

Sleep disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease

F. FANFULLA, L. CASCONI, A. E. TAURINO

Sleep has effects on breathing, including changes in respiratory control, airways resistance and muscular contractility. These sleep-related modifications in the respiratory system do not induce adverse effects in healthy subjects, but may cause problems in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Hypoventilation causes the most important gas-exchange alteration during sleep in COPD patients, leading to hypercapnia and hypoxemia, especially during rapid-eye-movement (REM) sleep. Blood gases alterations lead to increased arousals, sleep disruption, pulmonary hypertension and higher mortality. The presence of other sleep-related breathing disorders, like sleep apnea syndrome, may induce a more pronounced impairment of gas exchange, both during sleep and wakefulness, and development of symptoms like excessive daytime somnolence. Nocturnal oximetry is recommended to evaluate gas exchange during sleep in COPD patients. Sleep studies are usually indicated when there is a possibility of sleep apnea or obesity-hypoventilation syndrome. The role of non-invasive mechanical ventilation in managing COPD patients with nocturnal hypoventilation is discussed.

Key words: Pulmonary disease, chronic obstructive - Sleep apnea syndromes - Sleep apnea, obstructive.

Sleep is a period of considerable physiologic disturbance in patients with chronic ob-

*Center of Sleep Medicine
and Cardio-Respiratory Function
IRCCS Scientific Institute of Montescano
Salvatore Maugeri Foundation
Montescano (Pavia), Italy*

structive pulmonary disease (COPD). Sleep worsens the abnormalities of gas exchange and causes secondary pulmonary hypertension and cardiac arrhythmia.

Individuals with COPD also tend to have short, disturbed sleep. This review focuses on the physiologic changes of breathing control during sleep in normal subjects, pathological modifications in gas exchange during sleep and the presence of sleep-disordered breathing in COPD patients.^{1, 2}

Control of breathing

In healthy subjects, ventilation decreases during sleep. The decrease with respect to the awake state has been shown to be 10% to 15% during non-rapid-eye movement (NREM) sleep whereas the change during rapid-eye-movement (REM) sleep is less clear.³⁻⁷ Some investigators found a similar decrease in minute ventilation during NREM and REM sleep,^{7, 8} whereas others found that minute ventilation decreased by 15% during REM sleep but only 6% during NREM sleep.⁴ The reduction

Address reprint requests to: F. Fanfulla, MD, Laboratorio di Polisonnografia, Istituto Scientifico di Montescano, Fondazione S. Maugeri, Via per Mantescano, 27040 Mantescano (PV), Italy. E-mail: ffanfulla@ism.it

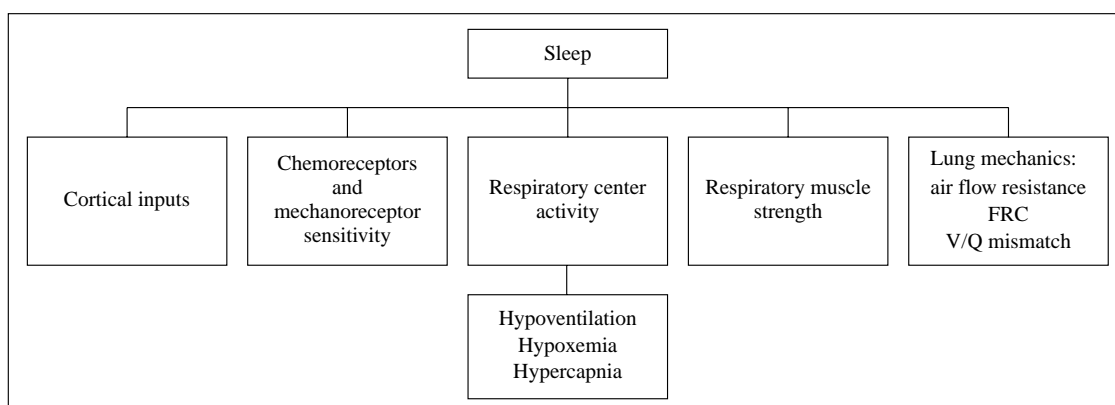


Figure 1.—The principal factors that operate in controlling breathing during sleep. FRC: functional residual capacity.

in ventilation during sleep in normal subjects is mainly related to the lesser metabolic requirement during this period than during wakefulness. Breathing responses are distinctly different during REM and non-REM sleep. REM sleep is subdivided into 2 periods: tonic and phasic. The entire REM period is uniquely characterised by the absence of electromyographically detectable skeletal muscle tone, but the phasic period is further identified by bursts of unsynchronised rapid eye movements. During these bursts of rapid eye movements, the electrical activity of the diaphragm is quite irregular and desynchronised, thus reducing the ability of this muscle to generate force. Physiological mechanisms that control breathing during wakefulness are also operative during sleep, but the magnitude of the responses is reduced. Figure 1 summarises the factors that control breathing during sleep.⁹ Gas exchange is altered, with a small but significant reduction in PaO_2 and an increase in PaCO_2 , which is most obvious during REM sleep.^{10, 11} The normal ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia that occur during wakefulness are blunted in sleep, with this effect again being more pronounced during REM sleep. The ventilatory and arousal responses to hypercapnia are much more robust than those to hypoxia, with only slight changes in PaCO_2 .¹² In contrast, the arousal response to hypoxia is variable so that many subjects develop a response only when their SaO_2 is lower than 70%.¹³

Gas exchange during sleep in COPD patients

Recurrent episodes of nocturnal arterial oxyhemoglobin desaturation, especially during REM sleep, have been extensively described in patients with COPD.¹⁴⁻¹⁶ Two definitions of nocturnal desaturations have been proposed:

- 1) 30% of sleep time with oxygen saturation <90%;
- 2) >5% of sleep time spent an oxygen saturation below that when awake, mostly during REM sleep.

All patients with COPD are more hypoxemic during sleep than during resting wakefulness. Generally, patients who are most hypoxemic when awake are the ones most severely hypoxemic during sleep but the degree of nocturnal desaturation differs markedly among COPD patients. Results of pulmonary function tests correlate poorly with nocturnal hypoxemia¹⁷ since this may be affected by co-morbid conditions, such as heart failure and obstructive sleep apnoea (OSA). The role that nocturnal desaturations play in the natural history of COPD is not well known. More attention has been paid to patients whose awake arterial oxygen tension is above 60 mmHg. It has been suggested that nocturnal desaturations occurring in patients without significant daytime hypoxemia could lead to permanent pulmonary hypertension precipitating the development of cor pulmonale.

Fletcher *et al.* demonstrated that patients with nocturnal desaturation had a lower survival rate than those who did not desaturate; he also found that desaturators treated with nocturnal oxygen supplementation tended to survive longer than those who were not treated but the difference was not statistically significant.¹⁸ However, Chaouat *et al.* did not confirm that desaturators had higher pulmonary arterial pressures.¹⁹ Two different studies investigating the survival of COPD patients receiving long-term oxygen therapy for moderate hypoxaemia yielded similar results: long-term oxygen therapy treatment did not improve survival in this kind of patient.^{20, 21} More recently, Sergi *et al.* demonstrated that nocturnal desaturation may represent an independent risk factor for the development of chronic respiratory failure in COPD patients with a daytime PaO₂ >60 mmHg in a prospective study with a follow-up period of 42 months.²² The study was conducted on 52 COPD patients with a stable daytime PaO₂ above 60 mmHg, a FEV₁ less than 60% of predicted and a FEV₁/VC <70% with TLC >80% of predicted, a smoking history of >20 pack-years, absence of clinical or ECG signs of cor pulmonale and absence of sleep apnoea syndrome (apnoea-hypopnea index <5 events/h). The patients were subdivided at enrolment in 2 groups on the basis of presence of nocturnal desaturations. Patients were defined as nocturnal desaturators (NOD) when REM sleep desaturations were present independently of NREM SaO₂ values: a desaturation was considered to be an SaO₂ below the average non-REM level for 5 min or more coinciding with REM sleep.^{17, 18} The authors observed that the onset of chronic respiratory failure was much more common in NOD patients than among those without nocturnal desaturations (n-NOD), (Figure 2). Three independent factors were associated with the onset of chronic respiratory failure: PaCO₂, FEV₁ and NOD (Table I).

