- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

La valutazione del respiro durante il sonno: curiosità o necessità clinica?

Paola Lanfranchi, Alberto Braghiroli*, Pantaleo Giannuzzi

*Divisione di Cardiologia, *Divisione di Pneumologia, Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico, Veruno (NO)*

Key words:
Sleep apnea; Cardiovascular risk; Heart failure.

The study of sleep, which initially focused on the neurophysiological mechanisms and cardiorespiratory function during the night, has shown the presence of sleep-related breathing disorders that epidemiological, pathophysiological and clinical data have indicated to be associated with increased cardiovascular morbidity and mortality: the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and the central sleep apnea syndrome (CSAS).

OSAS is a condition characterized by repetitive respiratory pauses due to the pharynx wall collapse, with a subsequent obstruction to the airflow. The hemodynamic consequences due to the markedly increased negative intrathoracic pressure (induced by the respiratory muscle effort towards the closed upper airways), the progressive hypercapnic hypoxemia and the arousal terminating the apneas, are the pathophysiological keys of the cardiovascular effects of OSAS and may explain the association between OSAS and the documented increase of cardiovascular morbidity and mortality.

CSAS is a breathing disorder characterized by recurrent episodes of central hypopneas or apneas and hyperventilation which, in the classical form described by Cheyne and Stokes, show a crescendo-decrescendo pattern of respiration.

Pathophysiological and epidemiological data clearly indicate the link between CSAS and heart failure, also showing a correlation between respiratory disorders and the severity of hemodynamic impairment. However, other mechanisms are involved in the genesis of CSAS in explaining the variable presence of CSAS independent of cardiac function and, more importantly, the impact of CSAS on poor prognosis in heart failure.

In conclusion, the data available indicate the need to include screening for sleep-related breathing disorders in the evaluation of cardiac patients who are at risk for OSAS and, particularly, in patients with heart failure, who could really benefit from treatment of the respiratory disorder.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (5): 641-654)

Ricevuto il 15 febbraio 2000; accettato il 28 marzo 2000.

Per la corrispondenza:

Dott.ssa Paola Lanfranchi

Divisione di Cardiologia Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS Via per Revislate, 13 28010 Veruno (NO) E-mail: planfranchi@fsm.it

Introduzione

Fino a non molto tempo fa il sonno era patrimonio quasi esclusivo della filosofia, della poesia e della psichiatria psicodinamica, e solo con l'avvento di tecniche neurofisiologiche derivate dall'impiego dell'elettroencefalogramma durante la notte, esso è divenuto gradualmente un ambito che continua a rivelare fenomeni di estremo interesse anche per la fisiologia e la patologia. La considerazione che almeno un terzo della vita umana è spesa dormendo e l'osservazione di una variabile incidenza di eventi cardiovascolari nella notte, costituiscono ragioni del crescente interesse per gli effetti del sonno sul sistema cardiovascolare che hanno indotto a studiare e definire il profilo cardiaco, vascolare, umorale ed emodinamico notturno in rapporto con le fasi del sonno.

Esiste infine una relazione speciale ed intima tra sonno e respiro, tanto che gli antichi Greci crearono il mito di Ondino, il dio incapace di respirare mentre dormiva. Il sonno infatti predispone all'insorgenza di disturbi respiratori attraverso alcune variazioni neurofisiologiche proprie[1,2], così che la dannazione di Ondino altro non è che l'archetipo di un gruppo di alterazioni della funzionalità del respiro solo di recente descritte e ampiamente diffuse nella popolazione generale (nel 9% delle femmine e nel 24% dei maschi di età compresa tra 30 e 60 anni)[3,4], con un ampio spettro di severità e di implicazioni fisiopatologiche e cliniche.

Lo studio del sonno ha così rivelato l'esistenza di disturbi respiratori notturni che il dato epidemiologico e l'impatto fisiopatologico e clinico indicano essere intimamente associati a maggiore morbidità e mortalità cardiovascolare e si configurano in due quadri distinti per patogenesi, presentazione clinica e trattamento: la sindrome delle apnee di tipo ostruttivo (OSAS) e la sindrome delle apnee di tipo centrale (CSAS).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

Con il presente articolo ci si propone di descrivere brevemente le caratteristiche funzionali dell'apparato cardiovascolare in rapporto al sonno normale e al sonno alterato dalla presenza di particolari tipi di insonnia legati ad OSAS e CSAS, descrivendone i meccanismi fisiopatologici attraverso cui possono riflettersi sull'apparato cardiovascolare e riportando i dati clinici disponibili che supportano l'ipotesi dell'esistenza di un legame causale tra queste sindromi e morbidità e mortalità cardiovascolare.

Effetti del sonno sull'apparato cardiovascolare e respiratorio nel soggetto normale

Una tipica notte di sonno nel soggetto normale inizia con il sonno non REM, che è caratterizzato da un progressivo aumento dell'attività elettroencefalografica a bassa frequenza ed alto voltaggio. Questo pattern è dovuto all'assenza dell'attività desincronizzante che origina principalmente dalla formazione reticolare del tronco cerebrale. Man mano che tale attività si riduce, si realizza un progressivo aumento in profondità del sonno attraverso quattro fasi che si distinguono per differenti pattern elettroencefalografici (Fig. 1). La quiete del sonno ad onde lente è bruscamente interrotta numerose volte dalle variazioni neurofisiologiche che a livello cerebrale inducono il sonno REM. Infatti, approssimativamente ad intervalli di circa 90 min il sonno diviene più leggero ed ha inizio il sonno REM, caratterizzato da un'attività elettroencefalografica desincronizzata ad alta frequenza e basso voltaggio, da ipotonia muscolare e *bursts* di movimenti oculari saccadici[5].

Nel soggetto normale il passaggio dallo stato di veglia agli stadi del sonno sincronizzato non REM è caratterizzato da una relativa stabilità del controllo autonomico cardiocircolatorio con una riduzione progressiva dell'attività del sistema nervoso simpatico[6,7] ed un incremento progressivo del tono vagale cardiaco[6,8]. Ne derivano la riduzione della frequenza cardiaca, delle resistenze periferiche, della pressione arteriosa e della gittata pulsatoria, con sensibile effetto netto di ridurre il lavoro cardiaco e mantenere un'ottimale perfusione degli organi vitali.

Nel sonno non REM, parallelamente alle variazioni del controllo autonomico del circolo, si osservano modifiche a carico del pattern respiratorio: durante il passaggio dallo stadio 1 allo stadio 4 del sonno profondo, si osserva una progressiva riduzione del drive respiratorio centrale, con un ritmo respiratorio regolare ed una riduzione della ventilazione, regolato mediante un meccanismo puramente chimico-metabolico, che a livello del mare è fondato essenzialmente sull'omeostasi della $PaCO_2$[5]. Il volume corrente è quindi ridotto e il pattern respiratorio diviene stereotipato, solo occasionalmente interrotto da ampi respiri, spesso legati a microrisvegli.

Il sonno REM si caratterizza invece per l'estrema instabilità autonomica cardiocircolatoria con importante incremento della scarica simpatica che può avere un impatto su di un miocardio già vulnerabile, o per aumento del lavoro cardiaco o per induzione di vasospasmo o addirittura rottura di placche instabili, con conseguente insorgenza di aritmie indotte da ischemia o da riperfusione. Complessivamente il 12% delle morti cardiovascolari avviene di notte[9,10]. Se si assume che l'au-

