



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli studi di Padova

Facoltà di Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Corso di Laurea in Tecniche di Neurofisiopatologia

Direttore: Prof. P. Gallo

Tesi di Laurea

Utilizzo e validità della Pulsossimetria Notturna nei soggetti con sospetta Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno

Relatore: Prof. Davide Tonon

Laureanda: Alice Nucibella

Matricola: 1232300

Anno Accademico: 2021-2022

“Don't ever, for any reason, do anything to anyone, for any reason, ever, no matter what. No matter where. Or who, or who you are with, or where you are going or... or where you've been... ever. For any reason, whatsoever.”

- Michael Scott, *The Office, Season 5: The Duel*

Indice

RIASSUNTO	5
1. INTRODUZIONE	7
1.1 I disturbi respiratori nel sonno	7
1.2 La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno	8
1.2.1 Epidemiologia e fattori di rischio	8
1.2.2 Sintomatologia	12
1.2.3 Fisiopatologia	13
1.2.4 Diagnosi	17
1.2.5 Trattamento	18
1.2.6 Indirizzi medico legali per l'accertamento dell'idoneità alla guida	21
2. LE INDAGINI STRUMENTALI	25
2.1 La Pulsossimetria	25
2.2 La Polisonnografia	31
2.3 Classificazione dei sistemi portatili	33
2.4 Analisi polisonnografica	36
3. MATERIALI E METODI	41
3.1 Scopo	41
3.2 Criteri di selezione del campione	41
3.3 La pulsossimetria notturna	43
3.4 Il monitoraggio cardiorespiratorio notturno	44
3.5 Analisi statistica	48
4. RISULTATI E DISCUSSIONE	49
4.1 Risultati	49
4.2 Discussione	56
5. CONCLUSIONI	59
6. BIBLIOGRAFIA	60

RIASSUNTO

Introduzione: la Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) è un disturbo respiratorio nel sonno presente nel 7% della popolazione generale, ma con prevalenze superiori nel sesso maschile e al crescere dell'indice di massa corporea e dell'età.

La polisonnografia (PSG) è attualmente il "gold standard" per la diagnosi della patologia, ma l'elevato costo, l'impiego di tempo, attrezzature e personale specializzato non permette una risposta sempre pronta a quella che è la richiesta. Date queste premesse risulta evidente quindi che l'identificazione di una metodica, come la pulsossimetria notturna, in grado di effettuare uno screening sulla popolazione permetterebbe di selezionare meglio i soggetti ed i tempi in cui eseguire la polisonnografia di I, II o III livello.

Materiali e Metodi: l'analisi è stata condotta su un gruppo di pazienti afferiti presso il Centro di Medicina del Sonno dell'Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria (Negrar - VR) nel 2019, per sospetta OSAS. I soggetti hanno eseguito pulsossimetria notturna domiciliare (Pulsox 300-i), visita neurologica con medico esperto di medicina del sonno e polisonnografia domiciliare di III livello (Somte PSG V2). Gli esami strumentali sono stati condotti in un lasso di tempo tra 0 e 6 mesi. I parametri confrontati sono stati l'indice orario di desaturazione ossiemoglobinica (ODI) al 3% e 4% ed il tempo con saturazione inferiore al 90% (T90), calcolati con analisi automatica dei dati del pulsossimetro, rispetto all'indice orario di apnea-ipopnea (AHIa) calcolato con analisi manuale in corso di polisonnografia.

Risultati: sono stati inclusi 94 soggetti; 70 erano uomini (74,5%); l'età media di $58,9 \pm 13,9$ anni; l'indice di massa corporea di $29,6 \pm 5,6$ e l'AHIa di $30,1 \pm 24,8/h$. È stata osservata una correlazione tra l'AHIa dicotomizzato a 15 (AHIa ≤ 15 e AHIa > 15) e le variabili ossimetriche, in particolare ODI₃ (Exp(B)=1,237; $p < 0,001$). Con la costruzione della curva ROC è stato determinato il valore di ODI₃= 12,24 come cut-off ottimale associato ad AHIa dicotomizzato a 15. Ne risulta un'area sotto la curva (AUC)=0,915 (95% intervallo di confidenza (CI) 0,855–0,976), con una sensibilità dell'87% e specificità dell'84%. L'ODI₃ ha un valore predittivo positivo del 91,5% nei soggetti con AHIa > 15 .

Conclusioni: la pulsossimetria notturna si dimostra una valida metodica capace di predire i soggetti con AHI di grado moderato e severo. La variabile ODI₃ risulta essere il miglior indice capace di effettuare uno screening sulla popolazione studiata con un valore di cut-off pari a 12,24.

1. INTRODUZIONE

1.1 I disturbi respiratori nel sonno

La respirazione favorisce il mantenimento di tensioni ottimali di ossigeno e anidride carbonica nel sangue arterioso. Ciò avviene mediante un sistema finemente integrato a livello del sistema nervoso centrale. Le afferenze che provengono dai chemorecettori centrali e carotidei (informazioni sul livello dei gas nel sangue arterioso), dalla parete toracica (informazioni propriocettive dai muscoli respiratori) e dai polmoni (sensori di stiramento) vengono elaborate a diversi livelli e integrate nei centri del respiro, posti principalmente nel bulbo. Questi ultimi a loro volta regolano la ventilazione attraverso l'attivazione delle vie motorie extrapiramidali che innervano i muscoli della gabbia toracica e delle alte vie aeree, la cui attività produce la ventilazione. Inoltre, ci sono influenze corticali sulla ventilazione che sono tipicamente associate all'attività volontaria. La respirazione dimostra un alto grado di integrazione anche durante varie attività che coinvolgono direttamente i muscoli delle vie aeree superiori (e.g. parlare, cantare o deglutire).

Nei soggetti sani, l'aumento della concentrazione di anidride carbonica rappresenta lo stimolo principale per un aumento della frequenza e della profondità respiratoria. Al contrario, in una condizione di ipocapnia¹ il cervello riduce la frequenza e la profondità del respiro.

Lo stato di sonno, in cui trascorriamo oltre un terzo della nostra vita, ha un forte impatto sulla respirazione, a causa delle caratteristiche peculiari delle varie fasi del sonno. La ventilazione diminuisce tipicamente dalla vigilanza al sonno non-REM e poi ulteriormente durante il sonno REM. Inoltre, si verifica anche la riduzione del tono della muscolatura scheletrica che comporta un aumento delle resistenze delle vie aeree. Queste modifiche, tuttavia, hanno un impatto clinicamente significativo solo nei pazienti con malattie respiratorie, dove possono esacerbare le condizioni respiratorie già presenti quando il paziente è sveglio¹.

Le patologie respiratorie, come ad esempio la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) o le patologie della gabbia toracica, accentuano i disturbi respiratori nel sonno (DRS), ma se vi sono pazienti che peggiorano durante il sonno ve ne sono altri che

¹ Ipocapnia: stato di ridotta concentrazione di anidride carbonica nel sangue.
Ipercapnia: stato di eccessivo accumulo di anidride carbonica nel sangue.

presentano i DRS solo ed esclusivamente durante il sonno, come quelli affetti da Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS)².

Il riferimento primario per la diagnosi dei disturbi del sonno è il *l'International Classification of Sleep Disorder (ICSD) versione 3*, dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM), pubblicato nel 2014 in collaborazione con le società internazionali del sonno. Tra le categorie di classificazione c'è anche quella dei disturbi respiratori legati al sonno².

1.2 La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno è un disturbo caratterizzato dalla riduzione e/o cessazione del flusso aereo durante il sonno come risultato di brevi e ricorrenti episodi di ostruzione completa (apnea) o parziale (ipopnea) delle vie aeree superiori.

Tali episodi determinano riduzioni fasiche della saturazione ed alterazioni cardiovascolari quali l'aumento della pressione arteriosa sistemica, fluttuazioni della frequenza cardiaca e frammentazione del sonno.

L'ipossiemia e i successivi sforzi inspiratori messi in atto dal soggetto per favorire il passaggio dell'aria possono provocare risvegli notturni, anche non percepiti dal soggetto, che rendono il sonno poco ristoratore³.

1.2.1 Epidemiologia e fattori di rischio

Le stime sulla prevalenza della malattia variano dal 3% al 7% della popolazione generale, con alcuni sottogruppi demografici a rischio più elevato.

L'età, il sesso maschile, l'obesità, l'ereditarietà, la menopausa e le deformità cranio-facciali aumentano la vulnerabilità alla patologia⁴.

Si ritiene che solo il 4% delle persone con disturbo moderato-grave riceva una diagnosi e che solo il 2% riceva un trattamento⁵.

I fattori che contribuiscono alla sottodiagnosi dell'OSAS sono vari, tra cui la mancanza di conoscenze, sia tra i professionisti del settore medico che nella popolazione generale, la lenta accettazione di uno screening regolare e la scarsità di ambulatori dedicati.

Inoltre, nonostante i progressi tecnici, gli studi indicano che anche in presenza di una diagnosi, l'accettabilità e l'aderenza al trattamento sono in genere basse, con percentuali che variano dal 30% al 60%⁵.

OSAS E PESO

L'eccesso di peso corporeo è un dato clinico che accomuna oltre il 60% dei pazienti sottoposti a uno studio diagnostico del sonno. Il peso corporeo è stato ripetutamente identificato come il principale fattore di rischio per l'apnea ostruttiva nel sonno nelle ricerche epidemiologiche di tutto il mondo. Nonostante l'innegabile legame tra obesità e OSAS, non è chiaro se misure specifiche dell'habitus corporeo (ad esempio, circonferenza del collo, toracica e addominale) che riflettono una distribuzione centrale e/o periferica del grasso siano associate a un aumento del rischio di apnea ostruttiva del sonno dopo il controllo del BMI⁴.

L'aumento della deposizione di grasso parafaringeo, con conseguente riduzione del calibro delle vie aeree superiori, le alterazioni dei meccanismi neurali di compensazione che mantengono la pervietà delle vie aeree, l'instabilità del sistema di controllo respiratorio e la diminuzione della capacità funzionale residua, che riduce la trazione caudale stabilizzante sulle vie aeree superiori, sono solo alcuni dei modi in cui l'aumento di peso può influenzare la normale meccanica delle vie aeree superiori durante il sonno⁴.

Un incremento del 10% del peso corporeo si associa ad un incremento del 32% dell'AHI. Rispetto agli individui con un BMI normale, la prevalenza dell'OSAS è circa doppia nei pazienti maschi con un BMI compreso tra 25 e 30 kg/m², e raggiunge oltre il 60% in quelli con obesità (BMI > 30 kg/m²) e il 78% nei gravi obesi (BMI > 35). Una tendenza simile, ma con un'incidenza inferiore, è stata documentata per i pazienti di sesso femminile. Si ritiene che la prevalenza dell'obesità nei bambini sia compresa tra l'1 e il 6%, con percentuali che raggiungono il 60%⁶.

OSAS ED ETÀ

Con l'avanzare dell'età, i problemi legati al sonno sono sempre più diffusi e spesso si presentano come dispercezioni soggettive riguardanti la difficoltà ad addormentarsi, la frequenza e durata dei risvegli notturni e la quantità di sonno notturno. Secondo studi epidemiologici, più del 50% delle persone di età superiore ai 65 anni soffre di qualche disturbo persistente legato al sonno⁴. In un campione probabilistico di due contee della Pennsylvania è stato osservato un aumento della prevalenza dell'apnea ostruttiva del sonno legato all'età. In modo particolare, la Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno è stata riscontrata nel 3,2%, nell'11,3% e nel 18,1% dei gruppi di età compresi tra 20 e 44 anni, tra 45 e 64 anni e tra 61 e 100 anni, rispettivamente (AHI ≥ 10 eventi/h).

La prevalenza dell'OSAS (AHI \geq 15 eventi/h) si è dimostrata dello 0,6%, del 2,0% e del 7,0% per le categorie di età comprese tra i 20 e i 44 anni, tra i 45 e i 64 anni e tra i 61 e i 100 anni, rispettivamente, in analisi indipendenti di donne della stessa coorte⁷. Secondo i dati dello Sleep Heart Health Study, la prevalenza delle malattie aumenta progressivamente con l'invecchiamento, ma si stabilizza oltre i 60 anni.

L'allungamento del palato molle, i cambiamenti nelle strutture corporee intorno alla faringe e l'aumento del deposito di grasso nella regione parafaringea sono alcuni dei meccanismi ipotizzati per l'aumento della prevalenza legato all'età^{4 8}.

OSAS E SESSO

Gli uomini hanno maggiori probabilità di soffrire di OSAS rispetto alle donne, con la maggior parte delle ricerche basate sulla popolazione che mostrano una prevalenza da 2 a 3 volte maggiore di OSAS negli uomini. Importante sottolineare che questi ultimi hanno anche maggiori probabilità di essere indirizzati a uno screening clinico dell'OSAS, a causa di una serie di fattori culturali che predispongono i medici ad essere più inclini ad avere sospetti diagnostici sugli uomini. Inoltre, poiché le donne spesso non si presentano con i sintomi caratteristici dell'OSAS (forte russamento, apnee osservate e significativa sonnolenza diurna), ma piuttosto con problemi di spossatezza e stanchezza, questa propensione può contribuire alla sottodiagnosi dell'OSAS nelle donne nella pratica clinica⁸.

La fisiopatologia dell'OSAS può anche essere influenzata in modo significativo dagli ormoni sessuali. L'OSAS è più comune nelle donne in post-menopausa che in quelle in pre-menopausa e il trattamento ormonale sostitutivo può prevenire la condizione nelle donne in post-menopausa⁸.

OSAS ED ETNIA

Tutti i gruppi razziali ed etnici sono colpiti dall'OSA. Le persone di colore hanno maggiori probabilità rispetto ai caucasici di soffrire di OSAS nelle fasce di età più giovani e più anziane, ma non in quelle di mezza età. Nonostante abbiano un indice di massa corporea (BMI) tipicamente inferiore, la frequenza dell'OSAS negli individui asiatici è equivalente a quella dei caucasici. La spiegazione più plausibile è che gli individui asiatici siano più suscettibili all'OSAS a causa delle differenze nei loro tratti cranio-facciali. Mancano informazioni che confrontino i tassi di prevalenza dell'OSAS nei nativi americani e negli

individui ispanici con quelli di altri gruppi razziali/etnici, nonostante sia ovvio che l'OSAS sia frequente in entrambe le popolazioni².

ANATOMIA CRANIO FACCIALE E FATTORI NEUROMUSCOLARI

I pazienti normopeso o sottopeso che soffrono di OSAS hanno maggiori probabilità di avere un'ostruzione delle vie aeree superiori causata da un'anomalia anatomica localizzata.

Le modifiche strutturali delle vie aeree superiori comprendono sia anomalie cranio-facciali che dei tessuti molli, e sono tra i più importanti predittori del collasso faringeo, in particolare quando i processi neuromuscolari protettivi falliscono durante il sonno.

Le prime includono l'accorciamento del ramo mandibolare, il posizionamento dell'osso ioide inferiore e la retroposizione del mascellare, mentre l'ingrossamento del palato molle, della lingua e l'ispessimento delle pareti faringee sono i disturbi più comuni dei tessuti molli⁹.

Recenti osservazioni evidenziano una familiarità nelle anomalie dei tessuti molli faringei e della lingua, che suggerisce una predisposizione ereditaria all'OSAS¹⁰.

Per bilanciare la pressione negativa intrafaringea ed evitare il collasso delle vie aeree, è necessario attivare i muscoli dilatatori della faringe, cosa che avviene all'inizio dell'atto inspiratorio. Il genioglosso e il tensore palatino, in particolare, sono risultati più attivi durante la veglia nei soggetti OSAS e si pensa che questo possa essere un meccanismo di compensazione per le anomalie delle strutture cranio-facciali e dei tessuti molli che sono spesso presenti in questi pazienti.

Tuttavia, è stato osservato che l'attività dei muscoli dilatatori faringei diminuisce durante il sonno e questo fenomeno è notevolmente più pronunciato nei soggetti affetti da OSAS; di conseguenza il meccanismo di compensazione presente durante la veglia viene meno¹¹.