The development of nocturnal desaturations in COPD patients has been related to several causes, including changes in respiratory mechanics, worsening in V/Q mismatch, increased airflow resistance, and progressive

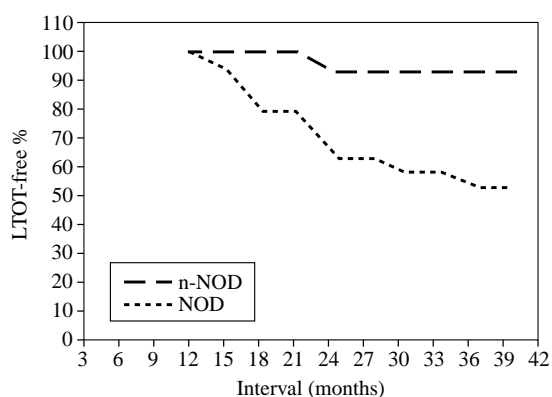


Figure 2.—LTOT programme enrolment curve in patients with (NOD) and without (n-NOD) nocturnal desaturations.

TABLE I.—Variables causing independent risk of developing chronic respiratory failure in a group of COPD patients. PaCO₂: arterial tension of carbon dioxide. NOD: presence of nocturnal desaturations. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s. See text for more details.

Variable	β	See	Risk ratio (lower-upper limits)	χ^2	p
PaCO ₂	0.33	0.11	1.39 (1.1-1.75)	8.3	0.004
NOD	2.36	1.1	10.6 (1.12-100.2)	4.25	0.03
FEV ₁	-0.38	0.16	0.68 (0.49-0.9)	5.3	0.02

respiratory muscle weakness. Ballard found, in a group of COPD patients, that REM phase sleep causes a significant reduction in minute ventilation related to a decrease in tidal volume; increased resistances in the upper airway may contribute to this sleep-associated decrease in minute ventilation.²³ There was a marked decrease in respiratory neuromuscular output during sleep, which fell by 39% during REM sleep. They concluded that sleep does not seem to alter lung volume or increase lower-airway resistance dramatically, but a decrease in tidal volume and inspiratory flow are associated with increased upper airway resistance and reduced respiratory muscle activity. In another study, Becker *et al.* investigated the mechanisms leading to hypoxemia during sleep in patients with a miscellany of respiratory disorders including

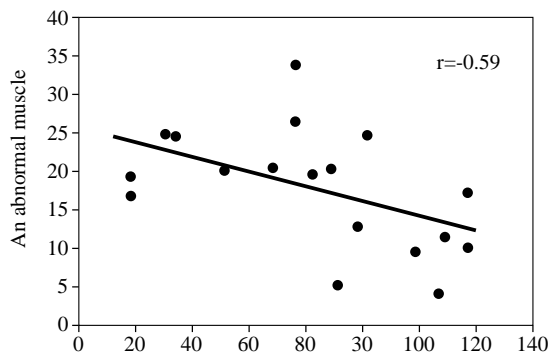


Figure 3.—Relationship between the degree of airway obstruction, indicated as % predicted FEV₁ and area fraction of abnormal diaphragm muscle.

COPD.²⁴ They found a more pronounced reduction in minute ventilation during REM phase sleep, irrespectively of the underlying disease, and concluded that reversal of hypoventilation during sleep should be a major therapeutic strategy for these patients. Sleep is, therefore, a physiological state that produces an increased breathing load, by means of the factors mentioned above. The work of breathing in these patients is already high during wakefulness because of airways obstruction and lung hyperinflation. Respiratory muscle strength is reduced in COPD patients as a result of structural and functional abnormalities so that they are less prone to support a greater increase in breathing work.²⁵ The diaphragm is the main respiratory muscle and plays the predominant role in inspiration. COPD challenges the diaphragm by increasing inspiratory muscle demands because of a higher resistive threshold and elastic loads and by contributing to inspiratory muscle inefficiency or weakness. Like limb muscles, the diaphragm has been shown to respond to a work overload by cellular and functional adaptation.²⁵⁻²⁹ However, in contrast to models of limb muscle overload, in which periods of rest and recovery occur, diaphragmatic overload associated with COPD can be unremitting and prolonged. The diaphragm's ability to adapt may be further impaired by factors that accentuate muscle weakness or limit regeneration. These include poor nutritional status, corticosteroids, and poor arterial blood gases.³⁰ Thus, diaphragm dysfunction

and injury may be due to the unrelenting overload compounded by adverse clinical factors that exceed the diaphragm's capacity to adapt. Recently, MacGowan *et al.* found that an increased severity of airflow obstruction is associated with an increased area of abnormal diaphragm muscle and a decreased area of normal diaphragm muscle in people with a large range of airflow obstruction undergoing thoracotomy surgery (Figure 3).³¹ The percentage of abnormal diaphragm area ranged between 4% and 34% and included fibres with internally located nuclei, lipofuscin pigmentation, small angulated fibres and some inflammation. The clinical significance of these findings is very important. Recovery of strength after injury is much slower than reversal of fatigue. After eccentric loading of the elbow flexors, in otherwise healthy humans, the half-time of recovery was as long as 5 to 6 weeks. Finally, diaphragm contractility is reduced with hypercapnia and this can lead to muscle fatigue and further reduction in ventilatory responsiveness.³²

Respiratory muscle activity and chest wall motion differ markedly in the various stages of sleep. Normally, there is an increase in intercostal muscle activity during NREM sleep, thus increasing the rib cage's contribution to spontaneous ventilation over that provided during wakefulness.^{32, 33} The changes in the electrical activity of the respiratory muscles are associated with a marked reduction in the rib cage's contribution to tidal volume and, consequently, a greater reliance on the diaphragm to maintain ventilation. In patients with a mechanically inefficient diaphragm or diaphragmatic weakness, the REM-induced loss of intercostal and accessory muscle activity causes a significant reduction in inspiratory pressure generation and impairs ventilation, contributing to the hypoventilation seen in such patients. It has been shown that accessory inspiratory muscles, such as the sternocleidomastoid and scalene muscles,³⁴ as well as the abdominal muscles,³⁵ play an important role in increasing ventilation during wakefulness and NREM sleep in patients with severe COPD and in those with generalised neuromuscular disorders. With loss of this activity during REM

sleep, a significant degree of hypoventilation is expected to occur, which in turn is associated with a deterioration in gas exchange. Sleep, especially the REM period, is also characterised by a major increase in upper airway resistance.³² Recently, in a group of patients with severe chronic airflow obstruction, O'Donoghue *et al.* found that the development of nocturnal hypoventilation was related to baseline carbon dioxide, body mass index, severity of inspiratory flow limitation in REM sleep and with apnoea/hypopnoea index.³⁶ Obesity and reduction in upper airway calibre in the absence of apnoea or hypopnoea episodes induce a further increase in inspiratory load.

However, hypoventilation is not the only cause of hypoxemia. Oxygen desaturation during sleep in COPD may also be due, in part, to alterations in the distribution of ventilation-perfusion relationships.³⁷ Oxygen uptake is increased during rapid eye movement sleep, and this may contribute to the desaturation. The dissociation between diaphragmatic and intercostal activity during REM sleep can also result in both hypoventilation and worsening of ventilation-perfusion disturbances. Indeed, a recent study found that patients with an FEV₁/FVC ratio of less than 65% had an increased risk of sleep desaturation independently of their level of awake oxygen saturation and the presence of sleep apnoea syndrome.³⁸ In the light of their findings, the authors proposed that overnight oximetry should be routinely considered in patients with an FEV₁/FVC of less than 65%. Mulloy *et al.* have found that transcutaneous PCO₂ level rose to a similar extent in patients who developed major nocturnal oxygen desaturation and in those who developed only a minor degree of desaturation,¹⁷ which suggests a similar degree of hypoventilation in both groups, despite the different degrees of nocturnal oxygen desaturation. The much larger fall in PaO₂ among the major desaturators, in conjunction with the similar rise in transcutaneous PaCO₂ in both groups of patients, suggests that, in addition to a degree of hypoventilation operating in all patients, other factors such as ventilation/perfusion (V/Q) mismatching must also

play a part in the excess desaturation of some COPD patients.