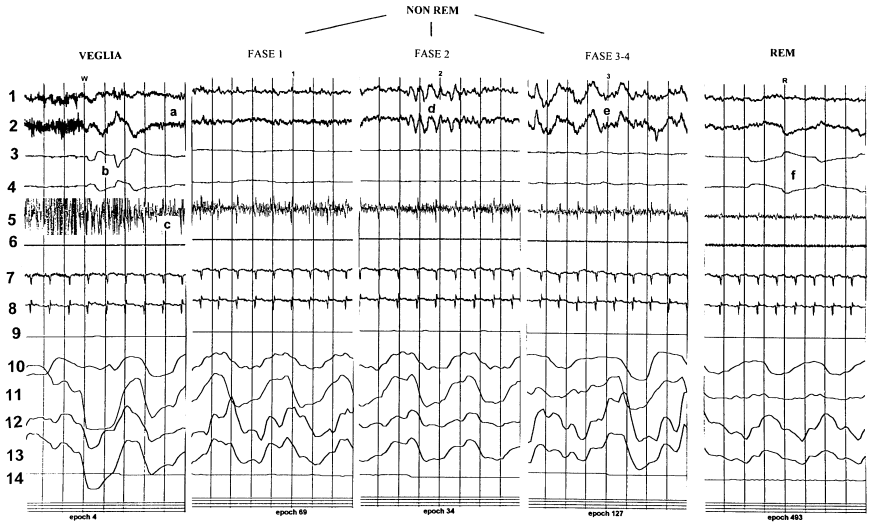

Figura 1. *Stadi del sonno. In veglia è presente ritmo alfa (a), tipico della veglia ad occhi chiusi, movimenti oculari con sbattimento delle palpebre (b), tono muscolare (elettromiografia) elevato (c), pattern respiratorio irregolare. In fase 1 compaiono frequenze elettroencefalografiche miste beta e theta, il tono muscolare decresce, il pattern respiratorio diviene più regolare. In fase 2 l'elettroencefalogramma rallenta ulteriormente, compaiono sequenze di complessi K (d), il tono muscolare decresce ancora, il pattern respiratorio è ora stereotipato. Nel sonno ad onde lente compaiono le onde delta (e), il tono muscolare si riduce ancor più. La fase REM presenta elettroencefalogramma desincronizzato, movimenti oculari (f), il tono muscolare è praticamente abolito e la componente toracica del pattern respiratorio risulta praticamente azzerata; il solo diaframma mantiene la ventilazione, la cui attività è riferibile alla traccia addominale. 1 e 2 = elettroencefalogramma; 3 e 4 = elettrooculogramma; 5 = elettromiografia del mento; 6 = movimenti delle gambe (elettromiografia del muscolo tibiale anteriore); 7 e 8 = elettrocardiogramma; 9 = microfono laringeo; 10 = flusso aereo naso-buccale; 11 = movimenti del torace; 12 = movimenti dell'addome; 13 = somma dei movimenti; 14 = saturazione ossiemoglobinica (ossimetro a dito).*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

mentata suscettibilità alla morte improvvisa coincide prevalentemente con la riesacerbazione ischemica e aritmica che sembrano essere concentrate nei 90 min di sonno REM, ne deriva che il rischio relativo di morte improvvisa in questa fase è di 1.2 volte quello della veglia.

Durante questa fase del sonno il respiro diviene meno dipendente dal drive metabolico ed è legato invece a fattori comportamentali, ad esempio al contenuto dei sogni, benché tenda ad esserci un'ulteriore depressione del drive ventilatorio, a fronte invece di un aumentato drive simpatico[5].

Sleep apnea di tipo ostruttivo

Definisce una condizione caratterizzata da episodi ripetitivi di pause respiratorie usualmente della durata di 10-30 s, ma che talora superano il minuto, dovute al restringimento in uno o più siti del faringe durante il sonno. La riduzione del tono neuromuscolare che avviene durante il sonno[1,2,11] può, in alcuni soggetti (per la presenza di alcune caratteristiche anatomiche, genetiche ed ambientali) indurre un'aumentata compliance delle pareti del faringe al passaggio dell'aria, causando una vibrazione inspiratoria ed espiratoria che provoca il tipico rumore del russamento[12]. Quando le pareti collabiscono subentra l'apnea con l'ostruzione al flusso d'aria a fronte di un importante ma inefficace sforzo inspiratorio toraco-addominale. L'apnea ha termine con un *arousal* che viene indotto sia da riflessi locali meccanici originati da strutture site nel collo, sia da stimolazione chemocettoriale evocata da ipossia ed ipercapnia, e che ripristina il tono muscolare della veglia e quindi la pervietà al flusso aereo (Fig. 2).

La morfologia faringea è probabilmente il principale fattore determinante le apnee ostruttive. Un importante fattore predisponente è l'obesità di tipo androide (accumulo di grasso viscerale e nella parte alta del corpo)[13] che spiega l'associazione tra obesità e OSAS nel maschio e, nella femmina, solo dopo la menopausa. Sostanze irritanti, quali il fumo, peggiorano la sleep apnea aumentando l'infiammazione della mucosa faringea. L'alcol e i sedativi riducono invece il tono muscolare delle prime vie aeree e l'efficienza del meccanismo di *arousal*, e aumentano la lunghezza degli episodi apneici[14].

Conseguenze fisiopatologiche della sleep apnea di tipo ostruttivo sull'apparato cardiovascolare

Tre sono le chiavi fisiopatologiche attraverso cui la sleep apnea ostruttiva può avere effetti sull'apparato cardiovascolare: 1) l'esagerata pressione intratoracica negativa generata dallo sforzo respiratorio vigoroso ma inefficace contro le vie aeree occluse, 2) la progressiva riduzione della PaO_2, 3) l'*arousal* che pone termine all'apnea.

Gli effetti emodinamici osservati sia nell'animale sia nell'uomo durante un'apnea ostruttiva sono identici a quelli prodotti nella manovra di Mueller. La generazione di pressione intratoracica negativa, che può raggiungere fino a -65 mmHg durante un'apnea ostruttiva,

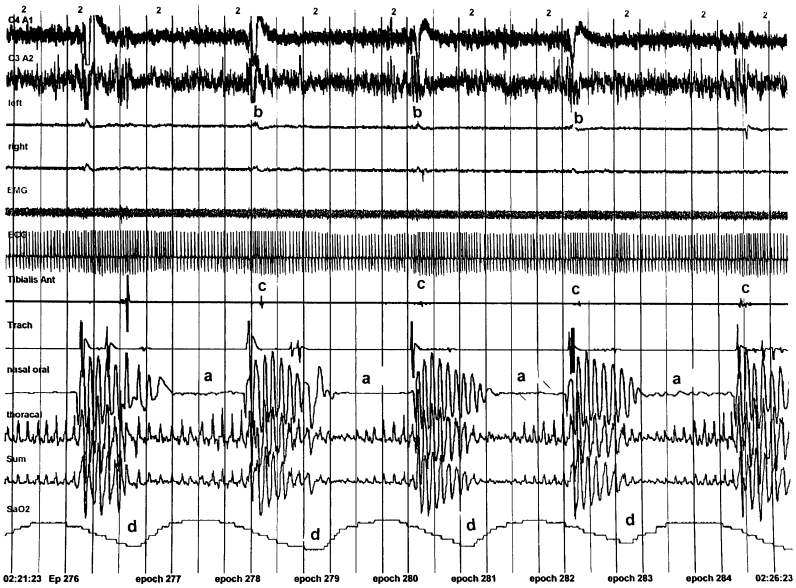

Figura 2. *Paziente con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno. La traccia del flusso aereo naso-buccale si azzera per l'assenza del passaggio di aria (a), torace ed addome incrementano l'attività respiratoria progressivamente finché un risveglio elettroencefalografico (b) non consente la riapertura delle prime vie aeree e la ripresa del flusso aereo. Il risveglio comporta una fase di iperventilazione* (overshoot) *che è facilitante sulla successiva apnea. I risvegli coincidono con il termine dell'apnea e sono associati a movimenti delle gambe (c). Le desaturazioni associate (d) compaiono sul tracciato dopo l'evento per il ritardo causato dal tempo di circolo, poiché la saturazione ossiemoglobinica è rilevata con ossimetro a dito; la parte discendente della desaturazione è più lunga della fase di risalita e dà al tracciato il caratteristico aspetto "a dente di sega".*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

aumentando la pressione transmurale durante la sistole (per aumento del gradiente tra pressione intraventricolare e intratoracica o pericardica), determina l'aumento del postcarico sia del ventricolo destro sia del ventricolo sinistro, con aumento del lavoro cardiaco. In secondo luogo, essa determina un aumento del ritorno venoso destro: la risultante distensione ventricolare induce uno *shift* del setto interventricolare, riducendo il riempimento ventricolare sinistro[15,16]. Nei soggetti con normale funzione sistolica, l'effetto emodinamico netto è comunque di riduzione della gittata pulsatoria e della portata cardiaca durante le apnee, di entità proporzionale all'entità della pressione negativa generata[17].

L'altro meccanismo attraverso cui l'apnea ostruttiva ha effetti sull'apparato cardiovascolare è l'ipossia. Questa a) determina vasodilatazione arteriosa sistemica ma vasocostrizione polmonare con conseguente aumento della pressione arteriosa polmonare e aumento del postcarico al ventricolo destro[18]; b) riduce la portata cardiaca deprimendo direttamente la contrattilità miocardica e il rilasciamento diastolico[19,20]; c) è infine potente stimolo all'attivazione nervosa simpatica per sé ed in concerto con l'ipercapnia, mediante stimolazione chemocettoriale[21].

Infine l'*arousal*, indotto da meccanismi riflessi a partenza dal collo, dallo sforzo respiratorio e dall'attivazione chemocettoriale ipossica e ipercapnica, pone termine all'apnea ripristinando il tono muscolare e la pervietà delle prime vie aeree[15]. È dunque un meccanismo di difesa, ma alterando l'architettura del sonno con risvegli e microrisvegli continui, ha un ruolo chiave nel determinare uno dei sintomi cardine dell'OSAS che è l'eccessiva sonnolenza diurna.

