

## Effetto del trattamento con CPAP nasale sulla risposta ventilatoria ipossica ed ipercapnica nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno\*

Lucia Spicuzza, MD, PhD, FCCP; Luciano Bernardi, MD;  
Rossella Balsamo, MD; Nicola Ciancio, MD; Riccardo Polosa, MD, PhD;  
Giuseppe Di Maria, MD, FCCP

**Background:** L'aumento di sensibilità del chemoriflesso periferico nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno (OSAH) è associato ad attivazione del sistema nervoso autonomo e a risposte emodinamiche. La CPAP è un trattamento efficace per l'OSAH ma al momento si sa poco sui suoi effetti sulla sensibilità del chemoriflesso.

**Obiettivo:** Valutare l'effetto della CPAP nasale (n-CPAP) o del trattamento con placebo (sham n-CPAP) sul controllo ventilatorio nei pazienti con OSAH.

**Setting:** Laboratorio del sonno dell'Azienda Ospedaliera Garibaldi.

**Pazienti:** 25 pazienti con OSAH di grado da moderato a severo.

**Protocollo:** I pazienti sono stati assegnati in modo random al trattamento effettivo con n-CPAP (pressione ottimale; n = 15) o al placebo, sham n-CPAP (pressione sub-ottimale di 1-2 cmH<sub>2</sub>O; n = 10) secondo un disegno in doppio cieco per un mese. Sono stati effettuati test di re-breathing per valutare la risposta ventilatoria ipossica normocapnica e quella ipercapnica normossica in condizioni basali e dopo un mese di trattamento.

**Risultati:** Il trattamento con CPAP o sham n-CPAP non ha modificato la SaO<sub>2</sub>% o la PETCO<sub>2</sub>. Dopo un mese di trattamento con nCPAP, ma non con sham n-CPAP, si riduceva la risposta ventilatoria ipossica (per la n-CPAP la slope era 1,08 ± 0,02 l/min/%SaO<sub>2</sub> in condizioni basali e 0,53 ± 0,07 dopo il trattamento, p = 0,008) (per la sham n-CPAP la slope era 0,83 ± 0,09 e 0,85 ± 0,19 in condizioni basali e dopo un mese, rispettivamente). La risposta ipercapnica rimaneva invariata dopo un mese in entrambi i gruppi. Dopo una singola notte di trattamento con n-CPAP non si osservava alcuna modificazione della risposta ipossica e ipercapnica.

**Conclusioni:** Lo studio dimostra che la risposta ventilatoria all'ipossia si riduce durante il trattamento cronico, ma non acuto, con n-CPAP. IL riadattamento della sensibilità periferica all'ossigeno potrebbe essere un effetto collaterale della ridotta attività simpatica e dell'aumento della sensibilità barocettoriale oppure un meccanismo CPAP-correlato che induce di per se la riduzione dell'attivazione autonoma

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:25-30)

**Parole chiave:** apnea ostruttiva del sonno (OSAH); pressione nasale positiva in continuo (n-CPAP)

**Abbreviazioni:** AHI = indice apnea-ipopnea; BMI = indice di massa corporea; CPAP = pressione positiva continua delle vie aeree; nCPAP = pressione positiva continua nasale; NS = non significativo; OSA = apnea ostruttiva del sonno; PETCO<sub>2</sub> = PCO<sub>2</sub> di fine espirazione; SaO<sub>2</sub>% = saturazione di ossigeno