I meccanorecettori della faringe sono fondamentali per il controllo dell'attività neuromuscolare. Si ritiene che i collassi e le riaperture ricorrenti delle vie aeree nell'OSAS producano danni alle fibre muscolari e nervose delle vie aeree superiori, che a loro volta portano all'inadeguatezza dei processi neuromuscolari. Tale anomalia sensoriale può ridurre la capacità dei muscoli dilatatori faringei di rispondere alla pressione negativa creata dagli episodi ostruttivi¹².

OSAS E COMORBIDITÀ CARDIOVASCOLARE

Tra le numerose comorbidity legate all'apnea notturna vi sono quelle cardiovascolari, causate principalmente dall'attivazione del sistema nervoso simpatico, dalla disfunzione endoteliale, dall'ipercoagulazione e dallo stress ossidativo.

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno, infatti, è legata a diversi disturbi cardiovascolari, come l'ipertensione, l'ictus, l'infarto, l'insufficienza cardiaca congestizia, la malattia coronarica, la fibrillazione atriale e altre aritmie cardiache.

Gli adulti con OSAS non solo hanno un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, ma anche di andare incontro ad esiti fatali legati a queste comorbidità.

I pazienti con una forma grave della sindrome hanno una probabilità tre volte maggiore di subire un evento cardiovascolare fatale (come un infarto o un ictus) o non fatale. Inoltre, si ritiene che tra il 40% e il 60% dei soggetti affetti da malattie cardiovascolari sia affetto da OSAS⁵.

1.2.2 Sintomatologia

La storia naturale dell'OSAS progredisce con il tempo, con l'invecchiamento e soprattutto con l'aumento del peso corporeo e colpisce più frequentemente coloro che russano da molto tempo.

Il russamento acquista un carattere intermittente, con l'alternarsi di pause di silenzio che durano più di dieci secondi (apnee) e di brevi sequenze di atti respiratori con russamento più intenso in seguito alla ripresa della ventilazione alla fine dell'apnea. Inizialmente, solo la posizione supina, il sonno leggero e il sonno REM sono associati alle apnee¹³.

Nei casi più gravi le apnee si verificano continuamente durante il sonno del paziente, intervallate solo da brevi pause ventilatorie, e non sono correlate alla posizione assunta. In questi casi la struttura del sonno è completamente sovvertita. Sebbene il sonno possa essere anche più lungo rispetto alla media dei soggetti normali, è estremamente disorganizzato a causa della continua intrusione di arousal (microrisvegli) e dalla riduzione del sonno profondo.

Tra i sintomi notturni, particolare attenzione va prestata al russamento, soprattutto se riferito come rumoroso, abituale, persistente da almeno sei mesi e intermittente. I pazienti possono anche presentare rantoli o descrivere frequenti risvegli con una sensazione di soffocamento (gasping). La nicturia è un sintomo comune, spesso attribuito a problemi di prostata nei pazienti maschi.

Un dato prevalente nei pazienti con OSAS è la mancanza di riconoscimento dei sintomi, che vengono minimizzati a causa dell'esitazione sociale o della paura di perdere il lavoro. Di conseguenza, l'anamnesi deve essere fatta, se possibile, in presenza del partner e/o caregiver¹³.

Il sintomo diurno più evidente è l'eccessiva sonnolenza diurna (EDS), favorita almeno in parte dalla frammentazione del sonno indotta da frequenti risvegli e microrisvegli.

Tuttavia, non tutti i pazienti affetti da OSA sono affetti da EDS, pertanto è necessario prendere in considerazione altri fattori, tra cui i turni di lavoro notturni e diagnosi alternative¹⁴. Oltre all'eccessiva sonnolenza diurna, l'OSAS produce una diminuzione generale delle prestazioni diurne, che si manifesta principalmente come una serie di sfide pratiche che hanno un impatto sulle attività lavorative, sulla sfera socio-relazionale, sulla capacità di organizzare e pianificare strategicamente, sulla motivazione e sulla continenza emotiva³. Anche il mal di testa mattutino e le difficoltà di concentrazione sono disturbi comuni durante il giorno.

I sintomi diurni e notturni possono essere visti schematicamente nella Tabella 1.

Sintomi notturni	Sintomi diurni
Russamento/grugnito pesante	Sonnolenza diurna
Apnee testimoniate da compagno/a di letto	Sonno che non dà sollievo
Risveglio con sensazione di soffocamento	Perdita di concentrazione
Agitazione notturna	Difetti cognitivi
Sogni vividi, strani o terrificanti	Cambiamenti di umore
Reflusso gastro – esofageo	Cefalea mattutina
Insonnia con risvegli frequenti	Bocca secca
Nicturia (minzione notturna)	Impotenza o diminuzione della libido

Tabella 1- Sintomi della Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno.

1.2.3 Fisiopatologia

La patogenesi della Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) è caratterizzata dal collasso delle vie aeree superiori a livello della faringe¹.

L'apparato respiratorio è composto dalle vie aeree superiori, costituite da cavità nasali, paranasali, faringe e laringe e da vie aeree inferiori che comprendono trachea, bronchi, bronchioli e polmoni. Le vie respiratorie rappresentano il collegamento tra l'aria esterna e i polmoni e forniscono l'ossigeno all'organismo, trasportando all'esterno l'anidride carbonica prodotta.

Le vie aeree superiori possono essere immaginate a forma di "X", con la bocca e il naso come due punti di ingresso esterni che si collegano al centro per formare la faringe e poi si separano nuovamente per formare laringe ed esofago.

Il gas che entra dalle narici viene riscaldato, filtrato e umidificato prima di passare attraverso la cavità nasale. Dopo aver lasciato la cavità nasale, l'aria scende di 90 gradi e si unisce a quella già presente nella rinofaringe, che è una camera separata.

L'aria entra quindi nell'orofaringe dalla parte posteriore della cavità orale, come un unico percorso, rinofaringe e orofaringe si uniscono per creare l'ipofaringe, che avanza caudalmente prima di dividersi ancora una volta sotto l'apertura glottica per produrre l'esofago, che si trova posteriormente, e la laringe e la trachea, che si trovano anteriormente. Le corde vocali, che si chiudono quando vengono stimolate in modo inappropriato dall'alto, e l'epiglottide, che si ripiega per coprire le vie aeree durante la deglutizione, servono entrambe a proteggere la trachea.

Nell'esofago non c'è un lembo simile, ma uno sfintere muscolare che divide l'apparato digerente dalle vie aeree¹ (Figura 1).

La faringe è una struttura complessa che svolge diverse attività, tra cui la fonazione, la deglutizione e la respirazione. È circondata da ossa (turbini nasali, palato duro, mandibola, osso ioide, vertebre cervicali) e tessuti molli (lingua, palato molle, pilastri tonsillari, mucosa e muscoli faringei, epiglottide, cuscinetti di grasso e vasi sanguigni del collo).

In generale, le persone affette da OSAS presentano una sovrabbondanza di tessuto molle nelle vie aeree superiori rispetto allo spazio reso disponibile dalle strutture ossee che circondano la faringe.

In assenza di strutture rigide come la laringe e la trachea, sono solo il tono muscolare faringeo e linguale, così come l'attivazione riflessa dei muscoli dilatatori delle vie aeree, sincronizzata con l'inspirazione, a garantire la pervietà delle vie aeree faringee e linguali¹³.

Normalmente durante l'inspirazione i muscoli dilatatori delle vie aeree superiori si contraggono poco prima dell'attività del diaframma, così che la pressione negativa toracica,

prodotta dall'inspirazione e che si trasmette anche alle vie aeree superiori, trova opposizione al restringimento di suzione centripeta del lume per opera dei muscoli dilatatori faringei. In veglia, infatti, la funzione anomala di quest'organo può essere controbilanciata da un aumento del tono muscolare.

Durante il sonno, invece, la fisiologica riduzione del tono muscolare nei pazienti con OSAS determina il venir meno di tale compenso, con conseguenti episodi di cessazione o limitazione del flusso aereo durante il sonno come risultato del collasso delle vie aeree stesse.

Il russamento, tra i sintomi più comuni, è causato appunto dalla vibrazione delle pareti del palato molle a causa della maggiore velocità dell'aria respirata attraverso una via aerea ristretta¹⁴.

La posizione supina, rispetto a quella laterale, influisce favorendo il collasso delle pareti faringee e, in particolare, la retroversione della lingua¹ (Figura 2).

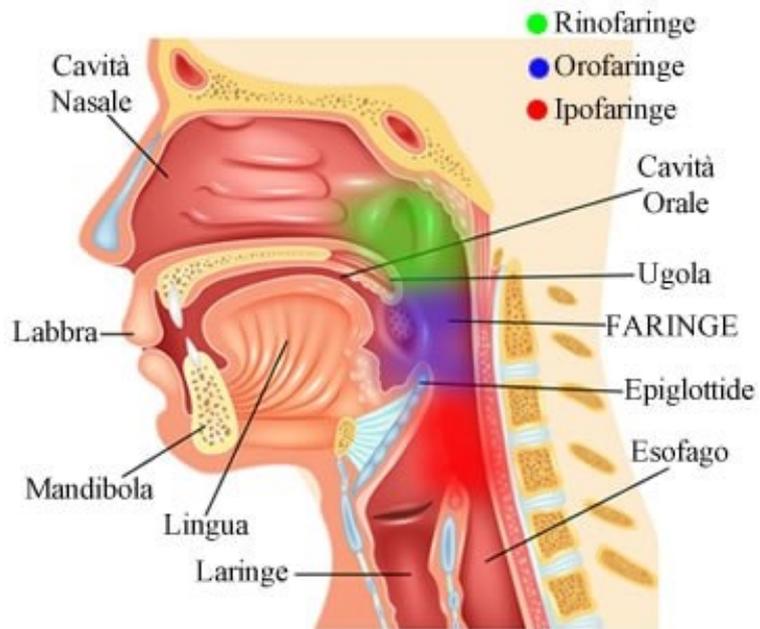
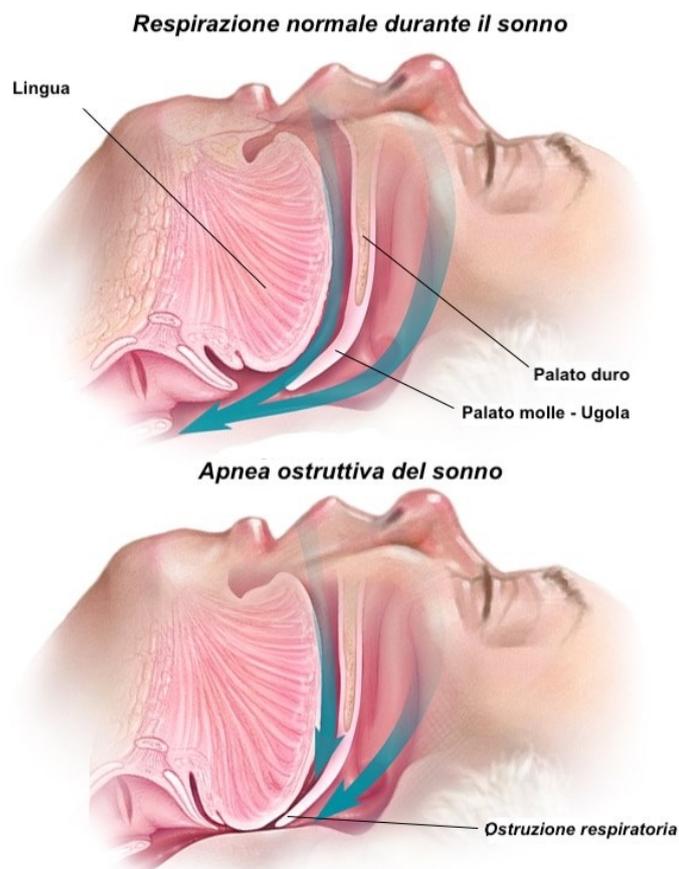


Figura 1- Anatomia delle vie aeree superiori.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Figura 2- Ostruzione delle vie aeree superiori in OSAS.

1.2.4 Diagnosi

L'inquadramento clinico con la raccolta anamnestica dei sintomi, la comorbilità per altre patologie, la valutazione dell'ingombro del cavo orale mediante scala di Mallampati ed altri dati oggettivi, come circonferenza del collo ed indice di massa corporea, sono usati per indirizzare i pazienti ad una appropriata diagnostica dei disturbi respiratori nel sonno.

La polisonnografia è la metdica che registra i segnali durante il sonno utili per identificare le fasi del sonno, monitorare l'attività cardiaca e controllare la funzione respiratoria, ed è il "gold standard" per la diagnosi di OSAS¹³.

Secondo l'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) i criteri di diagnosi sono i seguenti:

(A + B) o C

A. La presenza di uno o più dei seguenti elementi:

- il paziente lamenta sonnolenza, sonno non ristoratore, affaticamento o sintomi di insonnia;
- il paziente si sveglia trattenendo il respiro, ansimando o soffocando;
- il partner di letto o un altro osservatore testimonia russamento abituale, interruzione della respirazione o entrambe le cose mentre il paziente dorme;
- al paziente è stata diagnosticata l'ipertensione, un disturbo dell'umore, una disfunzione cognitiva, una malattia coronarica, un ictus, un'insufficienza cardiaca congestizia, una fibrillazione atriale o un diabete mellito di tipo 2.

B. La polisonnografia (PSG) dimostra:

- cinque o più eventi respiratori prevalentemente ostruttivi (apnee ostruttive e miste, ipopnee o risvegli correlati allo sforzo respiratorio [rera]) per ora di sonno durante una psg.

Oppure

C. Il PSG o l'OCST² dimostrano:

- quindici o più eventi respiratori prevalentemente ostruttivi (apnee, ipopnee o rera) per ora di sonno durante la polisonnografia².

² OCST: Out of center sleep testing.

1.2.5 Trattamento

Le modalità di trattamento dell'OSAS possono variare in base alla gravità della patologia riscontrata in corso di polisonnografia, alla conformazione anatomica delle vie aeree e alla sintomatologia del paziente, non ultima la tolleranza del paziente.

L'obiettivo è ripristinare la pervietà delle vie aeree durante il sonno, con conseguente miglioramento della qualità del sonno e dell'ossigenazione sanguigna notturna⁵.

La CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) rappresenta ancora oggi il “gold standard” nel trattamento dell'OSAS.

POSITIVE AIR PRESSURE (PAP) DEVICE

Il PAP è un trattamento di supporto alla respirazione durante il sonno attraverso un dispositivo medico che eroga aria ambiente a pressione positiva al fine di prevenire il collasso delle vie aeree superiori tipico della malattia. Gli apparecchi PAP sono classificati in quelli che erogano un flusso d'aria a pressione costante (continuous PAP o CPAP) e quelli che forniscono due livelli di pressione dell'aria, maggiore in entrata e minore in uscita (bi-level PAP o BPAP)¹⁵.

CPAP

Il CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) è un dispositivo di ventilazione respiratoria, prescritto ad oltre l'80% dei pazienti con OSAS.¹³

Si tratta di una ventilazione meccanica non invasiva (NIV) che aspira aria dall'ambiente circostante e crea un flusso d'aria a pressione positiva somministrato al paziente attraverso un circuito e un'interfaccia, che può essere di diverse tipologie (nasale, facciale, ad olive nasali) a seconda dell'adattabilità del paziente.

La stabilizzazione delle vie aeree superiori costituisce il meccanismo primario dell'effetto terapeutico.

La pressione positiva genera un aumento della pressione del lume al di sopra della pressione critica (negativa) e mantiene pervie le vie aeree superiori¹³ (Figura 3).

Il CPAP è considerato il trattamento “gold standard” per l'OSAS in quanto il suo utilizzo può migliorare i sintomi correlati al sonno e la qualità della vita.

In particolare, nei soggetti con malattia grave (definita come un AHI > 30/h), è stato dimostrato che la CPAP riduce notevolmente l'indice di apnea-ipopnea (AHI)³.

Rispetto ai controlli, gli utilizzatori di CPAP mostrano miglioramenti nella sonnolenza sia oggettiva che soggettiva. Nonostante questi vantaggi, alcuni pazienti dimostrano insofferenza all'uso notturno del CPAP.