Il termine dell'apnea e quindi l'inizio dell'iperventilazione sono caratterizzati da un marcato aumento della scarica nervosa simpatica da attivazione chemocettoriale per effetto sinergistico di ipossia, ipercapnia ed *arousal*[7,21,22]. Nonostante l'attività nervosa simpatica si riduca bruscamente nella fase iperventilatoria che segue l'apnea (a causa degli effetti di inibizione simpatica da *lung inflation*, dell'attivazione barocettoriale e della normalizzazione dei gas ematici), anche nei soggetti con OSAS non ipertesi si è documentata una persistente attivazione simpatica diurna espressa da più elevate concentrazioni plasmatiche di norepinefrina e più elevata attività simpatica periferica al muscolo peroneale[23-26], non dipendenti dall'obesità[27], e modificabili in acuto e dopo trattamento protratto con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP)[24,28,29].

Sleep apnea di tipo ostruttivo e rischio cardiovascolare

La vasocostrizione mediata dal simpatico giocherebbe un ruolo importante nel determinare tanto gli aumenti acuti di pressione arteriosa all'inizio dell'iperventilazione, quanto lo stato ipertensivo cronico di questi soggetti[30-32], benché altri meccanismi, quali la disfunzione endoteliale e l'attivazione del sistema renina-angiotensina, sembrerebbero essere implicati nel determinare gli incrementi pressori nei soggetti affetti da OSAS[33].

L'aumentato drive simpatico, le secondarie puntate ipertensive e gli effetti emodinamici determinati dalla depressione intratoracica rendono i pazienti suscettibili allo sviluppo di ischemia miocardica, aritmie e depressione della contrattilità, per decine e addirittura centinaia di volte nell'arco della notte, con effetti possibilmente deleteri in pazienti con coronaropatia o insufficienza cardiaca, nei quali, peraltro, la presenza di OSAS potrebbe almeno in parte spiegare l'importante variabilità dello stato di attivazione simpatica, che non sempre trova giustificazione nel grado di compromissione emodinamica.

Accanto ai discussi effetti emodinamici acuti, all'ipossia intermittente e all'iperattivazione simpatica, nella OSAS sono state descritte inoltre importanti modifiche bioumorali e immunitarie (aumenti dell'aggregazione piastrinica e della fibrinogenemia, alterazioni del controllo locale e a distanza del sistema renina-angiotensina-aldosterone, aumentati livelli di endotelina e ridotti livelli di ossido nitrico, *down-regulation* alfa e beta-recettoriale, aumento dei mediatori circolanti dell'infiammazione)[34-37], che notoriamente possono indurre alterazioni, non solo funzionali ma anche strutturali, a livello del sistema vascolare, e contribuire all'aumentata morbidità cardiovascolare.

Esistono dunque i presupposti fisiopatologici per cui la documentata associazione tra OSAS e morbidità cardiovascolare e cerebrovascolare emersa da studi retrospettivi[38], in realtà possa contenere una relazione di tipo causale, che tuttavia è difficile stabilire con certezza mediante studi clinici, data la presenza di fattori confondenti. Infatti, molti dei fattori di rischio coronarico sono anche fattori di rischio per la OSAS, e dati conclusivi relativi al rischio cardiovascolare dei disturbi respiratori notturni saranno probabilmente disponibili solo al termine di studi prospettici multicentrici in corso[39]. Va comunque segnalato che comincia ad emergere un quadro abbastanza chiaro del rischio cardiovascolare associato alla sleep apnea, per quanto concerne sia le conseguenze cardiovascolari di tipo acuto (aritmie, ischemia miocardica, ictus) che quelle di tipo cronico (ipertensione sistemica e polmonare, ipertrofia miocardica), che verranno brevemente discusse.

Effetti acuti. *Aritmie.* In assenza di cardiopatia, rare sono le aritmie ipercinetiche sia ventricolari sia sopraventricolari, che sono state osservate solo per livelli di saturazione < 60%[40]. Per quanto riguarda l'incidenza delle bradiaritmie, benché non siano riportati dati concordi in letteratura, queste sembrano decisamente più frequenti: il dato più rilevante è riportato da un'indagine condotta su un campione di 400 soggetti con OSAS in cui l'incidenza di arresto sinusale con pause da 2.5-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

13 s e blocco atrioventricolare di II grado è rispettivamente del 10 e 8%[41]. In assenza di anomalie elettrofisiologiche a carico del sistema di conduzione, tali aritmie sono state attribuite all'ipertono vagale secondario alla sollecitazione recettoriale polmonare (*lung inflation*) e alla sollecitazione di fibre afferenti vagali che originano dalla parete posteriore del ventricolo sinistro, dovuta a distorsione meccanica relata ai cambiamenti pressori intratoracici[42].

Benché significative aritmie sia ipercinetiche (tachicardie sopraventricolari e ventricolari) che ipocinetiche (blocchi di grado avanzato) siano state riportate in pazienti sleep-apnoici con insufficienza cardiaca[43,44], è ancora da chiarire se esista un legame tra tali aritmie e la morte improvvisa notturna in tali pazienti.

Infarto miocardico. Nonostante esistano evidenti presupposti fisiopatologici perché la OSAS induca crisi ischemiche, ad oggi i dati clinici, pur suggestivi, non sono conclusivi.

La maggiore evidenza emerge da due studi, condotti sulla popolazione generale, nei quali, impiegando questionari di autovalutazione, si è osservato che la presenza di disturbi respiratori aumentava il rischio sia per angina che per infarto anche dopo l'aggiustamento per i fattori di rischio coronarico[45,46]. Al contrario, uno studio australiano che confrontava soggetti con e senza sleep apnea (diagnosi polisonnografica domiciliare) evidenziava un aumentato rischio cardiovascolare nei primi, che tuttavia perdeva significatività statistica dopo correzione per i fattori di rischio coronarico[47]. Infine, in un altro studio australiano caso-controllo condotto su pazienti ricoverati in unità coronarica per infarto acuto e su controlli della comunità, il più alto quartile di apnea index conferiva un elevato odds ratio per infarto miocardico. Va tuttavia sottolineato il limite di questo studio, che non teneva conto del fatto che l'evento acuto di per sé (attraverso la congestione, respiro periodico e uso di farmaci) poteva contribuire allo sviluppo della sleep apnea[48].

Ictus cerebrale. Esiste l'evidenza fisiopatologica che durante la OSAS si può verificare una compromissione del circolo cerebrale, in termini di significativa riduzione del flusso a livello dell'arteria cerebrale media[49]. A parte l'evidenza aneddotica, peraltro consistente, di stroke in soggetti giovani con sleep apnea ostruttiva[50], i dati disponibili non consentono di stabilire una relazione di tipo causa-effetto tra sleep apnea ed evento cerebrovascolare. Ciò che emerge è sicuramente un'elevata prevalenza di disturbi respiratori in pazienti con eventi cerebrovascolari (5 volte più frequenti rispetto a soggetti senza eventi cerebrovascolari)[51], ma, in realtà, si tratta per lo più di disturbi respiratori di tipo centrale, alla cui emergenza l'evento cerebrovascolare può di per sé contribuire.

Effetti cronici. *Ipertensione arteriosa sistemica.* Come descritto, vari fattori possono contribuire all'ipertensione, che è presente nel 50-90% dei soggetti con sleep apnea ostruttiva[52-54].

Dati sperimentali supportano l'esistenza di un ruolo causale della sleep apnea nello sviluppo di ipertensione[55]. Anche nell'uomo stanno cominciando ad emergere dati indicativi. In una popolazione di soggetti con OSAS è stato documentato come la presenza di > 30 eventi apneici/ora aumenti il rischio di ipertensione di 2.1 volte[56]. Ancora più convincente è il dato emerso dal Wisconsin Sleep Cohort Study (volto ad indagare prospetticamente la morbidità cardiovascolare nella OSAS) che, in una coorte di 1060 soggetti di età compresa tra 30 e 60 anni valutati con polisonnografia e monitoraggio pressorio delle 24 ore, ha rilevato maggiori valori tensivi nei soggetti russatori con un indice di apnea/ipopnea (AHI) > 5/ora rispetto ai russatori senza apnee e ai non russatori, con una correlazione diretta tra entità dei disturbi respiratori notturni ed incrementi pressori, indipendentemente da età, genere, peso, caratteristiche comportamentali (alcol, fumo, attività fisica)[57].

Ipertensione polmonare. La presenza di OSAS può determinare solo lievi, seppur significativi, aumenti della pressione arteriosa polmonare diurna in soggetti senza sottostante malattia polmonare o comunque non ipossiemici di giorno[58,59], mentre in soggetti con già sovraccarico destro oppure con ipossiemia diurna (anche in gravi obesi senza malattia polmonare o cardiaca sottostante, per esempio) può concorrere alla gravità dello stato ipertensivo polmonare, allo sviluppo di cuore polmonare o precipitare un quadro acuto di scompenso destro[60,61].