È stato dimostrato che nei pazienti con apnea ostruttiva del sonno (OSAH) sono presenti alterazioni della risposta ventilatoria con possibili interazioni con la funzione cardiovascolare e possibile aumento del rischio cardio-vascolare.<sup>1</sup> Gli studi<sup>2,3</sup> sulla

sensibilità del chemoriflesso periferico hanno riportato risultati contrastanti in quanto il chemoriflesso risultava aumentato, diminuito o invariato. Tuttavia nella maggior parte dei casi questi studi erano inficiati dalla presenza di fattori confondenti come per

esempio l'ipertensione arteriosa e il diabete, che sono presenti in molti di questi pazienti e che notoriamente influenzano la risposta ventilatoria. Narkiewicz e coll. hanno dimostrato per la prima volta che nei pazienti con OSAH la risposta ventilatoria periferica all'ipossia è aumentata in assenza di fattori confondenti. L'aumento del chemoriflesso periferico era associato ad un potenziamento selettivo della risposta autonoma ed emodinamica.<sup>3</sup> L'applicazione di una pressione nasale positiva continua (n-CPAP) rappresenta il trattamento di prima scelta per i pazienti con OSAH, poiché riduce il numero degli eventi respiratori notturni, i sintomi e la morbidità cardiovascolare.<sup>4,5</sup>

Al momento non sono noti gli effetti della n-CPAP sul controllo ventilatorio nei pazienti con apnea del sonno. Poiché è noto che la n-CPAP riduce l'attivazione autonoma e l'attività<sup>6</sup> del baroriflesso è possibile che uno dei meccanismi attraverso quale questa inibizione avviene sia la riduzione del chemoriflesso periferico.

Lo scopo di questo studio era pertanto quello di valutare l'effetto del trattamento regolare con n-CPAP sul controllo ventilatorio nei pazienti con apnea del sonno. Per fare ciò abbiamo studiato la risposta ipossica normocapnica e quella ipercapnica normossica in condizioni basali e dopo un mese di trattamento, in un gruppo di pazienti con OSAH trattati regolarmente con n-CPAP e in un gruppo di pazienti trattati con sham n-CPAP (pressione sub-ottimale), tutti in assenza di fattori confondenti.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Abbiamo studiato in tutto 25 pazienti con apnea del sonno di grado moderato-severo ricoverati presso il nostro laboratorio del sonno (Tabella 1). Nessuno dei pazienti era in trattamento. I cri-

\*Dal Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica (Drs. Spicuzza, Balsamo, Polosa, e Di Maria), Sezione di Malattie Respiratorie, Università di Catania, Catania; Unità Operativa di Clinica Pneumologica e Medicina Respiratoria del Sonno (Dr. Ciancio), Azienda Ospedaliera Garibaldi, Catania; e Dipartimento di Medicina Interna e Patologia (Dr. Bernardi), IRCCS S. Matteo, Università di Pavia, Pavia, Italia.

Nessuno degli autori ha conflitto d'interessi da dichiarare.

Manoscritto ricevuto il 30 novembre 2005; revisione accettata il 28 febbraio 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Lucia Spicuzza, MD, Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica, Sezione di Malattie Respiratorie, Via Passo Gravina 187, 95125 Catania, Italy; e-mail: [luciaspicuzza@tiscali.it](mailto:luciaspicuzza@tiscali.it)

(CHEST 2006; 130:774-779)

teri di esclusione erano: presenza di ipertensione e/o altre malattie cardiovascolari, diabete, disordini tiroidei, malattie polmonari ostruttive/restrittive croniche, insufficienza respiratoria cronica e tabagismo. Nessuno dei pazienti aveva una storia di dipendenza da alcool o stupefacenti.

### Protocollo

Dopo la diagnosi di apnea del sonno 15 pazienti venivano trattati con n-CPAP per un mese, dopo una notte di titolazione per stabilire la pressione di trattamento ottimale per abolire il russamento e gli eventi respiratori. Nel gruppo di controllo sono stati inclusi 10 pazienti che (dopo una notte di titolazione) venivano trattati con sham n-CPAP (pressione sub-terapeutica 1-2 cm H<sub>2</sub>O) per un mese. Tutti i pazienti venivano informati del fatto che stavano partecipando a uno studio e davano il consenso informato. Lo studio era in doppio cieco per cui né pazienti né lo staff sapeva a che gruppo il paziente era stato assegnato. I pazienti erano coscienti del fatto che i tempi di attesa prima che il SSN assegnasse loro le n-CPAP era di circa 2 mesi pertanto essi non erano preoccupati del fatto di non venire trattati (se erano inclusi nel gruppo di controllo) per un mese. La risposta ventilatoria è stata valutata in condizioni basali e dopo un mese nei pazienti trattati e non trattati, al mattino. In un sottogruppo di pazienti (n = 6) la risposta ventilatoria è stata valutata dopo una singola notte di trattamento con n-CPAP alla pressione ottimale stabilita durante la titolazione. La compliance al trattamento è stata valutata usando un ventilatore in grado di registrare le ore di effettivo utilizzo del dispositivo, gli eventi respiratori e la pressione media. Inoltre a ciascun paziente è stato assegnato un diario per registrare le ore di utilizzo della n-CPAP ogni notte. Il protocollo è stato approvato da una commissione etica locale.