Disordered breathing during sleep

A possible association between COPD and OSA was described in the mid-1980s by Flenley who named this association the overlap syndrome.³⁹

In Italy, an estimated 2.6 million men and women have COPD, and the disease causes about 18 000 deaths each year. In addition to mortality, morbidity from COPD results in substantial use of secondary healthcare resources. Patients with severe COPD and other co-morbid conditions absorb higher costs (€ 6 366 and € 1 861, respectively) than patients with mild disease (€ 441) or no co-morbidities (€ 1 021).⁴⁰ Similarly, COPD has been estimated to affect 14 to 16 million individuals in the USA, again causing substantial morbidity and mortality.⁴¹⁻⁴⁴ The prevalence of OSA is very high, including Italy.⁴⁵ An early report found a high prevalence of OSA in patients with COPD; other reports suggested that the prevalence of OSA in COPD patients is higher than would be expected in the general population.^{46, 47} Conversely, the prevalence of chronic airways obstruction in OSA patients is higher than the prevalence of COPD in the general population.⁴⁶

However, a recent study, conducted on 1 138 participants using Sleep Heart Health Study data, found that OSA was not more prevalent in patients with mild COPD.³⁸ The principal results of this study were: 1) prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is not greater in community patients with evidence of COPD; 2) the proportion of participants with notable sleep desaturation as well as the degree to which sleep is perturbed is greater in the presence of both disorders but is largely related to the contribution of OSA. The authors confirmed the hypothesis that when generally mild OSA and COPD coexist, it is on the basis of aggregation by change rather than through a pathophysiological linkage. Participants with COPD had a significantly lower mean and median

TABLE II.—*Respiratory disturbance index in subjects with and without evidence of airway obstruction (modified from Sanders et al.³⁸). RDI: respiratory disturbance index.*

RDI	FEV ₁ /FVC >70% (n. 4 816)	FEV ₁ /FVC >70% (n. 1 138)	p
Mean±SD	9.13±12.59	7.49±11.87	<0.0001
Participants with RDI >10 event/h	28.86	22.32	<0.001
Participants with RDI >15 event/h	18.63	13.97	<0.0002

TABLE III.—*Adjusted odds ratio of desaturation based on COPD and OSA status.*

	OSA (+)		OSA (-)	
	COPD (+)	COPD (-)	COPD (+)	COPD (-)
>5% TST with SaO ₂ <90%				
People %*	42.9	47.94	11.43	6.3
Odds ratio (CI)**	8.06 (5.55-11.69)	8.98 (6.86-11.74)	1.80 (1.33-2.45)	1 (reference)
>5% TST with SaO ₂ <85%				
People %*	11.02	10.59	0.79	0.41
Odds ratio (CI)**	30.08 (13.21-73.18)	15.83 (7.23-34.67)	3.15 (1.07-9.26)	1 (reference)

*) Overall χ^2 comparison significant at <0.0001 level. **) OR (95% CI) adjusted for age, sex, height, weight, race, smoking status (former and current). CI: confidence interval. TST: total sleep time.

respiratory disturbance index (RDI) than those without COPD (Table II).³⁸ In addition, the percentage of participants with an RDI greater than 10 or 15 was significantly lower in the group of subjects with COPD than in the group without COPD. Furthermore, RDI values were similar in subjects with and without COPD after stratification by BMI quartile. The RDI increased with higher BMI quartile independently of the presence of COPD. The authors examined the degree to which COPD and OSA independently and conjointly contributed to sleep desaturation, assessing the risk of spending more than 5% of total sleep time (TST) with SaO₂ <90% or 85%, in the presence of single disorders or their combination. The odds ratio (OR) for desaturation below the threshold levels considered was greatly increased in the presence of OSA, while that conferred by COPD in the absence of OSA was relatively lower (Table III); the combination of OSA and COPD determined the highest risk of desaturation, being more or less double that observed in subjects with OSA alone.

The relatively low percentage of subjects

with severe COPD in the study of Sanders *et al.*³⁸ may limit the generalisation of their results to more severely impaired individuals. The authors defined COPD subjects as those individuals with a FEV₁/FVC ratio less than 70%; however, given that normal ageing may be accompanied by a decline in this ratio, it is possible that some normal subjects were miss classified as having COPD. Furthermore, the results can be biased by a survival effect. In other words, an association between COPD and OSA may not be detected because mortality causes an under-representation of participants with both disorders in the study population.

The overlap syndrome is said to predispose to daytime hypercapnia and hypoxemia independently of lung function.¹⁹ OSA appears to be an important cause of hypoxemia and hypercapnia in some groups of patients which appear disproportionate to the level of lung function impairment.^{46, 48, 49} Chan *et al.* showed that hypercapnic COPD patients had many more sleep-disordered breathing events, higher BMI and smaller upper airways cross-sectional areas than

did eucapnic controls matched for lung function.⁴⁸

Quality of sleep

Sleep quality has been described as being different in patients with COPD and in age-matched healthy subjects. COPD patients seem to have a higher prevalence of insomnia, excessive daytime sleepiness, and nightmares than do the general population. The most frequent polysomnographic findings are a decreased sleep time, reduction in REM sleep phase and more changes in sleep stage.⁵⁰ Poor sleep quality may represent a factor in the development of chronic fatigue and reduced quality of life usually reported by patients with severe COPD. The mechanisms of sleep structure disorganisation are debated. The disorganisation may be related to gas exchange alteration, medications or general debility associated with COPD.⁵¹ Although theophylline or β -agonists could be implicated in the insomnia, studies on these agents have failed to demonstrate any adverse effects on sleep stage or sleep efficiency. Maximisation of drug therapy to prevent coughing and shortness of breath from disrupting sleep at night may help the patients to cope with insomnia. Hypoxia stimulates the reticular activating system, and there is a strong association between hypoxemia and the incidence of arousals in COPD. The frequency of arousals does not, however, decrease after nocturnal oxygen therapy, suggesting it is not the hypoxemia but some related phenomenon, possibly hypercapnia, that is the principal stimulus to arousal.⁵²

Diagnostic approach and management

The serious and potentially life-threatening disturbances in ventilation and gas exchange that may develop during sleep in patients with COPD raise the question of appropriate investigation of these patients.² It is widely accepted that sleep studies are not routinely indicated in patients with COPD associated with respiratory failure. Although awake oxygen saturation is the best predictor of sleep

TABLE IV.—*Principal therapeutic options for COPD patients.*

<i>Options</i>
— Optimise therapy of underlying condition
— Diagnostic re-evaluations (including polysomnography)
— Pulmonary rehabilitation (including inspiratory muscles training)
— Oxygen therapy (optimise oxygen flow for nocturnal requirement)
— Pharmacological therapy
— CPAP trial in the presence of sleep apnea
— Non-invasive mechanical ventilation in the presence of nocturnal hypoventilation or when CPAP therapy fails

desaturation in COPD, the degree of airflow obstruction also independently predicts sleep desaturation. Overnight oximetry should be considered in most COPD patients, irrespectively of whether they have symptoms of sleep disruption, to exclude significant overnight desaturation that may be associated with reduced survival. Nocturnal oximetry is also mandatory in order to titrate the oxygen flow adequately in patients who are candidates for long-term oxygen therapy (LTOT).⁵³

Sleep studies are generally performed when there is a clinical suspicion of an associated sleep apnoea syndrome or manifestations of hypoxemia not explained by the awake PaO₂ level or in the presence of daytime hypoxemia not adequately explained by the level of airflow obstruction.

The first step in the management of sleep disordered breathing (SDB) in COPD patients is optimal treatment of the underlying disease. Table IV summarises the therapeutic approaches that should be considered in the treatment of COPD patients with SDB.