L'intolleranza alla pressione, il disagio della maschera, la claustrofobia, lo stile di vita, i vincoli sociali o una combinazione di queste variabili possono contribuire a creare difficoltà nell'adattamento⁴⁵.

Dal momento che il naso è il percorso fisiologico per la respirazione notturna, una CPAP con maschera nasale dovrebbe sempre essere preferita. Tuttavia, il percorso oronasale potrebbe essere un'alternativa migliore per il paziente in caso di ostruzione nasale non tracciabile o perdite orali, cause di secchezza della bocca e della gola. È fondamentale, inoltre, che la maschera sia scelta e sistemata in modo tale che sia adesa al viso per prevenire fuoriuscite d'aria⁴⁵.

Secondo le linee guida del documento emanato dal gruppo di studio AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri), la ventilazione con CPAP è prevista in almeno due categorie¹³:

- AHI > 20 o un RDI⁴ > 30 anche in assenza di sintomi;
- $5 < \text{AHI} < 20$ o $5 < \text{RDI} < 30$ e in presenza di sintomi diurni (sonnolenza e/o alterazione delle funzioni cognitive) o in presenza di malattie cardiovascolari associate.

In assenza di sintomi e/o fattori di rischio cardiovascolare o comorbidità, le persone con $5 < \text{AHI} < 20$ o $5 < \text{RDI} < 30$ non necessitano di terapia CPAP.

Si tratta di una terapia ben tollerata, con pochi effetti avversi, ma richiede l'accettazione da parte del paziente e una rigorosa dedizione al trattamento, oltre a un notevole investimento di personale specializzato.

³ AHI, indice di apnea-ipopnea: esprime il numero di apnee e ipopnee per ora di sonno in base al quale si definisce la severità dell'OSA.

⁴ RDI: esprime il numero di apnee, ipopnee e RERA per ora di sonno.

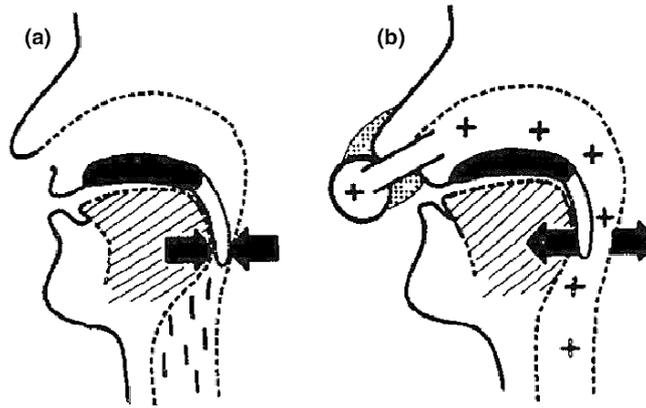


Figura 3- Immagine modificata da Sullivan Et Al. (1981). Effetto fisiologico della pressione positiva nasale delle vie aeree (CPAP). Durante il sonno le vie aeree superiori (ua) sono collassate (immagine a sx). La CPAP a bassa pressione fornisce una spinta pneumatica e mantiene aperte le vie aeree (immagine a dx).

TERAPIA CON APPARECCHIO ORALE PER OSAS

Alcuni pazienti accuratamente selezionati tra quelli che preferiscono non usare la CPAP, possono trarre beneficio dagli apparecchi orali. Allargando le vie aeree superiori o riducendo la collassabilità delle stesse, gli apparecchi orali migliorano la pervietà delle vie aeree superiori durante il sonno. Le due principali categorie di apparecchi orali sono i dispositivi di avanzamento mandibolare (MAD), più diffusi, e i dispositivi che mantengono la lingua in posizione.

I MAD mantengono la mandibola in posizione avanzata rispetto alla posizione di riposo, coprendo i denti superiori e inferiori; il volume orofaringeo viene quindi aumentato dalla protrusione mandibolare, che fa avanzare la posizione della lingua¹⁵.

INTERVENTI CHIRURGICI

Attualmente non esistono linee guida condivise sui criteri di scelta dei soggetti candidati alla terapia chirurgica; le indicazioni principali sono per i soggetti giovani, russatori o con OSAS da lieve a grave, con un BMI inferiore a 30 e con un sito di blocco o collasso ben identificato¹³. Gli interventi alle vie aeree superiori mirano a minimizzare il grado di ostruzione del naso, dell'orofaringe o dell'ipofaringe, poiché l'OSAS è legata alla struttura e al tono delle vie aeree superiori.

La retroposizione della mascella o della mandibola, l'aumento dei cuscinetti di grasso faringei, l'ingrossamento del palato molle, l'ingrossamento della lingua, il ridotto spazio delle vie aeree posteriori e l'ipotonia delle vie aeree superiori sono tutte anomalie anatomiche che possono contribuire all'OSAS. Le operazioni nasali, gli interventi al palato e

le procedure basate sulla lingua sono esempi di interventi di fase 1 che possono inizialmente alleviare e trattare l'OSA. La chirurgia di fase 2, nota anche come avanzamento maxillomandibolare, è spesso riservata ai soggetti con OSA grave causata da un'ostruzione delle vie aeree velo-oro-faringee che non è stata alleviata dalle procedure di fase 1¹⁵.

1.2.6 Indirizzi medico legali per l'accertamento dell'idoneità alla guida

La frammentazione del sonno dovuta all'OSAS porta a un sonno non ristoratore e a un'eccessiva sonnolenza diurna. Negli ultimi due decenni, il legame tra OSAS e incidenti stradali è stato sempre più evidente, con diverse pubblicazioni che hanno rilevato un aumento del rischio di incidenti compreso tra due e sette volte rispetto a un gruppo di riferimento¹⁶. È dimostrato che i pazienti con OSAS soffrono di un prolungamento del tempo di reazione, con conseguente aumento del rischio di impatto con un ostacolo, anche in assenza di sonnolenza confermata. Il problema assume rilevanza sociale quando si pensa agli autisti professionali, tra i quali è ampiamente dimostrato che vi sia una maggiore prevalenza di soggetti affetti da OSAS¹³.

Secondo i dati del Ministero della Salute, si stima che oltre il 15% di tutti gli incidenti stradali extraurbani in Italia sia attribuito a disturbi del sonno, con l'OSAS che rappresenta il 50% di questi³. Il riconoscimento del rischio maggiore di incidenti alla guida in caso di OSAS ha spinto la Direzione Trasporti e Mobilità della Commissione Europea a formare un gruppo di lavoro sull'argomento nel 2012, che alla fine ha portato a una modifica dell'Allegato III della Direttiva UE sulle patenti di guida¹⁶.

Nel 2014 l'Unione Europea ha emanato la Direttiva 2014/85/UE, recepita in Italia con il Decreto del 22 dicembre 2015. Essa delinea le procedure per il conseguimento e il rinnovo della patente di guida per coloro che sono affetti da Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno o sospettati di esserlo. In particolare, il Decreto del Ministero della Salute del 3 febbraio 2016 stabilisce le procedure da seguire in Italia per ottenere la patente se si è affetti da OSAS. Prevedono una prima valutazione da parte del Medico Monocratico per delineare i profili di rischio per la circolazione stradale di soggetti con OSAS nota o sospetta.

Innanzitutto, vengono definiti come “soggetti con sospetta OSAS” coloro che presentano almeno una delle seguenti condizioni:

1. Soggetti con russamento rumoroso e abituale, persistente (presente da almeno sei mesi) e “intermittente” per la presenza di apnee, unitamente a sonnolenza diurna.

2. Soggetti che, oltre al russamento, presentano una delle seguenti condizioni:
- obesità;
 - micrognatia e/o retrognatia (posizionamento anomalo/arretrato delle mascelle);
 - collo grosso (ad esempio collo taurino, collo corto e tozzo, collo con accumuli di grasso).
3. Soggetti che, oltre al russamento, presentano almeno una delle seguenti patologie:
- ipertensione arteriosa farmacoresistente;
 - aritmie;
 - diabete mellito tipo 2;
 - cardiopatia ischemica cronica;
 - eventi ischemici cerebrali;
 - broncopneumopatie.

Individuati i soggetti con sospetta OSAS, il medico monocratico somministrerà un questionario di autovalutazione sulla sonnolenza diurna, i cui risultati stabiliranno i profili di rischio per la circolazione stradale:

- basso rischio: russatori persistenti con sonnolenza trascurabile o assente. Rientrano in questo profilo anche coloro che sanno di essere affetti da OSAS e che "possono documentare l'assenza di sonnolenza diurna con una dichiarazione di uno specialista esperto in disturbi del sonno che attesti l'efficacia della terapia raccomandata e l'aderenza al trattamento". Per queste persone, il medico monocratico può rilasciare direttamente una certificazione di idoneità alla guida. Il medico monocratico deve invece rinviare la decisione alla Commissione Medica Locale se non viene fornita questa dichiarazione specialistica (CML);
- medio rischio: le persone con uno dei disturbi di cui ai numeri 2 o 3 e una leggera sonnolenza sono considerate a rischio medio. In questa situazione, il medico monocratico può segnalare l'accertamento dell'idoneità alla guida alla Commissione Medica Locale (CML) se ha motivo di contestare l'esistenza di condizioni di sicurezza alla guida;
- elevato rischio: soggetti per i quali emerga una condizione di eccessiva sonnolenza diurna. In questo caso il giudizio sull'idoneità alla guida deve essere sempre rimesso alla Commissione Medica Locale (CML).

Per i soggetti a elevato o medio rischio la CML procederà direttamente all'esecuzione di un test specifico sui tempi di reazione per valutare l'eventuale riduzione del livello di vigilanza, eventualmente associato all'utilizzo della scala di Epworth della sonnolenza (ESS). A seconda del risultato il candidato verrà ancora una volta classificato in uno di tre profili di rischio per la circolazione stradale:

- basso rischio: per questi soggetti non sussistono particolari necessità di prescrizioni e limitazioni;
- medio-basso rischio: per questi soggetti sono necessari controlli ravvicinati nel tempo per garantire un'adeguata vigilanza;
- elevato rischio: per tali soggetti è necessario integrare il giudizio con una valutazione specialistica.

I soggetti a rischio medio-basso possono ottenere la patente di guida con scadenze triennali (categorie A e B) e annuali (patenti professionali, categorie C e D). Anche i pazienti ad alto rischio, con un adeguato controllo della sintomatologia e una relativa diminuzione della sonnolenza diurna, entrambi confermati da uno specialista, possono ottenere l'idoneità alla guida con le stesse scadenze ridotte.

Alle persone con una diagnosi di OSAS moderata o grave, la patente può essere rilasciata a condizione che dimostrino un adeguato controllo dei sintomi con relativo miglioramento della sonnolenza diurna. In caso contrario la patente non potrà essere rilasciata né rinnovata.

Per i soggetti affetti da OSAS il periodo di validità della patente sarà ridotto a tre anni per i guidatori del gruppo 1 (patenti AM, A, A1, A2, B1, B, e BE) e a un anno per il gruppo 2 (patenti professionali – categorie C, CE, C1, C1E, D, DE, D1, D1E, KA e KB)^{17 18}.

Lo scopo di queste nuove norme è quello di trovare un compromesso tra il virtuoso obiettivo di garantire la sicurezza pubblica e quello di non penalizzare i pazienti OSAS che seguono il trattamento raccomandato. Il successo dell'attuazione delle norme sulla guida nei pazienti con OSAS deve comprendere anche misure di educazione delle parti interessate, tra cui la popolazione, il personale medico, la polizia stradale e i datori di lavoro del settore dei trasporti. L'obiettivo principale è incoraggiare le persone che potrebbero essere affette da OSAS a cercare una diagnosi e un trattamento, anziché scoraggiare i pazienti OSAS dal cercare aiuto¹⁶.

2. LE INDAGINI STRUMENTALI

2.1 La Pulsossimetria

La pulsossimetria è una metodica non invasiva che misura in continuo la saturazione di ossigeno nel sangue e la frequenza cardiaca, utile per valutare indirettamente la funzione respiratoria.

Si definisce saturazione del sangue arterioso (SpO_2) la percentuale di ossigeno legata all'emoglobina rispetto al totale di emoglobina presente nel sangue, definita dalla seguente equazione:

$$SpO_2 = [C(HbO_2) / C(HbO_2) + C(Hb)] \times 100$$

La rilevazione viene effettuata mediante una sonda posta alle estremità, solitamente alle dita, in aree ad elevata vascolarizzazione e secondo i principi ottici di assorbimento della luce.

All'interno del pulsossimetro sono alloggiati due emettitori che producono rispettivamente fasci di luce rossa e infrarossa e un rilevatore fotoelettrico. L'obiettivo del pulsossimetro è calcolare la quantità di ossiemoglobina nel sangue e determinarne la percentuale. Ciò è possibile grazie alle diverse risposte che Hb^5 e HbO_2^6 hanno nei confronti del fascio di luce. Il grafico della Figura 4 offre una comprensione intuitiva dell'evento. L'asse y rappresenta la misura dell'assorbimento della luce, mentre l'asse x rappresenta la lunghezza d'onda della luce, espressa in nanometri (nm).

I segmenti paralleli all'asse y indicano le lunghezze d'onda della luce rossa e infrarossa. Le curve mostrano come l'ossiemoglobina (HbO_2) e la deossiemoglobina (Hb) assorbono la luce in modo diverso in funzione della lunghezza d'onda. La curva dell' Hb ha un valore maggiore di quella dell' HbO_2 nella prima sezione verticale. L'opposto avviene nella seconda porzione. Di conseguenza, è chiaro che l'ossiemoglobina assorbe più radiazioni infrarosse, mentre la deossiemoglobina fa il contrario¹⁹.

⁵ Hb: emoglobina che ha ceduto l'ossigeno

⁶ HbO_2 : emoglobina satura di ossigeno

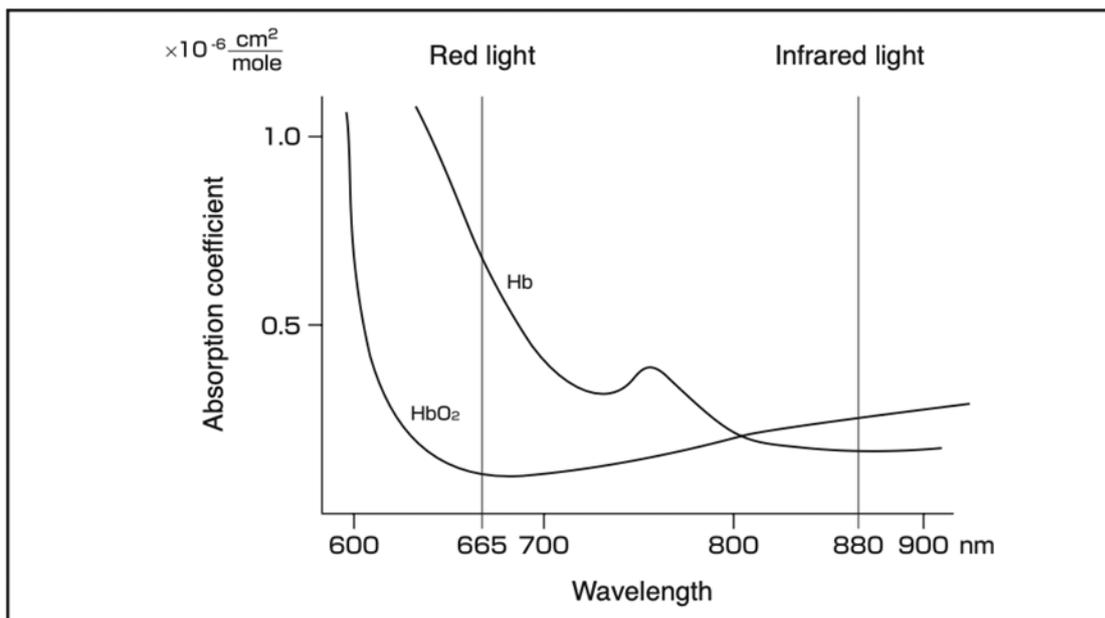


Figura 4- Assorbimento luce rossa e infrarossa HbO₂ e Hb.