### Polisonnografia

I pazienti sono stati sottoposti a una polisonnografia standard press o il nostro laboratorio del sonno usando un sistema computerizzato (Compumedic S-Series Sleep System, Abbotsford; Australia). Le fasi del sonno sono state identificate attraverso l'elettroencefalogramma (C3/A2 e C4/A1), elettrooculogramma e attraverso l'elettromiografia bipolare sub-mentale; tutte le registrazioni sono state ottenute attraverso elettrodi di superficie. La stadiazione del sonno è stata effettuata attraverso elettrodi di superficie.<sup>7</sup> Le escursioni toraciche e addominali sono state misurate attraverso bande induttive. Il flusso è stato determinato attraverso un termistore oro-nasale e la SaO<sub>2</sub> attraverso un pulsossimetro. L'elettrocardiogramma è stato monitorato attraverso elettrodi precordiali. Le apnee ostruttive sono state definite come la cessazione completa del flusso, in presenza di movimenti toraco-addominali per almeno 10 secondi, mentre le apnee sono state definite come la riduzione del flusso di almeno il 50% per almeno 10 secondi associata a riduzione della SaO<sub>2</sub> %  $\geq$  4%. Le apnee centrali sono state definite come la cessazione del flusso e dello sforzo respiratorio per almeno 10 sec. L'indice di apnea-ipopnea (AHI) è stato definito come il numero di apnee-ipopnee per ora di sonno. La diagnosi di apnea del sonno è stata posta quando l'AHI era superiore a 5 (lieve quando AHI < 20, moderato quando 20 < AHI < 50 e severo quando AHI > 50).

### Risposta ventilatoria ipossica ed ipercapnica

I test di rebreathing sono stati effettuati in un circuito chiuso a livello del mare a 21°C e al 60% di umidità relativa. I soggetti (ai quali era stato chiesto di non fumare o bere caffè per almeno due ore prima del test) erano seduti e connessi ad un boccaglio,

**Tabella 1—Dati demografici e clinici dei pazienti (media  $\pm$ SD)\***

Variabili	Pazienti trattati con CPAP	Pazienti con sham-nCPAP	Valore di p
Sesso (M/F)	12/3	8/2	
Età (anni)	55,9 $\pm$ 9,4	55,1 $\pm$ 9,3	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	31,1 $\pm$ 4,2	33,5 $\pm$ 5,5	NS
AHI, basale	55,3 $\pm$ 11,9	59,2 $\pm$ 17,3	NS
AHI durante nCPAP	2,1 $\pm$ 0,3	57,0 $\pm$ 8,6	< 0,0001
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	93 $\pm$ 17	94 $\pm$ 15,5	NS
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	41 $\pm$ 3,4	42 $\pm$ 1,8	NS
FEV <sub>1</sub> , % predetto	90,1 $\pm$ 8,9	88,2 $\pm$ 7,8	NS
FVC, % predetto	89,6 $\pm$ 8,9	87,5 $\pm$ 7,9	NS
SBP, mm Hg	145,4 $\pm$ 4,7	149,5 $\pm$ 7,2	NS
DBP, mm Hg	87,9 $\pm$ 4,6	85,0 $\pm$ 3,8	NS
Frequenza cardiaca, b/min	64,8 $\pm$ 3,6	63,6 $\pm$ 2,3	NS
Pressione della CPAP, cmH <sub>2</sub> O	9,0 $\pm$ 1,1	2	
Ore di CPAP/notte	6,0 $\pm$ 1,1	6,5 $\pm$ 2,4	NS