Non-invasive mechanical ventilation (NIMV) has been increasingly used as a treatment of chronic hypercapnic respiratory failure. Its use in patients affected by COPD is still controversial, while most of the studies performed in patients with restrictive thoracic disorders (RTD), and, in particular, in those with neuromuscular disorders, suggested that the symptoms of chronic hypoventilation were alleviated in the short term; in 2 small studies survival was prolonged.⁵⁴⁻⁵⁸ Indeed, a recent Cochrane review

stated that long-term mechanical ventilation should be offered as a therapeutic option to patients with chronic respiratory failure due to neuromuscular diseases.⁵⁹

The mechanisms by which NIMV produces improvements in daytime blood gases probably involve a number of factors, including resting of the respiratory muscles, and resetting the respiratory drive. It was hypothesised that non-invasive ventilation used nocturnally might prevent the episodes of SDB, reduce associated arousals, and improve the quality of sleep. In addition, non-invasive ventilation during sleep would ameliorate nocturnal hypoventilation, leading to a downward resetting of the respiratory centre sensitivity for carbon dioxide. As a consequence, daytime gas exchange would improve, and the improved sleep quality would have a favourable impact on daytime function and quality of life. Elliot *et al.* evaluated 8 patients with severe COPD, 6 of whom had a reduction in daytime PaO₂ when treated with nocturnal nasal ventilation using a portable volume ventilator for 6 months.⁶⁰ These patients had improved sleep quality and there was a significant correlation between the drop in PaCO₂ and the ventilatory response to CO₂, suggesting an increase in respiratory drive.⁶¹ In a controlled 3-month crossover trial, Meecham-Jones *et al.* studied 18 patients receiving nasal bilevel positive airway pressure ventilation.⁵⁷ Patients receiving NIMV had significant reductions in daytime PaCO₂, and the frequent oxygen desaturations, and episodes of hypoventilation that occurred during control nights were ameliorated by NIMV. The authors concluded that NIMV improved sleep quality and nocturnal gas exchange, and that these benefits enhanced quality of life. Most of the papers published in the literature on the long-term efficacy of NIMV in patients with chronic hypercapnic respiratory failure have not analysed the effect of NIMV on sleep quality or the pattern of breathing during sleep.⁶² When the decision to initiate long-term NIMV is made, the ventilatory parameters to use during nighttime are mainly decided according to the patient's tolerance when they are awake and records of diurnal arterial blood gases.

However, the *scenario* during sleep may change considerably. Teschler *et al.* studied the effect of mouth leak, very common on NIMV during sleep, on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and on sleep architecture.⁶³ These investigators found that, when the mouth was taped close during nocturnal NIMV, there was a significant reduction of transcutaneous carbon dioxide and a significant improvement of sleep quality as demonstrated by a reduction in the arousal index and increase in the amount of REM sleep.

Conclusions

Patients with COPD become hypoxemic during sleep, particularly during REM phases. Nocturnal oximetry is mandatory when the degree of airflow obstruction becomes moderate to severe in order to earlier detect the presence of nocturnal desaturations, and to titrate oxygen flow when this therapy is necessary. Sleep studies should be routinely performed in the presence of a clinical suspicion of coexisting sleep apnoea syndrome and manifestation of hypoxemia not explained by the awake PaO₂ level or in the presence of daytime hypoxemia not adequately explained by the level of airflow obstruction. At the moment, long-term oxygen therapy is the first-line treatment of COPD patients who are hypoxemic during the night but NIMV may become more important in the future. More studies are necessary to further explain the true effect of NIMV on sleep quality and control of breathing during sleep. Until the mechanisms to explain the benefit of NIMV in COPD patients are better known, the indications, ideal ventilator settings, and expected response are still unclear. The decision to start home NIMV during sleep should be individually defined on the basis of clinical and physiological response to a preliminary trial.⁶⁴

References

1. Fleetham JA. Is chronic obstructive pulmonary disease related to sleep apnea-hypopnea syndrome? *Am Rev Respir Crit Care Med* 2003;167:3-4.

2. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000; 117:488-538.
3. Bülow K. Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand* 1963;59 Suppl 209:1-110.
4. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982;37:840-4.
5. Krieger J, Turlot JC, Mangin P, Kurtz D. Breathing during sleep in normal young and elderly subjects: hypopneas, apnoeas and correlated factors. *Sleep* 1982; 6:108-20.
6. Gothe B, Altose MD, Goldman MD, Cherniack NS. Effect of quiet sleep on resting and CO₂-stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol* 1981;50:724-30.
7. White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1985;59:384-91.
8. Gould GA, Gugger M, Molloy J, Tsara V, Shapiro CM, Douglas NJ. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:874-7.
9. McNicholas WT. Impact of sleep in respiratory failure. *Eur Respir J* 1997;10:920-33.
10. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal response to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* 1984;57:59-67.
11. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:758-62.
12. Juan G, Calverly P, Talamo C, Schnader J, Roussos C. Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med* 1984;310:874-9.
13. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:632-9.
14. Trask CH, Cree EM. Oximeter studies on patients with chronic obstructive emphysema, awake and during sleep. *N Engl J Med* 1962;266:639-42.
15. Douglas NJ, Claverly PMA, Leggett RJE, Brash HM, Flenley DC, Brezinova V. Transient hypoxemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1979;1:1-4.
16. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. *Chest* 1987;92:604-8.
17. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest* 1996;109:387-94.
18. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A *et al.* Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ >60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101:649-55.
19. Chaouat A, Weitzemblem E, Kessler R, Charpentier C, Ehrhart M, Levi-Valensi P *et al.* Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997;10:1730-5.
20. Gorecka D, Gorzelak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997;52:674-9.
21. Veale D, Chailleux E, Taytard A, Cardinaud JP. Characteristics and survival of patients prescribed long-term oxygen therapy outside prescription guidelines. *Eur Respir J* 1998;12:780-4.
22. Sergi M, Rizzi M, Andreoli A, Pecis M, Bruschi C, Fanfulla F. Are COPD patients with nocturnal REM sleep-related desaturations more prone to developing chronic respiratory failure requiring long-term oxygen therapy? *Respiration* 2002;69:117-22.
23. Ballard RD, Clover W, Suh BY. Influence of sleep on respiratory function in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:945-51.
24. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, McNamara SG, Grunstein RR, Peter JH *et al.* Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:112-8.
25. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997;337:1799-806.
26. Sliwinski P, Macklem PT. Inspiratory muscle dysfunction as a cause of death in COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:380-3.
27. Faulkner JA, Brooks SV, Opitck JA. Injury to skeletal muscle fibers during contractions: conditions of occurrence and prevention. *Phys Ther* 1993;73:911-21.
28. Poole DC, Sexton WL, Farkas GA, Powers SK, Reid MB. Diaphragm structure and function in health and disease. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:738-54.
29. Reid WD, Samrai B. Respiratory muscle training for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Phys Ther* 1995;75:996-1005.
30. Reid WD, MacGowean NA. Respiratory muscle injury in animal models and humans. *Mol Cell Biochem* 1998; 179:63-80.
31. Macgowan NA, Evans KG, Road JD, Reid WD. Diaphragm injury in individuals with airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1654-9.
32. Tabacnick E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol* 1981;51:557-64.
33. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984;56: 133-7.
34. Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1984;57:1011-7.
35. White JES, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. *Eur Respir J* 1995;8:807-14.
36. O'Donoghue FJ, Catchside PG, Ellis EE, Grunstein RR, Pierce RJ, Rowland LS *et al.* Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J* 2003;21: 977-84.
37. Stradling JR, Lane DJ. Nocturnal hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1983;64: 213-22.
38. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J *et al.* Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:7-14.
39. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1985;6:651-61.
40. Dal Negro R, Rossi A, Cerveri I. The burden of COPD in Italy: results from the confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97 Suppl C:S43-50.
41. Bang KM, George PJ, Kramer R, Cohen B. The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort. *Chest* 1993;103:536-40.
42. American Thoracic Society. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and staging. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152 Suppl:S77-S83.
43. Celli BR, Snider GL, Heffner J, Tieg B, Ziment I, Make B *et al.* ATS guidelines. Diagnosis and care of patients with COPD: I. Definitions; epidemiology; pathophysiology; diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77.

