

Università degli Studi di Verona

Scuola di Dottorato in Scienze della Vita e della Salute
Corso di Dottorato in Scienze Mediche Cliniche e Sperimentali XXIII ciclo
Dipartimento di Medicina
Coordinatore: Prof. Enzo Bonora

Tesi di Dottorato di Ricerca

Studio di coorte sulle apnee centrali ed ostruttive in pazienti affetti da
insufficienza cardiaca cronica su base sistolica:
prevalenza e caratteristiche cliniche,
evidenza di attivazione neuroendocrina ed
implicazioni prognostiche dei disturbi respiratori durante il sonno

- Risultati del Verona Congestive Heart Failure Sleep Study -

Tutor

Prof. Marcello Ferrari

Dottorando

Dott. Luca Angelo Pietro Tomaello

Triennio 2008-2010

Indice

Parte I

Introduzione e razionale fisiopatologico del Verona Congestive Heart Failure Sleep Study (Ve CHF ST)

I.1	Scopo del Verona Congestive Heart Failure Sleep Study.....	5
I.2	Definizione e caratteristiche dei disturbi respiratori durante il sonno	6
	Sindrome delle Apnee Ostruttive.....	6
	Sindrome delle Apnee Centrali.....	9
I.3	Patogenesi delle Apnee Ostruttive nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca.....	11
I.4	Apnee Ostruttive: ruolo causale e nella progressione dell'insufficienza cardiaca...	13
	Effetti meccanici diretti sul cuore.....	13
	Effetti mediati dal sistema nervoso autonomo.....	14
	Fenomeni di natura ossidativa e pro-infiammatoria.....	14
I.5	Patogenesi delle Apnee Centrali nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca.....	16
I.6	Apnee Centrali: ruolo nella progressione dell'insufficienza cardiaca.....	19
I.7	Effetti pro-aritmici dei disturbi respiratori durante il sonno nell'insufficienza cardiaca.....	21
I.8	Cromogranina A come marcatore di attivazione del sistema neuroendocrino: possibile ruolo dei disturbi respiratori durante il sonno.....	26

Parte II

Protocollo e Risultati del Verona Congestive Heart Failure Sleep Study

Materiali e metodi

II.1	Pazienti.....	30
II.2	Follow –up.....	31
II.3	Definizione degli esiti clinici ed aritmologici.....	32
II.4	Poligrafia notturna e definizione dei disturbi respiratori durante il sonno.....	33
II.5	Programmazione dei defibrillatori automatici impiantabili (ICD).....	34
II.6	Esami ematochimici e dosaggio Cromogranina A.....	34
II.7	Definizione dell’etiologia dell’insufficienza cardiaca e misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra.....	35
II.8	Definizione di fibrillazione atriale.....	35
II.9	Metodi di analisi statistica.....	36

Risultati

II.10	Prevalenza di disturbi respiratori durante il sonno in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica su base sistolica.....	38
II.11	Impatto dei disturbi respiratori durante il sonno sull’incidenza di episodi di scompenso cardiocircolatorio acuto.....	44
II.12	Impatto dei disturbi respiratori durante il sonno sull’incidenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali.....	52
II.13	Livelli circolanti di Cromogranina A nei pazienti affetti da disturbi respiratori durante il sonno.....	67

Discussione

Verona Congestive Heart Failure Sleep Study:

prevalenza, fisiopatologia e significato prognostico dei disturbi respiratori durante il sonno in pazienti con insufficienza cardiaca cronica in trattamento ottimale

III.1	I disturbi respiratori durante il sonno rappresentano una comorbidità frequente nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica.....	69
III.2	I disturbi respiratori durante il sonno costituiscono un fattore di rischio per episodi di scompenso cardiocircolatorio in pazienti in trattamento ottimale per l'insufficienza cardiaca cronica.....	72
III.3	L'incidenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali è elevata nei soggetti affetti da disturbi respiratori durante il sonno sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria.....	77
III.4	La Cromogranina A può esprimere la risposta neuroendocrina indotta dai Disturbi Respiratori durante il Sonno e potrebbe essere correlata con il rischio di aritmie ventricolari.....	87
	Conclusioni e prospettive future.....	90
	Bibliografia.....	92

Parte I

**Introduzione e rationale fisiopatologico del
Verona Congestive Heart Failure Sleep Study (Ve CHF ST)**

I.1 Scopo del Verona Congestive Heart Failure Sleep Study

L'insufficienza cardiaca cronica rappresenta una patologia estremamente rilevante dal punto di vista sanitario e ha assunto i caratteri di una vera e propria epidemia nelle ultime due decadi. [1, 2] Si stima che in Italia circa 1 milione di pazienti sia affetto da questa sindrome con una richiesta di circa 170.000 ricoveri ospedalieri annui; [3] i dati provenienti da oltreoceano confermano le considerevoli dimensioni del problema: circa 5,5 milioni di Statunitensi risultano affetti da insufficienza cardiaca cronica e necessitano di 6.5 milioni di giorni di ricovero ogni anno. [2] Malgrado il notevole miglioramento nel trattamento della coronaropatia abbia contribuito in maniera essenziale a rallentare la progressione dello scompenso cardiaco su base ischemica, questa patologia rimane gravata da un notevole potenziale invalidante e da una mortalità a 5 anni paragonabile a quella delle più diffuse malattie oncologiche. [4] L'impiego di defibrillatori automatici impiantabili (ICD) e della terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) hanno inoltre sensibilmente diminuito la mortalità per aritmie ventricolari nei pazienti con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra; [2, 5] tuttavia, in una consistente proporzione di pazienti affetti da scompenso cardiaco, si osserva una rapida progressione di malattia con esito letale o morte cardiaca improvvisa per aritmie intrattabili. [2] Oltre che dal deterioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra, la prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca è condizionata da una serie di patologie concomitanti quali diabete mellito tipo 2, obesità, ipertensione arteriosa refrattaria, insufficienza renale, che rendono conto dell'evoluzione della sindrome; [5] è quindi essenziale identificare possibili comorbidità potenzialmente trattabili in grado di spiegare il decorso aggressivo dell' insufficienza cardiaca in alcuni sottogruppi di pazienti. I disturbi respiratori durante il sonno (apnee di tipo centrale ed ostruttivo) possono contribuire alla progressione dello scompenso cardiaco ed all'insorgenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali attraverso effetti meccanici diretti sul miocardio, attivazione del sistema nervoso autonomo e neuroendocrino, alterazioni metaboliche e sintesi di fattori cellulari pro-infiammatori. [6]

In questo studio abbiamo rilevato la prevalenza di apnee notturne in soggetti con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra ed osservato l'evoluzione clinica di questi pazienti in relazione alla presenza o meno di disturbi della respirazione durante il sonno; abbiamo inoltre valutato se le apnee notturne determinassero un maggiore rischio di aritmie ventricolari potenzialmente fatali indipendentemente da fattori di rischio noti e se fossero associate ad evidenza di attivazione neuroendocrina espressa dai livelli circolanti di Cromogranina A.

I.2 Definizione e caratteristiche dei Disturbi Respiratori durante il Sonno

Sindrome delle Apnee Ostruttive

La sindrome delle apnee ostruttive durante il sonno (OSA) è caratterizzata da cicli ripetitivi di interruzione della ventilazione determinati dall'ostacolo al flusso aereo che si instaura a seguito del collassamento delle pareti delle vie aero-digestive superiori. [7]

Un'apnea ostruttiva è costituita da una pausa ventilatoria della durata di 10 o più secondi associata ad uno sforzo inspiratorio conservato e generazione di elevate pressioni negative intratoraciche (fino a -65 mmHg). Nelle ipopnee ostruttive la faringe è parzialmente collassata e si osserva una riduzione del flusso aereo condizionante desaturazione ossiemoglobinica, l'attività della muscolatura respiratoria è mantenuta e si verificano movimenti toracoaddominali paradossi in contrasto di fase (fig. I.1 e I.2).

La diagnosi di sindrome delle apnee ostruttive viene posta quando un soggetto presenta una frequenza di apnee ostruttive superiore a 5 eventi ora (AHI: Apnea Hypopnea Index >5 ev/h) in associazione ad ulteriori segni e sintomi tra i quali dismorfismi craniofaciali, obesità, russamento, tosse e risvegli frequenti durante la notte, astenia, sonnolenza diurna, alterazioni del comportamento o deficit cognitivi. [8]

I soggetti con OSA presentano generalmente anomalie a carico del distretto aero-digestivo superiore (micrognazia, ipertrofia tonsillare o macroglossia, riduzione del calibro faringeo dovuta ad apposizione di tessuto adiposo) anche se l'assenza di fattori anatomici non pregiudica la possibilità di insorgenza di apnee ostruttive. La pervietà della via aerea dipende infatti dall'attività tonica e fasica dei muscoli dilatori della faringe che risulta compromessa durante il sonno nei soggetti con OSA secondo meccanismi neurofisiologici non completamente chiariti. [7, 9]

Gli studi epidemiologici condotti nella popolazione generale mostrano una prevalenza di OSA del 2% nelle donne e nel 4% circa dei maschi; [10] questi dati rappresentano soltanto la punta dell'iceberg della popolazione potenzialmente interessata dalla sindrome in quanto si stima che circa l'85% dei soggetti a rischio di OSA non vengano ulteriormente studiati. [11] Lo stereotipo della sindrome di Pickwick (soggetti maschili di mezza età, obesi, con sonnolenza diurna e russamento) ha indubbiamente condizionato una sovrarappresentazione di queste caratteristiche nella popolazione dei pazienti affetti da OSA mentre è possibile che ulteriori fattori di rischio occulti siano alla base dell'instaurarsi di apnee ostruttive. [12] La riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro e la

ritenzione idro-elettrolitica tipiche dell'insufficienza cardiaca congestizia sono associate al verificarsi di apnee ostruttive con i meccanismi che verranno descritti in questa introduzione. [13]

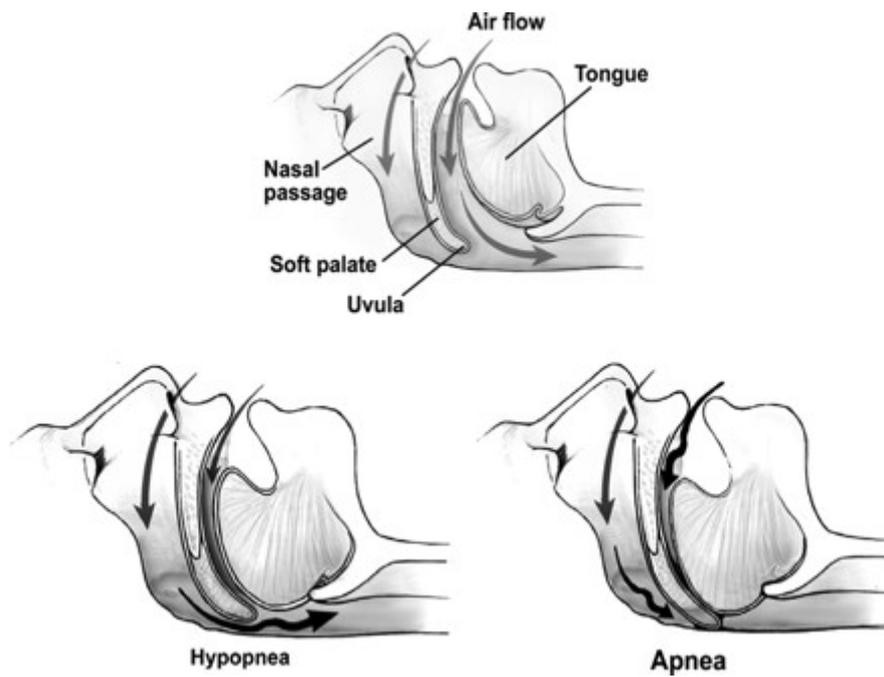


Fig. I.1. Occlusione parziale e completa delle vie aeree superiori secondaria al collassamento delle strutture orofaringee in corso di ipopnee ed apnee ostruttive. [6]

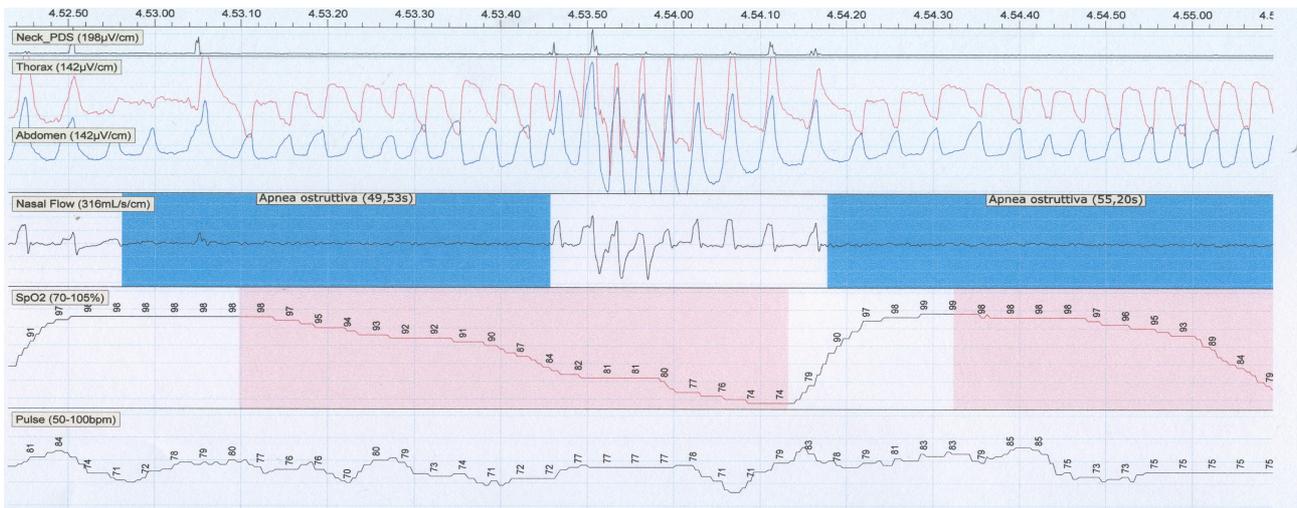
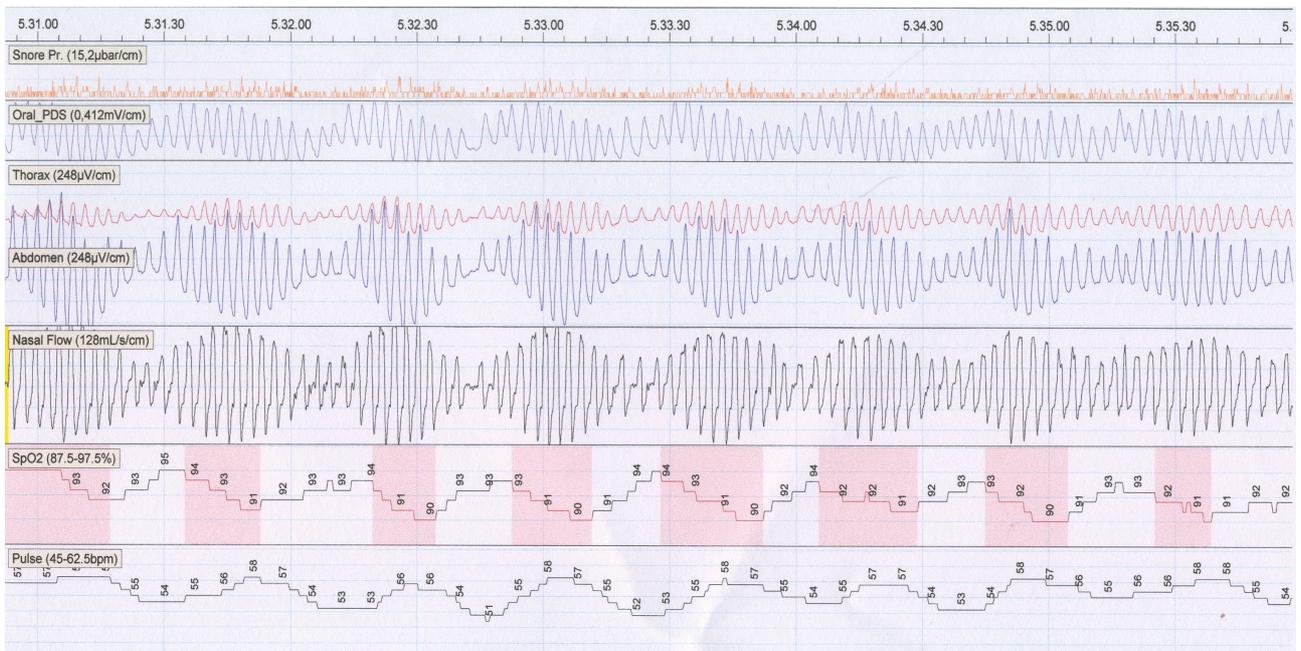