\*SBP = pressione arteriosa sistolica; DBP = pressione diastolica.

come è stato da noi precedentemente descritto.<sup>8-10</sup> In breve, respirare in un circuito chiuso causa una progressiva riduzione della quantità di ossigeno inspirata e un aumento della CO<sub>2</sub>, con aumento della ventilazione. Quando si studiava la risposta ventilatoria all'ipossia la CO<sub>2</sub> di fine espirazione (PETCO<sub>2</sub>) era mantenuta costante ad un certo livello facendo passare l'aria all'interno di un circuito filtrante prima di tornare nella busta di plastica. Quando si studiava la risposta alla CO<sub>2</sub>, la SaO<sub>2</sub> era mantenuta costante (96%).

Prima di ciascun test i soggetti respiravano aria ambiente attraverso lo stesso boccaglio per raccogliere i dati basali. In ciascuna condizione abbiamo monitorato in continuo la PETCO<sub>2</sub> con un capnografo collegato al boccaglio (COSMOplus, Novamatrix, Wallingford, CT.) e la SaO<sub>2</sub>, attraverso un pulsossimetro (3740 Ohmeda, Englewood, CO). Il flusso è stato monitorato attraverso un pneumotacografo riscaldato Fleish (Metabo Epalinges, Switzerland), connesso a un trasduttore di pressione differenziale (RS part N395-257, Corby, UK), connesso in serie alla parte espiratoria del circuito di rebreathing.

Per ogni atto respiratorio sono state misurate la frequenza, il volume corrente e la ventilazione minuto con i corrispondenti valori di SaO<sub>2</sub>%. La sensibilità del chemoriflesso ipossico ed ipercapnico è stata ottenuta dalla slope della regressione lineare tra ventilazione minuto vs SaO<sub>2</sub>% o PETCO<sub>2</sub>, rispettivamente.

#### Analisi statistica

I dati sono presentati come media  $\pm$  SD. L'analisi statistica è stata effettuata usando il Graphpad Prism statistical package (San Diego, CA). Le differenze tra i gruppi sono state analizzate usando il t-test per dati non appaiati o l'ANOVA. Le differenze tra le variabili dello stesso gruppo sono state analizzate attraverso un t-test per dati appaiati.

## RISULTATI

I dati demografici e funzionali erano simili nei due gruppi (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> in 8 di 15 pazienti trattati e in 9 di 10 controlli) e sono mostrati in Tabella 1. Le manovre di rebreathing hanno indotto una riduzione significativa (p < 0,01) della ventilazione minuto alla

riduzione della SaO<sub>2</sub>% o all'aumento della PETCO<sub>2</sub>. La risposta ventilatoria ipossica normocapnica e la risposta ipercapnica normossica in condizioni basali erano simili nei due gruppi (Tabella 2).