Sleep apnea di tipo ostruttivo e insufficienza ventricolare sinistra

Sono riportati in letteratura casi di edema polmonare in soggetti con OSAS senza una cardiopatia sottostante[62]. Se si considera che un paziente con OSAS severa sperimenta da 20 a oltre 60 episodi apneici o ipopneici ostruttivi per ora, ciascuno dei quali può durare da 10 a oltre 60 s, è vieppiù intuitivo come un cuore insufficiente possa essere particolarmente suscettibile ai ripetitivi cambiamenti delle pressioni intratoraciche, cui si combinano gli effetti dell'ipossiemia e dell'iperattivazione simpatica, indipendentemente dall'etiologia della cardiomiopatia sottostante. Infatti, benché si possano supporre più marcati effetti sulla funzione ventricolare sinistra in pazienti con coronaropatia per induzione o peggioramento dell'ischemia miocardica[63], un significativo dato riportato in letteratura, che mette indirettamente in evidenza il legame tra OSAS e insufficienza cardiaca anche nella cardiomiopatia dilatativa idiopatica, è quello riportato da Malone et al.[64], il cui studio documenta un significativo miglioramento della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

funzione ventricolare sinistra e della classe funzionale NYHA in una sola settimana di trattamento con CPAP notturna.

Sleep apnea di tipo ostruttivo e mortalità

Studi retrospettivi indicano che esiste un'associazione tra OSAS e mortalità. I dati più consistenti sono quelli riportati da He et al.[65] i quali mostrano, in un campione di 385 soggetti con OSAS, un'elevata mortalità globale cumulativa nel gruppo di pazienti con AHI > 20/ora non trattati rispetto ai controlli (37 vs 4%), mentre la mortalità era nulla nel gruppo di pazienti patologici ma sottoposti a trattamento (con CPAP, uvuloplastica, tracheostomia). Più recentemente l'OSAS non riconosciuta o non trattata è stata riportata essere causa frequente di morte per incidenti stradali (la mortalità per incidenti risulta 3 o 4 volte più elevata presso gli automobilisti con OSAS rispetto alla popolazione generale!), per incidenti sul lavoro, nonché possibile causa di morte perioperatoria durante induzione o risveglio da anestesia[66-68].

Non sono disponibili dati relativi all'impatto prognostico della OSAS nell'insufficienza cardiaca congestizia, né tanto meno è definita l'associazione tra OSAS e morte improvvisa notturna in questa condizione.

Diagnosi

Sicuramente una corretta anamnesi che consideri anche le caratteristiche del sonno può consentire di individuare problematiche spesso neglette ma clinicamente rilevanti.

La OSAS presenta un ampio spettro di caratteristiche cliniche che possono orientare nella diagnosi: eccessiva sonnolenza diurna, russamento importante, cefalea e secchezza delle fauci al risveglio, alterazioni dell'umore, perdita di concentrazione, impotenza. Il sovrappeso, l'uso di alcol e tabacco, il riscontro di ipertensione (è riportato che il 38% di ipertesi trattati e non trattati hanno AHI > 5/ora rispetto al 4% dei normotesi)[69] o di anomalie morfologiche del cavo orale (ipertrofia tonsillare, ispessimento dell'uvula, palato molle ridondante, ecc.) sono, nell'esame fisico, altri elementi che depongono per la presenza di OSAS. Recentemente si è visto come un semplice questionario volto a verificare la prevalenza dei sintomi suggestivi di OSAS in pazienti consecutivi osservati presso gli ambulatori dei medici di famiglia, sia in grado di individuare i pazienti a rischio di sleep apnea. Su un campione di 744 soggetti, 279 (37%) risultavano ad alto rischio, ovvero segnalavano la presenza di russamento, episodi apneici, marcata sonnolenza diurna, almeno 3-4 volte per settimana. In circa la metà di essi la polisonnografia confermava la presenza di sleep apnea con AHI clinicamente rilevante (> 15/ora)[4].

La conferma diagnostica resta tuttavia la valutazione polisonnografica che si avvale della registrazione dell'attività respiratoria (flusso e movimenti toraco-addominali), cardiaca, elettromiografica ed elettroencefalografica in laboratori specializzati e con supervisione, oppure di sistemi ad uso ambulatoriale che registrino semplicemente l'attività respiratoria, la saturazione ossiemoglobinica e il fenomeno del russamento. Di recente è stato proposto un metodo alternativo di screening che, basandosi sulle oscillazioni dell'intervallo RR correlate ai fenomeni apneici e iperpneici, impiega alcuni indici di variabilità RR nelle 24 ore, i quali si sono rivelati avere elevate sensibilità e specificità nell'identificare pazienti con OSAS di severa entità[70].

Terapia

Le strategie terapeutiche, valide sia per soggetti normali sia per cardiopatici, possono essere raggruppate in tre categorie generali: comportamentali, mediche e chirurgiche. La decisione deve fondarsi non tanto sul numero totale degli eventi apneici o ipopneici, quanto sulle conseguenze che essi determinano sui sintomi (eccessiva sonnolenza diurna) o sulla funzione cardiovascolare e polmonare. Gli obiettivi della terapia sono la normalizzazione della ventilazione e quindi dell'ossigenazione, l'abolizione del russamento, e il ripristino della normale architettura del sonno.

Tutti i pazienti dovrebbero avvalersi di misure generali, quali l'abolizione dell'alcol e dei sedativi e, in particolare, il calo ponderale, che è stato evidenziato ridurre significativamente la severità della OSAS[71].

Misure specifiche di intervento sono attualmente riservate a pazienti con OSAS di severa entità (AHI > 30/ora) indipendentemente dai sintomi, oppure a pazienti con OSAS di entità lieve-moderata (AHI compreso tra 5 e 30/ora) ma sintomatici per insonnia o eccessiva sonnolenza diurna, o con documentata patologia cardiovascolare (ipertensione, coronaropatia o stroke)[72].

Se si eccettuano i casi in cui sono anomalie anatomiche che determinano l'ostruzione al flusso e che quindi possono avvalersi del trattamento chirurgico causale (rimozione adenoidi o tonsille, rimozione di polipi, interventi di uvulo-palato-faringoplastica, chirurgia maxillofacciale e tracheostomia), la terapia di elezione è il trattamento notturno con CPAP.

La CPAP agisce, nella OSAS, come una valvola pneumatica che da un lato stabilizza le vie aeree e ne previene il periodico collasso durante il sonno, e dall'altro aumenta la pressione intratoracica. Ne risultano la scomparsa degli episodi ostruttivi, e quindi delle desaturazioni e dei risvegli ad esse connessi (con conseguente normalizzazione delle caratteristiche del sonno), e la riduzione dell'attivazione simpatica e del postcarico al ventricolo sinistro[24,29,73].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

Tuttavia è solo di recente che stanno emergendo i risultati di trial clinici randomizzati e controllati, che riportano i benefici a media e lunga distanza in termini di riduzione della sonnolenza diurna, di miglioramento delle funzioni cognitive e della qualità della vita in pazienti con OSAS anche di lieve-moderata entità, ottenuti mediante impiego di CPAP a "dosi" terapeutiche vs CPAP a dosi subterapeutiche o a trattamenti conservativi (norme igienico-comportamentali)[74,75]. Indiscutibile è il beneficio ottenibile in termini di miglioramento della funzione sistolica in pazienti con OSAS e insufficienza cardiaca[64].

Sleep apnea di tipo centrale: il respiro periodico di Cheyne-Stokes

Già nei primi decenni del secolo nei testi di cardiologia si descriveva come il sonno del paziente con scompenso cardiaco fosse spesso "broken, restless, and frequently disturbed by frightful dreams"[76] e si coglieva il legame tra i disturbi respiratori notturni riferiti, e definiti come "asma cardiaco", con il respiro periodico di Cheyne-Stokes[77]. Si tratta di un disturbo respiratorio caratterizzato da episodi ricorrenti di apnee (assenza di flusso) o ipoventilazioni (riduzione di flusso) di tipo centrale, alternate con iperventilazioni che presentano un tipico pattern di crescendo-decrescendo del volume corrente (Fig. 3). Avviene prevalentemente nelle fasi 1 e 2 del sonno non REM, quando la ventilazione è regolata dai livelli di $PaCO_2$.

Fin dalle prime descrizioni da parte di Cheyne e Stokes[78,79] risalenti ormai a quasi due secoli fa, tale modello respiratorio è stato messo in relazione con l'insufficienza cardiaca in scompenso avanzato benché sia stato successivamente riscontrato in diverse condizioni cliniche che includono malattie neurologiche, uremia, squilibri acido-base, prematurità, ipossia ipobarica da esposizione all'alta quota[80].