Fig. I.2. Tracciato poligrafico con alterazioni della respirazione durante il sonno; dall'alto in basso sono rappresentate: la traccia del russamento, dei movimenti toraco-addominali, del flusso aereo al naso, la saturazione (in rosa sono evidenziate le desaturazioni $\geq 3\%$) e la frequenza cardiaca. In blu le apnee ostruttive; si noti come i movimenti toraco-addominali siano conservati ed in contrasto di fase, a dimostrare lo sforzo inspiratorio che determina negativizzazione della pressione intratoracica.

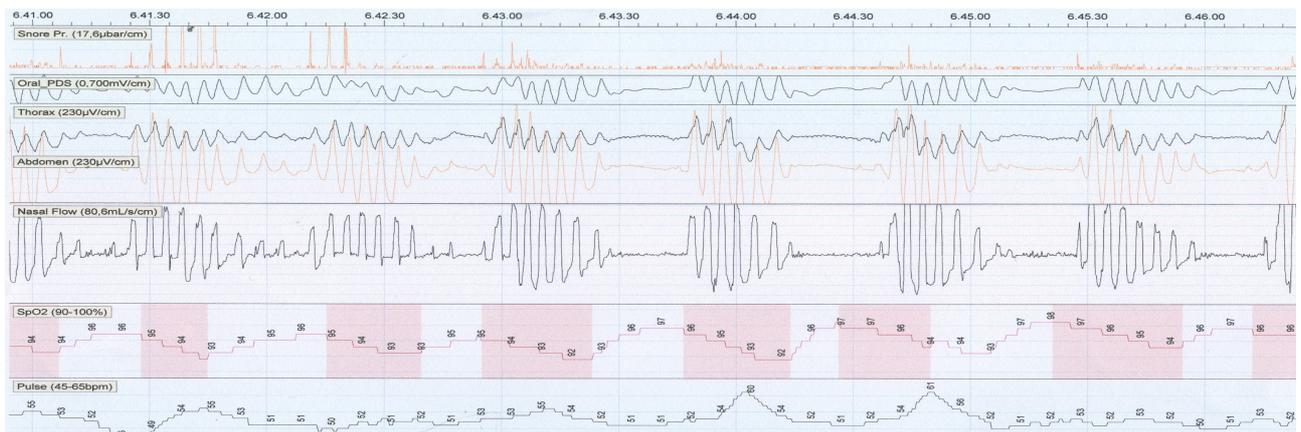
Sindrome delle Apnee Centrali

Le apnee centrali durante il sonno sono l'espressione di una sospensione temporanea degli impulsi nervosi diretti alla muscolatura respiratoria generati dai nuclei vegetativi ponto-mesencefalici; [14] l'interruzione del flusso aereo deve durare almeno 10 secondi per potersi definire una vera apnea centrale in quanto in condizioni fisiologiche si verificano delle oscillazioni nell'attività dei centri respiratori che condizionano ipopnee (riduzioni del flusso aereo associate a desaturazione arteriosa) ed apnee centrali di breve durata e frequenza inferiore ad 1 evento/ora; questi fenomeni si sviluppano solitamente all'addormentamento (clinicamente si possono osservare dei risvegli di soprassalto o singulti) o durante il sonno REM. [15,16] Le apnee centrali, anche sporadiche, sono assolutamente infrequenti nei soggetti sani (<0,7%) e vengono talora osservate in coloro che ascendono rapidamente ad alta quota. [17] Tuttavia si osservano apnee centrali con frequenza superiore a 5 eventi/ora in svariate condizioni patologiche tra le quali neoplasie cerebrali, encefalite, esiti vascolari bulbari, sindrome di Guillain-Barrè, acidosi metabolica e nei casi di sindrome da ipoventilazione centrale congenita (maledizione di Ondino). [18]

La sindrome delle apnee centrali comprende uno spettro di manifestazioni; può presentarsi sotto forma di apnee centrali intervallate da fasi di ventilazione normale (CSA), respiro periodico e respiro di Cheyne-Stokes (CSR). [14] Quando si presentano oscillazioni del flusso aereo con alternanza di iperpnee ed ipopnee si parla di respiro periodico; il respiro di Cheyne-Stokes è invece caratterizzato dal succedersi di iperpnee e apnee (fig I.3). [14, 19] Il CSR rappresenta la forma di apnea centrale più universalmente conosciuta ed è stata originariamente descritta da Cheyne nel 1818 come fluttuazione della ventilazione nei soggetti "con una parte del muscolo cardiaco sostituita da grasso a seguito di apoplezia"; [19] la successiva osservazione di Stokes nel 1854 associa le alterazioni del ritmo respiratorio a patologie neurologiche. [19] L'insufficienza cardiaca su base sistolica è caratterizzata da un'eccezionale incremento nella frequenza di apnee di tipo centrale e di respiro di Cheyne-Stokes per i motivi che verranno esposti nel corso di questa introduzione. [20]



A.



B.

Fig. I.3. Tracciati poligrafici con alterazioni della respirazione durante il sonno; dall'alto in basso sono rappresentate: la traccia del russamento, del flusso aereo orale, dei movimenti toraco-addominali, del flusso aereo al naso, la saturazione (in rosa sono evidenziate le desaturazioni 3%) e la frequenza cardiaca. Quando nel corso del sonno si presentano oscillazioni del volume corrente con alternanza di iperpnèa ed ipopnèe si parla di respiro periodico(A); il respiro di Cheyne-Stokes (CSR) è invece caratterizzato dal succedersi di iperpnèe e apnèe oltre che ipopnèe. (B)

I.3 Patogenesi delle apnee ostruttive nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca

I pazienti affetti da OSA frequentemente mostrano un ridotto diametro della faringe associato ad un incremento di tessuto adiposo cervicale, micrognazia ed ipertrofia tonsillare. [21, 22] Durante il sonno, la diminuzione del tono del muscolo dilatatore della faringe contribuisce ulteriormente alla compromissione della pervietà delle vie aerodigestive superiori e di conseguenza al verificarsi di apnee ed ipopnee. [23]

In soggetti con insufficienza cardiaca la posizione clinostatica determina una redistribuzione di liquido interstiziale dagli arti inferiori al torace ed al collo con aumento della pressione di riempimento nel sistema della vena cava superiore, distensione giugulare ed incremento della pressione interstiziale del tessuto peri-faringeo. [24] Studi condotti in volontari sani ed in pazienti con scompenso cardiaco hanno valutato l'ipotesi che un' incremento dell'edema peri-faringeo associato a clinostatismo sia correlato all'insorgenza ed alla frequenza di ipopnee ed apnee ostruttive.

Almeno tre studi [25] hanno utilizzato sistemi di applicazione di pressione positiva alle estremità inferiori, altrimenti impiegati per il trattamento dello shock ipovolemico, per simulare la redistribuzione di fluidi durante il sonno in soggetti sani. [25-27] Ad una pressione di circa 40 mmHg corrispondeva un riassorbimento di circa 350 cc di fluido interstiziale da entrambe le gambe con incremento della circonferenza del collo e degli indici di resistenza e di collassabilità della faringe e conseguente riduzione di calibro della via aerea. [23, 27]

Redolfi et.al hanno condotto simili osservazioni misurando il riassorbimento spontaneo di liquidi dalle estremità inferiori durante il sonno in pazienti con OSA: maggiore la quantità di fluidi ridistribuita durante il sonno maggiore l'incremento della circonferenza cervicale e dell'indice di apnea ipopnea (AHI) in questi soggetti ($R= 0.733$, $p< 0,001$). [28]

La stessa ipotesi è stata valutata da Yumino et al in soggetti con insufficienza cardiaca cronica ed apnee prevalentemente ostruttive. In questo studio l'incremento nella frequenza di apnee ostruttive risultava direttamente proporzionale all'entità dell'edema declive ed inversamente proporzionale alla capacità di esercizio fisico dei pazienti. [29]

Queste evidenze suggeriscono che il riassorbimento di edema declive durante il sonno possa contribuire all'instaurarsi di apnee ostruttive in pazienti con scompenso cardiocircolatorio e che la ridotta tolleranza allo sforzo e lo stato congestizio siano alla base di questo meccanismo.

Soltanto due studi disponibili in letteratura hanno valutato se interventi diretti a ridurre la ritenzione idrosalina ed aumentare la capacità di esercizio in pazienti affetti da scompenso riducano la frequenza di apnee ostruttive.

Bucca et al [30] hanno arruolato 15 soggetti affetti da OSA di entità grave ed insufficienza cardiaca diastolica in un protocollo non controllato che prevedeva il trattamento con dosi crescenti di furosemide e spironolattone; alla terapia si associava un incremento del calibro del faringe ed una riduzione dell'indice di apnea-ipopnea (da 75 a 57 eventi/ora, $p < 0,001$) senza tuttavia una significativa abolizione del disturbo (i.e $AHI < 10$ ev/h). In un altro studio [31] non controllato, un programma intensivo di esercizio fisico in 8 pazienti con OSA e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra si associava ad una riduzione dell' AHI del 30% dopo 4 mesi.

Il rapporto di causa-effetto tra riassorbimento dell'edema declive durante la notte e sviluppo di apnee ostruttive è stato recentemente oggetto di uno studio clinico condotto in pazienti non-obesi affetti da OSA; l'AHI, l'entità della variazione della circonferenza del collo e del volume di liquido interstiziale a livello degli arti inferiori venivano misurati al basale e dopo applicazione di elastocompressione agli arti inferiori per 24 ore. Durante la notte successiva al trattamento si osservava una riduzione dell' AHI da 30,9 a 23,4 ev/h ($p = 0,016$) con una riduzione mediana del volume degli arti inferiori intorno al 40% ed una riduzione del volume del collo del 42%. (fig. I.4) [32]

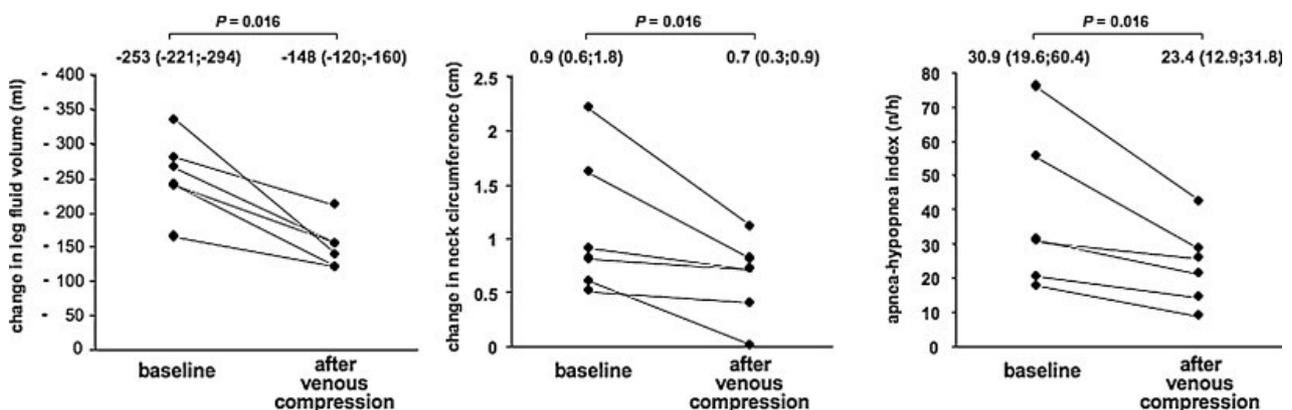


Fig. I.4. Effetti della terapia con elastocompressione degli arti inferiori sull' AHI, sulla circonferenza del collo e sul volume di liquido interstiziale riassorbito dagli arti inferiori in pazienti con OSA. [32]

I.4

Apnee Ostruttive:

ruolo causale e nella progressione dell'insufficienza cardiaca

I meccanismi fisiopatologici fondamentali attraverso i quali l'OSA può contribuire all'insorgenza ed alla progressione dell'insufficienza cardiaca sono raggruppabili in tre vaste categorie: **1) effetti meccanici diretti** sul miocardio **2) effetti mediati dal sistema nervoso autonomo**; **3) fenomeni di natura ossidativa e pro-infiammatoria**. (fig. I.5)

Effetti meccanici diretti sul cuore

Durante le apnee ostruttive lo sforzo inspiratorio compiuto contro la faringe collassata (manovra di Mueller) genera elevate pressioni negative all'interno della cavità toracica (circa -65 mmHg); ciò si traduce in un marcato incremento della pressione trasmurale sia ai. livello degli atri che dei ventricoli (p trasmurale = p endocavitaria - (-) p intratoracica; (fig. I.6). [33] Ad un aumento del post carico ventricolare sinistro si associa un incremento del ritorno venoso alle sezioni destre con deviazione del setto interventricolare verso sinistra. [34] La vasocostrizione del letto polmonare precipitata dall'ipossia provoca inoltre incremento del post-carico destro con alterazione del riempimento diastolico di entrambi i ventricoli. [35] (fig. I.6)

La simulazione della manovra di Mueller in soggetti sani determina una riduzione acuta del volume di eiezione ventricolare sinistro con rapido recupero al termine dell'apnea mentre i soggetti con insufficienza cardiaca mostrano recupero incompleto ed in tempi protratti. [33, 36]

L'aumento della pressione trasmurale del ventricolo sinistro si accompagna ad un incremento nella richiesta miocardica di ossigeno e ad una riduzione del flusso coronarico; questi due fenomeni, unitamente all'ipossia in corso di apnea, possono precipitare una condizione di ischemia miocardica che compromette ulteriormente la fase di rilasciamento diastolico e la contrattilità. [37]

Ripetendosi ciclicamente per centinaia di volte nel corso di una singola notte tutti questi fenomeni possono essere alla base della progressione dell'insufficienza cardiaca mediata dal rimodellamento ventricolare sinistro.