Il trattamento con n-CPAP, ma non con sham n-CPAP, ha prodotto una significativa riduzione dell'AHI (da 55,3  $\pm$  9,4 a 2,1  $\pm$  0,3) con miglioramento dei sintomi diurni e notturni. Né l'uso della n-CPAP né quello della sham-nCPAP hanno modificato i valori diurni SaO<sub>2</sub>% o PETCO<sub>2</sub>, ed il peso dei pazienti rimaneva invariato. La risposta ventilatoria ipossica normocapnica si riduceva significativamente dopo un mese di trattamento con nCPAP (la slope era 1,08  $\pm$  0,07 L/min/%SaO<sub>2</sub> in condizioni basali e 0,53  $\pm$  0,2 dopo trattamento, p = 0,008) ma non con sham-CPAP (slope basale 0,83  $\pm$  0,2 e 0,85  $\pm$  0,5 dopo un mese, p = NS) (p < 0,01 ANOVA) (Tabella 2, Figura 1). La risposta ventilatoria ipercapnica normossica rimaneva invece invariata nei pazienti trattati (la slope era 1,22  $\pm$  0,3 L/min/mmHg PETCO<sub>2</sub> in condizioni basali e 1,22  $\pm$  0,3 dopo un mese, p = NS) e non trattati (basal slope basale era 1,0  $\pm$  0,3 e 1,22  $\pm$  0,3 dopo un mese, p = NS Tabella 2). In un gruppo di soggetti normali (AHI < 5, n = 10) simili per BMI (30  $\pm$  1,0 kg/m<sup>2</sup>) ed età (54  $\pm$  3,0 anni) la slope media era 0,60  $\pm$  0,1 L/min/%SaO<sub>2</sub> (range 0,2-1,1).

Per valutare un possibile effetto acuto della n-CPAP sul controllo ventilatorio in un sottogruppo di pazienti la risposta ventilatoria è stata valutata dopo una singola notte di trattamento con n-CPAP a pressione terapeutica ottimale. Sebbene una singola notte di trattamento inducesse una significativa riduzione dell'AHI non sono stati osservati cambiamenti nella risposta ipossica normocapnica (slope 0,90  $\pm$  0,2 L/min/%SaO<sub>2</sub> in condizioni basali e 1,0  $\pm$  0,2 dopo una singola notte di trattamento, p = NS, n = 6).

**Tabella 2—Dati respiratori\***

Variabili	Trattamento con n-CPAP			Trattamento con sham n-CPAP		
	Basale	Dopo 1 mese	Valore di p	Basale	Dopo 1 mese	Valore di p
<b>Risposta ventilatoria ipossica normocapnica</b>						
Slope, L/min/SaO <sub>2</sub> %	1,08 ± 0,07	0,53 ± 0,2	0,008	0,83 ± 0,2†	0,85 ± 0,5	NS
SaO <sub>2</sub> %						
Base	96,6 ± 0,7	96,8 ± 0,7	NS	96,5 ± 0,3	96,1 ± 6,2	NS
Fine-rebreathing	83,2 ± 5,0	80,8 ± 4,6	0,03	84,3 ± 2,4	84,5 ± 7,7	NS
PETCO <sub>2</sub> , mm Hg						
Base	40,9 ± 1,9	39,7 ± 2,3	NS	42 ± 2,4	43,1 ± 4,3	NS
Fine-rebreathing	40,2 ± 2,3	40,5 ± 2,3	NS	42 ± 2,4	42,1 ± 7,4	NS
VE, L/min						
Base	10,7 ± 1,9	11,0 ± 7,0	NS	9,7 ± 4,3	11,5 ± 3,7	NS
Fine-rebreathing	24,6 ± 4,6	20,3 ± 5,2	0,004	21,0 ± 4,3	22,5 ± 10,4	NS
<b>Risposta ventilatoria ipercapnica normossica</b>						
Slope, L/min/mm Hg PETCO <sub>2</sub>	1,22 ± 0,3	1,22 ± 0,3	NS	1,0 ± 0,3†	1,20 ± 0,6	NS
SaO <sub>2</sub> %						
Base	96,8 ± 0,7	97,1 ± 0,7	NS	97,0 ± 0,3	97,4 ± 0,6	NS
Fine-rebreathing	96,8 ± 0,7	96,8 ± 0,7	NS	97,0 ± 4,9	97,5 ± 0,6	NS
PETCO <sub>2</sub> , mm Hg						
Base	42,8 ± 3,0	42,0 ± 3,4	NS	43,0 ± 3,1	41,6 ± 2,4	NS
Fine-rebreathing	54,7 ± 8,5	56,5 ± 5,0	NS	53,1 ± 3,1	53,0 ± 5,8	NS
VE, L/min						
Base	9,8 ± 3,0	10,1 ± 5,4	NS	9,8 ± 3,1	12,0 ± 3,1	NS
Fine-rebreathing	28,1 ± 13,1	24,4 ± 8,5	NS	20,5 ± 5,4	26,0 ± 7,7	NS

\*I dati sono presentati come medie ± DS.