Normalmente, i valori di SpO₂ in un soggetto sano si trovano in un range compreso tra il 96% e il 99%. Fumatori abituali possono avere una SpO₂ compresa tra 93% e 95%. Valori inferiori al 90% sono preoccupanti per la salute e devono indurre a test supplementari per confermare una situazione di ipossia e, nel caso, fornire artificialmente ossigeno al paziente. Se la SpO₂ scende al di sotto dell'85%, si parla di ipossia grave, che richiede un immediato intervento medico¹⁹.

La relazione nel sangue tra la saturazione di ossigeno (SpO₂) e la pressione parziale di ossigeno (PaO₂) è descritta graficamente dalla curva di dissociazione ossigeno-emoglobina (ODC) (Figura 5).

In generale, un aumento della PaO₂ (prodotto, ad esempio, da un aumento della velocità o della profondità della ventilazione o dalla respirazione di ossigeno supplementare) è accompagnato da un aumento della saturazione arteriosa di ossigeno. Tuttavia, a causa della forma della curva di dissociazione, gli aumenti proporzionali sono molto diversi.

Poiché la curva di dissociazione è relativamente piatta quando la saturazione di ossigeno è >90%, le variazioni della PaO₂ hanno un impatto relativamente basso sulla saturazione in questo intervallo. In modo particolare, per avere una desaturazione del 3% in soggetti sani con SpO₂ iniziale di 97,5%, è necessario che la PaO₂ scenda da 100 mmHg a 80 mmHg.

Al contrario, quando la PaO₂ scende al di sotto di 60 mmHg si verifica un brusco calo della saturazione di ossigeno. Per esempio, in soggetti ipossiemici con una SpO₂ dell'89% si verifica un calo del 5.5%, quando la PaO₂ passa da 60 mmHg a 50 mmHg (Tabella 2).

Questa situazione è stata descritta come un "pendio scivoloso", in quanto piccole riduzioni della PaO₂ sono accompagnate da riduzioni sproporzionate della saturazione. In una certa misura, il ridotto apporto di ossigeno è compensato dalla maggiore facilità con cui l'ossigeno può essere "scaricato" ai tessuti in via di metabolizzazione. Allo stesso modo, però, questa porzione della curva di dissociazione potrebbe essere considerata una "scala mobile salvavita", in quanto un piccolo aumento della PaO₂ in un soggetto gravemente ipossiemico può determinare un netto miglioramento della saturazione, del contenuto e dell'apporto di ossigeno²⁰.

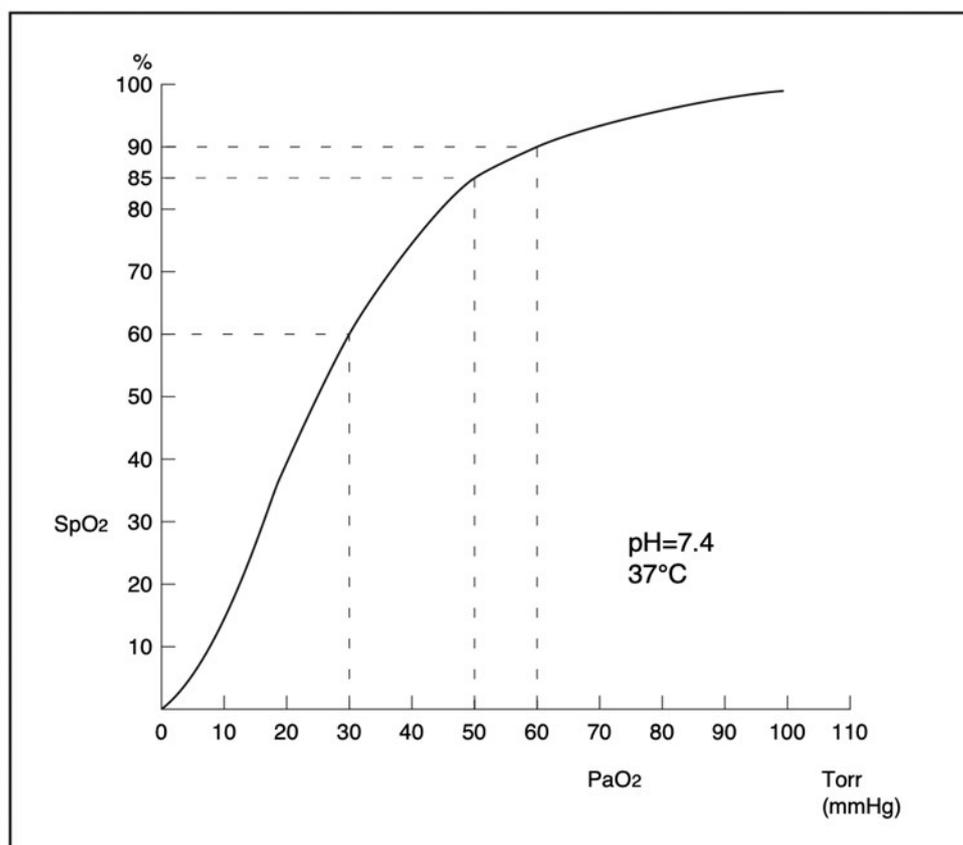


Figura 5- Curva di dissociazione dell'ossiemo globina (OCD).

PO₂ (mmHg)	SpO₂ (%)	Caduta % SpO₂
10	13,5	
20	35	
30	57	
40	75	
50	83,5	5,5 %
60	89	
70	92,7	
80	94,5	3 %
90	96,5	
100	97,5	

Tabella 2- Rapporto SpO₂ e PaO₂ secondo la OCD.

La pulsossimetria notturna permette di identificare la presenza/assenza di cluster di desaturazioni fasiche e/o toniche e la presenza e/o assenza di insufficienza respiratoria ipossica notturna intermittente e/o continua. Gli indici che vengono presi in considerazione sono i seguenti:

- ODI: esprime il numero medio di desaturazioni di O₂ ≥ 3% e 4% (ODI₃ e ODI₄) per ora di registrazione analizzata;
- ODI₃: esprime il numero di desaturazioni ≥ 3% per ora di registrazione utile;
- ODI₄: esprime il numero di desaturazioni ≥ 4% per ora di registrazione utile;
- SpO₂ media: media dei valori della saturazione di O₂;
- T₉₀: percentuale del tempo di registrazione trascorso con saturazione di O₂ < 90%;
- Nadir: saturazione minima di O₂.

La distinzione tra ODI₃ e ODI₄ nasce sulla base del comportamento della ODC. Infatti, nei soggetti privi di altri disturbi respiratori, quindi con saturazione di base normale, viene applicata l'indice di desaturazione al 3% (ODI₃), in quelli ipossiemicici invece viene considerato l'indice di desaturazione al 4% (ODI₄).

La presenza o meno di desaturazioni ossiemoglobiniche ed il loro livello di gravità possono essere così distinte:

- desaturazioni di lieve entità: media delle desaturazioni ≥ 90%;
- desaturazioni di moderata entità: media delle desaturazioni < 90% ma > 85%;

- desaturazioni di grave entità: media delle desaturazioni < 85%.

Non è sempre semplice individuare valori soglia di SpO₂ nel sonno che consentano una chiara distinzione tra la condizione di normalità e quella di insufficienza respiratoria notturna associata all'OSAS.

Tuttavia, è raccomandabile considerare tale diagnosi qualora sia riscontrata la presenza di almeno uno dei seguenti criteri diagnostici:

- SpO₂ < 90% per almeno 5 min consecutivi con nadir < 85%;
- SpO₂ < 90% per > 30% del tempo analizzato;
- SpO₂ notturna < 90% per almeno l'1% del tempo totale di sonno associata ad ossiemia (PaO₂) in veglia < 90% del valore teorico².”

Un esempio di tracciato pulsossimetrico è visualizzabile nella Figura 6 dove il pannello “A” evidenzia una chiara condizione patologica con presenza di profonde desaturazioni fasiche mentre il pannello “B” una condizione di normalità con mantenimento del livello di SpO₂ sempre maggiore al 90% ed assenza di cadute del livello di SpO₂.

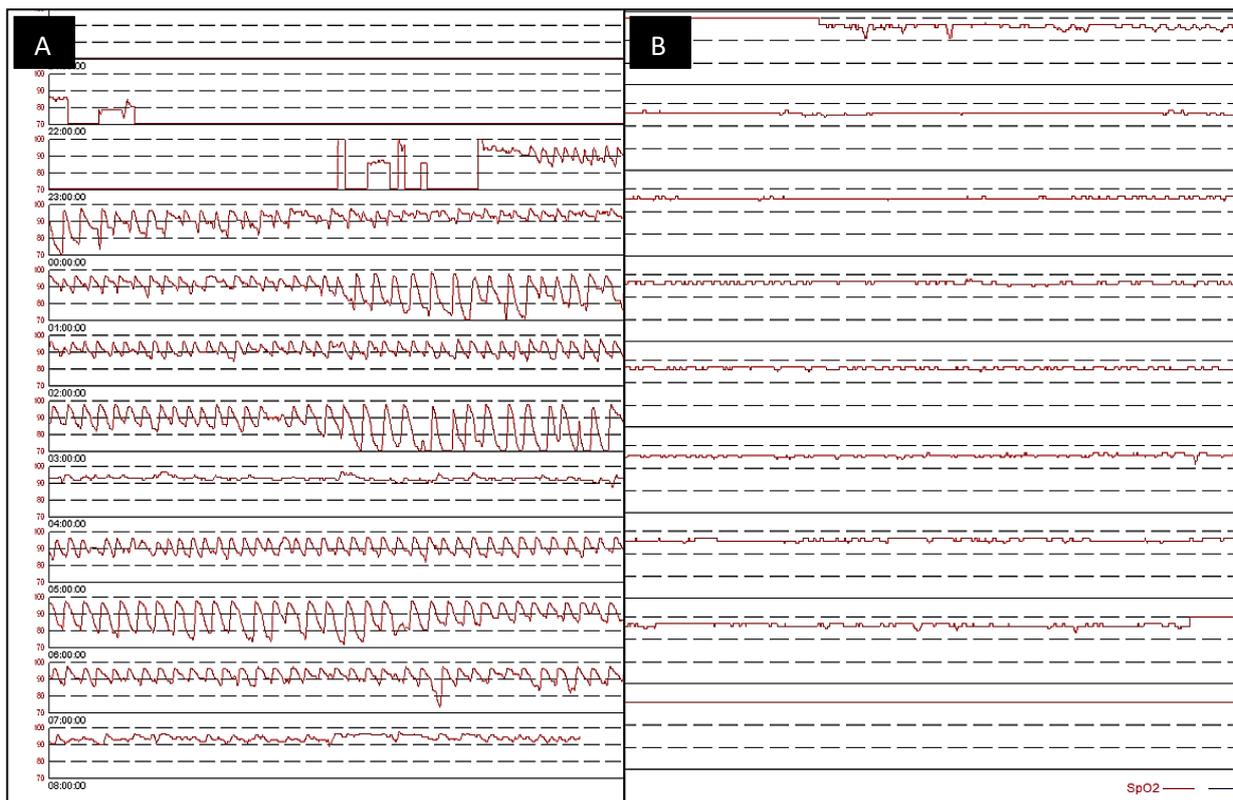


Figura 6- Tracciato pulsossimetrico patologico (A) e normale (B).

LIMITAZIONI D'USO E SVANTAGGI

La pulsossimetria notturna è un esame di semplice utilizzo e facile applicazione, non invasivo e dai risultati tempestivi.

Come tutte le metodiche presenta alcune condizioni che ne possono limitare la corretta misurazione: dislocamento involontario del sensore, smalto per unghie nero, blu e verde, che blocca il passaggio delle lunghezze d'onda, stato di agitazione, vasocostrizione, ipotermia e ipotensione, nonché avvelenamento da gas.

In generale, la ridotta perfusione indebolisce il segnale, rendendo più difficile per l'ossimetro distinguere le pulsazioni arteriose dal rumore di fondo¹⁹.

Ulteriori svantaggi sono legati alla collaborazione del paziente nel corretto uso dello strumento ed alle condizioni in cui l'esame viene svolto.

Ne consegue che un aumento del tempo di veglia durante l'acquisizione avrà l'effetto di "diluire" l'eventuale positività del soggetto all'OSAS così come l'assunzione di una posizione laterale rispetto a quella supina potrebbe sottostimare la reale entità della patologia.

La compensazione di tali fenomeni potrebbe essere possibile con l'analisi manuale del tracciato e l'impiego di un diario del sonno.

Inoltre lo strumento non è in grado di identificare l'origine degli eventi respiratori (apnee centrali vs. ostruttive) e le fasi del sonno in cui si verificano¹⁹.

2.2 La Polisonnografia

La polisonnografia è un esame diagnostico strumentale che si basa sul monitoraggio di segnali elettrofisiologici e biomeccanici per la determinazione degli stadi del sonno, dei disturbi cardiorespiratori e del movimento mediante polisonnografo e secondo linee guida e protocolli condivisi.

La stadiazione del sonno avviene con elettroencefalogramma (EEG), elettro-oculogramma (EOG) ed elettromiogramma (EMG); l'analisi degli eventi respiratori prevede invece l'uso di flusso respiratorio mediante nasocannula e termistore, sforzo toraco-addominale, sensore di posizione, elettrocardiogramma, pulsossimetro; per i disturbi del movimento vengono posizionati ulteriori sensori EMG nei distretti d'interesse²¹.

CENNI STORICI

Richard Caton, medico di Liverpool e docente di medicina, scoprì i segnali elettrici cerebrali sondando direttamente la superficie dei cervelli esposti degli animali nel 1875 con l'utilizzo di un galvanometro. A lui si attribuisce il merito di aver scoperto la scienza alla base di questa tecnica. Dopo la sua morte, Hans Berger fu uno dei pochi a riconoscerne l'importanza e lo citò nel suo rapporto del 1929 sulla scoperta del ritmo alfa negli esseri umani. In modo particolare egli osservò che in fase di addormentamento il ritmo alpha tendeva a frammentarsi per poi scomparire. Furono pertanto gettate le basi per l'opera di analisi e stadiazione del sonno.

La prima registrazione EEG continua del sonno durante la notte è per opera di Loomis et al. nel 1937. L'utilità di combinare elettroencefalogramma (EEG), elettro-oculogramma (EOG) e elettromiogramma (EMG) per valutare i diversi stati comportamentali nella veglia e nel sonno, compresi i movimenti oculari e l'atonìa tipica del sonno REM, è stata ulteriormente stabilita negli anni '50 dalle ricerche di Aserinsky, Kleitman, Dement e Jouvet.

Nel 1957, Dement e Kleitman svilupparono un nome standardizzato per le varie fasi del sonno. Il primo manuale per il vocabolario, i metodi, la stadiazione del sonno e il punteggio degli eventi respiratori, fu quello di Rechtschaffen e Kales (R&K) pubblicato nel 1968. Prima che l'Accademia Americana di Medicina del Sonno (AASM) pubblicasse il proprio manuale nel 2007, il manuale R&K era quello di riferimento. A partire da quel momento, tutte le cliniche del sonno e i laboratori del sonno accreditati dall'AASM sono obbligati a utilizzare il manuale pubblicato dall'AASM, di cui la versione più recente è la 2.6²¹.

EVENTI RESPIRATORI NEL SONNO

Nel “Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events” dell’American Academy of Sleep Medicine sono riportati i criteri per consentire l’identificazione degli eventi respiratori nel sonno.

