprile 2008.

Tale studio, osservazionale trasversale e spontaneo, si pone tre obiettivi principali:

1. valutare se i pazienti con OSAS

e PFO abbiano una maggior incidenza di ictus al risveglio rispetto agli altri pazienti con accidenti cerebrovascolari;

2. valutare la prevalenza di OSAS e di Apnee in Sonno (AS) e l'associazione con PFO in una serie consecutiva di pazienti con ictus o TIA ricoverati in *stroke unit*;

3. valutare l'associazione tra OSAS, AS, PFO e gli altri fattori di rischio per le patologie cerebrovascolari.

A tal fine entro aprile 2010 (data prevista per la chiusura della fase di reclutamento), sarà inclusa nello studio una serie consecutiva di pazienti ricoverati per ictus ischemico acuto o TIA nella Stroke Unit di Niguarda e dei 13 centri nazionali che hanno successivamente aderito al progetto. Operativamente lo studio si svolge con la seguente modalità: i pazienti ricoverati in SU per un evento di natura ischemica (ictus/TIA) vengono valutati con attenzione rivolta alla loro pos-

sibilità di collaborazione durante l'esecuzione del doppler transcranico, ed in particolare sulla possibilità di eseguire una manovra di Valsalva efficace; condizioni che rendano impossibile la collaborazione durante l'esame doppler costituiscono il criterio più importante di esclusione dallo studio (insieme alla minore età ed alla natura emorragica della lesione). Pertanto, i pazienti selezionati sono sottoposti a registrazione polisonnografica (monitoraggio cardio-respiratorio - PSG; Figura 1 e 2) per la ricerca di apnee ostruttive in sonno ed a doppler transcranico per la ricerca di PFO; vengono inoltre intervistati sulla base del questionario di Berlin per la ricerca di una sindrome da apnee ostruttive

in sonno (OSAS).

Di tutti questi soggetti sono inoltre raccolti dati anamnestici e obiettivi dettagliati. Il campione calcolato per lo studio è di almeno 400 pazienti. Attualmente a Niguarda sono stati inclusi nello studio circa 80 pazienti; si tratta di pazienti con ictus moderato-lieve nei quali la presenza di un disturbo del respiro in sonno ha una prevalenza di circa il 60% dei casi ma che risulta severo nel 30% di essi. La pervietà del forame ovale è stata finora riscontrata nel 30% dei pazienti circa, con una prevalenza leggermente superiore a quell'attesa nella popolazione generale.

Prospettive future

Come già rilevato la presenza

di un disturbo del respiro nella fase acuta dell'ictus potrebbe peggiorarne l'evoluzione; il trattamento con ventilazione meccanica (PAP) delle apnee in sonno potrebbe pertanto modificare la prognosi. Al momento non esistono studi definitivi relativi al trattamento con PAP in fase acuta e quindi tale ipotesi resta da confermare. Sicuramente è noto che l'uso della PAP nella fase post-acuta riduce il rischio di recidiva dell'ictus.

**Alfonso Ciccone,
Daria Roccatagliata,
Ignazio Santilli,
Roberto Sterzi,**

U.O. di Neurologia, Stroke Unit

Lino Nobili

*Centro di Medicina del Sonno,
Ospedale Niguarda,
Milano*

BIBLIOGRAFIA

1. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365:1046-53.
2. Yaggi HK, Concato J, Hernan WJ, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin U. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005; 10:353:2034-41.
3. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000; 342:1378-84.
4. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers UK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290:1906-14.
5. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009; 64:631-6.
6. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, De Carli F, Canovaro P, Nobili L, Ferrillo F. Obstructive sleep apnea can be provocative for right-to-left shunting through a patent foramen ovale. *Sleep* 2002; 25:856-62.
7. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, Gandolfo C, Cabano ME, Canovaro P, Nobili L, Ferrillo F. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med*. 2003; 4:219-23.
8. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol*. 2005; 25:19-32.
9. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999; 131:485-91.
10. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martinez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, Canal JM, Durán-Cantolla J. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180:36-41.

Lowden et al. sul numero di Accident Analysis and Prevention di settembre, confrontano tramite simulatore le performances di guida notturna di soggetti giovani (18-24 anni) versus adulti (55-64 anni), dimostrando che i giovani sono meno in grado di combattere la sonnolenza e i suoi effetti, con chiare ripercussioni sul rischio stradale in questa fascia di età.

Sul numero di settembre del Journal of Clinical Oncology Savard et al. conducono uno studio sulla presenza di insonnia in soggetti sottoposti a trattamento chirurgico per neoplasie primarie: circa un terzo dei pazienti riferisce insonnia, che si associa con il sesso femminile, alla presenza di tumori del distretto testa/collo e alla presenza di sintomi ansiosi.