†Non significativo vs slope basale dei pazienti trattati con n-CPAP.

## DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo dimostrato che il trattamento regolare per un mese con n-CPAP reduce la risposta ventilatoria all'ipossia ma non all'ipercapnia nei pazienti con apnea del sonno di grado moderato-severo. Secondo le nostre conoscenze questo è il primo studio controllato verso placebo (sham n-CPAP) e che esclude le co-morbidità. Una prima osservazione è che il trattamento con n-CPAP nei pazienti con OSAH tutti eucapnici) non ha modificato la ventilazione minuto basale la SaO<sub>2</sub> e la PETCO<sub>2</sub>, pertanto è chiaro che i cambiamenti del

chemoriflesso non riflettono semplicemente i cambiamenti dei gas ematici. Inoltre possiamo escludere l'effetto di fattori confondenti quali l'ipertensione o il diabete che sono comuni nei pazienti con apnea del sonno e che influenzano risaputamente la risposta ventilatoria.<sup>11</sup> Abbiamo escluso anche l'effetto del fumo di sigaretta, che di per se aumenta la sensibilità del chemoriflesso e non abbiamo osservato cambiamenti nel BMI in un mese, altra potenziale causa di alterazione del controllo ventilatorio. Sebbene molti studi sul chemoriflesso periferico nell'O-SAH abbiano portato risultati contrastanti,<sup>12</sup> l'unico

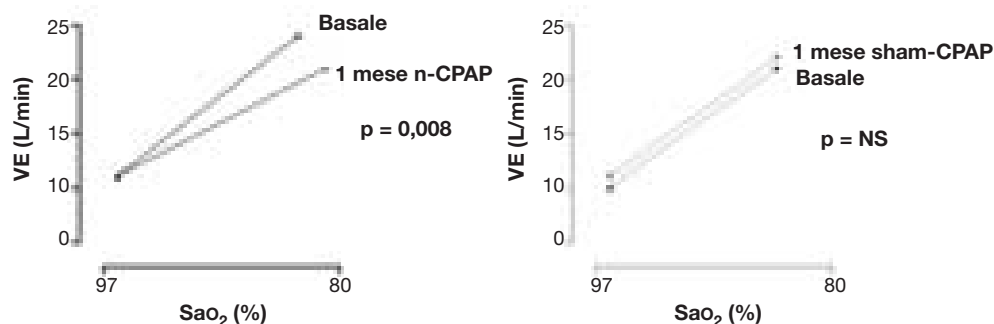


FIGURA 1. Effetto di un mese di trattamento con n-CPAP (sinistra) o sham n-CPAP sulla risposta ventilatoria ipossica normocapnica.