Di seguito le linee guida raccomandate secondo la versione 2.6 del manuale²²:

1. Apnea: assenza o riduzione $>90\%$ rispetto all’andamento di base del segnale di flusso aereo registrato dal termistore con durata maggiore o uguale a 10 secondi. L’apnea è definita ostruttiva quando persistono movimenti toraco-addominali; centrale quando questi ultimi non sono rilevabili; mista qualora sia identificabile una prima parte dell’evento con assenza di sforzo respiratorio e una seconda parte nella quale riprendono i movimenti toraco-addominali.
2. Ipopnea: riduzione del flusso aereo derivato dalla nasocannula $\geq 30\%$ rispetto al pre-evento, per un periodo superiore a 10 secondi, associato ad una desaturazione ossiemoglobinica uguale o superiore al 3% oppure ad un arousal.
3. Desaturazione arteriosa in ossigeno dell’emoglobina: caduta fasica e rapida della saturazione arteriosa di ossigeno ($\geq 3\%$ (criterio raccomandato) o $\geq 4\%$ (criterio alternativo)).
4. Respiro periodico di Cheyne-Stokes (CSR), viene definito tale nelle seguenti condizioni:
 - pattern respiratorio caratterizzato dalla presenza di almeno 3 apnee e/o ipopnee centrali alternate da 3 cicli di ipoventilazione ed iperventilazione con tipico andamento in crescendo-decrescendo durata > 40 secondi;
 - presenza > 5 apnee/ipopnee centrali per ora di sonno associate ad un pattern respiratorio «crescendo-decrescendo» registrate in più di 2 ore di monitoraggio.
5. Limitazione di flusso: evento respiratorio valutato sul segnale acquisito con nasocannula e corrisponde ad una modificazione della porzione inspiratoria della curva di flusso (appiattimento di durata $> 1/3$ della curva di flusso).
6. Respiratory effort related arousal (RERA): sequenza respiratoria di durata > 10 secondi caratterizzate dall’aumento dello sforzo respiratorio o dalla presenza di flattening (= limitazione di flusso) inspiratorio che porta alla comparsa di un arousal. L’evento respiratorio non deve incontrare i criteri dell’apnea o dell’ipopnea.
7. Ipoventilazione: si verifica in presenza di una delle due condizioni elencate:
 - incremento della PCO_2 arteriosa > 55 mmHg per un tempo > 10 minuti;
 - presenza di un aumento > 10 mmHg nella PCO_2 arteriosa in sonno, rispetto ad un valore in veglia in posizione supina, sino a superare i 50 mmHg per un tempo >10 minuti.

INDICI

In seguito al riconoscimento degli eventi respiratori è possibile ricavare degli indici di severità della patologia:

AHI: indice di apnea-ipopnea, esprime il numero di apnee e/o ipopnee per ora di sonno;

AHIa/REI: esprime il numero di apnee e ipopnee per ora di registrazione;

ODI: indice di desaturazione ossiemoglobinica, esprime il numero di desaturazioni > 3 (o > 4) per ora di registrazione utile;

Media delle desaturazioni: media dei valori minimi delle desaturazioni;

RDI: esprime il numero di apnee, ipopnee e RERA per ora di sonno;

T90: percentuale del tempo di registrazione trascorso con saturazione di $O_2 < 90\%$;

CAIa: numero di apnee centrali per ora di registrazione utile.

Sulla base dell'AHI, la severità dell'OSAS è classificata come segue:

- Normale: $AHI \leq 5$
- Lieve: $5 < AHI \leq 15$
- Moderata: $15 < AHI \leq 30$
- Grave: $AHI > 30$

2.3 Classificazione dei sistemi portatili

La complessità delle apparecchiature attualmente in commercio varia a seconda del numero e del tipo di sensori disponibili, dell'utilizzo a domicilio o in ospedale e della possibilità di interfacciarsi con altri dispositivi (telecamera, CPAP, ecc.).

A causa di queste variazioni, si è resa necessaria una categorizzazione degli strumenti; la più popolare è quella raccomandata dall'America Sleep Disorders Association nel 1994.

In base alla quantità, alla natura e all'uso dei canali dello strumento, vengono distinti quattro livelli di complessità.

I quattro gradi di polisonnografia sono i seguenti (Figura 7):

I Livello: PSG completa assistita, raccoglie un minimo di sette parametri, tra cui EEG, EOG, EMG, ECG, attività cardio-respiratoria e ossimetria, è il livello con il maggior numero di parametri. Inoltre, la presenza della videosorveglianza consente un costante monitoraggio e eventuale intervento da parte del personale tecnico;

Il Livello: PSG completa non assistita, si differenzia dal livello I per l'assenza della videosorveglianza notturna;

III Livello: PSG ridotta o monitoraggio cardiorespiratorio, richiede un impiego minimo di 4 parametri, almeno due dei quali per il monitoraggio cardio-respiratorio, oltre a ECG e ossimetria;

IV Livello: Monitoraggio cardiorespiratorio ridotto, consente l'uso di almeno un parametro ed è spesso utilizzata per monitorare il flusso nasale e/o l'ossimetria.²³

	Type I (attended)	Type II (unattended)	Type III (modified, for diagnosing OSA)	Type IV (1 or 2 channels)
Measurement channels (n)	≥ 7	≥ 7	≥ 4	≤ 2
Measurements	Electro-encephalogram Electro-oculogram Chin electro-myogram Electro-cardiogram Air flow Respiratory effort Pulse oximetry	Electro-encephalogram Electro-oculogram Chin electro-myogram Electro-cardiogram Air flow Respiratory effort Pulse oximetry	Electro-cardiogram Air flow 2 respiratory-effort channels Pulse oximetry Peripheral arterial tonometry*	Pulse oximetry Air flow or chest movement
Body position	Documented or objective	Possible	Possible	No
Leg movement	Electro-myogram or motion sensor	Optional	Optional	No
Personnel	Yes	No	No	No
Intervention	Possible	No	No	No

* Became available after 1994.

Figura 7- Classificazione dei sistemi portatili polisonnografici raccomandata AASM²⁴.

Secondo le linee guida nazionali e internazionali, il “gold standard” per la diagnosi di OSAS è la polisonnografia notturna in laboratorio, che ha un’accuratezza diagnostica del 100%. Tuttavia, trattandosi di un esame dispendioso in termini di personale, infrastrutture e tempo, anche i sistemi di monitoraggio cardiorespiratorio di livello III sono stati approvati nel 2007 dall’AASM per la diagnosi di OSAS²³.

Le raccomandazioni sulle modalità e le condizioni di utilizzo di monitor portatili (PM) non presidiati (livello II e III) emesse dall’AASM sono le seguenti:

1. Il PM⁷ è realizzato con uno studio del sonno completo che comprende diversi questionari di screening e valutazioni cliniche.
2. Il PM è supervisionato da un medico certificato in medicina del sonno ed eseguito in un centro di medicina del sonno accreditato dall’AASM.
3. Viene misurato il flusso d'aria, lo sforzo respiratorio e i canali di ossigenazione del sangue utilizzando gli stessi biosensori utilizzati in laboratorio.
4. Viene effettuata la visualizzazione dei dati grezzi per lo scoring manuale o la modifica automatica dello scoring (scoring sequenziale).

⁷ PM: unattended portable monitoring

5. Alternativa alla PSG nei soggetti con un'alta probabilità pre-test di OSAS moderata-severa.
6. Non è appropriato per diagnosticare l'OSAS se il paziente presenta comorbidità sostanziali.
7. È inefficace per lo screening di popolazioni asintomatiche.
8. Alternativa per la diagnosi di OSAS in coloro che non possono sottoporsi a PSG in laboratorio (immobilità, malattia critica, ecc.).
9. Se il PM è negativo in pazienti che hanno un'alta probabilità pre-test di avere un'OSAS moderata-severa, è necessario eseguire un PSG in laboratorio per escludere eventuali risultati falsi-negativi.
10. È appropriato per seguire l'efficacia di terapie diverse dalla CPAP per l'apnea notturna (ad esempio, perdita di peso o farmaci somministrati per via orale)²³.

Le linee guida italiane per la diagnosi di OSAS sono in accordo con quelle internazionali e stabiliscono in particolare che il tipo di strumento più appropriato deve essere scelto in base al quadro clinico del paziente: più è probabile che un paziente sia affetto da OSAS in base ai sintomi clinici riferiti e alla presenza di fattori predisponenti, più semplice può essere la metodica di registrazione usata²¹.

Si precisa che le registrazioni eseguite con i diversi sistemi non vanno mai interpretate sulla base della sola analisi automatica, ma devono anche essere analizzate manualmente da un professionista sanitario esperto in medicina del sonno.

Inoltre, la registrazione eseguita con sistemi portatili va ripetuta nei seguenti casi:

- La durata del sonno valutabile è inferiore a 4 ore;
- Il tempo di sonno in posizione supina è inferiore al 10% del tempo totale in un paziente con AHI/ODI < 30, per evitare falsi negativi o una sottostima della gravità dell'OSAS.

Collop et al.²⁴ hanno recentemente rivisto la classificazione dei tipi di studi sul sonno pubblicata nel 1994, per includere gli sviluppi delle apparecchiature che non trovavano spazio in quella categorizzazione. Pertanto, è stato elaborato un nuovo schema che si basa sul tipo di sensori utilizzati per il rilevamento delle seguenti categorie di segnale:

"Sleep, Cardiovascular, Oximetry, Position, Effort and Respiratory"
da cui il nome SCOPER (Figura 8).

Ciascuna categoria è suddivisa in un numero di livelli che va da 1 a 5 a seconda del tipo di sensore utilizzato. Più sensori lo strumento utilizza per la registrazione diretta del segnale, più i valori si avvicinano a "1"²³

Sleep	Cardiovascular	Oximetry	Position	Effort	Respiratory
S1 Three EEG channels [#] with EOG and chin EMG	C1 >1 ECG lead	O1 Oximetry (finger or ear) with recommended sampling [*]	P1 Video or visual position measurement	E1 Two RIP belts	R1 Nasal pressure and thermal device
S2 <3 EEGs with or without EOG or chin EMG	C2 Peripheral arterial tonometry	O1x Oximetry (finger or ear) without recommended sampling (per scoring manual) or not described	P2 Nonvisual position measurement	E2 One RIP belt	R2 Nasal pressure
S3 Sleep surrogate: e.g. actigraphy	C3 Standard ECG measure (one lead)	O2 Oximetry with alternative site (e.g. forehead)		E3 Derived effort	R3 Thermal device
S4 Other sleep measures	C4 Derived pulse (typically from oximetry)	O3 Other oximetry		E4 Other effort measures (including piezo belts)	R4 End-tidal CO ₂
	C5 Other cardiac measures				R5 Other respiratory measures

EEG: electroencephalogram; EOG: electrooculogram; EMG: electromyogram; RIP: respiratory inductance plethysmography. [#]: frontal, central and occipital; ^{*}: proper oximetry sampling is defined as 3-s averaging and a minimum of 10-Hz sampling rate (25 Hz is desirable). Modified from [44].

Figura 8- Categorizzazione SCOPER²⁵.

2.4 Analisi polisomnografica

ELETTROENCEFALOGRAMMA (EEG)

L'elettroencefalogramma è uno dei tre segnali fondamentali per la stadiazione del sonno. Il montaggio prevede l'applicazione di elettrodi a coppetta a livello dello scalpo secondo le proporzioni previste dal Sistema Internazionale 10-20 (S.I 10-20).

La registrazione EEG si effettua con un montaggio a tre derivazioni, il più delle volte collocate bilateralmente nell'eventualità uno dei sensori si possa dislocare o malfunzionare:

- F4, C4, O2 con riferimento monopolare a livello della mastoide controlaterale M1;
- F3, C3 e O1 con riferimento monopolare a livello della mastoide controlaterale M2²¹.

ELETTROOCULOGRAMMA (EOG)

L'elettroculogramma consente di identificare e differenziare i diversi movimenti oculari del paziente ed in particolare i SEM (Slow Eyes Movement) ed i REM (Rapid Eyes Movement).

Il montaggio prevede l'utilizzo di elettrodi di superficie così posizionati:

- elettrodo attivo posizionato 1 cm lateralmente e 1 cm superiormente rispetto al canto dell'occhio destro (E2), con riferimento a livello della mastoide controlaterale (M1);

- elettrodo attivo posizionato 1 cm lateralmente e 1 cm inferiormente rispetto al canto dell'occhio sinistro (E1), con riferimento a livello della mastoide controlaterale (M2)²¹.

ELETTROMIOGRAFIA (EMG)

L'attività elettromiografica viene anch'essa registrata tramite elettrodi di superficie con un montaggio standard che prevede il monitoraggio del muscolo miloioideo per la stadiazione del sonno e dei muscoli tibiali anteriori o di altri distretti per il riconoscimento dei movimenti durante il sonno.

Il montaggio raccomandato del muscolo miloioideo è il seguente:

- Milo 1-Milo Z (sx): Elettrodo Milo 1, posizionato 2 cm inferiormente e 2 cm a sinistra rispetto alla linea mediana della mandibola, con riferimento monopolare a livello dell'elettrodo Milo Z, posizionato cm sopra il bordo inferiore della mandibola medialmente;
- Milo 2-Milo Z (dx): Elettrodo Milo 2, posizionato 2 cm inferiormente e 2 cm a destra rispetto alla linea mediana della mandibola, con riferimento monopolare a livello dell'elettrodo Milo Z, posizionato cm sopra il bordo inferiore della mandibola medialmente.

Il montaggio raccomandato dei muscoli tibiali anteriori viene effettuato con elettrodi di superficie posti longitudinalmente e simmetricamente sul ventre muscolare a 2-3 cm di distanza tra loro, sia nell'arto di destra che di sinistra²¹.

ELETTROCARDIOGRAMMA (ECG)

L'elettrocardiogramma è utile per un monitoraggio continuo della funzione cardiaca durante la notte, le cui anomalie sono spesso correlate ai disturbi respiratori che si verificano durante il sonno. Le linee guida prevedono una singola derivazione con due sensori, ma possono essere aggiunte ulteriori derivazioni se richiesto dallo specialista a seconda del quesito clinico. Il posizionamento avviene con elettrodi di superficie pre-gellati con elettrodo attivo posto inferiormente all'emiclavicola destra e il riferimento a livello del IV spazio intercostale lungo la linea ascellare²¹.

MONITORAGGIO RESPIRATORIO

Per la registrazione dei parametri respiratori vengono impiegati due sensori per il flusso d'aria.

Il Termistore (sensore termico oronasale) monitora le differenze di temperatura tra l'aria inspirata e quello espirata sia dal naso che dalla bocca. Essendo una misura di flusso solo qualitativa, non rileva né le limitazioni di flusso né le ipopnee, in quanto sovrastima la ventilazione, e soprattutto risente delle variazioni di temperatura.

La Nasocannula monitora il flusso d'aria proveniente dal naso, attraverso un trasduttore di pressione nasale che rileva le variazioni di pressione durante l'inspirazione. Essendo una misura di flusso semiquantitativa ha una estrema sensibilità per le apnee, le ipopnee ed è in grado di rilevare le limitazioni di flusso.

Inoltre, per determinare lo sforzo respiratorio qualitativo nel torace e nell'addome, vengono impiegati due sensori o cinture per la pletismografia a induttanza respiratoria (RIP).

Tutti insieme, questi sensori per il monitoraggio respiratorio contribuiscono alla rilevazione degli eventi respiratori quali apnee ostruttive, miste e centrali, ipopnee ostruttive e centrali²¹.

SATURIMETRIA

La saturimetria viene utilizzata per acquisire la saturazione di ossigeno, che viene sfruttata per il classificare le ipopnee quando c'è almeno una desaturazione di ossigeno del 3% o del 4% (a seconda che si utilizzi il criterio di punteggio raccomandato dall'AASM o quello alternativo) associata all'episodio. Il sensore deve avere un tempo massimo di campionamento mediato di 3 secondi. Inoltre, i dati della pulsossimetria insieme all'emogasanalisi arteriosa vengono utilizzati per valutare se è necessario un supplemento di ossigeno notturno²¹.

SENSORE DI POSIZIONE

Il sensore è costituito da un accelerometro e serve a rilevare i cambi di posizione del paziente durante la polisonnografia. Può essere integrato all'interno dello strumento oppure fissato sul torace del paziente con un cerotto. La registrazione della posizione corporea è importante nei pazienti con OSAS perché gli eventi respiratori sono generalmente più evidenti durante il sonno supino. Si rivela un parametro particolarmente utile quando manca la registrazione video, come nel caso del monitoraggio cardiorespiratorio a domicilio²¹.

VIDEOREGISTRAZIONE

La registrazione video prevede l'utilizzo di una telecamera a luce infrarossa per consentire una buona ripresa sia di giorno che di notte e deve essere in grado di riprendere i dettagli del soggetto mantenendo una buona risoluzione dell'immagine²¹.