Dochi et al. sul numero di Occupational & Environmental Medicine di Settembre, indagano i rapporti tra alterazioni del ritmo circadiano e assetto lipidico in 6.886 soggetti turnisti seguiti prospetticamente per 14 anni, documentando un incremento del rischio di dislipidemia per aumento del colesterolo serico in questi lavoratori.

O'Driscoll et al. sul numero di Journal of Sleep Research di Agosto valutano in 53 bambini di 7-12 anni l'impatto sulle funzioni cardiovascolari delle apnee centrali, molto comuni nella popolazione pediatrica. Gli autori dimostrano che le apnee indotte da movimento sono più frequenti in soggetti con OSA e determinano incrementi della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa maggiori rispetto a quelle spontanee.

Orr su Alimentary Pharmacology and Therapeutics di agosto conduce una review sul reflusso gastroesofageo, evidenziando come quello notturno si configuri come entità clinica autonoma rispetto a quello prevalentemente diurno, caratterizzato da maggior incidenza di esofagite e complicazioni.

Chan e Cistulli, su Current Opinion in Pulmonary Medicine di agosto conducono una review sull'uso di apparecchi orali per il trattamento dell'OSA, concludendo che sussistono evidenze circa una efficacia paragonabile all'uso della C-PAP, ma in assenza di certezze circa l'effetto del design degli apparecchi, i metodi di adattamento, i predittori dell'outcome e l'efficacia clinica sulle complicanze cardio-vascolari.

Sonno e letteratura

Può darsi che non sia niente,
che sia come l'addormentarsi la
sera.

Perché in verità noi
moriemo ogni sera, no?
Quella coscienza dell'uomo sveglio
che lo fa, appunto, identificare
con il suo corpo e con il suo nome,
che lo fa desiderare,
che lo fa telefonare
e andare a un appuntamento a
pranzo,
nell'attimo in cui ti addormenti
- puff! Scompare.
Pur nel sonno in qualche modo
rimanendo, perché sogni.
Ma chi è il sognatore?
Chi è il testimone silenzioso del
suo sogno?

Tiziano Terzani
La fine è il mio inizio
pp 14-15

Longanesi & C.2006 - Milano



BOLLETTINO DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA DEL SONNO

AIMS E MULTIDISCIPLINARIETA' DEL SONNO: IL RAPPORTO CON LE ALTRE SOCIETA' SCIENTIFICHE NAZIONALI

Il sonno non appartiene più ai poeti. La vita moderna basata sulla liquefazione dei ritmi naturali impone di rivisitare, in un'ottica rinnovata, l'orologio biologico e il suo impatto sulla vita e sulla salute. Le 89 patologie del sonno ribadiscono la forte centralità fisiopatologica del sistema nervoso ma il sonno non è solo una faccenda del cervello. Per garantire la sopravvivenza in uno stato di coma fisiologico, tutti gli organi e i sotto-sistemi biologici devono lavorare in maniera compatta e coordinata secondo processi sostenibili di autoregolazione e modulazione reciproca. Diventa quindi inevitabile che la medicina del sonno sia il crocevia di incontro tra discipline mediche e chirurgiche capaci di comunicare in una cornice moderna e integrata.

Storicamente l'AIMS nasce dalla rigenerazione del Club del Sonno, costituitosi nel 1983 e composto quasi esclusivamente da neurologi.

Tuttavia, sin dalla sua fondazione l'AIMS, ha incorporato al proprio interno esponenti autorevoli di specialità non neurologiche per dare voce a chi aveva dato contributi importanti nel campo della medicina del sonno. Innanzitutto la componente pneumologia fondamentale per la rilevanza epidemiologica dei

disturbi respiratori legati al sonno. Ed è stata soprattutto la figura di Giovanni Bonsignore ad inaugurare questa fusione. Senza dimenticare Claudio Vicini (poi diventato consigliere AIMS) che con Bonsignore ha rappresentato sin dall'inizio un pilastro del comitato interdisciplinare. All'interno del Consiglio Direttivo la rappresentanza degli psicologi era stata espressa da Violani mentre la componente psichiatrica è stata garantita autorevolmente fino al recente passato da Mario Guazzelli. Questi personaggi importanti hanno permesso di mantenere un'interfaccia prestigiosa con le discipline di appartenenza ma con il tempo si è sentita l'esigenza di allacciare relazioni più solide e formali con i Board delle altre società scientifiche. Superando lo spirito amicale che si realizza tra presidenti ma che spesso non lascia traccia di ufficialità quando le cariche societarie vengono rinnovate. In altre parole, non basta che il Presidente AIMS e il Presidente AIPO organizzino insieme un simposio estemporaneo. Conta che l'AIMS e l'AIPO abbiano consolidate relazioni intersocietarie, con simposi ed iniziative educazionali concordati dai rispettivi Board, indipendentemente da chi in quel momento riveste la carica di Presidente o Segretario.