studio<sup>3</sup> controllato per i fattori confondenti ha dimostrato che la sensibilità del chemoriflesso periferico, ma non di quello centrale, è aumentata nei pazienti eucapnici con OSAH. La nostra osservazione, che il ripristino di una condizione respiratoria normale durante la notte ottenuta con la CPAP determina la riduzione del chemoriflesso periferico, ma non centrale, in qualche modo è consistente con i risultati di questo precedente studio.<sup>3</sup> Il meccanismo dell'alterata sensibilità del chemoriflesso ipossico e il ripristino durante CPAP sono fenomeni sconosciuti. La spiegazione più probabile è che gli episodi di ipossia intermittente possano alterare o resettare la sensibilità dei corpi carotidei e questo è supportato da diverse evidenze. L'esposizione cronica all'ipossia intermittente aumenta la risposta dei chemocettori e quella ventilatoria negli animali e nell'uomo.<sup>13</sup> Inoltre studi fisiologici hanno dimostrato che l'ipossia intermittente acuta, ma non l'ipossia cronica, inducono un aumento a lungo termine delle scariche dei motoneuroni respiratori.<sup>14</sup> Dai modelli animali sembra che ciò sia dovuto non solo all'attivazione episodica dei neuroni chemoafferenti nel seno carotideo ma è attribuibile anche agli effetti dell'ipossia sul sistema nervoso centrale.<sup>14</sup> Inoltre è stato riportato che nei pazienti con OSAH la risposta ventilatoria ipossica isocapnica correla positivamente con il numero delle apnee e la SaO<sub>2</sub> minima notturna.<sup>15</sup> per cui è possibile che la normalizzazione dei livelli notturni di PaO<sub>2</sub> possa determinare il ripristino della sensibilità dei corpi carotidei. Un altro possibile meccanismo è l'effetto dei ripetuti episodi di apnea sul controllo autonomo cardiovascolare. L'apnea del sonno determina infatti un aumento dell'attività nervosa simpatica e una riduzione della sensibilità del baroriflesso arterioso durante il giorno e la notte.<sup>1,16,17</sup> Esiste una influenza reciproca tra l'attività del baroriflesso e quella del chemoriflesso. Infatti nell'uomo l'attivazione del baroriflesso arterioso inibisce fortemente l'attività del chemoriflesso periferico, ma non di quello centrale. Del resto la stimolazione dei chemorecettori causa un aumento dell'attività simpatica (pertanto riduce la risposta vagale del baroriflesso).<sup>6,12</sup> Pertanto il trattamento con n-CPAP notturna, che risaputamente riduce l'attività simpatica<sup>6</sup> e aumenta il baroriflesso,<sup>18</sup> può essere associato ad una riduzione della sensibilità del chemoriflesso. Il coinvolgimento del controllo autonomo nella modulazione della risposta ventilatoria è ulteriormente confermato dal fatto che nel nostro studio la risposta ventilatoria ipercapnica non era influenzata dalla n-CPAP. Infatti nell'uomo l'attivazione del baroriflesso è strettamente correlata all'attivazione dei chemocettori periferici, ma non di quelli centrali.<sup>19</sup>

L'osservazione che la n-CPAP non ha influenzato

la risposta ventilatoria ipercapnica, era in qualche modo attesa. È stato riportato che l'attività del chemoriflesso centrale non è alterata nei pazienti con apnea del sonno normocapnici<sup>20</sup> e il trattamento con n-CPAP può resettare la risposta ventilatoria ipercapnica nei pazienti OSAH ipercapnici, ma non in quelli eucapnici.<sup>21</sup>

Esistono pochi studi precedenti sull'effetto della n-CPAP sulla risposta ventilatoria e tutti producevano risultati contrastanti. In accordo con i nostri dati Tun e coll.<sup>22</sup> hanno dimostrato che la risposta ventilatoria ipossica si riduceva da 0,8 a 0,6 L/min/SaO<sub>2</sub>% dopo due settimane di trattamento con CPAP, tuttavia questa riduzione era associata a una riduzione nei livelli basali di PaCO<sub>2</sub> e ciò di per se può modificare la risposta ipossica.<sup>19</sup> Lin e coll.<sup>23</sup> hanno dimostrato che la CPAP aumentava la risposta ventilatoria ipossica nei pazienti OSAH ipercapnici ma non in quelli eucapnici.