La rappresentazione schematica dei sensori del monitoraggio polisonnografico completo è visibile nella Figura 9.

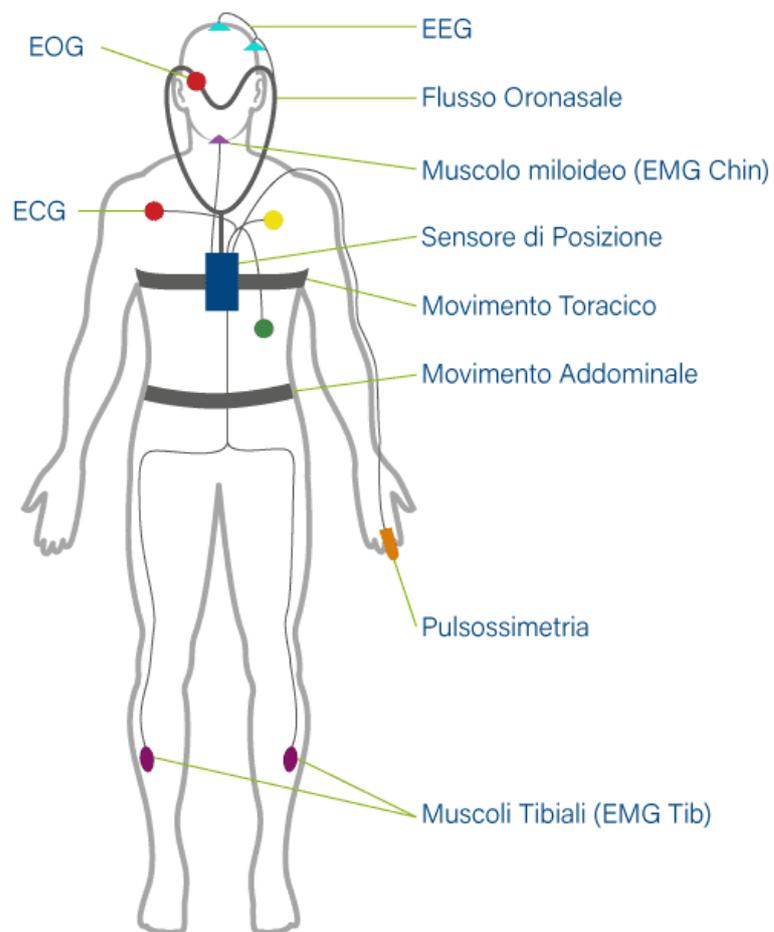


Figura 9- Montaggio Polisonnografico Completo.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Scopo

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno, a causa della sua elevata incidenza e delle sue comorbidità cardiovascolari, costituisce un importante problema di salute pubblica ed è quindi importante effettuare una diagnosi ed un trattamento precoce.

Sebbene la polisonnografia notturna di I e II livello siano attualmente considerate il “gold standard” per la diagnosi dell’OSAS, il suo utilizzo è limitato dalla necessità di personale, apparecchiature e locali attrezzati, con conseguente aumento dei costi e tempi della metodica; pertanto, sta trovando sempre più diffusione l’uso del monitoraggio cardiorespiratorio notturno domiciliare completo e/o ridotto.

La crescente richiesta di esami diagnostici ha generato un sempre maggiore interesse per metodi alternativi ancora più semplici e accessibili.

La pulsossimetria notturna è in grado di misurare la saturazione di ossigeno periferica (SpO₂), mostrando nei pazienti con OSAS, un pattern tipico costituito da desaturazioni fasiche. L’ossimetria notturna si presenta quindi come potenziale candidata per lo screening dei pazienti che presentano sintomi e/o segni dell’OSAS.

L’obiettivo dello studio è valutare l’attendibilità della pulsossimetria notturna domiciliare mediante gli indici di ODI₃, ODI₄ e T₉₀ rispetto all’AHIa ottenuto dal monitoraggio cardiorespiratorio notturno domiciliare, nei pazienti con sospetta OSAS.

Lo studio si propone di esaminare il paziente in ambiente domiciliare con entrambe le metodiche ed in tempi diversi per rispettare quanto più possibile quelle che sono le reali condizioni del percorso di diagnosi ambulatoriale.

L’impiego della sola analisi automatica della pulsossimetria notturna ha inoltre lo scopo di testare la validità della metodica anche in assenza di personale specializzato.

3.2 Criteri di selezione del campione

L’analisi è stata condotta su un gruppo di 94 soggetti rivoltisi al Centro di Medicina del Sonno dell’Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria (Negrar - VR) nel 2019, per sospetta Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno.

Il campione è stato selezionato secondo i seguenti criteri di inclusione:

- età compresa tra i 18 e gli 85 anni;

- esecuzione da parte del paziente di entrambe le metodiche (pulsossimetria e polisonnografia di III livello) presso il Centro di Medicina del Sonno dell’Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria;
- registrazione del monitoraggio incruento della saturazione e del monitoraggio; cardiorespiratorio notturno domiciliare con durata superiore alle 4 ore e contemporanea presenza di tutti i sensori fondamentali per almeno l’85% del tempo di analisi.

I criteri di esclusione sono stati:

- presenza di patologie respiratorie croniche;
- pazienti già in trattamento con ossigeno e/o CPAP;
- distanza temporale maggiore di 6 mesi tra pulsossimetria e monitoraggio cardiorespiratorio;
- cambiamento del peso superiore al 10% rispetto alla valutazione iniziale;
- cambiamenti nella condizione medica durante l’inquadramento diagnostico.

La scelta di valutare i soggetti nell’anno 2019 è stata determinata dalla successiva comparsa nel 2020 della pandemia da SARS Cov-2 che ha portato all’interruzione prima e diminuzione poi degli accessi ambulatoriali.

Inoltre, anche le metodiche, ed in particolare la polisonnografia, hanno subito dei cambiamenti al fine di garantire la massima sicurezza ai pazienti²⁵; nello specifico è stato sconsigliato l’uso della nasocannula, sensore fondamentale per il riconoscimento delle ipopnee, con il conseguente rischio di sottostimare la reale entità della patologia.

I pazienti hanno eseguito prima il monitoraggio incruento della saturimetria notturna mediante pulsossimetro ed il giorno seguente la visita con il neurologo specialista in medicina del sonno che ha provveduto allo scarico dati dallo strumento, raccolta delle misure antropometriche fondamentali (circonferenza del collo e BMI), punteggi dei questionari di rischio per le apnee e sonnolenza (Stop-Bang ed Epworth Sleepiness Scale) e dell’anamnesi. In particolare, sono state descritte le seguenti variabili: sintomi generali e legati al sonno (russamento, apnea riferite e percepite, sonnolenza diurna e cefalea al risveglio) comorbidità (diabete, malattie vascolari, ipertensione, ipercolesterolemia, ictus ischemico, reflusso gastroesofageo, insonnia, infarto miocardico acuto) e malattie respiratorie diverse dall’OSAS (fibrosi polmonare, e broncopneumopatia cronica ostruttiva).

La registrazione polisonnografica di III livello è stata eseguita successivamente in un tempo variabile tra 0 e 6 mesi, secondo i tempi d'attesa e sempre valutando con questionari le misure antropometriche, la sonnolenza, il rischio di apnee, le patologie e terapie in atto.

3.3 La pulsossimetria notturna

La registrazione dell'ossimetria notturna è stata eseguita con pulsossimetro Pulsox 300-i (Konica-Minolta). Lo strumento ha una frequenza di campionamento di 1 Hz e un margine di errore tollerato pari al $\pm 2\%$ per SpO₂ ed al ± 3 bpm per la frequenza cardiaca.

I dati del pulsossimetro sono frutto dell'analisi automatica effettuata con software Data Analysis DS-5.

Il paziente è stato istruito da personale tecnico sul corretto posizionamento e funzionamento dello strumento (Figura 10); in particolare viene consigliato al paziente di accendere lo strumento pochi minuti prima di andare a dormire e di spegnerlo al risveglio finale in modo da ridurre il più possibile il tempo di veglia pre e post-sonno.

La sonda viene posizionata al dito della mano con la dimensione che più si confà alla taglia della sonda in uso in modo da ridurre il più possibile il disagio per il paziente e si consiglia la stabilizzazione con cerotto al fine di evitarne lo sfilamento nel corso della notte.

Le variabili analizzate sono state ODI₃, ODI₄, T90 e SpO₂ media.



Figura 10- Pulsossimetro Pulsox 300-i applicato al secondo dito.

3.4 Il monitoraggio cardiorespiratorio notturno

Il monitoraggio cardiorespiratorio notturno domiciliare di livello III (classificazione S₄C₁O₁P₁E₁R₁) è stato eseguito con poligrafo Somte PSG V2 (Compumedics Limited, Abbotsford Australia).

I segnali sono stati campionati con frequenza di campionamento di 100 Hz per il flusso oronasale e i movimenti toraco-addominali, 25 Hz per il saturimetro, 500 Hz per l'elettrocardiogramma, 1 Hz per il sensore di posizione, 500 Hz per il russamento. I filtri utilizzati sono riportati nella Tabella 3.

L'analisi manuale e la refertazione è stata effettuata con software Profusion PSG3 (Compumedics versione 3.4, build 401).

L'identificazione degli eventi respiratori è avvenuta secondo le linee guida AASM versione 2.6²².

I sensori impiegati sono (Figura 11, Figura 12):

- termistore per la misurazione del flusso oro-nasale, attraverso la rilevazione delle differenze di temperatura tra fase inspiratoria ed espiratoria;
- nasocannula, in grado di registrare il flusso nasale e con opportuno filtraggio anche il russamento grazie a un trasduttore di pressione inspiratoria ed espiratoria. È fondamentale nell'identificazione delle ipopnee;
- fasce elastiche RIP (pletismografia a induttanza respiratoria) per la valutazione della ventilazione polmonare misurando il movimento del torace e della parete addominale. Le due fasce vengono posizionate rispettivamente a livello delle ascelle per i movimenti toracici e a livello dell'ombelico per quelli addominali;
- saturimetro, per la registrazione degli eventi di desaturazione;
- ECG, che fornisce informazioni sull'attività cardiaca, attraverso la registrazione di frequenza e ritmo cardiaco;
- sensore di posizione integrato in testina, importante per la diagnosi differenziale tra apnee posizionali e apnee supino dipendenti. Il sensore rileva anche la posizione eretta per poter discriminare eventuali risvegli.

Nella Figura 13 è riportata una pagina di un tracciato polisonnografico di III livello, con relativi eventi respiratori segnati.

	LF (Hz)	HF (Hz)
Ecg	0,3	70
Airflow	25	100
Nasal Pressure	$\leq 0,03$	100
Body Position	-	-
Oxymetri, Pco2	-	-
Snoring Sound	10	100
Thoracoabdominal signal	0,1	15

Tabella 3- Filtri Somte PSG V2.

I sensori sono stati posizionati e stabilizzati accuratamente dal personale tecnico il giorno stesso della registrazione, a parte nasocannula, termistore e saturimetro, che il paziente si è occupato di posizionare in autonomia prima di andare a dormire, previo accordo.

Le norme generali per l'esecuzione del monitoraggio cardiorespiratorio in regime domiciliare sono le seguenti:

1. Dare inizio alla registrazione fra le ore 22:00 e le ore 24:00 e farla terminare tra le ore 06:00 e le 08:00 della mattina.
2. Quando possibile dormire nel solito letto.
3. Vuotare la vescica prima di coricarsi ed assumere comunque i farmaci previsti da un eventuale trattamento in corso.
4. Evitare attività che possono ritardare l'addormentamento dopo essersi coricati a letto;
5. Non deve essere motivo di preoccupazione l'eventualità di non riuscire ad addormentarsi;
6. Annotare su un diario l'ora di coricamento, di spegnimento delle luci e l'ora di risveglio al mattino.
7. Riportare sul diario fornito l'ora e la durata e il motivo di eventuali risvegli.
8. In caso di risveglio si raccomanda di controllare il corretto posizionamento dei sensori come specificato dall'operatore al momento del montaggio dell'apparecchiatura.

Inoltre, il monitoraggio cardiorespiratorio è stato accompagnato dalla raccolta delle misure antropometriche fondamentali (circonferenza del collo e BMI), dai questionari di rischio per le apnee e sonnolenza (Stop-Bang ed Epworth Sleepiness Scale) e dall'anamnesi.

Le variabili analizzate sono state l'indice di apnea-ipopnea per ora di sonno stimato (AHIa)⁸, l'indice di apnea-ipopnea in posizione supina (AHIa sup), l'indice di apnea-ipopnea in posizione laterale (AHIa lat), SpO₂ media, T9o e l'indice di apnea di tipo centrale (CAIa).

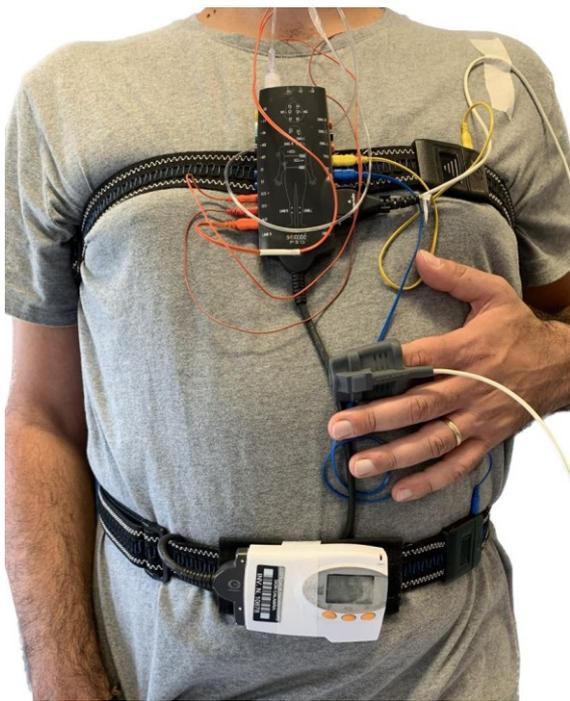


Figura 11- Posizionamento sensori monitoraggio cardiorespiratorio notturno.



Figura 12- Posizionamento nasocannula e termistore nel monitoraggio cardiorespiratorio notturno.

⁸ Nella polisonnografia di III livello l'indice di apnea-ipopnea utilizzato è AHIa/REI, perché in assenza del segnale EEG che monitora le fasi del sonno, quest'ultimo può essere solo considerato sonno stimato e non effettivo.