44. National Heart Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality: 2002 chart book on cardiovascular, lung and blood disorders. Available at www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/02_cbtbk.pdf.
45. Ferini-Strambi L, Zucconi M, Palazzi S, Castronovo V, Oldani A, Della Marca G *et al*. Snoring and nocturnal oxygen desaturations in an Italian middle-aged male population. Epidemiological study with an ambulatory device. *Chest* 1994;105:1759-64.
46. Chaouat A, Weitzemblem E, Krieger J, Ifoudza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnoea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1995;151:82-6.
47. Bradley TD, Rutherford R, Lue F, Moldofsky H, Grossman RF, Zamel N *et al*. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:920-4.
48. Chan CS, Bye PT, Woolcock AJ, Sullivan CE. Eucapnia and hypercapnia in patients with chronic airflow limitation. The role of the upper airway. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:861-5.
49. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Time course of change in ventilatory response to CO₂ with long-term CPAP therapy for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:144-7.
50. Breslin E, Van der Schans C, Breubink S, Meek P, Mercer K, Volz W *et al*. Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest* 1998;114:958-64.
51. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1030-6.
52. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:429-33.
53. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, Kaminski D, Zielinski J. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest* 2000;117:679-83.
54. Jones SE, Packham S, Hebden M, Smith AP. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD: long-term follow up and effect on survival. *Thorax* 1998;53:495-8.
55. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996;71:533-42.
56. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD *et al*. Nocturnal positive-pressure ventilation *via* nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1234-9.
57. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-44.
58. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF *et al*. Rehabilitation and Chronic Care Study Group, Italian Association of Hospital Pulmonologists (AIPO). The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002;20:529-38. Erratum in: *Eur Respir J* 2002;20:1617.
59. Annane D, Chevreton JC, Chevret S, Raphael JC. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001941.
60. Elliott MW, Steven MH, Phillips GD, Branthwaite MA. Non-invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. *BMJ* 1990;300:358-60.
61. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J* 1991;4:1044-52.
62. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt G, Casanova C, Gay PC, Meecham Jones J *et al*. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003;124:337-43.
63. Teschler H, Stampa J, Ragette R, Konietzko N, Berthon-Jones M. Effect of mouth leaks on effectiveness of nasal bi-level ventilatory assistance and sleep architecture. *Eur Respir J* 1999;14:1251-7.
64. Nava S, Fanfulla F, Frigerio P, Navalesi P. Physiologic evaluation of 4 weeks of nocturnal nasal positive pressure ventilation in stable hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2001;68:573-83.

Disturbi respiratori durante il sonno in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva

Durante il sonno nei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), si verificano importanti alterazioni fisiologiche. Il sonno, infatti, aggrava le alterazioni nello scambio dei gas, causa ipertensione polmonare secondaria e aritmie cardiache. Anche la qualità del sonno risulta alterata, spesso, infatti, in questi pazienti, si osserva un sonno breve e disturbato. Questa review analizzerà le variazioni fisiologiche del controllo del respiro, le alterazioni negli scambi gassosi e la presenza di disturbi respiratori durante il sonno in pazienti con BPCO^{1, 2}.

Controllo del respiro

È stato dimostrato come la ventilazione diminuisca dal 10% al 15% durante la fase NREM del sonno rispetto alla veglia in soggetti sani³⁻⁷. Le variazioni durante la fase NREM riportate in letteratura sono piuttosto contrastanti: alcuni Autori hanno dimostrato un decremento della ventilazione durante le fasi NREM e REM di uguale ampiezza^{7, 8}, mentre altri hanno osservato una riduzione della ventilazione più marcata, intorno al 15%, durante la fase REM, mentre

la fase NREM presentava una diminuzione costante intorno al 6%⁴. La riduzione della ventilazione durante il sonno nei soggetti normali è correlata principalmente con le necessità metaboliche, sensibilmente diminuite rispetto alla condizione di veglia. Le risposte ventilatorie sono sensibilmente diverse nella fase REM rispetto a quelle della fase NREM. La fase REM è suddivisa in 2 periodi: 1) tonico e 2) fascico. L'intera fase REM è caratterizzata dall'assenza di segni elettromiografici di tono dei muscoli scheletrici, ma il periodo fascico è identificato dalla comparsa di burst di movimenti oculari rapidi e asincroni. Durante questi burst, l'attività elettrica del diaframma è completamente irregolare e desincronizzata, con una conseguente riduzione della capacità di generare forza. I meccanismi fisiologici che controllano il respiro durante la veglia rimangono attivi durante il sonno, tuttavia la loro risposta è ridotta. Nella Figura 1 sono sintetizzati i fattori che influenzano il controllo del respiro durante il sonno⁹. Lo scambio dei gas è alterato, con una piccola ma significativa riduzione della PaO₂ accompagnata da un altrettanto contenuto incremento della PaCO₂; queste variazioni sono ovviamente più marcate durante la fase REM del sonno^{10, 11}. La normale risposta ventilatoria all'ipercapnia e all'ipossia risulta attenuata rispetto alla veglia e questa riduzione si fa più evidente durante il sonno REM. Le risposte ventilatorie e gli arousal (microrisvegli) sono più marcati in caso di ipercapnia che ipossia, con variazioni trascurabili della PaCO₂¹². Al contrario, l'arousal come risposta all'ipossia è variabile, così che molti soggetti sviluppano una risposta ventilatoria solo quando SaO₂ è inferiore al 70%¹³.

Lo scambio gassoso durante il sonno in pazienti con BPCO

Le desaturazioni notturne dell'ossiemoglobina arteriosa, specialmente durante il sonno REM, sono state estesamente descritte in soggetti con BPCO¹⁴⁻¹⁶.

Sono state proposte 2 definizioni di desaturazione notturna:

- 1) 30% della durata del sonno con saturazione ossiemoglobinica <90%;
- 2) >5% della durata del sonno con saturazione ossiemoglobinica inferiore al valore registrato in veglia, con una parte più consistente di tale tempo appartenente a fasi REM.

Tutti i pazienti con BPCO diventano maggiormente ipossiemicici durante il sonno; generalmente l'ipossiemia in fase REM si mostra più marcata nei soggetti che già in veglia erano ipossiemicici, è tuttavia una variabilità interindividuale assai notevole con il grado di desaturazione notturna. I test di funzionalità polmonare sono scarsamente correlati con il grado di ipossiemia notturna¹⁷, che potrebbe essere condizionata dalle co-morbilità, come l'insufficienza cardiaca e le apnee ostruttive durante il sonno. Il ruolo

che la desaturazione notturna gioca nella storia naturale della BPCO non è ancora ben conosciuta. Maggiore attenzione hanno ricevuto i pazienti che presentano un valore di tensione arteriosa dell'ossigeno al di sopra di 60 mmHg. È stato, infatti, ipotizzato che le desaturazioni che si verificano durante la notte nei soggetti senza significativa ipossiemia diurna potrebbero indurre un'ipertensione polmonare permanente, favorendo e accelerando lo sviluppo di cuore polmonare. Fletcher *et al.* hanno dimostrato che pazienti con desaturazioni notturne presentano un tasso di sopravvivenza più bassa rispetto ai soggetti non-desaturatori; si osservava che la sopravvivenza dei pazienti desaturatori trattati con ossigeno-terapia durante le ore notturne era tendenzialmente superiore rispetto a quella dei soggetti che non ricevevano supplementazione di O₂, nonostante tale differenza non abbia raggiunto il livello di significatività statistica¹⁸. Per contro, Chaouat *et al.* non hanno trovato nei soggetti con desaturazioni valori di pressione polmonare arteriosa più elevate rispetto ai non desaturatori¹⁹. Due diversi studi sulla sopravvivenza di pazienti con BPCO in terapia con ossigeno a lungo termine per moderata ipossiemia hanno portato a risultati simili: il trattamento con ossigeno-terapia a lungo termine non migliorava la sopravvivenza né l'evoluzione verso l'insufficienza respiratoria cronica nei soggetti con PaO₂ diurna > di 60 mmHg^{20, 21}.

Più recentemente, Sergi *et al.* hanno, all'opposto, rilevato che la desaturazione notturna può rappresentare un fattore di rischio indipendente per insufficienza respiratoria cronica nei soggetti con PaO₂ diurna > di 60 mmHg²². Questo studio prospettico con un periodo di follow-up di 42 mesi era stato condotto su 52 pazienti affetti da BPCO con PaO₂ diurna stabile al di sopra di 60 mmHg, FEV₁ inferiore al 60% del predetto e FEV₁/VC <70% con TLC >80% del predetto, storia di abitudine al fumo (>20 pacchetti/anno), assenza di segni clinici o elettrocardiografici di cuore polmonare e assenza di sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (indice apnea/ipoapnea <5 eventi/ora). All'arruolamento, i soggetti erano stati suddivisi in 2 gruppi in base alla presenza o assenza di desaturazioni notturne. I pazienti sono stati identificati come desaturatori notturni (*nocturnal desaturators*, NOD) quando presentavano desaturazioni durante il sonno REM indipendentemente dal valore di SaO₂ durante la fase NREM: venivano considerati desaturatori i soggetti che presentavano valori di SaO₂ in fase REM inferiori al valore medio registrato in fase NREM, per un tempo di almeno 5 minuti^{17, 18}.