Con questo spirito si è aperta una nuova fase di collaborazioni istituzionali.

Al congresso AIPO 2009 è in

programma un simposio AIPO-AIMS sui disturbi respiratori nel sonno nell'anno del respiro.

Grazie alle commissioni AIMS, soprattutto quelle dedicate alla medicina del lavoro e alla sonnolenza nei trasporti, sono state formalizzate relazioni solide con società scientifiche che cominciano a nutrire interesse crescente nei confronti della cultura sonnologica.

Il programma del prossimo congresso nazionale della SIMLII (Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale) prevede un intero corso di aggiornamento di 5 ore sulla Medicina del Sonno targato AIMS. E la stessa SIMLII ha richiesto il patrocinio AIMS per altri eventi locali sulla medicina del sonno. Intanto, con COMLAS (Commissioni Mediche Locali organizzata dal Coordinamento Medici Legali Aziende Sanitarie) è stata confermata la Commissione Congiunta Medico Legale - Commissione Sonnolenza, Sicurezza Stradale e Trasporti per la stesura di protocolli per il riconoscimento dell'idoneità alla guida nei soggetti con OSAS e Narcolessia.

Per merito della rappresentanza pediatrica sono stati stabiliti contatti con la SIP (Società Italiana di Pediatria) che ha accettato di organizzare un simposio congiunto SIP-AIMS sui disturbi del sonno nel bambino al prossimo congresso nazionale di Padova. Grazie poi alle componenti chirurgica dell'OSAS è stato avvia-

to un contatto con la Presidenza della Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale che si è impegnata a preparare con l'AIMS un simposio dedicato alla medicina del sonno al congresso nazionale di Como.

Tra le cose da fare, vanno rivitalizzati i contatti con la SOPSI (Società Italiana di Psicofisiologia) interrottosi dopo la scomparsa del Presidente Paolo Pancheri e con cui si è compiuta una

tappa importante all'interno del decennale Progetto Morfeo.

Inoltre, va decisamente avviata una energica intesa con la Società Italiana di Cardiologia per le molteplici implicazioni della medicina del sonno su cuore e pressione arteriosa.

Una politica interattiva faticosa ma che va comunque ampliata e consolidata. Per una società scientifica relativamente piccola come l'AIMS si tratta di un

progetto fondamentale di contaminazione ed innesto culturale all'interno di discipline solide e con forti tradizioni istituzionali. In attesa che la medicina del sonno diventi una specialità autonoma pienamente riconosciuta dalle autorità sanitarie e accademiche.

Il Segretario
Liborio Parrino

LA SCUOLA ITALIANA AL CONGRESSO AMERICANO DI MEDICINA DEL SONNO (APSS)

**TENUTOSI A SEATTLE
(6-11 GIUGNO 2009)**

La scuola italiana è stata anche quest'anno presente all'APSS confermando la propria tradizione di ricerca clinica in medicina del sonno sia con relazioni ad invito nell'ambito delle sessioni orali che con numerosi poster. Per quanto riguarda le prime è stato particolarmente evidente il contributo apportato allo studio della sindrome delle gambe senza riposo. In particolare in un simposio sui disturbi del sonno in gravidanza il Dr. Manconi (Milano) ha sintetizzato lo stato dell'arte sulla sindrome delle gambe senza riposo associata alla gravidanza e presentato nuovi dati confermantici il ruolo della gravidanza come fattore di rischio nel follow-up a lungo termine delle pazienti. Inoltre è stato costituito un gruppo di ricerca internazionale su sonno e gravidanza in cui il Dr. Manconi rappresenterà il nostro paese. In un simposio sull'uso di test oggettivi per supportare una diagnosi strumentale di

sindrome delle gambe senza riposo è stato particolarmente rilevante il contributo italiano grazie ad una relazione del Dr. Ferri (Troina) ed una del Dr. Zucconi (Milano) sull'utilità di parametri polisonnografici che misurano le caratteristiche elettromiografiche ed il periodismo dei movimenti degli arti inferiori sia in sonno che in veglia nell'ambito di diverse patologie del sonno. Infine in una sessione pediatrica su sonno ed epilessia il Dr. Bruni (Roma) ha relazionato sui confini tra eventi di natura epilettica o meno in sonno. Inoltre si segnala che per la prima volta un italiano, il Dr. Bruni, è stato nominato presidente della sezione "child and development" della American Academy of Sleep Medicine.