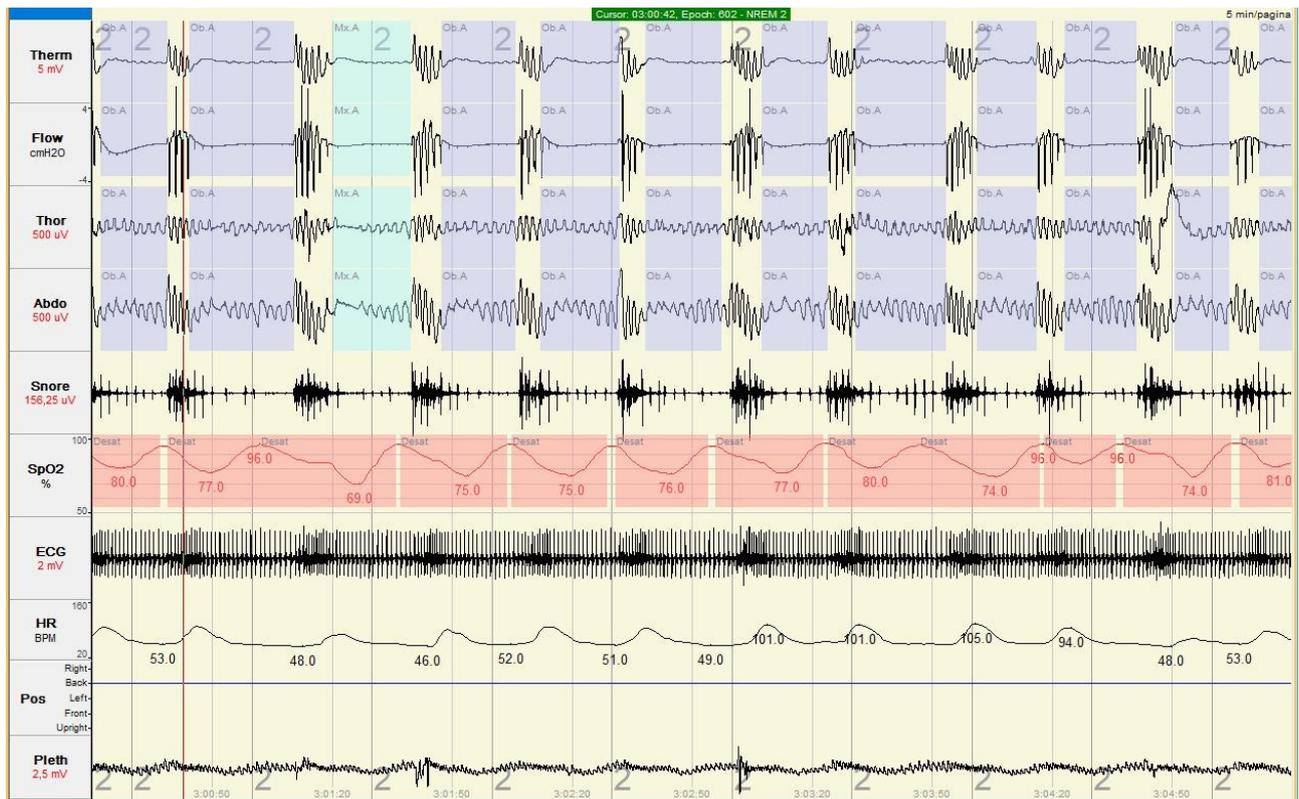


Figura 13- Tracciato polisomnografico di III livello. In rosso sono segnalati gli eventi di desaturazione, in viola sono segnalate le apnee ostruttive, in celeste sono segnalate le apnee miste. Therm: Termistore; Flow: Nasocannula; Thor: fascia toracica; Abdo: fascia addominale; Snore: russamento; SpO2: saturazione O₂; ECG: elettrocardiogramma; HR: frequenza cardiaca; Pos: posizionimetro; Pleth: pletismografo.

3.5 Analisi statistica

Per le variabili di tipo normale la differenza in media è stata valutata utilizzando il T di Student per gruppi indipendenti quando i gruppi erano 2; quando i gruppi erano più di due è stata usata l'analisi della varianza e nella successiva analisi post-hoc è stato usato il metodo di Scheffe. Per le variabili di tipo qualitative sconnesso è stato usato il chi quadrato. Nella valutazione di eventuali correlazioni lineari fra due variabili è stata usata l'r di Pearson (se le due variabili erano di tipo normale) o la Rho di Spearman (quando almeno una delle variabili era di tipo qualitative ordinale). Per calcolare il cut-off di ODI3 è stato utilizzato il metodo di Youden previo calcolo della relativa curva ROC. L'analisi multivariata è stata condotta utilizzando il modello di regressione logistica binaria in cui la variabile dipendente era AH1a (dicotomizzata a 15) e le ipotetiche variabili indipendenti erano ODI3 ODI4 e T90. Il livello di significatività prefissato è stato $p < 0.05$. Tutta l'analisi è stata Condotta utilizzando il pacchetto statistico SPSS v.28.

4. RISULTATI E DISCUSSIONE

4.1 Risultati

È stato considerato un totale di 98 soggetti, di cui 2 (2,04%) esclusi per inattendibilità dei dati e due per terapia ventilatoria già in corso (2,04%).

Il campione finale era quindi composto da 94 soggetti: 13 (13,8%) sani, 19 (20,2%) con OSAS di grado lieve, 23 (24,5%) con OSAS di grado moderato e 39 (41,5%) con OSAS di grado grave, come dimostrato nel Grafico 1.

I pazienti così suddivisi sono stati fatti rientrare rispettivamente nei gruppi SCORE 1 (sani), SCORE 2 (lieve), SCORE 3 (moderato) e SCORE 4 (grave).

Le caratteristiche basali dei soggetti dello studio e dei sintomi sono riportate nelle Tabelle 4 e 5.

Sono state prese in considerazione le variabili ODI₃, ODI₄ e T₉₀ della pulsossimetria notturna per valutarne l'attendibilità rispetto all'AHIa della polisonnografia notturna domiciliare di livello III.

La tabella 6 dimostra che per tutte e tre le variabili si evidenzia una differenza significativa rispetto allo score. In particolare, le differenze si presentano tra i valori di ODI₃ e ODI₄ del gruppo SCORE 4, rispetto agli altri tre gruppi (tabella 7A, 7B e 7C) (SCORE 1,2,3). T₉₀ si dimostra molto meno associato agli score e appare lontano dalla possibilità di essere utile ($p\text{-value} > 0,001$ nel confronto tra tutti i gruppi) (Tabella 7C).

Dopo aver verificato che ODI₃, ODI₄ e T₉₀ fossero associate ad AHIa dicotomizzata a 15 (AHIa ≤ 15 ; AHIa > 15) (Tabella 8), ODI₃ è rimasta l'unica variabile indipendente: si consideri infatti il valore di Exp(B): valori diversi da 1 indicano un'associazione tra le variabili AHIa e ODI₃ (Tabella 9).

Attraverso il modello di regressione logistica binaria è stato possibile calcolare il valore di "AHIa previsto" con l'utilizzo del valore di ODI₃.

La conferma della bontà del modello di regressione è rappresentata nella Tabella 10. In modo particolare i valori di "AHIa previsto" dal modello coincidono nell'85% dei casi con i valori di AHIa osservati.

La scelta di considerare solo ODI₃ come variabile indipendente ignorando ODI₄, è data dal fatto che le due variabili portano la stessa informazione. ODI₃ e ODI₄, infatti, sono molto correlate tra loro, come dimostrato dal Grafico 2. Si osserva che $R^2 = 0,985$: questo significa

che il modello di regressione utilizzato spiega il 98,5% della variabilità complessiva di ODI4 partendo da ODI3.

In considerazione di ciò nelle successive analisi verrà preso in considerazione solo ODI3.

La costruzione della curva ROC è servita per determinare qual è il valore soglia ottimale di ODI3 associato ad AHIA dicotomizzato a 15 ($AHIA \leq 15$; $AHIA > 15$).

Ne risulta che il cut-off ottimale è $ODI3=12,24$, con una sensibilità dell'87% e specificità del 84% (Grafico 3).

ODI3, pertanto, si dimostra predittivo per $AHIA > 15$ nel 91,5% (Valore Predittivo Positivo) dei casi, con un tasso di falsi positivi dell'8,5%.

Allo stesso modo ODI3 si dimostra predittivo per $AHIA \leq 15$ nel 77,1% dei casi (Valore Predittivo Negativo), con un 22,9% di falsi negativi (Tabella 11).

Per quanto riguarda T90, a conferma dei risultati trovati, esso non aggiunge nulla alla previsione; infatti, la sua correlazione con i valori di AHIA è estremamente scarsa, come dimostrato dal Grafico 4.

DISTRIBUZIONE AHIA POPOLAZIONE GENERALE

■ $AHI \leq 5$ ■ $5 < AHI \leq 15$ ■ $15 < AHI \leq 30$ ■ $AHI > 30$

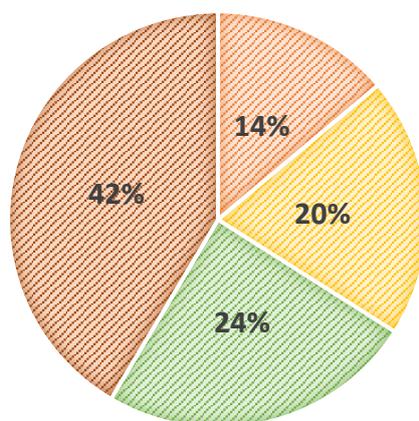


Grafico 1

Parametri	Valori
Età	58,9 ± 13,9
BMI (kg/m ²)	29,6 ± 5,6
Circonferenza collo (cm)	41,8 ± 3,6
Uomini (numero, %)	70 (74,5%)
Donne (numero, %)	24 (25,5%)
ESS	6,9 ± 4,8
STOP BANG 1 (numero, %)	86 (91,5%)
Diabete (numero, %)	6 (6,4%)
RGE (numero, %)	18 (19,1%)
IMA (numero, %)	3 (3,2%)
Ipercolesterolemia (numero, %)	19 (20,2%)
Ipertensione (numero, %)	39 (41,5%)
ICTUS (numero, %)	2 (2,1%)
AHIa (eventi/h)	30,1 ± 24,8
SpO ₂ media poli	94 ± 0,03
T90 poli	11,7 ± 16,4
ODI ₃ pulsox	24,7 ± 22,3
ODI ₄ pulsox	19,6 ± 21,5
SpO ₂ media pulsox	94,2 ± 2,4
T90 pulsox	7,8 ± 14,1

Tabella 4- I risultati sono presentati come media ± deviazione standard per le variabili continue e numero (%) per le variabili categoriche. BMI: indice di massa corporea; ESS: Epworth Sleepiness Scale (0-24); STOP BANG 1: alto rischio OSAS; IMA: infarto miocardico acuto; RGE: reflusso gastroesofageo; AHI: indice di apnea-ipopnea; SpO₂ media poli: saturazione dell'ossigeno media misurata alla polisomnografia; T90 poli: tempo trascorso con SpO₂ < 90% alla polisomnografia; ODI₃/ODI₄ pulsox: numero medio di desaturazioni dell'ossigeno rispettivamente ≥ 3% e ≥ 4%; SpO₂ media pulsox: saturazione dell'ossigeno media misurata alla pulsossimetria; T90 pulsox:: tempo trascorso con SpO₂ < 90% alla pulsossimetria.

Sintomi	Valori
Russamento (numero, %)	87 (92,6%)
Apnee riferite (numero, %)	84 (89,4%)
Apnee percepite (numero, %)	3 (3,2%)
Sonnolenza diurna (numero, %)	4 (4,3%)
Cefalea al risveglio (numero, %)	2 (2,1%)

Tabella 5- Numero e percentuale di soggetti che hanno riportato ciascuno dei sintomi.

		Somma dei quadrati	df	Media quadratica	F	Sig.
ODI4 pulsox	Tra gruppi	14711,169	3	4903,723	15,515	<0,001
	Entro i gruppi	28445,022	90	316,056		
	Totale	43156,190	93			
ODI3 pulsox	Tra gruppi	18073,002	3	6024,334	19,069	<0,001
	Entro i gruppi	28432,616	90	315,918		
	Totale	46505,618	93			
T90 pulsox	Tra gruppi	2426,059	3	808,686	4,492	0,006
	Entro i gruppi	16203,118	90	180,035		
	Totale	18629,177	93			

Tabella 6- Confronto tra i valori di ODI3, ODI4 e T90 all'interno dei gruppi associati ad AH1a. (SCORE 1, SCORE 2, SCORE 3 e SCORE 4)

7A)

CONFRONTI MULTIPLI PER ODI 4 (p)				
GRUPPI AH1a	GRUPPI AH1a			
	1	2	3	4
1		p=0.992	p=0.373	p<0.001
2			p=0.458	p<0.001
3				P=0.002

7B)

CONFRONTI MULTIPLI PER ODI 3 (p)				
GRUPPI AH1a	GRUPPI AH1a			
	1	2	3	4
1		p=0.982	p=0.211	p<0.001
2			p=0.302	p<0.001
3				p<0.001

7C)

CONFRONTI MULTIPLI PER ODI T90 (p)				
GRUPPI AH1a	GRUPPI AH1a			
	1	2	3	4
1		p=0.999	p=0.776	p=0.056
2			p=0.806	p=0.035
3				p=0.258

Tabella 7- Confronti multipli per le variabili ossimetriche all'interno dei gruppi SCORE 1, SCORE 2, SCORE 3 e SCORE 4. p=p-value.

	AHia DIC	N	Media	Deviazione std.	Errore standard della media
ODI4 pulsox	1	32	5,5440234	5,48973649	0,97045747
	2	62	26,9735484	23,09260325	2,93276355
ODI3 pulsox	1	32	8,8397	6,62705	1,17151
	2	62	32,9984	23,19751	2,94609
T90 Pulsox	1	32	1,9003	3,76244	0,66511
	2	62	10,8284	16,45059	2,08923

Tabella 8- Associazione delle variabili ODI3, ODI4 e T90 ad AHia dicotomizzata a 15.

1=AHia ≤ 15; 2= AHia > 15.

	B	S. E.	WALD	gl	Sign	Exp(B)
ODI3 pulsox	0,212	0,051	17,452	1	<0,001	1,237
Costante	-2,563	0,680	14,223	1	<0,001	0,077

Tabella 9: Variabili del modello di regressione logistica binaria di ODI3.

	AHia DIC osservato	AHia DIC previsto		Percentuale di correttezza
		1	2	
	1	26	6	81,3
	2	8	54	87,1
Percentuale globale				85,1

Tabella 10- Applicazione del modello di regressione logistica binaria per il calcolo di AHia previsto con ODI3 come fattore indipendente.

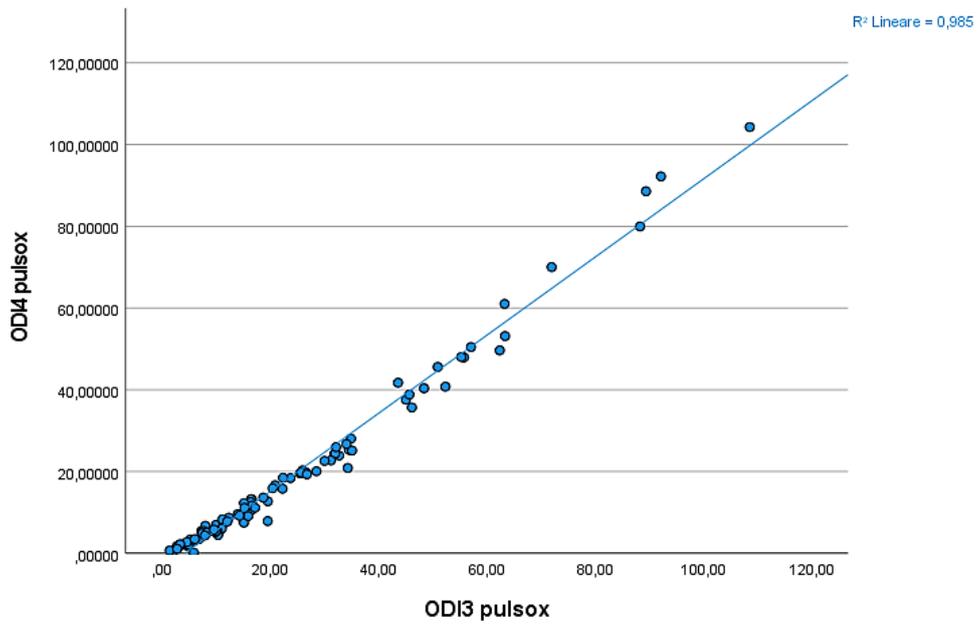


Grafico 2- Grafico a dispersione di ODI4 per ODI3 pulsox.
 $R^2=0,985$.