Gli Autori hanno osservato che l'insorgenza di insufficienza respiratoria era molto più frequente nei soggetti NOD piuttosto che nei non-NOD (Figura 2). Tre fattori, indipendenti, erano associati allo svilupparsi dell'insufficienza respiratoria: PaCO₂, FEV₁ e NOD (Tabella I).

La presenza di desaturazioni notturne in pazienti con BPCO è stata messa in relazione a svariate cause, tra cui le variazioni nella meccanica respiratoria,

il peggioramento del mismatch V/Q, l'incremento delle resistenze nelle vie aeree, la diminuzione della forza dei muscoli respiratori. Ballard *et al.* hanno osservato che, in un gruppo di soggetti con BPCO, la fase REM del sonno determinava una significativa riduzione nella ventilazione/minuto correlata al decremento del volume corrente; l'incremento delle resistenze nelle vie aeree superiori contribuiva al decremento della ventilazione/minuto associato al sonno²³. Veniva inoltre, evidenziata una marcata diminuzione dell'attività neuromuscolare durante il sonno, che scendeva al 39% durante il sonno REM. Gli Autori concludono che il sonno non sembra modificare il volume polmonare o incrementare drammaticamente le resistenze delle vie aeree inferiori, ma un decremento del volume corrente e del flusso inspiratorio risultano associati con l'incremento delle resistenze delle vie aeree superiori e riducono l'attività dei muscoli respiratori. In un altro studio, Becker *et al.* indagano i meccanismi che portano all'ipossiemia durante il sonno in pazienti con vari disturbi respiratori inclusa la BPCO²⁴. Questo gruppo ha individuato una maggiore riduzione della ventilazione/minuto durante la fase REM, indipendentemente dalla patologia sottostante e conclude che il ripristino di una ventilazione adeguata durante il sonno potrebbe rappresentare la strategia terapeutica cardine per questi pazienti. Il sonno rappresenta uno stato fisiologico che produce, per quanto prima menzionato, un ulteriore carico per il lavoro respiratorio dei pazienti con BPCO, nei quali è già alto durante la veglia a causa dell'ostruzione delle vie aeree e dell'iperinsufflazione polmonare. La forza dei muscoli respiratori è ridotta nei soggetti con BPCO, come risultato delle anomalie strutturali e funzionali: ne consegue una ridotta capacità di sostenere un incremento del lavoro respiratorio²⁵. Il diaframma è il principale muscolo respiratorio, con un ruolo primario nella fase inspiratoria. La BPCO aumenta il carico lavorativo del diaframma in quanto aumenta la richiesta di attività inspiratoria a causa dell'accresciuto carico restrittivo e degli aumentati carichi elastici, contribuendo all'inefficienza e, in alcuni casi, alla fatica dei muscoli inspiratori. Come per i muscoli degli arti, il diaframma risponde al sovraccarico con un adattamento cellulare e funzionale²⁵⁻²⁹. In contrasto con quanto osservato in modelli di muscoli scheletrici sovralimentati, in cui si ha riposo e recupero, la contrazione del diaframma in corso di BPCO può essere affaticante e prolungata. La capacità del diaframma di adattarsi può essere danneggiata da fattori che accentuano la debolezza muscolare o ne limitano la rigenerazione. Questi includono stato nutrizionale scadente, l'assunzione di corticosteroidi e bassi valori dei gas ematici arteriosi³⁰. Quindi, la disfunzione e il danno potrebbero essere dovuti a eccessiva contrazione insieme a fattori clinici avversi che superano le capacità di adattamento del diaframma. Recentemente, MacGowan *et al.* hanno osservato, in una popolazione sottoposta a intervento chirurgico di tora-

cotomia con un'ampio range di ostruzione delle vie aeree, che all'aumentare della severità dell'ostruzione è associato un incremento dell'area di diaframma danneggiata, a scapito di quella sana (Figura 3)³¹. La percentuale di area diaframmatica danneggiata era compresa tra 4% e 34% e includeva fibre con all'interno dei nuclei, pigmenti di lipofusina, piccole fibre angulate e alcuni elementi infiammatori. Il significato clinico di questi reperti è molto importante. Il ripristino della forza dopo un danno è molto più lento rispetto al recupero dalla fatica. Dopo un carico eccentrico del flessore del gomito, in individui altrimenti sani, il tempo di recupero del 50% dell'attività va da 5 a 6 settimane. Va, inoltre, ricordato come il danno del diaframma divenga in alcuni pazienti un fenomeno in continuo peggioramento perché è fisiologicamente difficile mettere a riposo questo muscolo, e vi sono altri fattori, come la malnutrizione, i valori dei gas ematici, la concomitante terapia con corticosteroidi che possono aumentare la debolezza, la fatica e la suscettibilità al danno muscolare. Infine, la contrattilità del diaframma viene ridotta dall'ipercapnia e può portare a fatica muscolare e riduzione della risposta ventilatoria³². Importanti alterazioni dell'attività dei muscoli respiratori e della mobilità della parete toracica si verificano nelle varie fasi del sonno. Normalmente, vi è un incremento nell'attività dei muscoli intercostali durante il sonno NREM, che produce un aumento del contributo della gabbia toracica rispetto alla condizione di veglia^{32,33}. Queste variazioni nell'attività elettrica dei muscoli respiratori sono associate a un'importante riduzione nel contributo dato dalla gabbia toracica al volume corrente e, di conseguenza, a un ulteriore carico per il diaframma che deve mantenere la ventilazione a livelli adeguati. In soggetti con debolezza o inefficienza meccanica del diaframma, il deficit dell'attività dei muscoli intercostali e accessori che si realizza in fase REM causa una significativa riduzione della pressione inspiratoria e altera la ventilazione, contribuendo all'ipoventilazione osservata in tali pazienti. Tanto nei pazienti con BPCO severa quanto in quelli affetti da patologie neuromuscolari, è stato dimostrato che i muscoli inspiratori accessori, quali lo sternocleridomastoideo e lo scaleno³⁴, così come i muscoli addominali³⁵, giocano un ruolo importante nell'aumentare la ventilazione durante la veglia e il sonno NREM. Durante il sonno REM quest'attività diminuisce causando ipoventilazione e un peggioramento dello scambio dei gas. Il sonno è anche caratterizzato da un aumento delle resistenze nelle vie aeree superiori, soprattutto durante la fase REM³². Recentemente, in un gruppo di soggetti con ostruzione severa è stato osservato da O'Donoghue *et al.* che l'ipoventilazione notturna era correlata al valore basale di diossido di carbonio, all'indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), alla severità della limitazione del flusso inspiratorio durante il sonno REM e all'indice di apnea/ipopnea³⁶. Obesità e riduzione di calibro delle vie aeree superiori in presenza di episodi di apnea o ipoapnea induco-

no un ulteriore aumento del lavoro inspiratorio.

L'ipoventilazione non è comunque la sola causa di ipossiemia. La desaturazione durante il sonno in soggetti con BPCO può in parte essere dovuta ad alterazioni nella distribuzione del rapporto ventilazione/perfusione³⁷. La richiesta di ossigeno aumenta durante il sonno con movimenti oculari rapidi e ciò può contribuire alla desaturazione. La dissociazione tra attività diaframmatica e intercostale durante il sonno a movimenti oculari rapidi può anche risultare in una riduzione della ventilazione insieme a un peggioramento del rapporto ventilazione/perfusione. Infatti, in un recente studio, si è evidenziato che pazienti con un rapporto FEV₁/FVC inferiore al 65% hanno un rischio aumentato di desaturazioni notturne indipendentemente dal valore di ossigeno durante la veglia e dalla presenza di sindrome delle apnee durante il sonno³⁸. Di conseguenza gli stessi Autori proponevano che l'ossimetria notturna fosse considerata un esame di routine nei soggetti con rapporto FEV₁/FVC inferiore al 65%. Mulloy *et al.* hanno trovato che il livello di PCO₂ transcutaneo aumenta sia nei pazienti che sviluppano desaturazioni notturne ampie che in quelli con desaturazioni di entità inferiore¹⁷: questo dato farebbe ritenere che ci sia un'ipoventilazione simile in entrambi i gruppi, malgrado i diversi livelli di desaturazione ossiemoglobinica notturna. La più ampia caduta della PaO₂ nel gruppo con desaturazioni ampie, insieme ai valori tra loro simili di PaCO₂ transcutanea osservati nei 2 gruppi, fa supporre che, oltre all'ipoventilazione presente in tutti i soggetti, altri fattori, quali il mismatch ventilazione/perfusione, potrebbero rivestire un ruolo nell'eccessiva desaturazione presentata da alcuni pazienti con BPCO.