Numerosi sono stati anche i contributi delle diverse scuole italiane, spesso in collaborazione tra loro e con istituti stranieri di fama internazionale, nell'ambito delle sessioni poster del congresso. Tali contributi sono disponibili nel supplemento della rivista Sleep (Vol 32, 2009, abstract supplement). In ambito neuropsichiatrico infantile sono state descritte

alterazioni della microstruttura del sonno nella dislessia: un aumento dei fusi del sonno e di attività elettroencefalografica di banda sigma (abstract 318; Roma, Troina, Padova) ed una modificazione del tracciato alternante ciclico con riduzione del "CAP rate" in sonno non-REM leggero ed un aumento in sonno non-REM ad onde lente (abstract 322; Roma, Troina, Padova). In ambito psicologico sono stati presentati dati frutto di una collaborazione tra Roma e Glasgow sulla presenza di alterate risposte emozionali a stimoli con contenuto negativo in pazienti insonni (abstract 823; Roma, Glasgow) e sulla associazione tra insonnia ed alti livelli di emozionalità negativa (abstract 851; Roma, Glasgow). Nuovamente sull'insonnia si segnalano due contributi della scuola milanese: la validazione di un nuovo indice di mispercezione del sonno derivante dalla combinazione del tempo di sonno oggettivo (polisonnografia) e soggettivo per caratterizzare l'insonnia paradossale (abstract 855; Milano) e la dimostrazione dell'efficacia della terapia cognitivo-comportamentale sul sonno notturno

e su sintomi diurni di pazienti insonni afferenti a cliniche del sonno (abstract 778; Milano, Stanford). La scuola bolognese ha portato tre contributi: la dimostrazione della presenza di significative alterazioni metaboliche in pazienti affetti da narcolessia con cataplessia (abstract 760; Bologna), il positivo impatto della terapia con CPAP su sonnolenza e abilità di guida simulata in pazienti con sindrome delle apnee ostruttive in sonno (abstract 674; Bologna), e la valutazione delle ripercussioni dei disturbi respiratori in sonno sulla emodinamica cerebrale notturna misurata tramite spettroscopia del vicino infrarosso (abstract 612; Bologna, Zurigo). Sono stati presentati nuovi dati inerenti il tracciato alternante ciclico sul ruolo delle diverse componenti dello stesso nel modulare le prestazioni cognitive diurne (abstract 1246; Troina, Bologna, Murfreesboro) e sull'impatto della terapia con clonidina sull'attività elettroencefalografica in relazione al bruxismo notturno (abstract 941; Parma, Montreal). Nel contesto di questo importante appuntamento annuale che ha registrato migliaia di partecipanti internazionali (oltre 5000) la scuola italiana continua pertanto ad essere presente contribuendo nell'ambito della ricerca clinica alla definizione dei disturbi motori e parossistici in sonno e unendo all'attenzione per la precisa caratterizzazione clinica dei pazienti lo sviluppo di tecniche ed analisi quantitative che possano aiutare il clinico a inquadrare le diverse categorie nosografiche. Il riconoscimento del ruolo internazionale del nostro paese

nella ricerca clinica in medicina del sonno è confermato dalla crescente inclusione dei nostri colleghi e soci AIMS ai gruppi di studio internazionali.

Fabio Pizza

*Dottorando di Ricerca
in Medicina del Sonno,
Università degli Studi di Bologna*

L'ESAME DI ESPERTO IN MEDICINA DEL SONNO

Il 14 e 15 novembre 2009 prossimo a Bologna, sarà la prossima occasione per sostenere l'esame di Esperto in Medicina del Sonno.

La scadenza per l'iscrizione è il prossimo 31 ottobre.

Come è noto, l'esame si articola in tre parti: una prova scritta con domande a scelta multipla, la lettura e refertazione di tracciati polisonnografici e l'esposizione di un caso clinico. Ovviamente solo i candidati che superano la prova scritta

**FRANCO CARISSIMO,
GRAZIE DA TUTTI NOI.**



"Era un piccolo porto, era una porta aperta ai sogni" U.Saba

saranno ammessi all'orale.

I testi consigliati per l'esame così come il programma sono stati leggermente modificati nell'ultimo anno, inserendo i più importanti testi e linee guida usciti recentemente.

Per questo e per ogni ulteriore informazione si consiglia di consultare il sito www.sonnomed.it



Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE STILNOX 10 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni compressa rivestita con film contiene: **Principio attivo:** zolpidem tartrato 10 mg. Per gli eccipienti vedere 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compresse rivestite con film, divisibili, per somministrazione orale. **4. INFORMAZIONI TERAPEUTICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Trattamento a breve termine dell'insonnia. Le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche sono indicate solamente nei casi di insonnia grave, debilitante o tale da causare profondo malessere. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Generalmente tale durata varia da alcuni giorni a due settimane con un massimo di quattro settimane inclusa la fase di sospensione del farmaco. Talvolta può rendersi necessario prolungare il periodo massimo di trattamento; in tal caso, questo non deve essere effettuato senza aver prima rivalutato la situazione del paziente. Il farmaco deve essere assunto al momento di coricarsi. **Dosaggio** La dose giornaliera è di 10 mg da assumere immediatamente prima di coricarsi o quando si è già coricati. Nei pazienti anziani o debilitati che possono essere particolarmente sensibili agli effetti dello zolpidem ed in pazienti con insufficienza epatica che non eliminano il farmaco così rapidamente come i soggetti normali, viene raccomandata una dose di 5 mg che sarà superata solo in casi eccezionali. Comunque, per qualsiasi paziente, la dose totale di zolpidem non deve superare i 10 mg. **4.3 Controindicazioni** Mastenia grave. Ipersensibilità al principio attivo (zolpidem) o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Insufficienza respiratoria acuta e/o grave. Sindrome apneica durante il sonno. Somministrazione a bambini e adolescenti sotto i 18 anni. Insufficienza epatica grave. Come tutti i nuovi farmaci, generalmente controindicato in gravidanza ed allattamento (vedi paragrafo "Gravidanza e allattamento"). **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso** Prima di prescrivere un ipnotico, se possibile, si deve identificare la causa dell'insonnia e trattare i fattori che ne stanno alla base. Un trattamento di 7-14 giorni senza risultati clinici può indicare la presenza di un disturbo fisico o psichiatrico primario e il paziente deve essere attentamente rivalutato ad intervalli regolari. **TOLLERANZA:** Dopo un uso ripetuto per alcune settimane, si può verificare una certa riduzione dell'effetto ipnotico delle benzodiazepine o delle sostanze simil-benzodiazepiniche a breve emivita. **DIPENDENZA:** L'uso delle benzodiazepine o delle sostanze simil-benzodiazepiniche può portare a dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta in funzione del dosaggio e della durata del trattamento; è inoltre maggiore nei pazienti con precedenti disturbi psichiatrici e/o di abuso di alcol o di sostanze stupefacenti. Questi pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati quando assumono benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche. Nei casi in cui si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento provocherà sintomi da sospensione, che possono includere: cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, agitazione, confusione e irritabilità. In casi gravi possono verificarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio alle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o attacchi epilettici. **INSONNIA REBOUND:** Alla sospensione del farmaco ipnotico può verificarsi una sindrome transitoria che consiste nella ricomparsa, in forma accentuata, dei sintomi che avevano indotto al trattamento con il farmaco. Essa può essere accompagnata da altre reazioni quali cambiamenti d'umore, ansia e agitazione, o disturbi del sonno. Tale sindrome si presenta con maggiore probabilità se la somministrazione del farmaco viene interrotta bruscamente; pertanto il trattamento deve essere sospeso gradualmente. **DURATA DEL TRATTAMENTO:** La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere 4.2 "Posologia") e non deve superare le 4 settimane inclusa la fase di sospensione del farmaco. La durata del trattamento non deve essere prolungata oltre tale periodo, senza una rivalutazione della situazione del paziente. Può essere utile informare il paziente, all'inizio del trattamento, che questo sarà di durata limitata e spiegare esattamente come dovrà essere progressivamente ridotto il dosaggio. Inoltre, è importante che il paziente sia a conoscenza della possibilità che si verifichino fenomeni rebound, riducendo così al minimo l'ansia provocata da tali sintomi nel caso questi dovessero insorgere nella fase di sospensione del farmaco. Sembra che, nel caso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche con durata d'azione breve, i fenomeni da sospensione possano manifestarsi nell'intervallo tra due assunzioni. **AMNESIA:** Le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche possono provocare amnesia anterograda. Il più delle volte questo effetto si manifesta diverse ore dopo l'assunzione del farmaco; per ridurre tale rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter avere un periodo ininterrotto di sonno di 7-8 ore (vedere 4.8 "Effetti indesiderati"). **ALTRE REAZIONI PSICHIATRICHE E "PARADOSSO":** Durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche possono verificarsi: inquietudine, aggravamento dell'insonnia, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi notturni, allucinazioni, psicosi, comportamento anormale e altri effetti collaterali di tipo