Effetti mediati dal sistema nervoso autonomo

L'ipossia e l'ipercapnia secondarie alle apnee stimolano i chemocettori centrali e periferici con aumento dell'attività catecolaminergica diretta ai vasi sanguigni, al rene ed al cuore; [38] in condizioni di ventilazione normale la stimolazione dei meccanicettori polmonari esercita un'azione simpato-inibitoria che viene abolita dall'apnea ostruttiva. [39] In pazienti con insufficienza cardiaca è stato osservato come la riduzione transitoria del volume di eiezione ventricolare in corso di apnee ostruttive provochi una marcata risposta barorecettoriale a livello dell'arco aortico e delle carotidi con incremento riflesso della pressione arteriosa; [40, 41] inoltre la perturbazione dei meccanismi omeostatici mediati dal sistema nervoso autonomo è un fenomeno persistente e non limitato al periodo notturno o alle fasi apnoiche come emerge dall'analisi della attività simpatica muscolare nei pazienti con scompenso cardiaco affetti da apnee ostruttive. [42]

E' ben noto che la stimolazione del sistema nervoso simpatico è associata ad un incremento del rischio di progressione di malattia e di mortalità nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca; [43] le apnee ostruttive potrebbero agire tramite questo meccanismo causando ipertrofia e rimodellamento miocardico [44] secondari ad aumento delle resistenze vascolari, danno cellulare diretto mediato da catecolamine ed alterazione dell'espressione e della funzione dei beta- recettori cardiaci. [45]

Fenomeni di natura ossidativa e pro-infiammatoria

L'ipossia intermittente e la ri-ossigenazione al termine degli episodi apnoici determinano infiammazione e fenomeni ossidativi a livello endoteliale nei pazienti affetti da apnee ostruttive. [46] Le specie reattive dell'ossigeno provocano riduzione della sintesi di ossido nitrico a livello vascolare e secrezione di molecole vasocostrittrici tra le quali l'endotelina. [47, 48] Vari studi hanno dimostrato una ridotta efficienza dei meccanismi di vasodilatazione endotelio-dipendente in soggetti con apnee ostruttive. [49] L'attivazione del fattore nucleare kB in condizioni di ipossia è inoltre in grado di provocare la sintesi di numerosi mediatori infiammatori (i.e proteina C reattiva; interleukine 6 e 8, molecole di adesione) [50] implicati nell'aterogenesi [51] e negli stati di ipercoagulabilità. [52] Promuovendo l'aterosclerosi e la trombosi coronarica le apnee ostruttive possono essere alla base dell'ischemia miocardica che costituisce la causa più frequente di insufficienza cardiaca. [53]

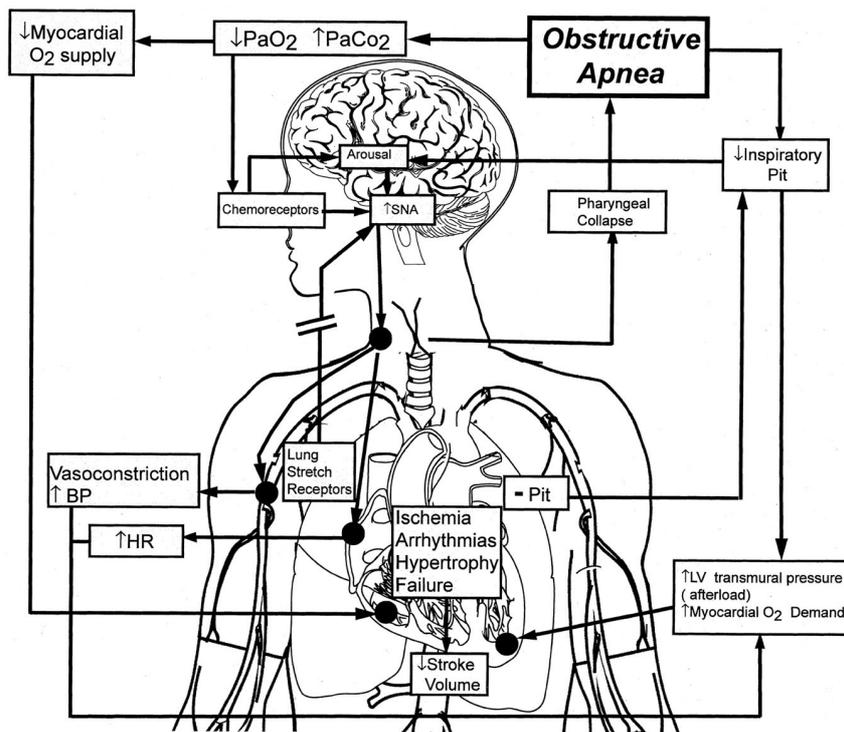


Fig. I.5. Meccanismi fisiopatologici con cui le apnee ostruttive possono contribuire alla genesi ed alla progressione dell'insufficienza cardiaca.

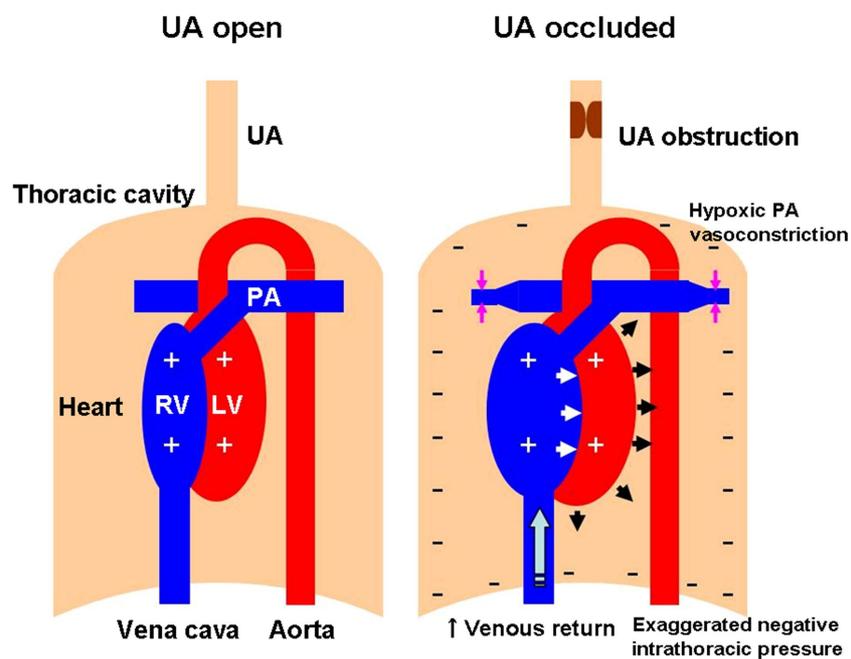


Fig. I.6. Effetti delle apnee ostruttive sul ritorno venoso al cuore ed il post-carico ventricolare destro e sinistro mediati dalla negativizzazione della pressione endotoracica e dalla vasocostrizione ipossica del circolo polmonare.

I.5 Patogenesi delle apnee centrali nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca

Malgrado studi condotti su animali e sull'uomo abbiano permesso l'elaborazione di modelli matematici per simulare il controllo della ventilazione durante il sonno, il preciso meccanismo alla base delle apnee centrali nello scompenso cardiaco non è stato del tutto chiarito. [20]

E' tuttavia elaborabile un modello patogenetico che tenga conto delle fondamentali conoscenze fisiologiche sulla regolazione metabolica della ventilazione.

I chemocettori localizzati nel troncoencefalo controllano il ritmo respiratorio sulla base della differenza tra i livelli ematici di anidride carbonica (pCO_2) ed un valore di CO_2 liquorale definito soglia apnoica; qualora la pCO_2 scenda al di sotto di tale soglia il sistema di feedback che comprende chemocettori-sangue-apparato respiratorio determina ipoventilazione e conseguente ritenzione di CO_2 per prevenire variazioni nel pH dell'organismo. [54]

In condizioni fisiologiche, l'iperventilazione (ad es. evocata da un incremento nelle richieste metaboliche muscolari in corso di esercizio) non provoca discesa dei valori di pCO_2 al di sotto della soglia apnoica e non determina apnea centrale. [14]

Ciò si realizza per il concorso di almeno tre meccanismi:

- 1) la produzione di acidi fissi da parte del metabolismo cellulare compensa la riduzione di pCO_2 che si avrebbe per la sola iperventilazione ed il pH liquorale non subisce variazioni; [55]
- 2) l'aumento della gittata cardiaca consente di trasmettere con una minima latenza ai centri encefalici le variazioni delle concentrazioni dei gas ematici permettendo un rapido adeguamento della frequenza respiratoria; [15]
- 3) l'iperventilazione è associata a reclutamento alveolare ed incremento dei volumi polmonari: la forma sigmoidale della curva di ventilazione alveolare rende ragione del fatto che ad elevati volumi polmonari siano richiesti elevati incrementi delle ventilazione minuto per ridurre significativamente la pCO_2 , (parte piatta superiore sinistra della sigmoide), ciò rende improbabile che si verifichi un eccesso di escrezione polmonare di CO_2 tale da abbassare la pCO_2 al di sotto della soglia apnoica. [56]

Il corretto funzionamento di questi meccanismi consente di adeguare la ventilazione alle necessità metaboliche mantenendo la $p\text{CO}_2$ in una range fisiologico che garantisca una adeguata eliminazione di acidi senza provocare alcalosi ed arresto respiratorio.

Durante il sonno fisiologico, il minor fabbisogno metabolico si associa ad una riduzione della ventilazione minuto e conseguentemente ad un lieve rialzo dei valori di $p\text{CO}_2$ che si mantiene al di sopra della soglia apnoica. In pazienti normali si osservano sporadicamente apnee centrali durante il sonno in quanto un preciso rapporto tra ventilazione, volume polmonare, gittata cardiaca e attività nervosa mantiene stabile la $p\text{CO}_2$. [56]

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca il circuito di feedback chemocettori-sangue-apparato respiratorio non opera correttamente e provoca la continua oscillazione dei valori di $p\text{CO}_2$ al di sopra e al di sotto della soglia apnoica con cicli ripetitivi di iperventilazione-apnea. [57]

Alcuni elementi alla base di tale instabilità nei valori di $p\text{CO}_2$ sono stati oggetto di dimostrazioni sperimentali:

la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro provoca ipertensione venosa polmonare e stimolazione dei recettori juxtacapillari con due conseguenze fisiopatologiche fondamentali:

- a. Iperventilazione [58, 59]
- b. Incremento della chemiosensibilità dei recettori troncoencefalici (=elevate variazioni della ventilazione minuto per piccole variazioni della $p\text{CO}_2$) [60]

la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro provoca rallentato tempo di circolo [61] per cui le variazioni dei gas ematici vengono captate con elevati tempi di latenza dai centri troncoencefalici.