Disturbi respiratori durante il sonno

Una possibile associazione tra BPCO e apnee ostruttive durante il sonno (*obstructive sleep apnoea*, OSA) è stata descritta a metà degli anni '80 da Flenley che definì quest'associazione *overlap syndrome*³⁹. In Italia circa 2,6 milioni di uomini e donne sono affetti da BPCO, responsabile di circa 18 000 morti ogni anno. Inoltre le spese mediche e i costi indiretti dovuti alla morbilità per BPCO costituiscono un onere economico rilevante. Pazienti con BPCO severa e con altre comorbilità presentano costi maggiori (6 366 e 1 861 Euro, rispettivamente) rispetto a soggetti con patologia di grado moderato (441 Euro) o senza alcuna co-morbilità (1 021 Euro)⁴⁰. È stato calcolato che negli USA dai 14 ai 16 milioni di soggetti sono affetti da BPCO e tale patologia risulta essere una delle principali cause di morbilità e mortalità⁴¹⁻⁴⁴. Peraltro, la sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (*obstructive sleep apnoea syndrome*, OSAS) è un quadro patologico molto comune nella popolazione generale, inclusa quella italiana⁴⁵. Un'alta prevalenza di

OSA nei soggetti con BPCO è stata descritta in diversi studi, così come altri Autori hanno suggerito che la prevalenza di OSA nei soggetti con BPCO sia maggiore di quella attesa nella popolazione generale^{46, 47}. Al contrario, la prevalenza di ostruzione delle vie aeree nei soggetti con OSA è risultata più alta della prevalenza di BPCO nella popolazione generale⁴⁶. Un recente lavoro ha evidenziato come, nei soggetti con BPCO moderata, la sindrome delle apnee durante il sonno non presenti una prevalenza aumentata³⁸. Questo studio è stato condotto su 1 138 soggetti utilizzando i dati dello Sleep Heart Health Study, e i suoi risultati possono essere così sintetizzati: 1) la prevalenza di OSA non è maggiore nei pazienti con evidenza di BPCO; 2) la proporzione di partecipanti con notevoli desaturazioni durante il sonno come anche la proporzione di soggetti con alterazione della struttura del sonno è maggiore nel gruppo di soggetti con entrambe le patologie, sebbene queste alterazioni siano maggiormente attribuibili all'OSAS. Gli Autori confermano l'ipotesi che, quando coesistono OSA, generalmente di grado moderato, e BPCO, questo è dovuto a un'aggregazione casuale piuttosto che a una connessione fisiopatologica. I soggetti affetti da BPCO presentavano un valore medio e mediano di indice di disturbo respiratorio (*respiratory disturbance index*, RDI) significativamente più bassi rispetto ai soggetti non affetti da BPCO (Tabella II)³⁸. Inoltre, la percentuale di partecipanti con un RDI maggiore di 10 o 15 era significativamente più bassa nel gruppo di soggetti con BPCO. Per di più, il valore di RDI non risultava influenzato dalla presenza di BPCO anche dopo stratificazione dei pazienti per quartile di BMI, ma aumentava nel quartile di BMI più elevato indipendentemente dalla presenza di BPCO. In questo studio, gli Autori, per definire il peso di BPCO e OSA nella genesi ed evoluzione delle desaturazioni durante il sonno, hanno valutato il rischio di trascorrere più del 5% del tempo totale di sonno (*total sleep time*, TST) con SaO₂ <90% o 85%, in presenza di una sola patologia o di entrambe. L'odds ratio (OR) per desaturazione al di sotto del valore soglia considerato era notevolmente aumentato in presenza di OSA, con un OR relativamente più basso per la BPCO in assenza di OSA (Tabella III); ma la combinazione di OSA e BPCO determina un rischio più alto di desaturazione, circa il doppio di quello osservato nei soggetti con la sola OSA. La percentuale relativamente bassa di individui con BPCO severa nello studio di Sanders *et al.*³⁸ impone tuttavia cautela nel generalizzare questi risultati e soprattutto nell'applicarli a soggetti con patologia di grado più severo. Gli Autori avevano, inoltre, definito come affetti da BPCO i soggetti con FEV₁/FVC minore del 70%, ma, a causa del fisiologico declino di questo rapporto determinato dal normale invecchiamento, alcuni soggetti normali possono essere stati erroneamente classificati come BPCO. Inoltre, i risultati possono presentare bias determinati dall'effetto sopravvivenza e esitare in un'incapacità di ri-

conoscere la associazione tra BPCO e OSA, a causa dell'esiguo numero di soggetti con entrambe le patologie nella popolazione in studio, potenzialmente legata alla mortalità.

L'*overlap syndrome*, secondo alcuni Autori, predispone allo sviluppo di ipercapnia diurna e ipossiemia indipendentemente dalla funzione polmonare¹⁹. L'OSA sembra confermarsi un'importante causa di ipossemia e ipercapnia in alcuni pazienti, che appare eccessiva rispetto al livello di deterioramento della funzione polmonare^{46, 48, 49}. Chan *et al.* hanno osservato come i soggetti BPCO ipercapnici presentavano un numero sensibilmente maggiore di disturbi respiratori durante il sonno, avevano un BMI superiore e una minore sezione trasversale delle vie aeree superiori rispetto ai controlli normocapnici appaiati per funzionalità respiratoria⁴⁸.

Qualità del sonno

È stato descritto come la qualità del sonno nei pazienti con BPCO risulti essere alterata rispetto a soggetti sani comparabili per età. I pazienti affetti da BPCO sembrano avere una più alta prevalenza di insonnia, di eccessiva sonnolenza diurna e di incubi notturni rispetto alla popolazione generale. I dati polisomnografici mostrano in genere un ridotto tempo di sonno, una riduzione della fase REM e numerose variazioni nelle fasi di sonno⁵⁰. La scarsa qualità del sonno può rappresentare un fattore predisponente allo sviluppo di fatica cronica e di una ridotta qualità di vita, usualmente descritta in pazienti con BPCO severa. I meccanismi che determinano l'alterazione della struttura del sonno sono dibattuti: possono essere messi in relazione con le alterazioni nello scambio gassoso, con l'assunzione di farmaci o con stanchezza generale associata a BPCO⁵¹. Anche se la teofillina o i β -agonisti potrebbero essere implicati nell'insonnia, studi con questi farmaci non hanno evidenziato effetti avversi sulle fasi e sulla qualità del sonno. Ottimizzare la terapia farmacologica per prevenire tosse e dispnea che frammentano il sonno potrebbe aiutare a convivere con l'insonnia. L'ipossia stimola il sistema di attivazione reticolare e vi è una forte associazione tra ipossiemia e incidenza di arousal nella BPCO. La frequenza di arousal, comunque, non diminuisce dopo terapia con ossigeno durante le ore notturne, suggerendo che non sia l'ipossiemia ma alcuni fenomeni a essa correlati, probabilmente l'ipercapnia, il principale stimolo all'insorgenza di arousal⁵².

Approccio diagnostico e terapeutico

Le gravi e potenzialmente mortali alterazioni della ventilazione e dello scambio gassoso che si verificano durante il sonno in pazienti con BPCO ripropongono la necessità di uno studio appropriato di questi soggetti². È largamente accettato che lo studio

del sonno non è definibile come un esame di routine per i pazienti con BPCO associata a insufficienza respiratoria.