comportamentale noti per presentarsi quando si utilizzano agenti ipnotici/sedativi come zolpidem. Qualora ciò si verificasse, l'uso del farmaco deve essere sospeso. La comparsa di tali reazioni è più probabile nei bambini e negli anziani. **SONNAMBULISMO E COMPORTAMENTI ASSOCIATI:** In pazienti che assumono zolpidem e che non erano completamente svegli sono stati segnalati sonnambulismo e altri comportamenti associati come guidare nel sonno, preparare e mangiare cibo, telefonare, avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento. Sembra che, sia l'uso di alcol e di altri depressori del SNC insieme a zolpidem, sia l'uso di zolpidem a dosi che superano la dose massima consigliata, aumentino il rischio di tali comportamenti. Si deve considerare attentamente l'interruzione del trattamento con zolpidem nei pazienti che presentano tali comportamenti (vedere paragrafo "Interazioni - Alcol" e paragrafo "Effetti indesiderati - Disturbi psichiatrici"). **GRUPPI PARTICOLARMENTE A RISCHIO:** • **Anziani:** vedere 4.2 Dosaggio. • Si richiede cautela nel prescrivere zolpidem a pazienti con insufficienza respiratoria cronica, poiché le benzodiazepine possono deprimere la funzione respiratoria. • Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono indicate per il trattamento di pazienti con grave insufficienza epatica, poiché questi farmaci possono far precipitare un'encefalopatia. • Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non sono raccomandate quale trattamento primario delle malattie psicotiche. • Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche non devono essere utilizzate da sole per il trattamento della depressione o dell'ansia associata a depressione (in tali pazienti potrebbero aumentare le tendenze suicide). Anche se non sono state dimostrate interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche di significato clinico con gli antidepressivi SSRI (vedere 4.5 "Interazioni"), zolpidem, come le altre benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche, deve essere somministrato con cautela nei pazienti con sintomi di depressione. In tali pazienti possono rilevarsi tendenze suicide e di conseguenza deve essere fornita la minima quantità di farmaco utile, a causa della possibilità di sovradosaggio intenzionale da parte del paziente. Una depressione preesistente può essere rivelata durante l'utilizzo di zolpidem. Poiché l'insonnia può essere un sintomo di depressione, il paziente deve essere rivalutato se l'insonnia persiste. • Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche devono essere usate con estrema cautela in pazienti con precedenti di abuso di alcol o di stupefacenti. Il medicinale contiene lattosio non è quindi adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosio o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** **Alcol:** non si raccomanda l'assunzione contemporanea di alcol. L'effetto sedativo può essere aumentato se il farmaco viene assunto in concomitanza con alcol. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare autoveicoli o usare macchinari. Farmaci ad effetto depressivo sul SNC: In caso di uso in associazione con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, farmaci anti-epilettici, anestetici e antistaminici sedativi, si può verificare un aumento dell'effetto depressivo a livello centrale. Tuttavia nel caso di associazione con antidepressivi SSRI (fluoxetina e sertralina) non sono state evidenziate a livello clinico significative interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche. Nel caso di analgesici narcotici, si può manifestare anche un'accentuazione del senso di euforia, che conduce ad un aumento della dipendenza psichica. Inibitori del CYP450: Le sostanze che inibiscono il citocromo P450 possono aumentare l'attività delle benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche, come lo zolpidem. Zolpidem viene metabolizzato da diverse isoforme dell'enzima epatico citocromo P450: il principale enzima è il CYP3A4 con il contributo del CYP1A2. L'effetto farmacodinamico di zolpidem diminuisce quando zolpidem è associato alla rifampicina (induttore del CYP3A4). Tuttavia quando zolpidem viene somministrato con itraconazolo (inibitore del CYP3A4) la sua farmacocinetica e la sua farmacodinamica non vengono significativamente influenzate. Il rilievo clinico di tali risultati non è noto. La somministrazione concomitante di zolpidem e di un forte inibitore del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg due volte al giorno) ha prolungato l'emivita di eliminazione dello zolpidem, ha aumentato l'AUC totale e ha diminuito la clearance orale apparente in confronto a zolpidem più placebo. L'AUC totale di zolpidem, quando somministrato con ketoconazolo, aumenta di un fattore di 1,83 in confronto a zolpidem da solo. Non si considera necessario adattare il dosaggio usuale di zolpidem, ma si devono avvisare i pazienti che l'uso di zolpidem con ketoconazolo può aumentare gli effetti sedativi. Altri farmaci: Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche significative quando zolpidem viene somministrato associato a warfarin, digossina, ranitidina o cimetidina. **4.6 Gravidanza e allattamento** Come precauzione zolpidem deve essere evitato in gravidanza e allattamento. Non sono disponibili, o sono molto limitati, i dati di zolpidem in pazienti in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativamente allo sviluppo di tossicità riproduttiva. Se il farmaco viene prescritto a una donna in età fertile, questa deve essere avvertita di contattare il Medico per la sospensione del