La restrizione dei volumi polmonari propria dello scompenso (per edema polmonare, versamento pleurico, cardiomegalia, sarcopenia del diaframma e della muscolatura respiratoria accessoria) fa sì che il sistema toracopolmonare lavori sulla porzione centrale

ripida della curva di ventilazione alveolare consentendo sostanziali variazioni della composizione dei gas alveolari per piccole variazioni della frequenza respiratoria. [62]

Integrando queste osservazioni si può proporre uno schema patogenetico per le apnee centrali nello scompenso cardiaco articolato nella successione dei seguenti momenti:

1. Iperventilazione indotta dalla stimolazione dei recettori J, ventilazione a bassi volumi con elevata eliminazione di CO₂
2. Ipocapnia, discesa della pCO₂ verso la soglia apnoica
3. Apnea centrale
4. Ipercapnia, ipossia^a
5. Marcata iperventilazione postapnoica per ipersensibilità dei chemorecettori (“overshooting”)
6. Prolungamento inadeguato della fase iperventilatoria per elevata latenza nella trasmissione dell’informazione tra alveolo-chemocettore dovuta all’aumentato tempo di circolo
7. Ipocapnia
8. Apnea centrale

a. questo modello deve essere ulteriormente integrato con il ruolo fisiologico dell’ipossia che può a sua volta indurre iperventilazione. [63]

E’ da precisare infine che il motivo per cui soltanto alcuni pazienti con insufficienza cardiaca sviluppano apnee centrali durante il sonno è sconosciuto. [14]

I.6

Apnee Centrali:

ruolo nella progressione dell'insufficienza cardiaca

La presenza di apnee centrali e respiro di Cheyne –Stokes nei pazienti con insufficienza cardiaca su base sistolica è associata ad un aumento della mortalità e ad una riduzione della sopravvivenza libera da trapianto cardiaco. [64-67] Dato lo stretto rapporto fisiopatologico tra funzione ventricolare e CSA è difficile stabilire con certezza il nesso di causa-effetto tra apnee centrali ed insufficienza cardiaca; [68] tuttavia è plausibile che gli effetti delle apnee centrali mediati dall'attivazione sistema nervoso autonomo contribuiscano alla progressione dello scompenso cardiaco. Le conseguenze autonome delle apnee centrali sono simili a quelle degli eventi ostruttivi anche se il carico emodinamico acuto dovuto alla negativizzazione della pressione intratoracica è assente in corso di CSA. [69] Le oscillazioni della ventilazione determinano ciclicamente ipossia ed ipercapnia che si accompagnano a modificazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa ed alterazioni del ritmo cardiaco, in modo simile a quello che avviene in corso di apnee ostruttive. [70]

L'abolizione dell'ipossia attraverso la somministrazione di miscele iperossiche in soggetti con CSA non è associata a riduzione della frequenza di contrazioni ventricolari ectopiche, mentre la soppressione delle apnee centrali attraverso l'impiego di miscele ricche di anidride carbonica provoca una marcata riduzione nella frequenza di aritmie; [71, 72] questo fenomeno è stato invocato a conferma dell'ipotesi che il ritmo ventilatorio tipico delle apnee centrali provochi effetti sul cuore mediati dal sistema nervoso simpatico indipendentemente da effetti metabolici. Inoltre, in volontari sani che riproducevano artificialmente sequenze di apnee ed iperventilazione in condizioni di normossia ed eucapnia, il solo instaurarsi di questo ritmo respiratorio determinava oscillazioni della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa con caratteristiche analoghe al respiro Cheyne-Stokes. [73]

Nei pazienti con CSA sono stati inoltre rilevati elevati livelli basali di catecolamine urinarie e sono noti gli effetti deleteri della stimolazione dei recettori adrenergici a livello miocardico nell'insufficienza cardiaca ed i benefici conseguenti alla terapia con betabloccanti. [74, 75]

Gli studi che hanno valutato l'attività simpatica a livello muscolare (MSNA) nei pazienti con insufficienza cardiaca e CSA hanno evidenziato livelli di MSNA più elevati in questi soggetti rispetto a controlli non affetti da apnee e hanno rilevato dei picchi di attività

adrenergica durante le fasi di iperventilazione. [42, 76] Queste osservazioni supportano la nozione che le apnee centrali siano in grado di contribuire alla progressione dell'insufficienza cardiaca esercitando un effetto eccitatorio sul sistema nervoso autonomo indipendentemente dall'entità della disfunzione ventricolare sinistra. (fig. I.7)

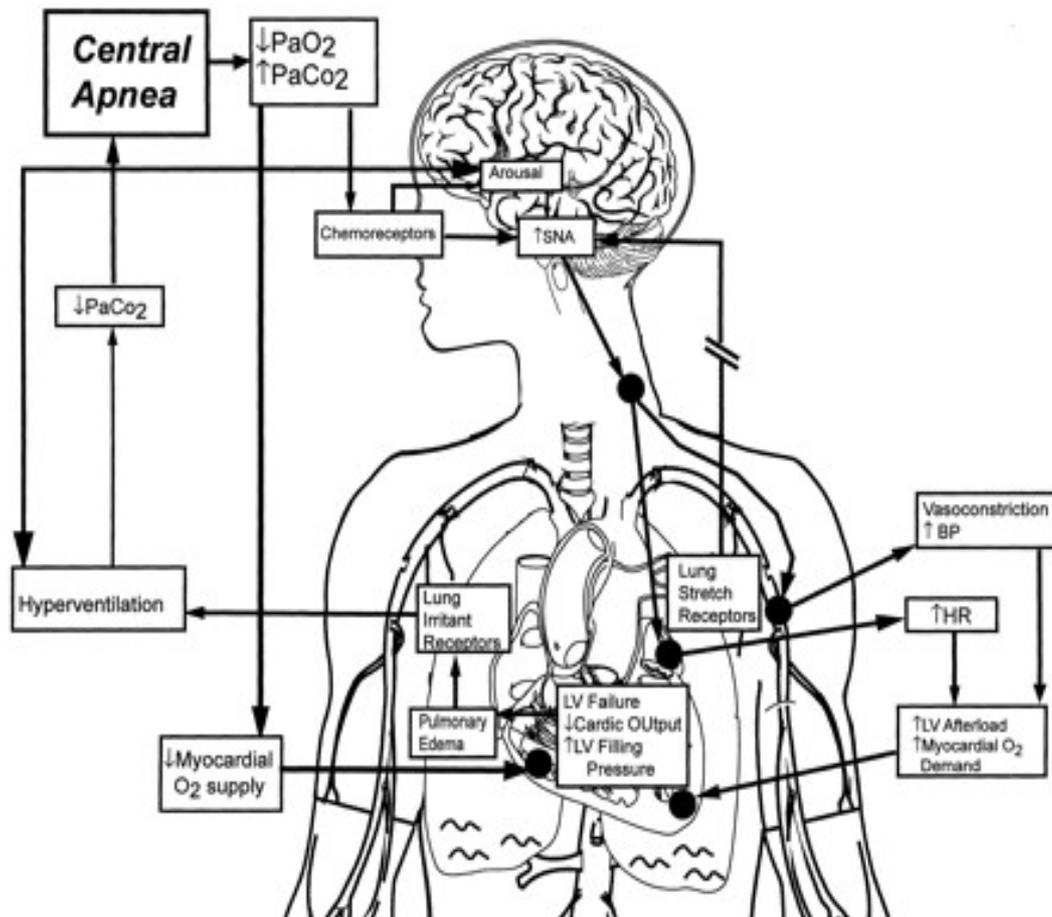


Fig. I.7. Fisiopatologia e meccanismi con cui le apnee centrali possono contribuire alla progressione dell'insufficienza cardiaca.

I.7 Effetti pro-aritmici delle dei disturbi respiratori durante il sonno nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica

Nei pazienti con insufficienza cardiaca le apnee centrali ed ostruttive determinano cicli ripetuti di ipossia, ipercapnia, variazioni della pressione trans-toracica e microrisvegli corticali (arousals) che si riflettono in fluttuazioni dell'attività nervosa simpato-vagale diretta al cuore; [39, 40, 76] l'incremento del rilascio di catecolamine unitamente alle alterazioni del metabolismo energetico a livello cardiaco secondarie all'ipossia ed all'ipercapnia sono alla base del potenziale pro-aritmico delle apnee notturne. [77]

L'attività simpatica rilevabile nelle fibre nervose muscolari (Muscle Sympathetic Nerve Activity- MSNA) è persistentemente elevata durante le ore diurne in soggetti con OSA e scompenso cardiaco rispetto a controlli non affetti da apnee, [42] ciò suggerisce che le apnee ostruttive esercitano un'influenza eccitatoria tonica sui centri nervosi pontomesencefalici. [78]

Le apnee ostruttive provocano sollecitazioni meccaniche dirette a livello delle camere cardiache e dei recettori di pressione delle vene polmonari dovute alla negativizzazione della pressione endotoracica durante la manovra di Mueller (inspirazione forzata contro le vie aeree superiori collassate), [79] tali fenomeni possono direttamente precipitare aritmie (*mechano-electrical feedback*) ed esaltare l'aritmogenicità delle variazioni di pH intracellulare dovute all'ipossia/ipercapnia . [80]

Gli effetti pro-aritmici dell'ipossia sono documentati da tempo, a partire dai primi lavori pubblicati da Shepard nel 1985 [81] e da Davies nel 1991 [82], che illustrano la relazione temporale tra episodi di desaturazione arteriosa e presenza di tachiaritmie ventricolari non sostenute durante il sonno (fig.1.8), fino ad arrivare alle recenti evidenze sugli effetti dell'ipossia notturna sulla ripolarizzazione ventricolare in pazienti con insufficienza cardiaca cronica. [83]

Gli studi che hanno valutato il ruolo dell'ossigenoterapia notturna nel ridurre la frequenza contrazioni ventricolari premature (PVC) sia nell'OSA che nel CSA hanno mostrato che l'abolizione dell'ipossiemia non influisce significativamente sulle PVC nei pazienti con apnee centrali [42] ed è meno efficace della ventiloterapia a pressione positiva (CPAP) nei pazienti con OSA [84]; questi dati supportano l'ipotesi che l'ipossiemia sia solo uno dei fattori fisiopatologici alla base dell'aritmogenesi nei pazienti con apnee notturne.

L'associazione tra ipo-apnee e contrazioni ventricolari premature è stata illustrata in

soggetti portatori di defibrillatore automatico impiantabile da un lavoro pubblicato da Fichter nel 2002. [85] In questo studio veniva rilevata la frequenza circadiana di PVC in pazienti sottoposti simultaneamente a registrazione ECG Holter e polisonnografia. I risultati mostrano chiaramente che l'extrasistolia ventricolare durante il sonno si verifica più frequentemente durante le ipo-apnee rispetto alle fasi di ventilazione normale. (fig. I.9)

E' stato recentemente osservato che le contrazioni ventricolari premature avvengono più frequentemente in corrispondenza delle apnee nei soggetti con OSA e delle fasi di iperventilazione nei pazienti con CSA (fig. I.10); [86] ciò può essere dovuto alla differente patogenesi delle due condizioni nell'insufficienza cardiaca: nei soggetti con apnee centrali infatti il massimo incremento dell'attività nervosa simpatica viene registrato durante le iperpnee e questo fenomeno è verosimilmente correlato alla latenza della risposta chemorecettoriale secondaria al rallentato tempo di circolo. [87] Nei pazienti con CSA inoltre l'effetto meccanico sul miocardio è correlato all'iperventilazione piuttosto che all'apnea ed è dovuto agli elevati volumi correnti ed all'aumento della frequenza respiratoria e non alla generazione di elevate pressioni negative endotoraciche tipica delle apnee ostruttive. [59]

Gli studi che hanno valutato la variabilità del ciclo cardiaco (Heart Rate Variability-HRV) hanno rilevato segni di attivazione del sistema nervoso simpatico ed inibizione dell'attività vagale sia in soggetti con OSA che CSA; [88] inoltre, il ruolo dei disturbi respiratori durante il sonno nel promuovere instabilità elettrica ed alterazioni della ripolarizzazione cardiaca è stato recentemente indagato misurando le variazioni dell'ampiezza delle onde T (T-wave alternans-TWA) in pazienti con insufficienza cardiaca cronica; [83] la TWA si è rivelata un marcatore di rischio di morte cardiaca improvvisa in numerose casistiche di soggetti post-infartuati con bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra.[89]

Nello studio di Takasugi le fluttuazioni di ampiezza e morfologia delle onde T raggiungevano il picco di frequenza ed entità durante la notte nei pazienti che presentavano un indice di apnea-ipopnea (AHI) più elevato ed episodi di desaturazione ossimeoglobinica più frequenti durante il sonno (fig. I.11); questo originale studio dimostra che le apnee hanno un effetto sulla ripolarizzazione miocardica illustrando un fenomeno elettrofisiologico in grado di spiegare l'associazione tra disturbi ventilatori durante il sonno ed aritmie ventricolari.

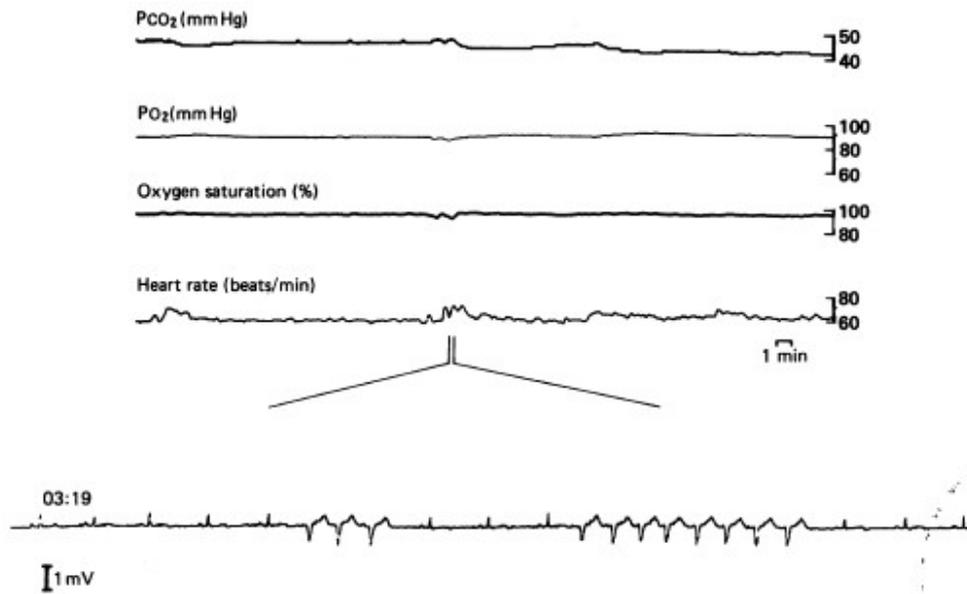


Fig.I.8. Associazione tra un evento di desaturazione arteriosa ed il verificarsi di un run di tachicardia ventricolare in un paziente con insufficienza cardiaca. Da Davies et al. [82]

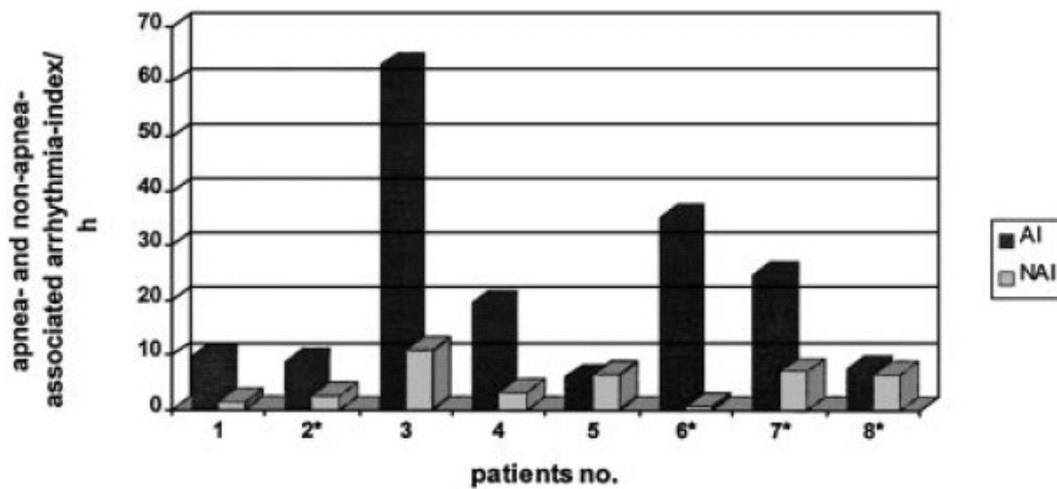


Fig. I.9. Confronto tra numero di aritmie ventricolari simultanee ad ipo-apnee (AI) ed insorte durante sonno normale (NAI) in pazienti portatori di ICD con disturbi respiratori durante il sonno. Da Fichter J et al. [85]