I dati epidemiologici confermano l'esistenza di uno stretto legame tra le due condizioni, evidenziando concordemente una prevalenza del 40-50% della CSAS nell'insufficienza cardiaca, non solo in pazienti con scompenso acuto ma anche in pazienti con scompenso cronico in classe funzionale avanzata o ancora preservata, specie se in fibrillazione atriale[81-84].

Il chiarimento dei meccanismi fisiopatologici indica inoltre che, al contrario della OSAS, la CSAS è conseguenza piuttosto che causa dell'insufficienza cardiaca, alla cui gravità appare correlata[83,85]. Tuttavia, come vedremo, una volta presente, la CSAS può avere importanti ripercussioni sulla storia naturale di un cuore insufficiente.

Meccanismi della sleep apnea di tipo centrale nell'insufficienza cardiaca. Come precedentemente descritto, durante il sonno la ventilazione si riduce, la soglia apneica aumenta e si genera una lieve ipercapnia (aumento di CO_2 di 3-6 mmHg rispetto ai valori osservati nella veglia) che, nel sonno normale, contribuisce alla stabilità del ritmo respiratorio. Se la $PaCO_2$ scende al di sotto di un certo valore definito soglia apneica (per esempio in seguito ad un atto respiratorio profondo innescato da un *arousal*) la ventilazione cessa (apnea) o si riduce (ipopnea), e la $PaCO_2$ ritorna al livello iniziale (Fig. 4). Questo avviene nelle fasi 1 e 2 del sonno non

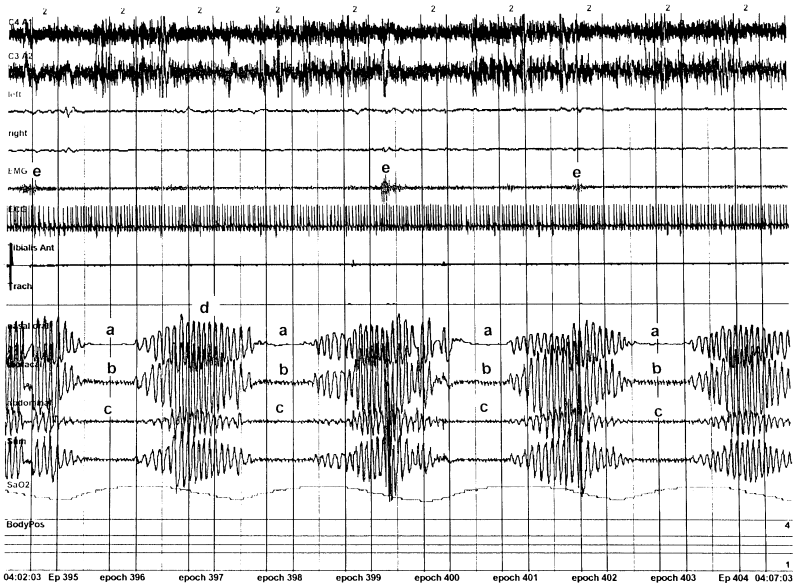

Figura 3. *Paziente con respiro periodico tipo Cheyne-Stokes. Le apnee sono di tipo centrale: oltre all'azzeramento del flusso aereo (a) vi è un'assenza di movimenti del torace (b) e dell'addome (c). Le oscillazioni cardiogene, più evidenti sulla banda toracica, ne testimoniano il corretto funzionamento durante l'apnea, escludendo che l'assenza di movimento sia un artefatto. Le fasi di ventilazione presentano il tipico pattern crescendo-decrescendo (d). I risvegli (e), qui individuabili dai bruschi aumenti del tono muscolare, sono presenti durante la fase di iperventilazione, non al termine dell'apnea. Le desaturazioni hanno un aspetto "a conca" perché la ripresa della ventilazione è meno brusca rispetto agli eventi ostruttivi della figura 2.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

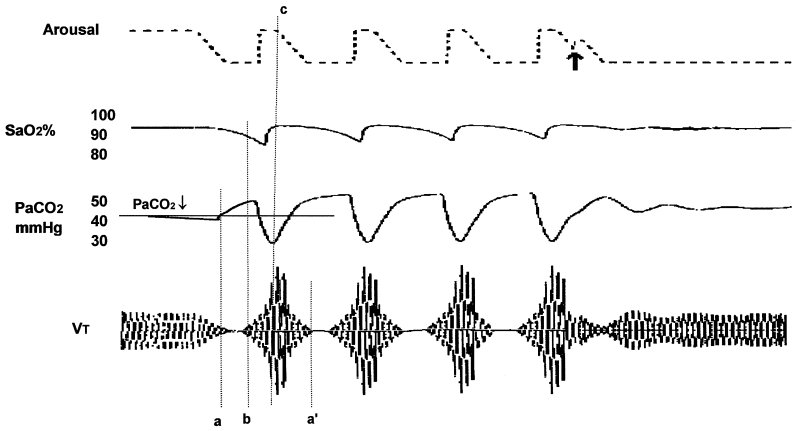

Figura 4. *Descrizione schematica del meccanismo fisiopatologico del periodismo respiratorio: un calo della $PaCO_2$ al di sotto della soglia apneica (in seguito ad un* arousal *o ad un atto inspiratorio profondo) induce l'apnea (a). Durante l'apnea si ha un progressivo aumento della $PaCO_2$ e riduzione della saturazione ossiemoglobinica fino alla soglia di attivazione chemocettoriale che provoca iperventilazione (b) e* arousal *(c). L'iperventilazione migliora i gas ematici e riproduce l'apnea (a').*

REM, in cui è facile il verificarsi di *arousals* in risposta allo stimolo metabolico (per esempio a piccole variazioni della CO_2), mentre non avviene mai nel sonno profondo (cioè fase 3 e 4), in cui la predisposizione agli *arousals* è ridotta[5,86]. Isolate apnee o ipoventilazioni centrali, generate con questo meccanismo, sono di comune riscontro anche in soggetti normali, e non rivestono alcuna importanza clinica. In condizioni invece di instabilità ventilatoria, questi *arousals* possono costituire l'innesco alle fluttuazioni respiratorie tipiche del respiro periodico.

La chiave fisiopatologica di tale instabilità è la tendenza a iperventilare, che, inducendo un calo della $PaCO_2$ al di sotto alla soglia apneica, dà inizio all'apnea. Le conseguenti ipossia e ipercapnia innescano iperventilazione da attivazione chemocettoriale, e di nuovo ipocapnia: una volta iniziato il respiro periodico, la $PaCO_2$ oscilla dunque al di sopra e al di sotto della soglia durante rispettivamente l'apnea e l'iperpnea (Fig. 4)[86,87].

Nell'ambito dell'insufficienza cardiaca questa tendenza a iperventilare è stata correlata alla congestione venosa polmonare che induce stimolazione meccanica di recettori vagali iuxtacapillari[85-88]. Il prolungato tempo di circolo polmoni-chemocettori, che determina un ritardo di *sensing* delle caratteristiche emogasanalitiche relative alla fase apneica e iperpneica, è un importante fattore perpetuante il periodismo: tale ritardo fa sì che il sangue che riflette gli scambi gassosi dell'apnea raggiunga il chemocettore nella fase iperpneica, determinando un *overshoot* ventilatorio che innesca l'apnea e viceversa.

Tuttavia la tendenza a iperventilare è anche caratteristica individuale espressa dall'eccessiva risposta ventilatoria ipercapnica (da parte del chemocettore centrale): in presenza di aumento della capnia, in taluni soggetti con aumentata sensibilità alla CO_2, il sistema a *feedback* dà luogo a una marcata risposta ventilatoria inducendo ipocapnia. È recente la dimostrazione che, nell'ambito di pazienti con insufficienza cardiaca, sono quelli che hanno un'aumentata sensibilità alla CO_2 a sviluppare sleep apnea, a parità di disfunzione cardiaca[89].

La diversa soglia apneica, l'alcalosi metabolica da diuretici, l'instabilità barocettoriale e gli aumentati livelli di catecolamine circolanti, sono altri fattori che possono contribuire all'instabilità del controllo ventilatorio nell'insufficienza cardiaca ed essere fattori aggiuntivi che contribuiscono a spiegare la diversa insorgenza del disturbo ventilatorio a parità di impegno emodinamico[86].

Sleep apnea di tipo centrale e sistema nervoso autonomo. A differenza di quanto avviene nella OSAS, la fisiopatologia della CSAS non implica l'importante sforzo respiratorio che induce depressione intratoracica, presupposto agli importanti effetti emodinamici osservati nella OSAS. I pochi dati disponibili sembrano dire che non ci sono effetti significativi su postcarico, gittata pulsatoria e frequenza cardiaca nell'uomo, mentre nell'animale sedato durante apnea protratta si è osservata una riduzione della portata per riduzione della frequenza cardiaca ipossia-dipendente[90].