trattamento, nel caso intenda intraprendere una gravidanza o sospetti di essere gravida. Se, per assolute necessità mediche, lo zolpidem deve essere somministrato in fase avanzata di gravidanza, o durante il parto, si possono prevedere sul neonato effetti quali: ipotermia, ipotonia e depressione respiratoria moderata, causati dall'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, i bambini nati da madri che assumono benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche su base cronica durante le ultime fasi della gravidanza, possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di manifestare sintomi da astinenza nel periodo post-natale. Poiché le benzodiazepine o le sostanze simil-benzodiazepiniche sono state ritrovate nel latte materno, lo zolpidem non deve essere somministrato alle madri durante l'allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Effetti quali sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e debolezza muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare autoveicoli o usare macchinari. Nel caso di insufficiente durata del sonno, può aumentare la probabilità di riduzione della vigilanza (vedi 4.5 "Interazioni"); un periodo di sonno continuato durante la notte (7-8 ore) può ridurre tale rischio. **4.8 Effetti indesiderati** Quando possibile viene utilizzata la seguente scala di frequenza secondo CIOMS: molto comune > 10%; comune > 1 e < 10%; non comune > 0,1 e < 1%; raro > 0,01 e < 0,1%; molto raro < 0,01%. Non noto: non può essere valutato sulla base dei dati disponibili. Con zolpidem esiste l'evidenza della comparsa di effetti avversi dose-correlati, in particolare di alcuni effetti a carico del SNC. Come raccomandato al punto 4.2 "Dosaggio", questi effetti dovrebbero in teoria essere di minore entità se zolpidem viene somministrato immediatamente prima di coricarsi o quando si è già coricati. Tali effetti si verificano con maggior frequenza nei pazienti anziani. **Patologie del sistema nervoso** Comune: sonnolenza, cefalea, capogiri, aumento dell'insonnia, amnesia anterograda (effetti amnesici possono essere associati a comportamento inappropriato). Non noto: diminuzione del livello di coscienza. **Disturbi psichiatrici** Comune: allucinazioni, agitazione, incubi. Non comune: stato confusionale, irritabilità. Non noto: inquietudine, aggressività, delirio, collera, comportamento anormale, sonnambulismo (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni d'uso - Sonnambulismo e comportamenti associati"), dipendenza (dopo interruzione del trattamento possono presentarsi sindrome da sospensione del farmaco o effetti rebound), alterazioni della libido. Molti di questi effetti psichiatrici indesiderati sono correlati a reazioni paradossali. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** Comune: stanchezza. Non noto: alterazioni dell'andatura, tolleranza al farmaco, cadute (soprattutto nei pazienti anziani e quando non si assume zolpidem secondo prescrizione). **Patologie dell'occhio** Non comune: diplopia. **Patologie gastroenteriche** Comune: diarrea, nausea, vomito, dolore addominale. **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo** Non noto: debolezza muscolare. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** Non noto: rash, prurito, orticaria, iperidrosi. **Patologie epatobiliari** Non noto: enzimi epatici elevati. **Disturbi del sistema immunitario** Non noto: edema angioneurotico. **4.9 Sovradosaggio (sintomi, soccorsi d'urgenza, antidoti). Segni e sintomi** In casi di sovradosaggio con zolpidem da solo o in associazione ad altri farmaci o sostanze che deprimono l'attività del SNC (incluso l'alcol) sono state segnalate una riduzione dello stato di coscienza fino al coma e una sintomatologia più grave che comprende conseguenze fatali. Trattamento Nel trattamento del sovradosaggio da qualsiasi specialità medicinale, è necessario tenere presente che potrebbero essere state assunte più sostanze. In caso di sovradosaggio di benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche, bisogna indurre il vomito (entro 1 ora) se il paziente è cosciente oppure effettuare una lavanda gastrica, con protezione delle vie aeree, se il paziente è in stato di incoscienza. Se lo svuotamento dello stomaco non dovesse portare ad alcun vantaggio, somministrare carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Le funzioni cardiovascolari e respiratorie devono essere attentamente monitorizzate nell'unità di terapia intensiva. Farmaci sedativi dovrebbero essere evitati anche in caso di ecotazione psicomotoria. Il flumazenil può essere un utile antidoto nel caso siano stati osservati sintomi gravi. Tuttavia la somministrazione di flumazenil può contribuire all'insorgenza di sintomi neurologici (convulsioni). Lo zolpidem non è dializzabile. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE** **5.1 Proprietà farmacodinamiche** (Agente ipnotico agonista selettivo del recettore omega-1 associato al complesso recettoriale GABA-A) Codice ATC: **N05CF02**. Zolpidem è una imidazopiridina che si lega preferenzialmente al sottotipo recettoriale omega-1 (anche conosciuto come sottotipo BZ1) che è la sottounità alfa-1 del complesso recettoriale GABA-A, mentre le benzodiazepine si legano in modo non selettivo ai sottotipi recettoriali omega-1 e omega-2. La modulazione del canale dell'anione cloro a seguito dell'interazione con questo sottotipo recettoriale porta agli specifici effetti sedativi dimostrati con zolpidem. Questi effetti sono neutralizzati dagli antagonisti benzodiazepinici quali il flumazenil. Negli animali: il legame selettivo di zolpidem al recettore omega-1 può spiegare la virtuale assenza a dosi ipnotiche di effetti miorilassanti e anticonvulsivi. Tali effetti sono di norma presenti con le benzodiazepine, le quali non sono selettive per il recettore omega-1. Nell'uomo: zolpidem diminuisce il tempo di latenza del sonno e il numero dei risvegli. Aumenta la durata e la qualità del sonno. Tali effetti sono associati ad un EEG caratteristico, differente da quello determinato dall'uso di benzodiazepine. Zolpidem ha dimostrato di preservare i vari stadi del sonno in studi che valutano la percentuale di tempo che occupa ogni stadio. Alle dosi raccomandate zolpidem non influenza la durata del sonno paradossale (REM). Il mantenimento degli stadi di sonno profondo (stadi 3 e 4 o sonno ad onde lente) può essere spiegato dal legame selettivo di zolpidem con i siti omega-1. Tutti gli effetti di zolpidem sono antagonizzati dall'antagonista per le benzodiazepine flumazenil. **Pazienti pediatrici:** Nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di zolpidem. In uno studio di 8 settimane in pazienti pediatrici (età compresa tra 6 e 17 anni) con insonnia associata a disturbi da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD), i disturbi psichiatrici e del sistema nervoso hanno documentato gli eventi avversi correlati al trattamento più frequentemente osservati con zolpidem verso placebo, in particolare capogiri (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%) e allucinazioni (7,4% vs. 0%) (vedere paragrafo "Controindicazioni"). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Absorbimento** Zolpidem ha un rapido assorbimento e una rapida azione ipnotica. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità dello zolpidem è di circa 70%, in relazione ad un modesto metabolismo da primo passaggio. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto tra le 0,5 e le 3 ore dopo la somministrazione. **Distribuzione** A dosi terapeutiche il profilo farmacocinetico di zolpidem è lineare e non è modificato dalla somministrazione ripetuta. L'entità del legame alle proteine plasmatiche è di circa il 92,5% ± 0,1%. L'emivita di eliminazione è breve, con un valore medio di 2,4 ore (± 0,2 ore) e una durata d'azione che raggiunge le 6 ore. Il volume di distribuzione negli adulti è 0,54 ± 0,02 l/kg e diminuisce a 0,34 ± 0,05 l/kg nel paziente molto anziano. **Escrezione** Zolpidem è escreto sotto forma di metaboliti inattivi, principalmente nelle urine (56%) e nelle feci (37%). I metaboliti non interferiscono con il legame di zolpidem alle proteine. Zolpidem non è dializzabile. Le concentrazioni plasmatiche negli anziani e nei pazienti epatopatici sono aumentate: di conseguenza la posologia può richiedere un aggiustamento. Nei pazienti con insufficienza renale, dializzati e non dializzati, vi è una moderata riduzione della clearance. Gli altri parametri farmacocinetici rimangono immutati. Il farmaco non ha alcun effetto di induzione sugli enzimi epatici. Nei pazienti anziani la clearance è ridotta. Il picco di concentrazione è aumentato di circa il 50% senza significativo prolungamento dell'emivita (circa 3 ore). **Biodisponibilità** In pazienti con insufficienza epatica la biodisponibilità dello zolpidem è aumentata, la clearance è ridotta e l'emivita di eliminazione prolungata (circa 10 ore). **5.3 Dati preclinici di sicurezza** STILNOX ha mostrato una tossicità acuta estremamente bassa nell'animale da esperimento. Numerose prove di tossicità subacuta e cronica (fino a 52 settimane) condotte su ratti Sprague-Dawley e scimmie Cynomolgus (macaca fascicularis) a dosi centinaia di volte superiori a quelle consigliate per la posologia giornaliera nell'uomo, non hanno evidenziato anomalie anatomiche-patologiche di rilievo né alterazioni significative dei parametri ematologici, ematochimici ed urinari. Gli studi di riproduzione (ratio, coniglio) ed i numerosi test di mutagenesi e cancerogenesi eseguiti, sia in vivo che in vitro, non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno e/o embriotossico, né attività genotossica, clastogenica e carcinogena. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Elenco degli eccipienti** lattosio monoidrato; cellulosa microcristallina; ipromellosa; carbossimetilamido sodico (tipo A); magnesio stearato. Rivestimento: ipromellosa; titanio diossido (E171); macrogoli 400. **6.2 Incompatibilità** Nessuna nota. **6.3 Periodo di validità** 4 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Nessuna. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister termosalato in PVC e alluminio/PVC - Astuccio da 20 compresse rivestite con film, dosate a 10 mg - Astuccio da 30 compresse rivestite con film, dosate a 10 mg. **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione** Non pertinente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** sanofi-aventis S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano. **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** STILNOX 20 compresse rivestite con film da 10 mg AIC n. 026695027 - STILNOX 30 compresse rivestite con film da 10 mg AIC n. 026695015. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Rinnovo: 01.06.2005. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:** Luglio 2007. **Classe di rimborsabilità:** C - Regime di dispensazione al pubblico: RR - medicinale soggetto a prescrizione medica - medicinale soggetto al DPR 309/90 e succ. Mod.: Tabella II E.



Per chi passa la notte in bianco
e di giorno vede tutto nero



STILNOX®
1066CF02
zolpidem tartrato


sanofi aventis
La salute, la cosa più importante