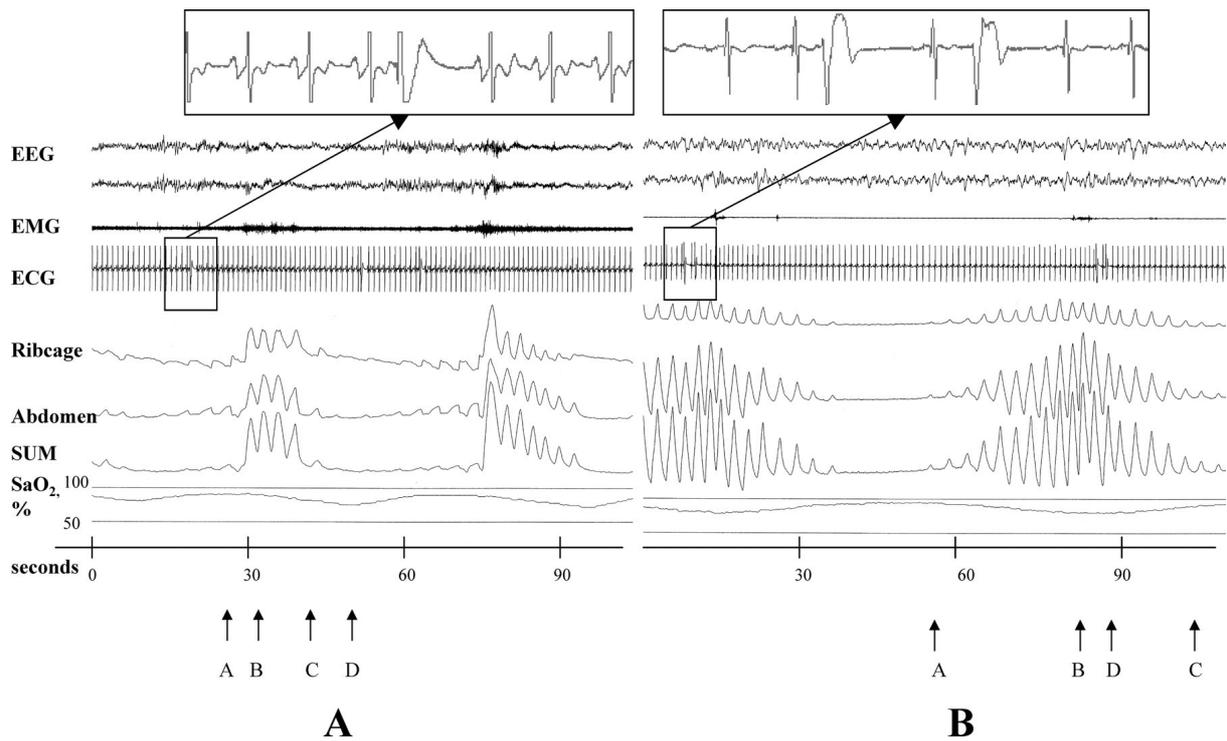


Fig. I.10. Traccati polisonnografici di due pazienti affetti da OSA (A) o CSA(B) ed insufficienza cardiaca cronica; nel soggetto A si rileva la presenza di extrasistolia ventricolare durante un'apnea ostruttiva, nel paziente B si vede come l'extrasistolia ventricolare si verifichi durante la fase di iperventilazione di un'apnea centrale. Il tempo di circolo (LECT) può essere indirettamente stimato alla polisonnografia calcolando l'intervallo tra la fine dell'apnea ed il punto di valle della saturazione ossiemoglobinica (intervallo A-D); si noti come il paziente CSA (B) presenti un intervallo A-D più lungo e come la minima saturazione di ossigeno sia rilevata nel corso dell'iperventilazione piuttosto che durante l'apnea. [86]

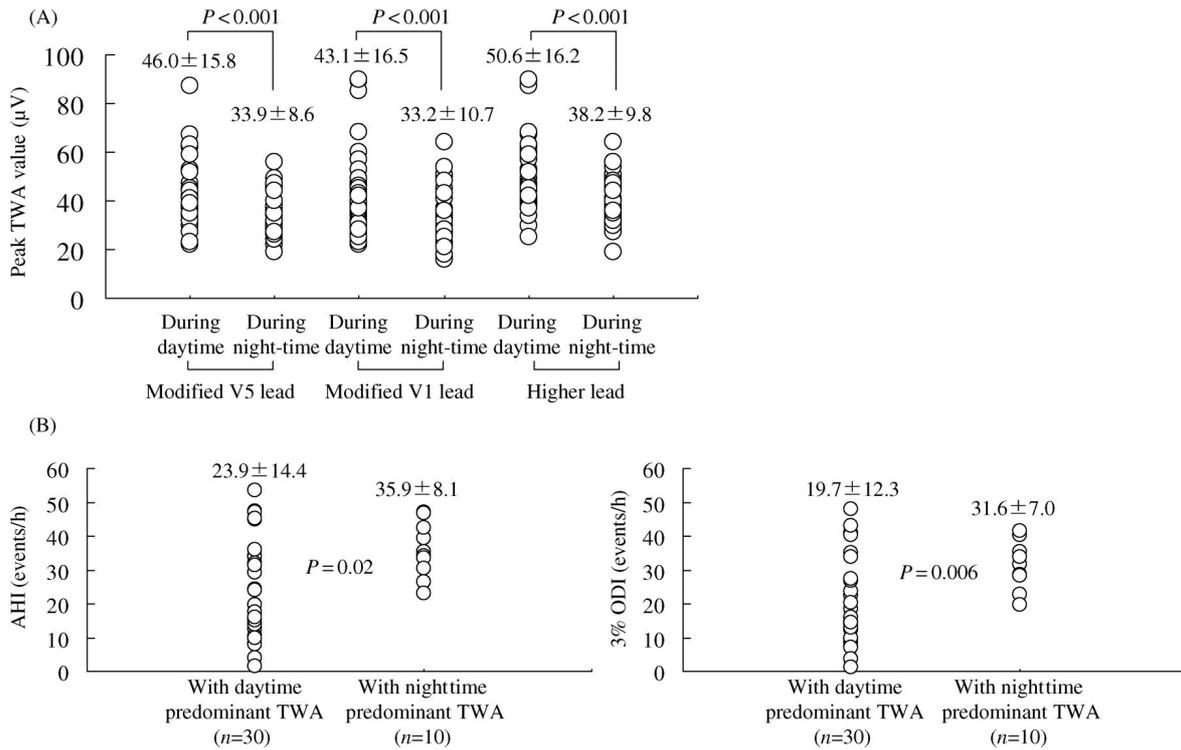


Fig. I.11. Fluttuazioni circadiane della morfologia e dell'ampiezza delle onde T (TWA) e apnee notturne in 40 soggetti con insufficienza cardiaca su base sistolica. Considerando la totalità dei pazienti, elevati valori di TWA sono tipici delle ore diurne (A), tuttavia si osserva che l'indice di apnea ipopnea (AHI) è particolarmente elevato nei soggetti che presentano un picco di TWA durante le ore notturne (B); analogamente i pazienti che presentano frequenti episodi di desaturazione emoglobinica notturna (Oxygen Desaturation Index-ODI) presentano un picco di TWA durante le ore notturne (C). [12, 83]

I.8 Cromogranina A come marcatore degli effetti dei Disturbi Respiratori durante il Sonno sul sistema neuroendocrino

La Cromogranina A (CgA) è un polipeptide costituito da 439 aminoacidi e dal peso molecolare 49 kDA appartenente alla famiglia delle Granine, un gruppo di glicoproteine acide ampiamente diffuso nel regno animale con un notevole grado di conservazione filogenetica. [90] Originariamente isolata nell'uomo nei granuli delle cellule cromaffini della midollare surrenalica, la CgA è la principale proteina solubile secreta a livello del sistema neuroendocrino, un apparato diffuso di regolazione omeostatica che include nuclei encefalici talamici ed ipofisari, i terminali nervosi del sistema simpatico, le ghiandole surrenali, le cellule endocrine polmonari, pancreatiche ed enteriche. [90]

La Cromogranina A non è una semplice glicoproteina di trasporto come ritenuto nei primi studi ma è un precursore polipeptidico convertito a livello tissutale da proteasi che danno origine a proteine dotate di diverse attività biologiche (fig. I.12). [90]

I frammenti N-terminali della CgA, Vasostatina I (VS-I/CgA 1-76) e Catestatina (Cts/CgA 352-372) sono in grado di modulare numerose risposte cellulari a livello dell'apparato cardiovascolare; [91] la VS-I è implicata nel controllo della pressione arteriosa in quanto inibisce il rilascio di catecolamine dalla midollare surrenale ed inibisce la vasocostrizione delle arteriole di resistenza e delle coronarie agendo direttamente sull'endotelio vascolare; [92, 93] la Cts è parimenti coinvolta nella regolazione del tono vascolare modulando la risposta barorecettoriale a livello carotideo. [94] I frammenti vasoattivi della CgA hanno inoltre un'azione diretta sui miocardiociti sia dei mammiferi che degli anfibi esercitando effetti inotropi negativi (riduzione della contrattilità) e lusitropi negativi (riducono la velocità di rilassamento diastolico). [95, 96]

Uno studio condotto nel 2007 [96] in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa ed ipertrofica ha dimostrato che la Vasostatina I è espressa a livello delle cellule muscolari cardiache (fig. I.13) e che la CgA è presente nei miocardiociti ed è co-localizzata nei granuli secretori contenenti il Brain Natriuretic Peptide (BNP); gli stessi autori hanno riportato un'elevata correlazione tra i livelli sierici di BNP e CgA ipotizzando che la CgA possa venire secreta in risposta a stimoli meccanici in condizioni di sovraccarico di pressione e di volume analogamente a quanto osservato per i peptidi natriuretici. [96]

I livelli circolanti di CgA sono considerati un'espressione della risposta neuroendocrina a stimoli esogeni ed endogeni di varia natura in grado di alterare criticamente l'omeostasi dell'organismo come esposizione a temperature estreme, esercizio fisico intenso, ipoglicemia, arresto cardiaco. [97]

I disturbi ventilatori durante il sonno potrebbero indurre una risposta neuroendocrina sistemica attraverso molteplici meccanismi [98] : 1) provocando sollecitazioni meccaniche dirette a livello del miocardio atriale (incremento della pressione trans-murale in corso di apnee ostruttive); 2) aumentando l'attività del sistema nervoso autonomo a livello del cuore e dei vasi; 3) provocando incremento dei valori pressori; 4) attraverso gli effetti dell'ipossia e dell'ipercapnia; 5) modificando le risposte chemocettoriali e barocettoriali. [99, 100]

In questo studio abbiamo testato l'ipotesi che elevati livelli circolanti di Cromogranina A siano correlati all'intensità delle apnee durante il sonno in pazienti con insufficienza cardiaca cronica su base sistolica.

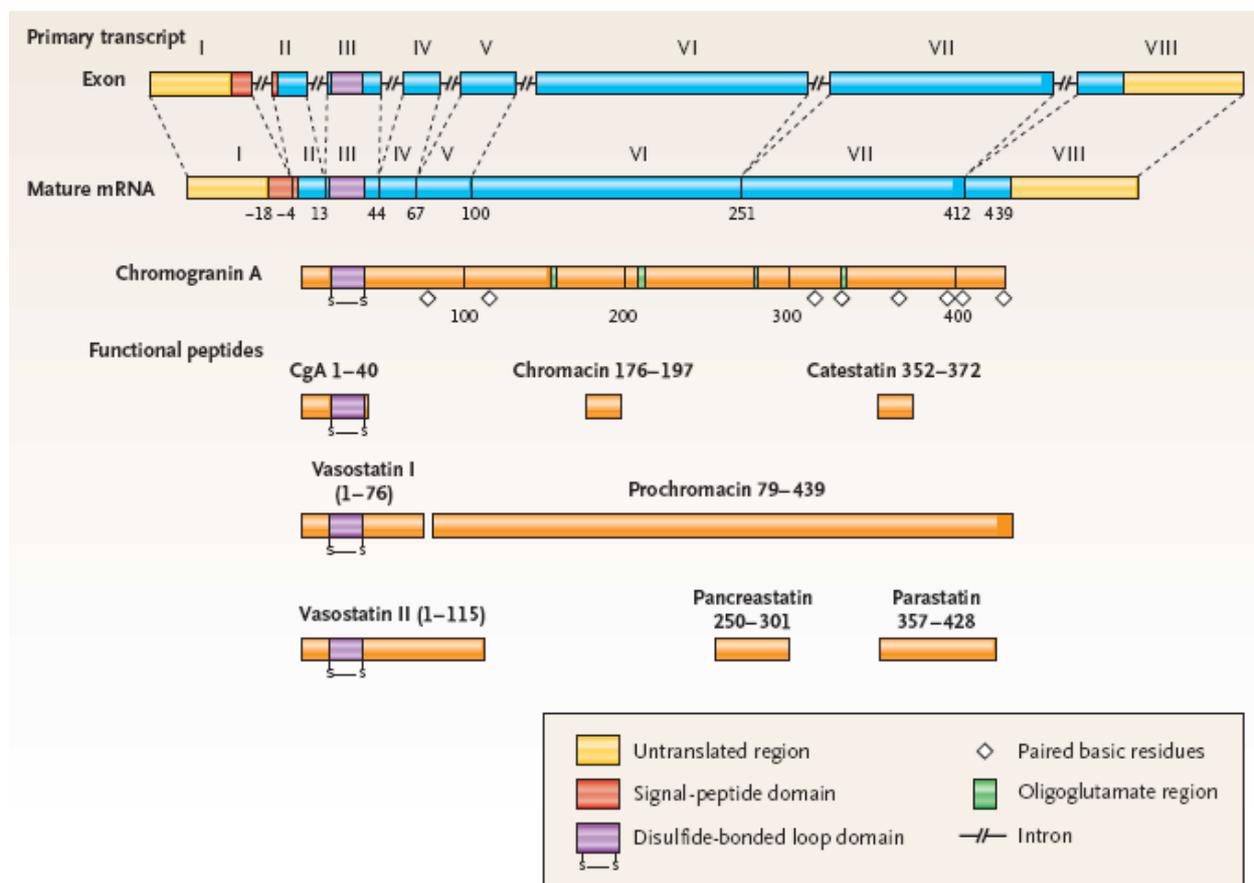


Fig. I.12. La Cromogranina A è un pro-ormone processato a livello tissutale da proteasi specifiche che danno origine a frammenti bioattivi; la Vasostatina I (CgA 1-76) e la Catestatina (CgA 352-372) modulano le funzioni del sistema cardiovascolare.