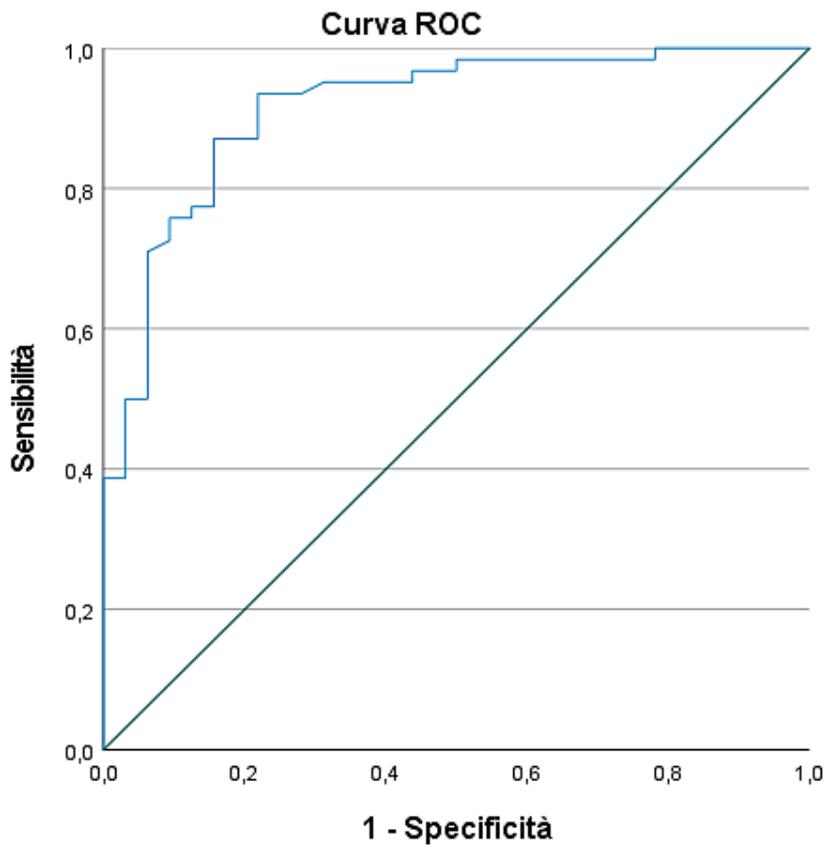


Grafico 3-
 AUC=0,915 (95% intervallo di confidenza (CI) 0,855–0,976).

			AHIa DIC		Totale
			≤15	>15	
ODI3 dic	≤12,24	Conteggio	27	8	35
		% in ODI3 dic	77,1%	22,9%	100,0%
	>12,24	Conteggio	5	54	59
		% in ODI3 dic	8,5%	91,5%	100,0%
Totale		Conteggio	32	62	94
		% in ODI3 dic	34,0%	66,0%	100,0%

Tabella 11- Tavola di contingenza ODI3 dic * AHIa DIC.

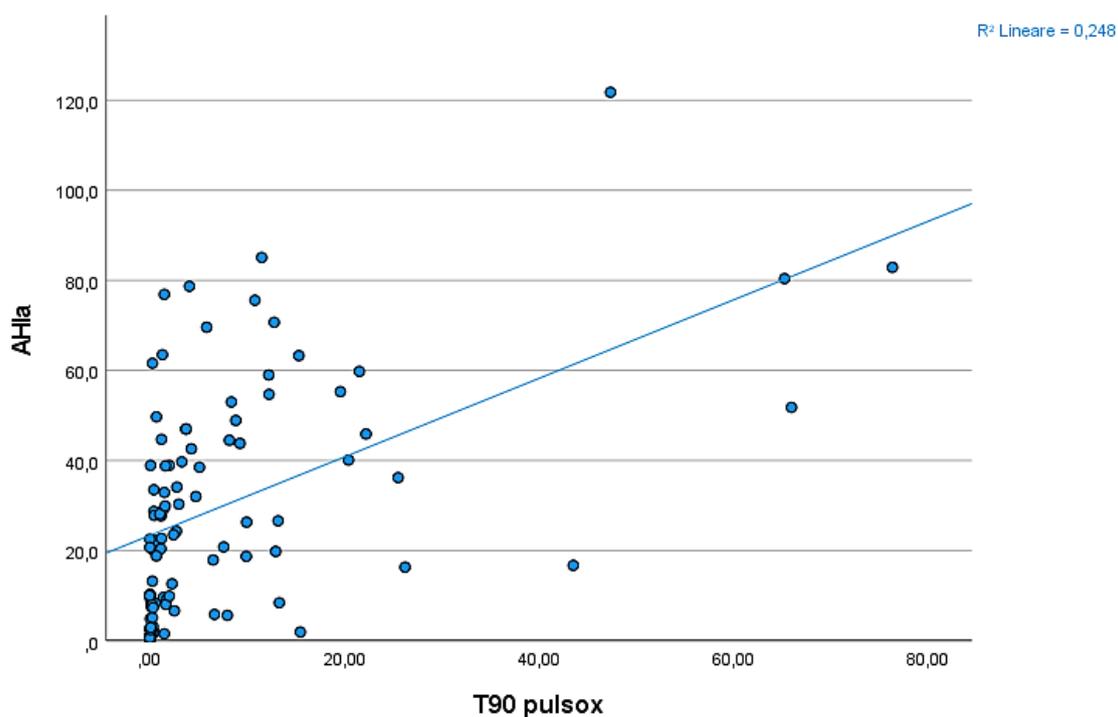


Grafico 4 – Grafico a dispersione di AHIa per T90 pulsox.
R²=0,248.

4.2 Discussione

Lo studio ha valutato la capacità predittiva della pulsossimetria notturna domiciliare rispetto alla polisonnografia di III livello nei pazienti con il sospetto di OSAS.

Il campione analizzato è rappresentativo, per età e BMI, della popolazione generale con il maggior rischio di OSAS; i soggetti si distribuiscono, infatti, in una fascia di età compresa tra i 45 e 72.8 anni con un BMI tra i 24 e 35,2 kg/m² ed una circonferenza media del collo di 41,8 cm, in armonia con il BMI medio della popolazione.

L'indice di massa corporea del campione si mantiene in una condizione di sovrappeso e obesità lieve mentre non presenta le caratteristiche dell'obesità più grave (BMI > 35 kg/m²) che avrebbe sicuramente inciso in maniera importante sulla positività all'OSAS.

Il rapporto fra uomini e donne all'interno del campione è di 3:1 (74,5 % uomini e 25,5% donne) come nella popolazione generale.

I sintomi maggiormente riferiti sono il russamento (92.6%) e la presenza di apnee riferite dal partner di letto (89.4%) che si confermano essere i due principali "alert" della patologia. L'analisi condotta ha dimostrato che ODI₃ è l'indice pulsossimetrico con la miglior predittività di AHI > 15.

La variabile ODI₄ presenta caratteristiche sovrapponibile a ODI₃ e ciò può trovare spiegazione nelle caratteristiche della saturazione media del campione studiato. Infatti, come previsto dalla curva di dissociazione ossigeno-emoglobina (OCD), il valore della SpO₂ media di 94,2 ± 2,4 dimostra come i soggetti del campione studiato siano privi di altri disturbi respiratori e pertanto una caduta della SpO₂ del 3% è già significativa per un'importante diminuzione della pressione parziale dell'ossigeno nel sangue.

Su questo fronte, Cristina Esteban-Amarilla et al.²⁶ e Hang et al.²⁷ dimostrano invece un valore predittivo maggiore della variabile ODI₄ rispetto ad ODI₃, con valori di SpO₂ paragonabili a quelli del nostro studio. L'importante premessa per il confronto fra gli studi presenti in letteratura è la ricerca del criterio con il quale vengono identificate le ipopnee in corso di polisonnografia; l'autore potrebbe infatti decidere, sempre nel rispetto delle linee guida, di associarle ad una desaturazione del 3% oppure del 4%. Per gli stessi motivi T90 perde di importanza nella correlazione con AHIa sia tra i gruppi che entro i gruppi degli score iniziali (SCORE 1, SCORE 2, SCORE 3, SCORE4), e successivamente anche nella dicotomizzazione dell'AHIa al valore 15. Alla luce di queste considerazioni, lo studio è estendibile solo a un campione paragonabile a quello preso in considerazione in termini di SpO₂ media alla pulsossimetria.

Per quanto riguarda la scelta del valore di dicotomizzazione di AHIa ci sono alcune considerazioni da fare: secondo quanto risulta dalla Tabella 7, i valori di ODI4 e ODI3 dimostrano una netta separazione tra lo SCORE 4 (AHIa > 30) e gli altri score. Per questo motivo una dicotomizzazione più vicina a 30 sarebbe stata più efficace, ma clinicamente meno utile.

In ogni caso, i risultati in termini di sensibilità e specificità si dimostrano comunque ottimi. Inoltre, l'utilizzo della dicotomizzazione a 15 rispetta i criteri di diagnosi ICSD-3 dove in assenza di informazione anamnestiche del soggetto (sonnolenza, russamento, patologie cardio-vascolari), la sola polisinnografia con AHI > 15 è sufficiente per la diagnosi di Sindrome delle Apnee Ostruttive nel sonno.

Verosimilmente l'assenza di differenze significative tra e all'interno dei gruppi SCORE 1, SCORE 2 e SCORE 3 potrebbe essere data dalla scarsità del campione e dalla minore rappresentazione dei gruppi suddetti, che rappresentano rispettivamente il 13,8%, 20,2% e 24,5% del campione totale.

Gli studi condotti su questo stesso tema mostrano una variabilità in termini di metodi usati per la pulsossimetria notturna. In alcuni^{26 28}, la pulsossimetria notturna viene registrata la stessa notte della polisinnografia; ovviamente ciò determina un aumento del valore predittivo della pulsossimetria rispetto al nostro studio, ma questo trova spiegazione nel fatto che le due metodiche vengano applicate allo stesso soggetto nella stessa notte, a parità di condizioni e con successiva analisi manuale che permette di uguagliare il tempo di analisi della pulsossimetria rispetto alla polisinnografia.

Risulta più realistica e utile la condizione da noi studiata dove le metodiche sono applicate in tempi diversi, ma sempre a domicilio del paziente. Nonostante ciò, i risultati del nostro studio sono analoghi a quelli in cui i due esami vengono effettuati nella stessa notte. Queste evidenze rafforzano ulteriormente la validità della pulsossimetria nel nostro studio, dal momento che la pulsossimetria analizzata automaticamente risulta comunque positiva nei pazienti con OSAS moderato-grave nonostante una distanza temporale fino a 6 mesi dalla data della polisinnografia. Infatti, se la pulsossimetria viene fatta la stessa notte della polisinnografia, la probabilità che sia positiva con polisinnografia positiva aumenta.

Ulteriore dato da analizzare è la presenza del 22.9% di falsi negativi: il dato richiede approfondimenti mirati a valutare sia la componente posturale dell'OSAS sia la capacità di migliorare lo screening della pulsossimetria in associazione a questionari e dati anamnestici. Nel primo caso si deve tener conto dell'influenza negativa della posizione supina

sull'incidenza delle apnee notturne e su come il maggior tempo in tale posizione possa spostare il grado di severità della patologia peggiorandolo.

Nel secondo caso è utile ricordare che il paziente ha una storia, sintomi e segni che dovrebbero sempre essere valutati e se possibile quantificati.

Ulteriore limite allo studio condotto è la numerosità del campione, che potrà sicuramente essere migliorata nelle valutazioni future.

5. CONCLUSIONI

In conclusione, nei pazienti con sospetta Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno, la pulsossimetria notturna si dimostra una valida metodica capace di predire i soggetti con AHIa di grado moderato e severo.

La variabile ODI₃ risulta essere la miglior variabile capace di effettuare uno screening sulla popolazione studiata, con un valore di cut-off a 12,24 per la migliore capacità di discriminare la popolazione in soggetti con “*OSAS moderato-grave*” e soggetti con “*OSAS normale-lieve*”. I dati emersi suggeriscono, quindi, che la pulsossimetria notturna potrebbe essere impiegata come metodica di screening della popolazione anche in ambiti diversi da quello ospedaliero. Lo studio ha infatti dimostrato che anche in assenza di analisi manuale da parte di personale specializzato, ma con la sola interpretazione di ODI₃ e della soglia di positività rilevata, unitamente all’anamnesi del paziente, è possibile individuare i soggetti a rischio di apnee nel sonno.

Ne consegue che tale metodica permetterebbe al medico curante o altro specialista di meglio selezionare la popolazione a rischio ponendo inoltre indicazione sulla priorità e sulla tipologia degli accertamenti diagnostici.

Allo stesso tempo il centro esecutore della polisonnografia potrà selezionare il livello di complessità della diagnostica: infatti i soggetti con ODI₃ > 12 potrebbero accedere ad un monitoraggio cardiorespiratorio ridotto dove venga mantenuta la capacità di distinguere le apnee ostruttive dalle centrali, mentre un soggetto con ODI₃ < 12 ma sintomatico potrebbe eseguire una polisonnografia di livello I o II.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Resta, O. *Disturbi respiratori nel sonno : OSAS e non solo*. (Minerva medica, 2013).
2. American Academy of Sleep Medicine. *Icsd-3*. (2014).
3. Scavalli, P. OSAS e circolazione stradale. (2013).
4. Punjabi, N. M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **5**, 136–143 (2008).
5. Martini M, Giuli E & Pietrafesa E. FactSheet SINDROME APNEE. *Ina. - Dip. di Med. Epidemiol. Ig. del Lav. e Ambient.* (2021).
6. Rodrigues, G. D., Fiorelli, E. M., Furlan, L., Montano, N. & Tobaldini, E. Obesity and sleep disturbances: The chicken or the egg question. *Eur. J. Intern. Med.* **92**, 11–16 (2021).
7. Bixler, E. O. *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **163**, 608–613 (2001).
8. Garvey, J. F., Pengo, M. F., Drakatos, P. & Kent, B. D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* **7**, 920–929 (2015).
9. Watanabe, T., Isono, S., Tanaka, A., Tanzawa, H. & Nishino, T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **165**, 260–265 (2002).
10. Schwab, R. J. *et al.* Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **173**, 453–463 (2006).
11. Mezzanotte, W. S., Tangel, D. J. & White, D. P. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J. Clin. Invest.* **89**, 1571–1579 (1992).
12. John Kimoff, R., Sforza, E., Champagne, V., Ofiara, L. & Gendron, D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **164**, 250–255 (2001).
13. Palermo, I. *et al.* Indice Il sonno e le patologie respiratorie.
14. Moretti, C. Disturbi respiratori del sonno. 276–285 (2002).
15. Pavwoski, P. & Shelgikar, A. V. Clinical Practice Treatment options for obstructive sleep apnea. *Neurol. Clin. Pract.* 77–85 (2017).
16. McNicholas, W. T. & Rodenstein, D. Sleep apnoea and driving risk: The need for regulation. *Eur. Respir. Rev.* **24**, 602–606 (2015).
17. Ministero della Salute. Ministero della Salute Ministero della Difesa. 1–4 (2011).
18. Commissione, L. A. & Comunit, D. DIRETTIVA 2004/19/CE DELLA COMMISSIONE del 1. 8–21 (2004).
19. DeMeulenaere, S. Pulse Oximetry: Uses and Limitations. *J. Nurse Pract.* **3**, 312–317 (2007).
20. Collins, J. A., Rudenski, A., Gibson, J., Howard, L. & O’Driscoll, R. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: The haemoglobin–oxygen dissociation curve. *Breathe* **11**, 194–201 (2015).
21. Rundo, J. V. & Downey, R. Polysomnography. *Handb. Clin. Neurol.* **160**, 381–392 (2019).
22. Berry, R. B. *et al.* The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Am.*

Acad. Sleep Med. **53**, 1689–1699 (2020).

23. Corral-Peñafiel, J., Pepin, J. L. & Barbe, F. Ambulatory monitoring in the diagnosis and management of obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. Rev.* **22**, 312–324 (2013).
24. Collop, N. A. *et al.* Obstructive sleep apnea devices for Out-Of-Center (OOC) testing: Technology evaluation. *J. Clin. Sleep Med.* **7**, 531–548 (2011).
25. Nazionale, D. I DISTURBI NEL SONNO Documento Nazionale in epoca COVID-19 . Modelli organizzativi per un corretto approccio alla diagnosi e cura.
26. Esteban-Amarilla, C. *et al.* Usefulness of Home Overnight Pulse Oximetry in Patients with Suspected Sleep-Disordered Breathing. *Can. Respir. J.* **2020**, (2020).
27. Hang, L. W. *et al.* Validation of overnight oximetry to diagnose patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *BMC Pulm. Med.* **15**, 1–13 (2015).
28. Chiner, E. *et al.* Nocturnal oximetry for the diagnosis of the sleep apnoea hypopnoea syndrome: A method to reduce the number of polysomnographics? *Thorax* **54**, 968–971 (1999).