Benché il valore della saturazione dell'ossigeno diurna sia il miglior predittore della desaturazione notturna nei soggetti affetti da BPCO, il grado di ostruzione delle vie aeree risulta essere un predittore indipendente delle desaturazioni notturne. L'ossimetria notturna potrebbe essere presa in considerazione nella valutazione di gran parte dei pazienti con BPCO, indipendentemente dal fatto che presentino sintomi da frammentazione del sonno, al fine di escludere la presenza di desaturazioni notturne significative che potrebbero essere associate a una ridotta sopravvivenza. L'ossimetria notturna è, inoltre, indispensabile per stabilire il flusso di ossigeno più adeguato per i pazienti che sono candidati all'ossigenoterapia a lungo termine⁵³. Gli studi del sonno vengono generalmente eseguiti quando vi sia il sospetto clinico di un'associazione con la sindrome delle apnee durante il sonno, oppure sia presente un'ipossiemia notturna che non trova riscontro nel valore di PaO₂ diurno o, ancora, quando l'ipossiemia diurna non risulti adeguatamente giustificata dal livello di ostruzione delle vie aeree.

Nella gestione dei disturbi respiratori durante il sonno nei soggetti con BPCO il primo step è migliorare la patologia sottostante. Nella Tabella IV sono riassunti gli approcci terapeutici da considerare nel trattamento dei pazienti con BPCO e disturbi respiratori durante il sonno.

La ventilazione meccanica non invasiva (*non-invasive mechanical ventilation*, NIMV) è largamente utilizzata nel trattamento dell'insufficienza respiratoria ipercapnica, il suo utilizzo nei soggetti affetti da BPCO rimane controverso, mentre un maggior numero di studi è stato condotto su patologie toraciche restrittive, in particolare in pazienti con malattie neuromuscolari, che indicano a breve termine un alleviamento dei sintomi di ipoventilazione cronica: in 2 studi, seppur condotti su un numero limitato di casi, viene riportato un prolungamento della sopravvivenza⁵⁴⁻⁵⁸. In una recente review si afferma che la ventilazione meccanica a lungo termine potrebbe essere proposta come opzione terapeutica a pazienti con insufficienza respiratoria cronica secondaria a patologie neuromuscolari⁵⁹.

I meccanismi con cui la ventilazione non invasiva migliora i gas ematici diurni includono probabilmente numerosi fattori, tra i quali la messa a riposo dei muscoli respiratori e il *resetting* del drive respiratorio. Si è ipotizzato che l'uso durante le ore notturne della ventilazione meccanica non invasiva potrebbe prevenire i disturbi respiratori durante il sonno, gli arousal associati, e che esso sia in grado di migliorare la qualità del sonno. Inoltre la NIMV migliora l'ipoventilazione notturna, modificando la sensibilità dei centri respiratori per il diossido di carbonio. Come conseguenza, lo scambio dei gas durante il giorno aumenta e il miglioramento della qualità del sonno po-

trebbe agire positivamente sulla funzionalità diurna e sulla qualità di vita. Elliot *et al.* hanno studiato 8 soggetti con BPCO severa, 6 dei quali presentavano una riduzione della PaCO₂ durante il giorno dopo 6 mesi di trattamento con ventilazione notturna con maschera nasale tramite ventilatore portatile volumetrico⁶⁰. Questi pazienti, inoltre, riferivano una migliore qualità del sonno e si osservava una correlazione significativa tra la caduta della PaCO₂ e la risposta ventilatoria alla CO₂, il che suggerisce un incremento del drive respiratorio⁶¹. In uno studio cross-over controllato della durata di 3 mesi, Meecham-Jones *et al.* hanno studiato 18 soggetti trattati per 3 mesi con ventilazione a pressione positiva (NIMV) a doppio livello di pressione tramite maschera nasale⁵⁷. I pazienti che avevano ricevuto la NIMV presentavano una significativa riduzione della PaCO₂, registrata durante il giorno, e si osservava un miglioramento delle frequenti desaturazioni e degli episodi di ipoventilazione. Gli Autori concludevano che la NIMV ha un effetto positivo sulla qualità del sonno e lo scambio gassoso notturno e questi, a loro volta, determinavano un aumento della qualità di vita. La maggior parte delle pubblicazioni presenti in letteratura sull'efficacia a lungo termine della NIMV in pazienti affetti da insufficienza respiratoria cronica ipercapnica non analizza gli effetti della NIMV sulla qualità del sonno né il pattern respiratorio durante il sonno⁶². Nel momento in cui si decide di iniziare la NIMV a lungo termine, i parametri ventilatori da usare durante la notte sono stabiliti principalmente in base alla tolleranza del paziente da sveglio e ai valori emogasanalitici diurni. Va tenuto presente che lo scenario durante il sonno può cambiare considerevolmente. Teschler *et al.* hanno studiato gli effetti delle perdite aeree per parziale apertura della bocca durante la ventilazione, fenomeno peraltro molto frequente durante il sonno, sull'efficacia della ventilazione assistita e sulla struttura del sonno⁶³. Durante la NIMV notturna, quando la bocca viene tenuta chiusa, hanno osservato una significativa riduzione del livello di capnia transcutanea e un aumento significativo della qualità del sonno come è dimostrato dalla riduzione dell'indice di arousal e incremento del sonno REM.

Conclusioni

I pazienti affetti da BPCO possono diventare iposiemici durante il sonno, particolarmente durante la fase REM. L'esecuzione di una pulso-ossimetria notturna è altamente consigliabile quando il grado di ostruzione bronchiale è di grado moderato-severo con lo scopo di identificare precocemente la comparsa di desaturazioni notturne o con lo scopo di regolare il flusso di ossigeno quando questa terapia si è resa necessaria. Al contrario, l'indagine polisonnografica dovrebbe essere eseguita in presenza di un sospetto clinico di coesistenza di una sindrome delle apnee du-

rante il sonno, in presenza di ipossiemia notturna non spiegata dal livello di tensione parziale di ossigeno registrata in veglia o in presenza di ipossiemia diurna non adeguatamente spiegata dal livello di ostruzione bronchiale. Al momento attuale, l'ossigeno terapia a lungo termine è il trattamento di prima linea per i pazienti affetti da BPCO con presenza di ipossiemia notturna, ma è possibile che il trattamento ventilatorio non invasivo (NIMV) possa rappresentare, in futuro, una valida alternativa terapeutica. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per spiegare il reale effetto della NIMV sulla qualità del sonno e sul controllo respiratorio durante il sonno. Fino a quando questi meccanismi non saranno chiariti, l'indicazione a tale strategia terapeutica, le modalità ideali di impostazione del ventilatore e le possibili risposte terapeutiche sono ancora non adeguatamente conosciute. L'eventuale decisione di iniziare un trattamento ventilatorio notturno domiciliare dovrà essere definito individualmente sulla base della risposta clinica e fisiologica a un trial terapeutico preliminare.

Riassunto

Lo stato di sonno determina effetti sull'attività respiratoria, rappresentati da cambiamenti del controllo respiratorio, delle resistenze delle vie aeree e della contrattilità muscolare. Questi cambiamenti correlati al sonno non inducono alcun effetto negativo nei soggetti sani, ma possono determinare problemi, anche gravi, ai pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). L'ipoventilazione alveolare rappresenta la causa più importante di alterazione dello scambio gassoso durante il sonno nei pazienti BPCO, determinando sviluppo di ipercapnia e di ipossiemia, particolarmente durante la fase REM del sonno. Le alterazioni dei gas ematici determinano un incremento del numero di arousal, alterazioni della struttura del sonno, sviluppo di ipertensione polmonare e aumento della mortalità. La concomitante presenza di altri disturbi respiratori correlati al sonno, come la sindrome delle apnee durante il sonno, può determinare una maggiore alterazione dello scambio gassoso e la comparsa di sintomi come l'eccessiva sonnolenza diurna sia durante il sonno che durante la veglia.

La pulso-ossimetria notturna è consigliata per valutare lo scambio gassoso durante il sonno nei pazienti con BPCO. Lo studio polisonnografico è generalmente indicato in presenza di un sospetto clinico di sindrome delle apnee durante il sonno o di una sindrome obesità-ipoventilazione. Il ruolo della ventilazione non invasiva nel trattamento dell'ipoventilazione notturna nei pazienti con BPCO viene discusso nel testo.

Parole chiave: Broncopneumopatia cronica ostruttiva - Sonno - Disturbi del sonno.