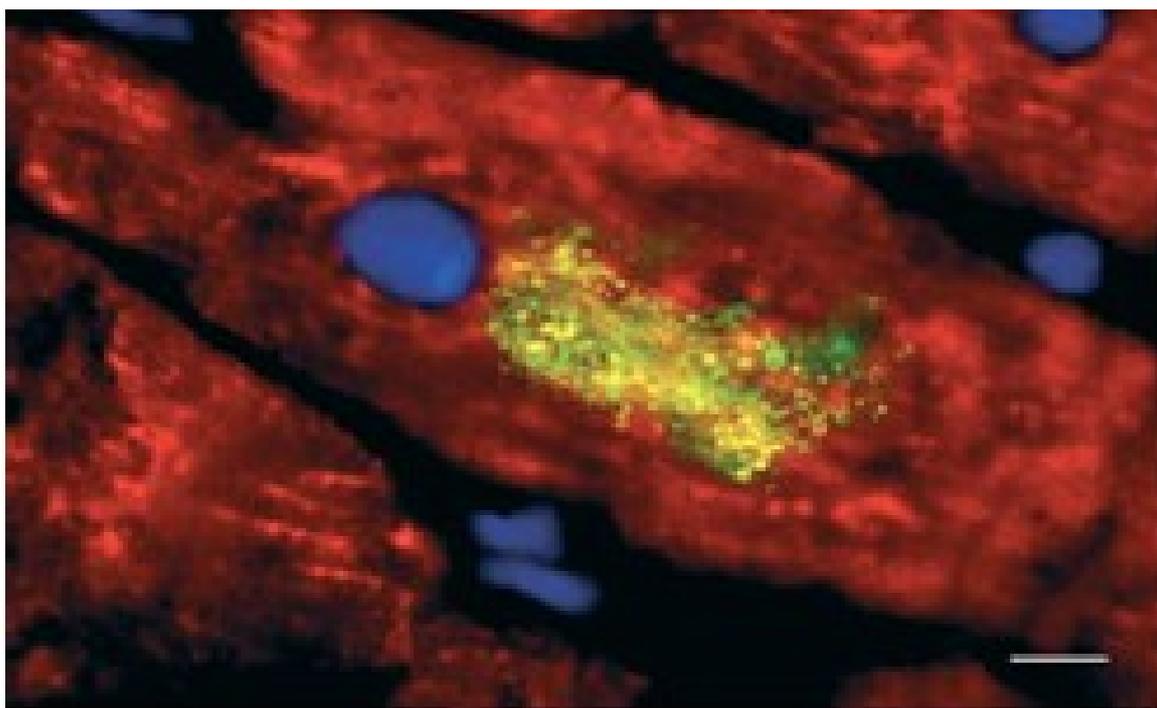


Fig. I.13. Localizzazione della Cromogranina A nei granuli secretori contenenti Brain Natriuretic Peptide (BNP) in un miocardiocita ventricolare umano.[96]

Parte II

Protocollo e Risultati del Verona Congestive Heart Failure Sleep Study

Materiali e Metodi

II.1 Pazienti

Tra il settembre 2007 ed il giugno 2010 sono stati sottoposti a poligrafia notturna presso il Servizio di Fisiopatologia Respiratoria del Policlinico G.B. Rossi 82 pazienti affetti insufficienza cardiaca cronica su base sistolica provenienti dal Day Hospital Cardiologico dell'Ospedale Maggiore di Verona. La diagnosi di insufficienza cardiaca su base sistolica era stata posta in relazione alle seguenti caratteristiche: segni e sintomi di insufficienza cardiaca persistenti da almeno 6 mesi, classe NYHA I-III, frazione di eiezione ventricolare sinistra stabilmente inferiore al 40% negli ultimi 6 mesi; in questi pazienti abbiamo condotto uno studio di prevalenza di disturbi ventilatori durante il sonno; 50 di questi pazienti sono stati sottoposti a prelievo ematico per determinazione dei livelli sierici di Cromogranina A nel corso dello studio.

Cinquantaquattro di questi soggetti sono stati arruolati in uno studio prospettico osservazionale volto a valutarne la prognosi in termini di deterioramento clinico e ricovero ospedaliero per scompenso cardiocircolatorio; per creare una corte il più possibile uniforme abbiamo selezionato i pazienti attraverso i seguenti criteri di inclusione ed esclusione:

Criteri di inclusione

- Età 18-79 anni
- Frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 40% da almeno 6 mesi
- Terapia medica con Ace-i e beta-bloccanti a dosaggi terapeutici dal almeno 3 mesi

Criteri di esclusione

- Insufficienza cardiaca su base valvolare o pregresso intervento per sostituzione o plastica valvolare
- Classe NYHA IV
- Infarto miocardico acuto, rivascolarizzazione miocardica percutanea o chirurgica, angina instabile, nei tre mesi precedenti l'inclusione nella coorte
- Scompenso cardiocircolatorio con ospedalizzazione, somministrazione di inotropi o diuretici e.v nei tre mesi precedenti l'inclusione nella coorte

- Anamnesi di BPCO, asma, patologia interstiziale polmonare o episodi di insufficienza respiratoria ($pO_2 < 60$ mmHg in aria ambiente o $pCO_2 > 45$ mmHg) di qualsiasi etiologia nei sei mesi precedenti l'inclusione nella coorte
- Insufficienza renale cronica con creatinina > 200 mmol/L

Di questi 54 pazienti 46 erano stati sottoposti ad impianto di defibrillatore automatico (Implantable Cardioverter Defibrillator-ICD) e terapia di resincronizzazione cardiaca (Cardiac Resynchronization Therapy-CRT) da almeno 6 mesi secondo le linee guida di prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa in soggetti con depressione della frazione di eiezione ventricolare sinistra;[101] tali pazienti sono stati inclusi in un ulteriore studio volto a valutare l'incidenza di eventi aritmici rilevati dal dispositivo nel corso del follow up.

II.2 Follow –up

Il periodo di follow-up per ogni paziente è stato definito come l'intervallo di tempo tra l'esecuzione della poligrafia notturna e la fine dello studio (dicembre 2010). I soggetti venivano regolarmente visitati presso il DH cardiologico dell'Ospedale Maggiore di Verona ad intervalli circa trimestrali o più brevi a seconda del giudizio clinico dei cardiologi curanti.

Il controllo degli ICD veniva eseguito presso l'U.O di Cardiologia dell'Ospedale Maggiore di Verona ad intervalli circa semestrali da elettrofisiologi esperti nel settore; gli eventi registrati nella memoria dell' ICD venivano ispezionati manualmente dagli operatori che confermavano o meno la diagnosi del dispositivo e riportavano i dati dei pazienti in apposite cartelle.

II.3 Definizione degli esiti clinici ed aritmologici.

Esito clinico

L'esito clinico considerato è stata l'incidenza di insufficienza cardiaca acuta definita come:

- Ricovero ospedaliero per scompenso cardiocircolatorio in assenza di processi infettivi concomitanti
- Accesso a Day-Hospital per somministrazione di terapia diuretica endovenosa in più di due occasioni nello stesso mese e potenziamento della terapia diuretica domiciliare nel medesimo periodo.

Esito aritmologico

Sono state ritenute rilevanti le seguenti aritmie registrate dal defibrillatore automatico impiantabile:

- Fibrillazione ventricolare (FV) o Tachicardia ventricolare monomorfa/polimorfa (TV) trattate mediante shock
- FV o TV trattate mediante anti-tachycardia pacing (ATP)
- FV o TV correttamente riconosciute dal dispositivo e non trattate per risoluzione spontanea sulla base di algoritmo di riconferma

Sono state escluse dall'analisi le tachicardie sopraventricolari erroneamente identificate dal dispositivo come aritmie ventricolari e tutti gli interventi da defibrillatore secondari a disfunzionamento degli elettrodi.

II.4 Poligrafia notturna e definizione dei disturbi respiratori durante il sonno

I pazienti sono stati studiati a domicilio con un sistema portatile (Embletta-pds Somnologica, SapioLife-Islanda) che rileva flusso aereo al naso ed alla bocca mediante cannule e termistore, russamento mediante microfono, escursioni toraciche e addominali tramite cinture piezo-elettriche, saturazione ossiemoglobinica arteriosa mediante pulsiossimetro digitale e posizione del corpo/movimento del paziente attraverso sensori di gravità. Tutte le registrazioni sono state ispezionate manualmente ed ogni evento rilevato dal poligrafo è stato confermato o annullato sulla base del giudizio fornito da un operatore che ha utilizzato le seguenti definizioni di eventi respiratori: [102]

Apnea ostruttiva: assenza di flusso aereo della durata ≥ 10 secondi associata a persistenza di movimenti toracoaddominali.

Apnea centrale: assenza di flusso aereo della durata ≥ 10 secondi associata ad abolizione di movimenti toracoaddominali

Ipopnea: presenza di flusso aereo $\leq 50\%$ rispetto al flusso dei cicli respiratori immediatamente precedenti, di durata ≥ 10 secondi ed associata a desaturazione arteriosa $\geq 3\%$; se in corso di ipopnea i movimenti toracoaddominali era conservati ed in contrasto di fase l'ipopnea veniva considerata ostruttiva; se i movimenti toracoaddominali in corso di ipopnea risultavano ridotti ed in concordanza di fase senza limitazione di flusso aereo l'ipopnea veniva definita di natura centrale.

Tutte le apnee di natura mista (prima fase ipo-apnoica centrale seguita da apnea ostruttiva) sono state considerate come ostruttive.

Sulla base degli eventi registrati dal poligrafo sono stati calcolati i seguenti parametri:

- **Apnea Hypopnea Index (AHI):** numero di apnee o ipopnee per ora di sonno ovvero totalità degli eventi registrati diviso total sleep time-TST (tempo di registrazione al netto dei periodi trascorsi dal paziente in stazione eretta o in movimento)
- **AHI ostruttivo:** numero di apnee o ipopnee ostruttive per ora di sonno
- **AHI centrale:** numero di apnee o ipopnee centrali per ora di sonno

È stata calcolata la saturazione media di ossigeno nel corso della notte, escludendo i periodi considerati di veglia, la desaturazione media che segue gli eventi respiratori e la saturazione più bassa (MinimumSpO₂) nel corso della notte. Il tempo totale di sonno (Total Sleep Time-TST) è definito come la durata della registrazione (espressa in ore) meno i periodi considerati di veglia e di movimento.

Basandoci sui risultati di precedenti studi abbiamo considerato i soggetti con AHI \geq 10 eventi/ora affetti da disturbi respiratori durante il sonno; [66, 103] se il rapporto AHI ostruttivo/AHI centrale risultava superiore a 1 i pazienti venivano ulteriormente classificati come affetti da apnee ostruttive, se tale rapporto risultava inferiore a 1 venivano considerati affetti da apnee centrali. Il respiro di Cheyne-Stokes (CSR) è stato definito come un quadro di fluttuazione ciclica nell'attività respiratoria con un crescendo-decrescendo del flusso aereo frammisto ad apnee o ipopnee centrali.

II.5 Programmazione dei defibrillatori automatici impiantabili (ICD)

I parametri di programmazione degli ICD sono stati impostati a discrezione dell'elettrofisiologo di riferimento in relazione alle caratteristiche del paziente e del dispositivo impiegato; gli episodi di tachicardia (TV) e fibrillazione ventricolare (FV) sono stati distinti sulla base di criteri morfologici e di frequenza ed in relazione al tipo di intervento attuato dal dispositivo (shock o pacing antitachicardico); l'intervallo di frequenza cardiaca associato a TV (zona TV) è stato generalmente impostato intorno a 180 bpm mentre la zona FV è stata mediamente impostata per frequenze cardiache superiori a 200 bpm.

II.6 Esami ematochimici e dosaggio Cromogranina A

La misurazione dei livelli di emoglobina, della natremia e della creatinina sono stati eseguite periodicamente in ogni paziente; i valori riportati costituiscono i valori minimi rilevati in ogni paziente in qualunque momento del follow-up; la Cromogranina A è stata dosata con metodo IRMA (Schering-Cis) in una singola occasione.

II.7 Definizione dell'etiologia dell'insufficienza cardiaca e misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra

I soggetti sono stati distinti sulla base dell'eziologia ischemica o non ischemica dell'insufficienza cardiaca su base anamnestica ovvero in relazione precedenti di infarto miocardio acuto, coronaropatia angiograficamente documentata e trattata per via per cutanea o chirurgica. La frazione di eiezione ventricolare sinistra è stata stimata ecocardiograficamente in ogni paziente con il metodo di Simpson.

II.8 Definizione di fibrillazione atriale

I pazienti inclusi in questo studio sono stati considerati affetti da fibrillazione atriale (FA) sia che essa fosse preesistente alla data della poligrafia notturna sia che essa fosse incidente durante il follow-up, non sono state operate distinzioni tra FA parossistica, persistente o permanente né rispetto al tipo di trattamento impiegato (controllo del ritmo o controllo della frequenza cardiaca).

II.9 Metodi di analisi statistica

La distribuzione normale delle variabili continue è stata valutata mediante il test di Pearson-D'Agostino. Il confronto tra variabili continue con distribuzione normale è stato effettuato mediante il test t di student ed i valori sono stati espressi come media \pm DS. Per confrontare le variabili dicotomiche è stato utilizzato il test χ^2 o il test esatto di Fisher laddove indicato ed i valori sono stati riportati come percentuali o conteggi. L'associazione tra livelli circolanti di Cromogranina A ed AHI è stata valutata mediante regressione multipla e la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la classe NYHA sono state incluse come covariate nel modello con metodo "enter".

L'analisi ROC (Receiver Operating Characteristic) è stata utilizzata per individuare i cut-off delle variabili continue che meglio si adattavano in termini di sensibilità e specificità agli outcomes considerati (incidenza di scompenso cardiocircolatorio o di eventi aritmici); l'area sotto la curva (AUC) è stata calcolata secondo il metodo di DeLong.

L'analisi dei tempi di sopravvivenza è stata condotta con il metodo di Kaplan-Meier utilizzando il Logrank test per valutare la significatività dell'Hazard Ratio (HR) attribuibile alla variabile di interesse.