Tuttavia, il respiro periodico può avere effetti deleteri sulla funzione cardiaca inducendo iperattivazione simpatica: il traffico nervoso simpatico aumenta progressivamente lungo la fase apneica, poiché la combinazione di ipossia e ipercapnia ha un effetto sinergistico sui chemocettori centrali e periferici[21]. Nella fase iperpneica, lo sforzo inspiratorio, combinato con l'ipossia, è un fattore che provoca l'*arousal*, che compare non al termine dell'apnea, come avviene nella OSAS, ma al picco dell'iperventilazione[91]. L'*arousal* potenzia a sua volta l'iperventilazione (e quindi riduce la CO_2), induce attivazione simpatica e impedisce la transizione al sonno profondo e quindi il ripristino del normale tono vagale notturno[6].

Dunque l'ipossia ipercapnica e gli *arousals* danno luogo ad iperattivazione simpatica con incremento di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

increzione di catecolamine: in pazienti con insufficienza cardiaca e CSAS sono state documentate concentrazioni significativamente più alte di norepinefrina urinaria e plasmatica rispetto a soggetti con insufficienza cardiaca senza CSAS, e tali concentrazioni risultavano direttamente correlate alla frequenza degli *arousals* e alle desaturazioni ma non al grado di disfunzione ventricolare sinistra[92]. In altre parole, il periodismo respiratorio nella CSAS può innescare attivazione simpatica in alcuni pazienti con insufficienza cardiaca, così che l'aumentato drive simpatico può non semplicemente essere una risposta compensatoria alla ridotta portata cardiaca, ma può essere almeno in parte relato al disturbo del sonno.

Il respiro periodico notturno deriva quindi dalla condizione di scompenso cardiaco. Tuttavia, una volta presente, potrebbe avere importanti conseguenze legate allo stato di iperattivazione simpatica indotta dagli *arousals* e dall'ipossa ipercapnica.

Rilievo clinico della sleep apnea di tipo centrale

La CSAS è stata osservata non solo in pazienti con scompenso cardiaco acuto, ma anche in pazienti senza segni clinici e radiologici di congestione, benché anche in questi sia stata recentemente messa in rilievo la stretta correlazione tra il disturbo respiratorio e la gravità dell'impegno emodinamico, in particolare le pressioni di incuneamento[83,85].

Benché si sia speculato che, similmente a quanto avviene negli animali ibernati, tale modello possa essere un meccanismo protettivo volto a conservare ossigeno e quindi a preservare cuore e cervello severamente danneggiati[93] la CSAS, quando presente, è non solo espressione di gravità ma di per sé può condizionare la storia naturale dell'insufficienza cardiaca.

La frammentazione del sonno con conseguente sonnolenza, astenia e facile affaticabilità (spesso considerati sintomi clinici della patologia sottostante piuttosto che effetto di notti mal riposate), e lo sforzo respiratorio associato alle fasi iperpneiche (che gioca un ruolo nella patogenesi della dispnea parossistica notturna)[77] sono conseguenze immediate della CSAS, che possono determinare peggioramento dei sintomi e della qualità della vita nei pazienti con insufficienza cardiaca. A conferma indiretta, dati preliminari indicano che la rimozione del periodismo mediante ossigeno notturno o CPAP può migliorare la qualità del sonno, le funzioni cognitive e la capacità lavorativa[94].

Ma il significato più importante di tale disturbo respiratorio è che può condizionare la prognosi.

Suggerito da un primo studio di Hanly e Zuberi-KhoKhar[95] in cui veniva riportata una mortalità a 3 anni del 56% in 8 pazienti con insufficienza cardiaca e CSAS vs l'11% nel gruppo di pazienti con insufficienza cardiaca senza CSAS, il valore prognostico indipendente della CSAS è stato recentemente confermato in una casistica più ampia di pazienti con insufficienza cardiaca di grado moderato-severo da cardiomiopatia dilatativa e non ischemica in ritmo sinusale, valutati in condizioni di stabilità clinica[83]. In particolare, la presenza di un elevato numero di eventi apneici-ipopneici (AHI ≥ 30/ora), indipendentemente dalle desaturazioni raggiunte, è emerso identificare pazienti ad elevato rischio di morte cardiaca nel follow-up. È stata riportata una mortalità cumulativa a 1 e 2 anni rispettivamente di 21.4 e 50% in pazienti con AHI ≥ 30/ora vs 5.4 e 26.2% di quelli con AHI < 30/ora, con un rischio di morte che è risultato aumentare progressivamente con l'aumento dell'AHI e le dimensioni dell'atrio sinistro.

I soggetti con AHI ≥ 30/ora presentavano anche evidenti anomalie del controllo autonomico cardiovascolare, espresse da ridotte sensibilità barocettiva e variabilità RR delle 24 ore, a suggerire il sistema nervoso autonomo quale possibile connessione tra respiro periodico e prognosi.

La CSAS sembra quindi parte di un circolo vizioso in cui l'insufficienza cardiaca genera il disturbo respiratorio che provoca iperattivazione simpatica, la quale, a sua volta aggrava l'insufficienza cardiaca e ne condiziona l'evoluzione.

Terapia

Studi di tipo osservazionale non controllati confermano che sicuramente il primo step è il trattamento dell'insufficienza cardiaca mediante trattamento farmacologico o chirurgico: sono state osservate la riduzione del 50% del periodismo respiratorio per effetto del trattamento con captopril in 4 settimane, la reversibilità del pattern respiratorio di severa entità nel 60% dei pazienti con respiro periodico di Ceyne-Stokes severo a 3-6 mesi da ottimizzazione farmacologica (diuretici, ACE-inibitori e betabloccanti), e dopo trapianto cardiaco[96-98].

In un certo numero di pazienti, tuttavia, il pattern si mantiene inalterato nel follow-up, ponendo l'interrogativo se e come intervenire con misure specifiche di trattamento.

A questo proposito gli approcci terapeutici realizzati possono essere suddivisi in quattro categorie: agenti farmacologici stimolanti il drive ventilatorio, deprimenti il drive ventilatorio, supplementazione notturna di ossigeno e CPAP.

Agenti stimolanti il drive ventilatorio. Gli stimolanti respiratori come la teofillina, CO_2 e acetazolamide, sono stati riportati ridurre la severità della CSAS nell'insufficienza cardiaca, con risultati che però appaiono poco convincenti, tanto più in assenza di un razionale e dubbia sicurezza per i pazienti.

Javaheri et al.[99] hanno evidenziato una riduzione delle apnee centrali e della frequenza degli *arousals* mediante trattamento con teofillina per 5 giorni in un gruppo di 15 soggetti con insufficienza cardiaca, che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

però venivano contemporaneamente trattati con ossigeno. Non sono inoltre disponibili dati relativi ai benefici clinici e funzionali, né di sicurezza sull'eventuale trattamento nel lungo periodo.

L'inalazione di CO_2 riduce l'incidenza delle apnee e degli *arousals* ma il suo impiego in cronico non è fattibile[100].

Infine, gli effetti dell'acetazolamide sulla CSAS non sono mai stati sistematicamente indagati nell'insufficienza cardiaca. Benché si sia osservata una riduzione degli AHI nei due studi effettuati, in entrambi si è riscontrata una riduzione della $PaCO_2$ diurna ed un aumento della risposta ventilatoria ipercapnica indicando uno stato iperventilatorio costante e quindi presumibilmente di aumentato lavoro muscolare e cardiaco[101].

Sostanze deprimenti il sistema nervoso centrale. Gli effetti di sostanze deprimenti il respiro in pazienti con insufficienza cardiaca e CSAS sono stati valutati su piccoli trial a breve termine. Il razionale era che la soppressione degli *arousals* e dell'*overshoot* ventilatorio potesse prevenire l'apnea post-iperventilatoria. In realtà, si è visto che l'impiego delle benzodiazepine riduce sì la frequenza degli *arousals*, ma non delle apnee[102].

Ossigeno notturno. Un certo numero di studi ha evidenziato che l'utilizzo di supplementi di ossigeno notturno può attenuare la CSAS nel breve periodo. È probabile che l'ossigeno riduca l'attività chemocettiva periferica e consenta quindi l'innalzamento della $PaCO_2$ al di sopra della soglia apneica. Hanly et al.[103], in uno studio randomizzato in singolo cieco, hanno osservato una significativa riduzione della CSAS (da 30 a 19 eventi per ora) mediante trattamento con 2-3 litri di ossigeno in una sola notte. Andreas et al.[94], in uno studio randomizzato in doppio cieco condotto su 22 pazienti, hanno riportato una riduzione di CSAS (da 26 a 10 eventi per ora) dopo 7 giorni di trattamento con 4 litri di ossigeno. Nel gruppo trattato si è evidenziato un modesto ma significativo miglioramento del consumo di ossigeno, ma non della durata dell'esercizio e della qualità di vita.