Dal nostro studio è chiaro che i cambiamenti nell'attività del chemoriflesso non si verificano acutamente dopo una singola notte di sonno con n-CPAP, anche in assenza di eventi respiratori e con scambi gassosi normali. Pertanto se i cambiamenti indotti dalla n-CPAP sul controllo chemoriflesso rappresentano una risposta di adattamento al ripristino di una condizione respiratoria normale (senza effetto della CPAP di per se) è chiaro che questo processo per instaurarsi richiede un periodo di tempo più lungo, da due settimane<sup>22</sup> a un mese, come dimostrato nel nostro studio. Punti di forza del nostro studio sono il fatto che i pazienti non erano affetti da co-morbidità in grado di influenzare la risposta ventilatoria e che i risultati erano controllati vs placebo. Inoltre tutti i pazienti erano di nuova diagnosi mai trattati prima. Una limitazione dello studio è che non abbiamo misurato la P<sub>0,1</sub> per valutare il drive respiratorio. Indubbiamente l'effetto della n-CPAP sulla risposta ventilatoria ipossica può aiutare a spiegare alcuni effetti clinici benefici di questo trattamento. Infatti la riduzione dell'attività simpatica e il potenziamento del baroriflesso è un importante meccanismo attraverso cui la CPAP riduce il rischio cardiovascolare. Pertanto considerando che il rapporto inverso tra chemoriflesso e baroriflesso è ormai ben noto, un possibile meccanismo attraverso il quale la CPAP riduce il rischio cardiovascolare è la modulazione del chemoriflesso periferico. Il riadattamento della sensibilità del chemoriflesso periferico all'ipossia può essere un effetto collaterale della ridotta attività simpatica e aumentata attività del baroriflesso, oppure può essere un meccanismo CPAP-correlato che di per se induce depressione dell'attività autonoma.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 142:187–197
- 2 Tafil-Klawe M, Thiele AE, Raschke F, et al. Peripheral chemoreceptor reflex in obstructive sleep apnea patients; a relationship between ventilatory response to hypoxia and nocturnal bradycardia during apnea events. *Pneumologie* 1991; 45(Suppl 1):309–311
- 3 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99:1183–1189
- 4 Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG. Nocturnal nasal-airway pressure for sleep apnea [letter]. *N Engl J Med* 1983; 309:112
- 5 Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127:2076–2084
- 6 Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 100:2332–2335
- 7 American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20:406–422
- 8 Milic-Emili J. Clinical methods for assessing the ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia. *N Engl J Med* 1975; 10:864–865
- 9 Spicuzza L, Gabutti A, Porta C, et al. Yoga practice decreases chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia. *Lancet* 2000; 356:1495–1496
- 10 Bernardi L, Gabutti A, Porta C, et al. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia and increases baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001; 19:2221–2229
- 11 Bernardi L, Porta C, Gabutti A, et al. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci* 2001; 90:47–56
- 12 Somers VK, Abboud FM. Chemoreflexes: responses, interactions and implications for sleep apnea. *Sleep* 1993; 16:S30–S34
- 13 Rey S, Del Rio R, Alcayaga J, et al. Chronic intermittent hypoxia enhances cat chemosensory and ventilatory responses to hypoxia. *J Physiol* 2004; 560(Pt 2):577–586
- 14 Mitchell GS, Baker TL, Nanda SA, et al. Intermittent hypoxia and respiratory plasticity. *J Appl Physiol* 2001; 90:2466–2475
- 15 Garcia-Rio F, Pino JM, Ramirez T, et al. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in OSAHS patients. *Eur Respir J* 2002; 20:724–732
- 16 Spicuzza L, Bernardi L, Calciati A, et al. Autonomic control of heart rate during obstructive versus central apneas in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 167:902–910
- 17 Somers VK, Dyken ME, Clary M, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96:1897–1904
- 18 Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:279–286
- 19 Spicuzza L, Porta C, Bramanti A, et al. Effect of the interaction between hypoxic and hypercapnic chemoreflex activation in the cerebrovascular and cardiovascular function [abstract]. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl 38):408s
- 20 Sin DD, Jones RL, Man GC. Hypercapnic ventilatory response in patients with and without obstructive sleep apnea: do age, gender, obesity, and daytime PaCO<sub>2</sub> matter? *Chest* 2000; 117:454–459
- 21 Berthon-Jones M, Sullivan CE. Time course of change in ventilatory response to CO<sub>2</sub> with long-term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:144–147
- 22 Tun Y, Hida W, Okabe S, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on awake ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in patients with obstructive sleep apnea. *Tohoku J Exp Med* 2000; 190:157–168
- 23 Lin CC. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1994; 7:2005–2010