Per l'analisi di rischio tenendo conto dell'interazione tra più fattori è stato utilizzato il modello di regressione a rischi proporzionali di Cox. Il modello di Cox univariato è stato inoltre impiegato per valutare l'impatto sulla sopravvivenza di ogni singola variabile di interesse rispetto all'evento considerato.

Sono stati valutati come fattori di rischio le variabili con le seguenti caratteristiche:

- tutte le variabili che all'analisi univariata risultavano associate significativamente all'esito (Hazard Ratio- HR $p < 0,05$)
- tutte le variabili non significative che all'analisi univariata determinavano una variazione dell' HR di entità maggiore al 10% (HR $> 1,1$ o HR $< 0,9$ $p = \text{NS}$). [104, 105]

I fattori di rischio sono stati inclusi nell'analisi finale di Cox multivariata con metodo "Stepwise", i valori "p to enter" e "p to remove" adottati sono stati rispettivamente 0,05 e 0,1.

Per l'analisi di incidenza di insufficienza cardiaca acuta sono stati identificati come fattori di rischio le seguenti variabili:

- Età
- Presenza di Disturbi Respiratori durante il Sonno
- Presenza di *Pacing* Biventricolare
- Classe NYHA
- Eziologia dell'insufficienza cardiaca (ischemica o non-ischemica)
- Presenza di Fibrillazione atriale
- Presenza di Diabete mellito tipo 2
- Trattamento con Spironolattone
- Trattamento con Digossina
- Creatinina

Per l'analisi di incidenza degli eventi aritmici sono stati considerati come fattori di rischio :

- Età
- Presenza di Disturbi Respiratori durante il Sonno
- AHI > 22 eventi/ora
- Saturazione ossiemoglobinica minima durante il sonno inferiore all'85% (Minimum SpO₂ < 85%)
- Classe NYHA
- Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)
- LVEF < 32%
- Eziologia dell'insufficienza cardiaca (ischemica o non-ischemica)
- Presenza di Fibrillazione atriale
- Presenza di Diabete mellito tipo 2
- Trattamento con Spironolattone
- Trattamento con Digossina

Un valore di p a due code <0,05 è stato considerato statisticamente significativo. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software MedCalc versione 11.5.1.

Risultati

II.10 Prevalenza di disturbi respiratori durante il sonno in pazienti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica su base sistolica

Un totale di 82 pazienti (79 maschi; 3 femmine) affetti insufficienza cardiaca su base sistolica (LVEF<40%) di qualsiasi origine (ischemica o non ischemica: ipertensiva, valvolare, idiopatica) e caratterizzati da una classe NYHA I-III, è stato sottoposto a poligrafia notturna nel sospetto di disturbi respiratori durante il sonno. Trenta-tre soggetti (40,2%) sono risultati normali (N) (AHI 6 ± 2 eventi/ora) ed in 49 pazienti (59,8%) è stata posta diagnosi di disturbi respiratori durante il sonno (AHI ≥ 10 eventi/ora); nel 37,8% è stata posta diagnosi di disturbo respiratorio prevalentemente caratterizzato da apnee ostruttive (Obstructive Sleep Apnea -OSA) e nel 22% è stata rilevata la presenza di apnee prevalentemente di tipo centrale (Central Sleep Apnea- CSA) (fig. II.1).

Tra i pazienti con apnee notturne il 28,5% presentava un AHI compreso tra 10 e 20 ev/h, il 40,8% tra 20 e 30 ev/h ed il 30,7% presentava un AHI superiore a 30 ev/h (fig. II.2).

I pazienti con OSA e CSA presentavano valori medi di Apnea-Hypopnea Index (AHI) più elevati in confronto ai soggetti normali (rispettivamente 30 ± 16 ev/h e 25 ± 11 ev/h, $p < 0,01$) ma non mostravano differenze significative tra loro né in termini di AHI né di saturazione ossiemoglobinica media e minima durante il sonno (tab. II.1; fig. II.3). I soggetti normali, OSA e CSA non differivano significativamente per età mentre i pazienti affetti da disturbi respiratori durante il sonno erano caratterizzati da un indice di massa corporea (Body Mass Index- BMI- Kg/m^2) più elevato rispetto ai pazienti senza apnee notturne (28 ± 3 vs 26 ± 2 Kg/m^2 ; $p=0,03$), inoltre i soggetti con OSA presentavano un BMI medio del tutto sovrapponibile a quello dei soggetti CSA (28 ± 3 Kg/m^2 in entrambi i gruppi) (fig. II.4).

Per quanto riguarda la causa dell'insufficienza cardiaca, la proporzione di pazienti con etiologia ischemica risultava sovrapponibile tra gruppi (N 63%; OSA 63,6 %; CSA 62,5 %) (fig. II.5).

La frazione di eiezione ventricolare sinistra media era simile tra i gruppi (N $32 \pm 7\%$; OSA $32 \pm 5\%$; CSA $33 \pm 7\%$; $p=0,70$) (fig. II.6) e le diverse classi NYHA (I-III) erano ugualmente rappresentate nei soggetti normali e con apnee ostruttive o centrali (fig. II.7); infine i pazienti non differivano significativamente in termini di trattamento sia per quanto riguarda l'impiego di stimolazione biventricolare (N 66%; OSA 61%; CSA 55%; $p=0,75$) che per l'utilizzo di ACE-i (N 94%; OSA 100%; CSA 100%; $p=0,86$) e beta-bloccanti (N 88%; OSA 96%; CSA 89%; $p=0,71$) (tab. II.1).

Caratteristica	Valori Osservati (n=82)			P value
	Normali	OSA	CSA	
Frequenza n(%)	33 (40,2)	31 (37,8)	18 (22)	.
Età anni	64± 9	66± 8	62± 11	0,37
BMI Kg/m ²	26± 2*	28± 3	28± 3	0,03
LVEF %	32± 7	32± 5	33± 7	0,7
NYHA II + III n(%)	27 (82)	25 (80)	10 (55)	0,12
Cardiopatia ischemica n(%)	21 (63)	17 (63,6)	10 (62,5)	0,82
<i>Pacing</i> Biventricolare n(%)	22 (66)	19 (61)	10 (55)	0,75
ACE-i n(%)	31(94)	31 (100)	18 (100)	0,86
BetaB n(%)	29 (88)	30 (96)	16 (89)	0,71
AHI eventi/ora	6± 2*	30± 16	25± 11	<0,01
SpO₂ media %	95± 1*	93± 2	94± 2	0,03
SpO₂ minima %	87± 3*	76± 11	78± 7	<0,01

Tabella II.1. Caratteristiche osservate in 82 pazienti non selezionati affetti da insufficienza cardiaca cronica su base sistolica sottoposti a poligrafia notturna nel sospetto di Disturbi Respiratori durante il Sonno. * la differenza è significativa rispetto sia ai soggetti con OSA che con CSA.

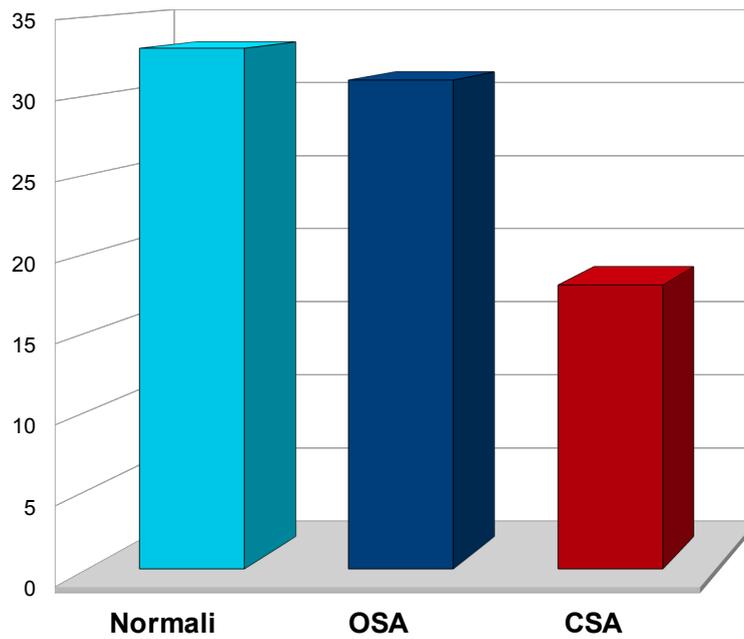


Fig. II.1. Frequenza assoluta di Disturbi Respiratori durante il Sonno in 82 pazienti non selezionati affetti da insufficienza cardiaca cronica su base sistolica.

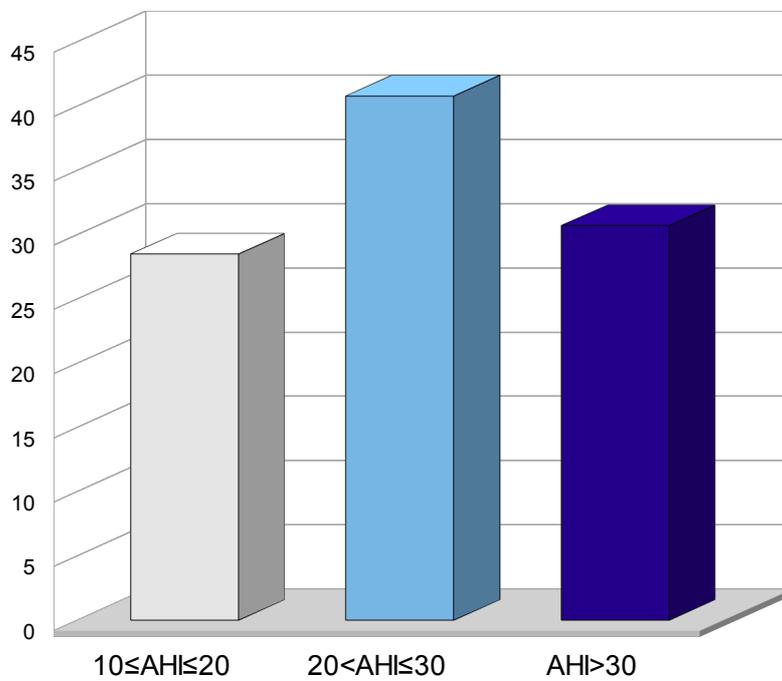


Fig. II.2. Frequenza (%) dei valori di AHI in 49 soggetti affetti da Disturbi Respiratori durante il Sonno.

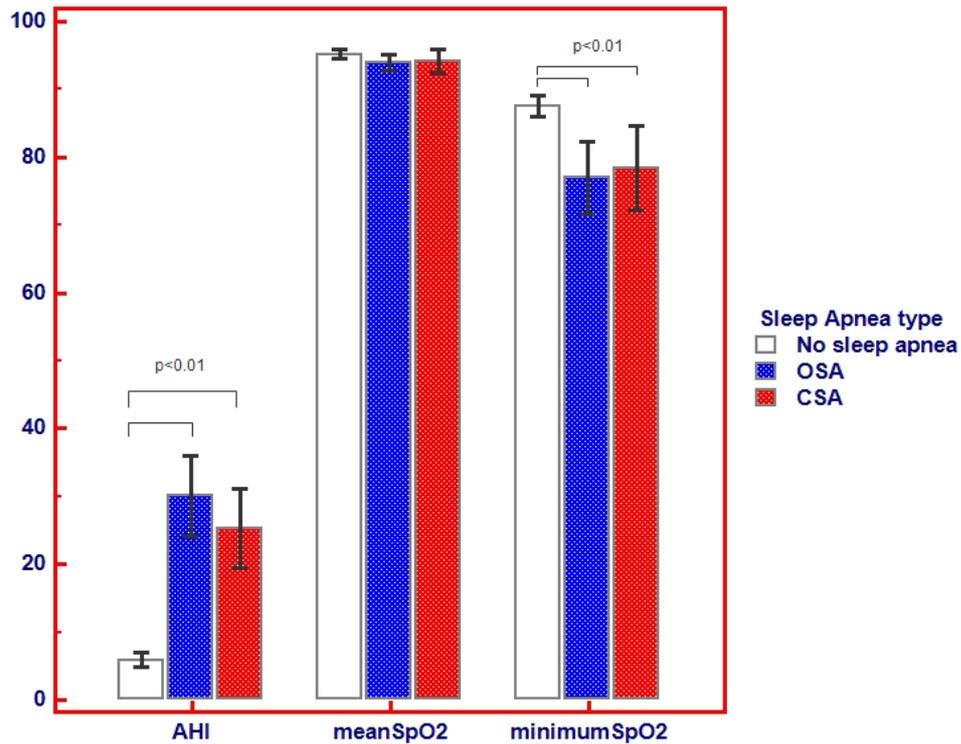


Fig. II.3. Confronto tra parametri di respirazione durante il sonno in soggetti normali (No sleep apnea), affetti da apnee ostruttive (OSA) e centrali (CSA); AHI: Apnea-Hypopnea Index (eventi/ora); meanSpO2: saturazione ossiemoglobinica media durante il sonno(%); MinimumSpO2: saturazione ossiemoglobinica minima raggiunta durante il sonno(%).

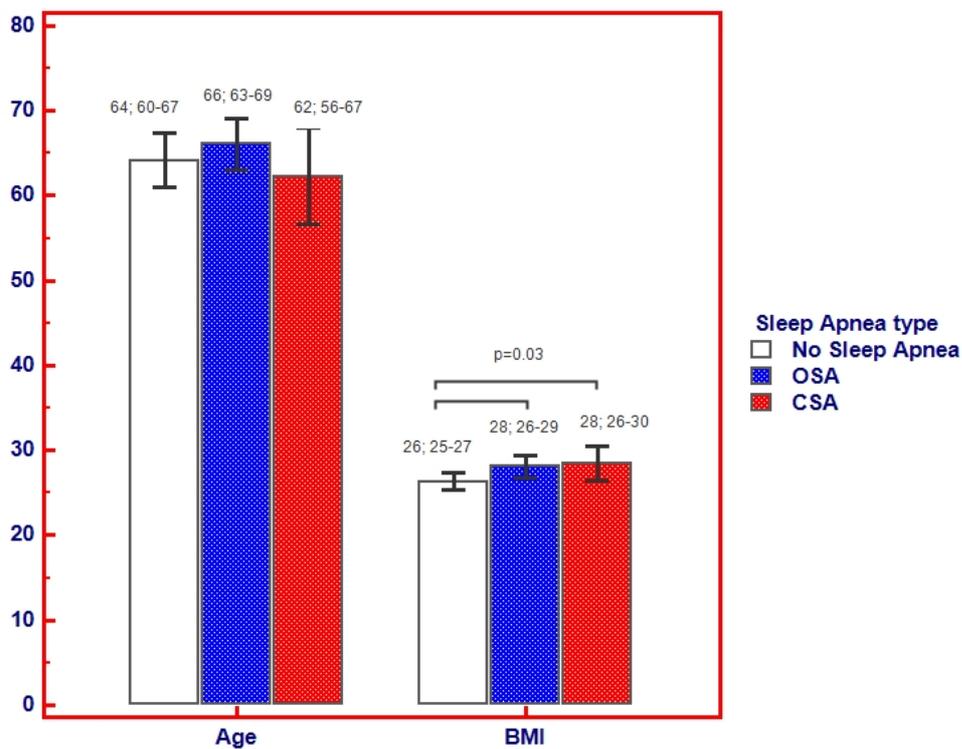


Fig. II.4. Confronto dell'età (Age-anni) e dell'indice di massa corporea (BMI- Kg/m²) in soggetti normali (No sleep apnea), affetti da apnee ostruttive (OSA) e centrali (CSA).