Sono dunque sicuramente necessari più vasti trial volti a chiarire gli effetti dell'ossigeno notturno non solo sul pattern respiratorio ma su end-point clinici e funzionali nel medio e lungo periodo e possibilmente sull'outcome.

Frattanto va segnalato che, ad oggi, le linee guida per il trattamento con ossigeno a lungo termine indicano che esso dovrebbe essere riservato ai pazienti con CSAS condizionante livelli di saturazione ossiemoglobinica < 88%[104].

"Continuous positive airway pressure". L'osservazione da un lato dei benefici emodinamici della CPAP in pazienti con edema polmonare cardiogenico refrattario (probabilmente attraverso riduzione del postcarico, assistenza ai muscoli inspiratori, miglioramento del rapporto ventilazione/perfusione)[105] e, dall'altro, la possibilità mediante CPAP di abolire quella piccola componente ostruttiva o comunque l'instabilità delle prime vie aeree che contribuisce al perpetuarsi del periodismo nella CSAS, hanno fornito la base razionale all'utilizzo della CPAP anche nel trattamento della CSAS dei pazienti con insufficienza cardiaca. La CPAP è stata evidenziata ridurre l'incidenza delle apnee e dei connessi *arousals* e desaturazioni ossiemoglobiniche, migliorare la performance cardiaca e ridurre l'attivazione simpatica.

I risultati più significativi sono riportati dal gruppo di Toronto[106]: in uno studio controllato condotto su 24 pazienti, il trattamento con CPAP (5 $cmHO_2$ all'inizio, con incrementi crescenti fino a raggiungere pressioni di 10-12.5 $cmHO_2$) per almeno 6 ore/notte per 3 mesi, ha determinato una significativa riduzione degli eventi apneici (da 43 a 15/ora) e delle desaturazioni ossiemoglobiniche ad essi connesse, un miglioramento dei sintomi e un significativo incremento della frazione di eiezione (da 20 a 28%). Lo stesso gruppo ha successivamente rilevato che il trattamento con CPAP può ridurre il grado di rigurgito mitralico, le concentrazioni plasmatiche del fattore natriuretico atriale e le concentrazioni plasmatiche ed urinarie di norepinefrina, e migliora la forza muscolare inspiratoria[92,107,108]. Nel complesso, tali risultati suggeriscono da un lato l'efficacia della CPAP nel rimuovere la CSAS e, dall'altro, nell'ottenere benefici sul rimodellamento ventricolare (probabilmente per gli effetti emodinamici sul volume e sulle pressioni di riempimento), sulla riduzione del carico di lavoro inspiratorio (riducendo l'ampiezza delle oscillazioni pleuriche in inspirazione), e sull'attivazione neuroumorale che potrebbe giocare un ruolo nel condizionare l'outcome di questi pazienti.

Purtroppo però questi risultati non sono ancora confermati da altre esperienze e, ad oggi, l'indicazione all'impiego della CPAP quale trattamento elettivo per la CSAS refrattaria in pazienti con scompenso cronico è ancora da confermare. Va aggiunto che non sono ancora risolti i problemi relativi alla compliance del paziente e, non ultimo, il controverso effetto emodinamico diretto delle pressioni impiegate in pazienti con emodinamica non particolarmente compromessa[109,110].

Conclusioni

La paura ancestrale di morire durante il sonno e il peggioramento della qualità della vita legato ad un'insufficiente qualità del riposo notturno hanno stimolato la ricerca dei meccanismi neurofisiologici e delle funzioni cardiorespiratorie durante il sonno. Il riscontro di disturbi respiratori propri di questa fase del vivere quotidiano e l'evidenza attualmente inconfutabile dello stretto legame tra OSAS ed aumentata morbidità cardiovascolare hanno quindi determinato la proliferazio-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

ne di laboratori di polisonnografia dedicati alla valutazione di pazienti con sospetta sleep apnea.

Oggi, le documentate interazioni tra disturbi respiratori notturni e insufficienza cardiaca costituiscono a nostro avviso i presupposti per considerare lo screening dei disturbi respiratori come parte integrante della valutazione routinaria dei pazienti con insufficienza cardiaca, non solo a completamento della stratificazione del rischio, ma anche nell'ipotesi di attuare misure specifiche di intervento specie in pazienti con scompenso refrattario, nei quali il trattamento del disordine respiratorio potrebbe consentire di modificare l'outcome.

Riassunto

Lo studio del sonno, inizialmente volto a indagare i meccanismi neurofisiologici e delle funzioni cardiorespiratorie ad esso connessi, ha evidenziato la presenza di disturbi respiratori peculiari che il dato epidemiologico e l'impatto fisiopatologico e clinico indicano essere intimamente associati a maggiore morbidità e mortalità cadiovascolare e che si configurano in due quadri distinti per patogenesi, presentazione clinica e trattamento: la sindrome delle apnee ostruttive (OSAS) e la sindrome delle apnee centrali (CSAS).

La OSAS definisce una condizione caratterizzata da episodi ripetitivi di pause respiratorie dovute al collasso delle pareti del faringe con conseguente ostruzione al flusso d'aria a fronte di un importante ma inefficace sforzo inspiratorio toraco-addominale. Le variazioni emodinamiche legate all'esagerata pressione intratoracica negativa (generata dallo sforzo respiratorio vigoroso ma inefficace contro le vie aeree occluse), la progressiva ipossiemia ipercapnica e gli *arousals* che pongono termine all'apnea, sono le chiavi fisiopatologiche attraverso cui la OSAS può avere effetti sull'apparato cardiovascolare e contribuire a spiegare l'associazione tra OSAS ed aumentata morbidità e mortalità cardiovascolare emersa da studi retrospettivi.

La CSAS è invece un disturbo respiratorio caratterizzato da ricorrenti apnee o ipoventilazioni di tipo centrale, alternate ad iperventilazioni che, nel modello classico di Cheyne-Stokes, presentano un tipico pattern di crescendo-decrescendo del volume corrente. I dati epidemiologici ed i meccanismi patogenetici evidenziano che esiste una stretta associazione tra CSAS e insufficienza cardiaca alla cui gravità la CSAS appare correlata. Tuttavia, diversi sono i fattori che possono concorrere a determinare la presenza di tale modello respiratorio, a spiegare sia la variabile presenza in pazienti con diversa compromissione emodinamica, sia il dimostrato potere predittivo indipendente di prognosi sfavorevole della CSAS nell'insufficienza cardiaca.

Esistono quindi i presupposti per considerare lo screening dei disturbi respiratori come parte integrante della valutazione routinaria dei cardiopatici con anamnesi sospetta per OSAS e, a nostro avviso, di tutti i pazienti con insufficienza cardiaca, specie se refrattaria, nei quali la correzione del disturbo respiratorio eventualmente evidenziato potrebbe consentire di modificare la prognosi.

Parole chiave: Sleep apnea; Rischio cardiovascolare; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Phillipson EA, Bowes G. Control of breathing during sleep. In: Cherniack NS, Widdicombe JG, eds. Handbook of physiology: the respiratory system. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986: 649-98.
2. Dempsey JA, Smith CA, Harms CA, Chow CM. Sleep-induced breathing instability. Sleep 1996; 19: 236-47.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-5.
4. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med 1999; 131: 485-91.
5. Rechtshaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: National Institutes of Health, US Government Printing Office, Publication No. 204, 1968.
6. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med 1993; 328: 303-7.
7. Hornyack M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. Brain 1991; 114: 1281-95.
8. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. Circulation 1990; 81: 537-47.
9. Verrier RL, Muller JE, Hobson JA. Sleep, dreams, and sudden death: the case for sleep as an autonomic stress test for the heart. Cardiovasc Res 1996; 31: 181-211.
10. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. Circulation 1989; 79: 733-43.
11. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men. J Appl Physiol 1991; 70: 2574-81.
12. Hoffstein V. Snoring. Chest 1996; 109: 201-22.
13. Davies RJO, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharingeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 1990; 3: 509-14.
14. Bonora M, Shields GI, Knuth SL, Bartlett D. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 156-61.
15. Bradley TD, Phillipson EA. The pathophysiology of obstructive sleep apnea. Med Clin North Am 1985; 69: 1169-85.
16. Virolainen J, Ventila M, Turto H, Kupari M. Effect of negative intrathoracic pressure dynamics and relaxation. J Appl Physiol 1995; 79: 455-60.
17. Tolle FA, Judi WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 1983; 55: 1718-24.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

18. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. Ann Intern Med 1976; 85: 714-9.
19. Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, Jacobus WE, Marban E. Mechanism of contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca^{2+}-activated force by inorganic phosphate. Circ Res 1986; 59: 270-82.
20. Cargill RI, Kiely DG, Lipworth BJ. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans. Clin Sci 1995; 89: 165-9.
21. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. J Appl Physiol 1989; 67: 2101-6.
22. Davies RJ, Belt PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. J Appl Physiol 1993; 74: 1123-30.
23. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen J. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. Sleep 1995; 18: 377-81.
24. Jennum P, Wildschiodtz G, Christensen NJ, Schwartz T. Blood pressure, catecholamines, and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continuous positive airway pressure (nasal CPAP) treatment. Am J Hypertens 1989; 2: 847-52.
25. Carlson J, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. Chest 1993; 103: 1763-8.
26. Somers VK, Dycken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea . J Clin Invest 1995; 96: 1897-904.
27. Narkiewicz K, van de Borne PJH, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. Circulation 1998; 98: 772-6.
28. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. Eur Respir J 1995; 8: 222-9.
29. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. Circulation 1999; 100: 2332-5.
30. Hedner J, Ejnell H, Seelgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? J Hypertens 1988; 6 (Suppl): S529-S531.
31. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC, Unger T. Repetitive episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. Hypertension 1992; 19: 555-61.
32. Ringler J, Garpestad E, Basner RC, Werss JW. Systemic blood pressure elevation after airway occlusion during NREM sleep. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150; 1062-6.
33. Hedner J. Vascular function in OSA. Sleep 1996; 19: S213-S217.
34. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. Chest 1995; 108: 625-63.
35. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1972-6.
36. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. J Hypertens 1999; 17: 61-6.
37. Ogha E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. J Appl Physiol 1999; 87: 10-4.
38. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. Prog Cardiovasc Dis 1999; 41: 367-76.
39. Quan SF, Howard BV, Iber C, et al. Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. Sleep 1997; 20: 1077-85.
40. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. Chest 1985; 88: 335-40.
41. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol 1983; 52: 490-4.
42. Grimm W, Hoffmann J, Menz V. Electrophysiologic evaluation of sinus function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. Am J Cardiol 1996; 77: 1310-4.
43. Cripps T, Rocker G, Stradling J. Nocturnal hypoxemia and arrhythmias in patients with impaired left ventricular function. Heart 1992; 68: 382-6.
44. Davies SW, John LM, Wedzicha JA, Lipkin DP. Overnight studies in severe chronic left heart failure: arrhythmias and oxygen desaturation. Heart 1991; 65: 77-83.
45. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvainio H, Sarna S, Heikkila K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. Lancet 1985; 1: 893-6.
46. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C. Snoring in a Hispanic-American population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. Arch Intern Med 1990; 150: 597-601.
47. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Health outcomes. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 717-20.
48. Hung J, Whitford EG, Parson RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. Lancet 1990; 336: 261-4.
49. Bafors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1587-91.
50. Neau JP, Meurice JC, Paquereau J, Chavagnat JJ, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. Acta Neurol Scand 1995; 92: 63-8.
51. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Adams HP Jr, Zimmerman MD. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. Stroke 1996; 27: 401-7.
52. Guilleminault C, Tilkian A, DemenT WC. The sleep apnea syndrome. Annu Rev Med 1976; 27: 465-84.
53. Williams A, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney J, Santaige S. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. Am J Cardiol 1985; 55: 1019-22.
54. Burack B, Pollack C, Borowiecke B, Weitzman E. The hypersonnia-sleep apnea syndrome: a reversible major cardiovascular hazard. Circulation 1977; 56: 111-7.
55. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Texeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. J Clin Invest 1997; 99: 106-9.
56. Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 72-7.
57. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. Arch Intern Med 1997; 157: 1746-52.
58. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 416-22.
59. Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Arch Intern Med 1997; 157: 2483-7.
60. Bradley TD, Rutherford R, Lue F, et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 920-4.
61. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. Chest 1996; 109: 380-6.
62. Chaudhary BA, Ferguson DS, Speir WA Jr. Pulmonary edema as a presenting feature of sleep apnea syndrome. Chest 1982; 82: 122-4.
63. Chan HS, Chiu HF, Tse LK, Woo KS. Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure and near-miss sudden death. Chest 1991; 99: 1023-5.
64. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. Lancet 1991; 338: 1480-4.
65. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. Chest 1988; 94: 9-14.
66. Findley LJ, Unverzagt ME, Sur PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 337-40.
67. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. Sleep 1997; 20: 608-13.
68. Strohl KP, Redline S. State of the art: recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 279-89.
69. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 111-5.
70. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability. Circulation 1999; 100: 1411-5.
71. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. Ann Intern Med 1985; 103: 850-5.
72. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indication for positive pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement. Chest 1999; 115: 863-6.
73. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981; 1: 862-5.
74. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. Lancet 1999; 353: 2100-5.
75. Ballester E, Badia JR, Hernandez L, et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 495-501.
76. Osler W. The principles and practice of medicine. Section IX. Diseases of the circulatory system. New York, NY: D Appleton, 1918: 760.
77. Mackenzie J. Diseases of the heart. 4th edition. New York, NY: Oxford University Press, 1923: 33.
78. Cheyne J. A case of hypoplexy, in which the fleshy part of the heart was converted into fat. Dublin Hospital Report 1818; 2: 216-23.
79. Stokes W. The diseases of the heart and the aorta. Dublin: Hodges and Smith, 1854: 302-40.
80. Dowell AR, Buckley E, Cohen R, Whalen RE, Sieker HO. Cheyne-Stokes respiration. Arch Intern Med 1971; 127: 712-26.
81. Findley LJ, Zwillich CW, Ancoli-Israel S, Kripke D, Tisi G, Moser KM. Cheyne-Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. South Med J 1985; 78: 11-5.
82. Lofaso F, Verschueren P, Rande JLD, HarfA, Goldenberg F. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients on a heart transplant waiting list. Chest 1994; 106: 1689-94.
83. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation 1999; 99: 1435-40.
84. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. Circulation 1998; 97: 2154-9.
85. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. Circulation 1999; 99: 1574-9.
86. Yamashiro Y, Kryger MH. Review: Sleep in heart failure. Sleep 1993; 16: 513-23.
87. Khoo MCK, Kronauer RE, Strohl KH, Slutsky AS. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. J Appl Physiol 1982; 53: 644-59.
88. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley D. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 330-8.
89. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 949-87.
90. Tarasiuk A, Scharf SM. Cardiovascular effects of peripheral obstructive and central apneas in dogs. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 83-9.
91. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. Am Rev Respir Dis 1992; 72: 985-92.
92. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 473-9.
93. Franklin KA, Sandstrom E, Johansson G, Balfors EM. Hemodynamics, cerebral circulation, and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration. J Appl Physiol 1997; 83: 1184-91.
94. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1486-90.
95. Hanly PJ, Zuberi-KhoKhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 272-6.
96. Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive heart failure. Br Heart J 1995; 73: 237-41.
97. Lanfranchi P, Braghiroli A, Mazzuero G, Giannuzzi P. Autonomic derangement predicts Cheyne-Strokes respiration in patients with chronic heart failure. (abstr) Circulation 1998; 98 (Suppl 17): 4473.
98. Braver HM, Brandes WC, Kubiet MA, Limacher MC, Mills RM Jr, Block AJ. Effect of cardiac transplantation on

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.169 Sat, 12 Jul 2025, 09:11:44

Cheyne-Stokes respiration occurring during sleep. Am J Cardiol 1995; 76: 632-4.
99. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep disordered breathing in heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 562-7.
100. Steens RD, Millar TW, Su X, et al. Effect of inhaled 3% CO_2 on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. Sleep 1994; 17: 61-8.
101. White DP, Zwillich CW, Pickett CK, Douglas NJ, Findley LJ, Weil JV. Central sleep apnea. Improvement with acetazolamide therapy. Arch Intern Med 1982; 142: 1816-9.
102. Biberdorf DJ, Steens R, Millar TW, Kryger MH. Benzodiazepines in congestive heart failure: effects of temazepam on arousability and Cheyne-Stokes respiration. Sleep 1993; 16: 529-38.
103. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. Ann Intern Med 1989; 111: 777-82.
104. Tarpy S, Celli BR. Long-term oxygen therapy. N Engl J Med 1995; 9: 710-4.
105. Rasanen J, Heikkila J, Downs J, Nikki P, Vaisanen I, Viitanen A. Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. Am J Cardiol 1985; 55: 296-300.
106. Naughton MT, Liu PP, Benard DC, Golstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 92-7.
107. Tkacova R, Liu PP, Naughton MT, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on mitral regurgitant fraction and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 739-45.
108. Granton GAT, Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Goldstein RS, Bradley TD. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 277-82.
109. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 377-82.
110. Liston R, Deegan PC, McCreery C, Costello R, Maurer B, McNicholas WT. Haemodynamic effects of nasal continuous positive airway pressure in severe congestive heart failure. Eur Respir J 1995; 8: 430-5.