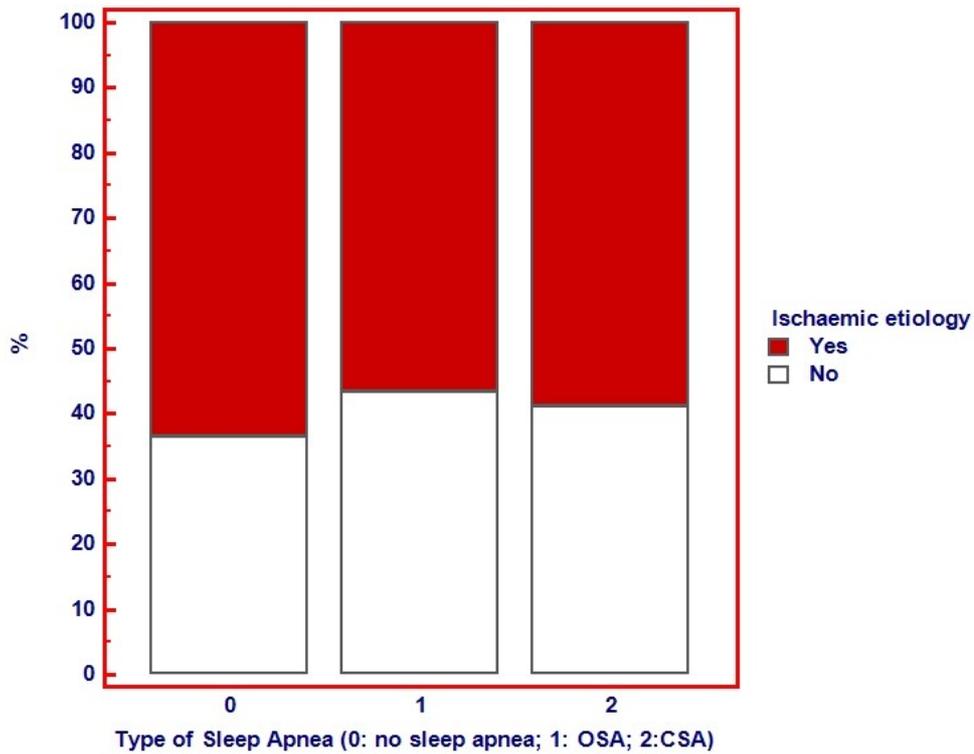


Fig. II.5. Frequenza (%) di pazienti con insufficienza cardiaca cronica su base ischemica (Ischaemic etiology) all'interno dei gruppi di soggetti normali (No sleep apnea), affetti da apnee ostruttive (OSA) e centrali (CSA).

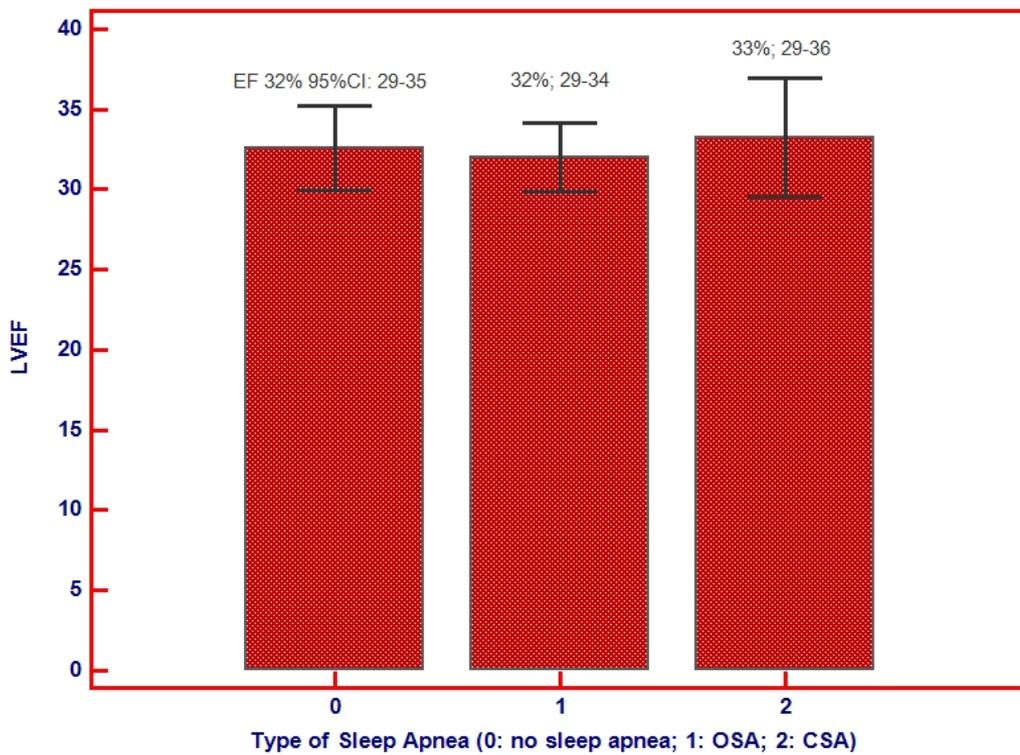


Fig. II.6. Confronto tra i valori di frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF-%) nei i gruppi di soggetti normali (No sleep apnea), affetti da apnee ostruttive (OSA) e centrali (CSA).

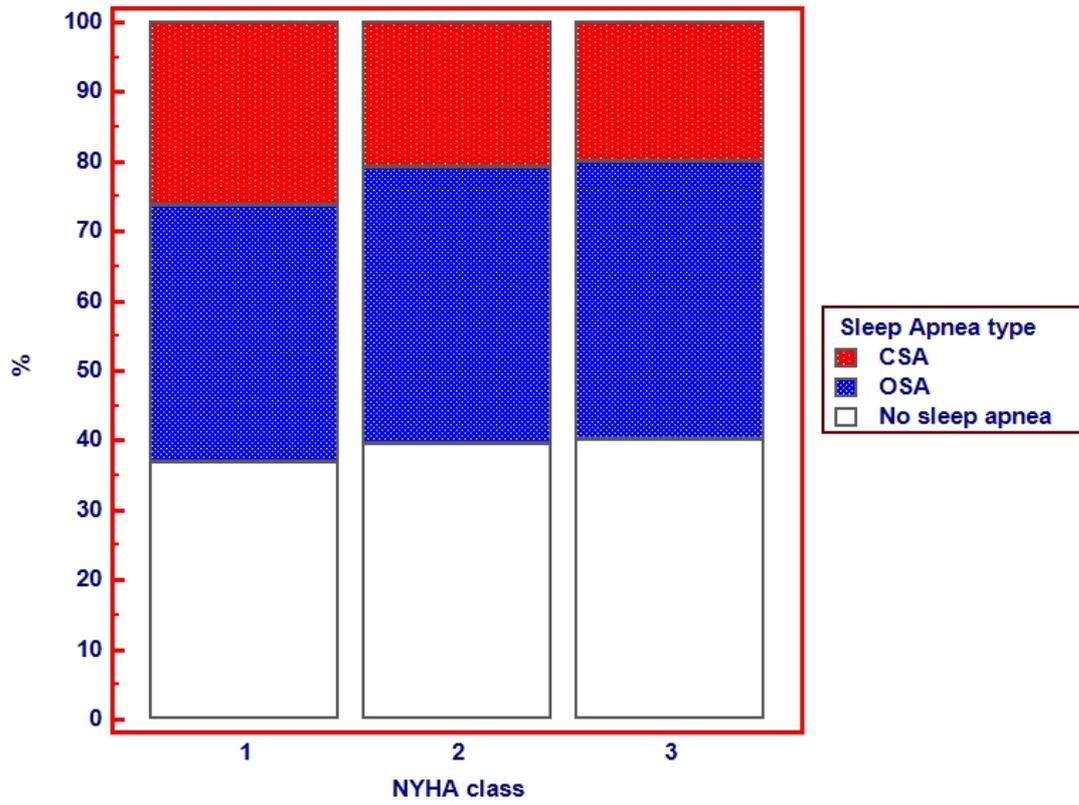


Fig. II.7. Confronto tra i valori di classe NYHA (%) nei i gruppi di soggetti normali (No sleep apnea), affetti da apnee ostruttive (OSA) e centrali (CSA).

II.11 **Impatto delle Apnee notturne sull'incidenza di episodi di scompenso cardiocircolatorio acuto**

Cinquantaquattro pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica su base sistolica sono stati seguiti per un follow-up medio di 18 mesi (range 6-24).

La frequenza di disturbi respiratori durante il sonno è risultata essere pari al 50% (27 pz) con una prevalenza di apnee ostruttive e di apnee centrali rispettivamente del 35% (19 pz) e del 15% (8 pz).

I pazienti affetti da apnee notturne erano caratterizzati da un AHI medio di 31 ± 17 ev/h e da valori di SpO₂ media e SpO₂ minima durante il sonno rispettivamente di $94 \pm 2,5\%$ e $73 \pm 10,3\%$, dati significativamente differenti rispetto ai pazienti senza apnee notturne.

I pazienti con disturbi respiratori possedevano un BMI moderatamente più elevato ($28,7 \pm 15$ vs $26,6 \pm 8,7$ Kg/m²) e risultavano mediamente più trattati con spironolattone rispetto ai soggetti senza disturbi respiratori.

I due gruppi non differivano rispetto all'età, all'eziologia dell'insufficienza cardiaca (ischemica o non-ischemica), alla frazione di eiezione ventricolare sinistra ed alla classe NYHA basale; la proporzione di pazienti affetti da fibrillazione atriale e diabete mellito di tipo 2 era sovrapponibile tra i gruppi così come il dosaggio ed il tipo di trattamenti impiegati; in particolare la proporzione di soggetti sottoposti a *Pacing* Biventricolare, il dosaggio medio di ACE-i, di beta-bloccanti e di Furosemide erano del tutto simili tra i pazienti affetti e non affetti da apnee notturne (tab.II.2)

Durante il periodo di osservazione 15 soggetti affetti da apnee notturne hanno presentato almeno un evento clinico di interesse rispetto a 7 soggetti non affetti da disturbi respiratori (p=0,04).

All'analisi di Kaplan-Meier è emerso come la presenza di apnee notturne fosse associata ad un ridotto tempo di sopravvivenza libera da episodi di scompenso cardiocircolatorio (mediana di sopravvivenza: 15 vs 24 mesi, HR 2,48; 95%CI: 1,07-5,73; p=0,03; fig.II.8). All'analisi di Kaplan-Meier i pazienti affetti da fibrillazione atriale hanno mostrato un rischio di scompenso cardiocircolatorio più elevato rispetto ai soggetti in ritmo sinusale (HR 2,48; 95%CI: 1,04-5,90; p=0,02; fig.II.9)

L'analisi per sottogruppi ha mostrato inoltre una tendenza verso una minore sopravvivenza nei pazienti affetti da apnee centrali rispetto ai pazienti con apnee ostruttive (Logrank test

for trend $p=0,01$; fig.II.10), osservazione confermata al modello univariato di Cox (HR 1,85; 95%CI: 1,09-3,15; $p=0,02$) (fig.II.11). Tale ipotesi non è stata tuttavia ulteriormente presa in considerazione nel modello multivariato data la bassa numerosità dei sottogruppi.

Le seguenti variabili sono risultate associate ad un aumentato rischio di eventi clinici all'analisi univariata secondo il modello di Cox: diagnosi di disturbi respiratori durante il sonno (HR 2,48; 95%CI: 1,10-6,08; $p=0,04$); presenza di apnee di tipo prevalentemente centrale (HR 1,77; 95%CI: 1,02-3,07; $p=0,04$); presenza di fibrillazione atriale (HR 2,50; 95%CI: 1,07-5,86; $p=0,03$) (tab.II.3) .

La classe NYHA, l'utilizzo di *Pacing* Biventricolare, il trattamento con spironolattone e digossina, i livelli di creatinina e la presenza di cardiopatia ischemica e diabete mellito di tipo 2, si associavano ad una potenziale variazione di rischio clinico superiore al 10% ($HR>1,1$ o $HR<0,9$) all'analisi univariata e sono state di conseguenza introdotte nel modello multivariato insieme all'età ed alle variabili significative (tab.II.3).

L'analisi finale multivariata secondo il metodo di Cox ha mostrato che la presenza di disturbi della respirazione durante il sonno è associata ad un aumentato rischio di scompenso cardiocircolatorio (HR 2,86; 95%CI: 1,09-7,52 $p=0,03$; fig.II.12) così come la presenza di fibrillazione atriale (HR 3,14; 95%CI: 1,28-7,70 $p=0,01$ fig.II.13).

Caratteristica	Valori Basali		P value
	SDB negativi n=27	SDB positivi n=27	
Età anni	64± 10	66± 8	0,4
BMI Kg/m ²	26,6± 8,7	28,7± 15	0,02
LVEF %	30± 5	30± 4	0,5
NYHA n	2,1± 0,5	2,0± 0,6	0,62
PAS mmHg	121± 12	121± 13	1
PAD mmHg	72± 5	74± 6	0,2
Cardiopatia ischemica n(%)	16 (59,2)	15 (55,5)	0,81
Diabete mellito tipo 2 n(%)	6 (22,2)	5 (18,5)	0,78
Fibrillazione atriale n(%)	10 (37)	12 (44,4)	0,99
<i>Pacing</i> Biventricolare n(%)	22 (81,4)	24 (88,8)	0,74
ACE-i*%	64± 28	70± 31	0,47
BetaB*%	86± 23	82± 24	0,57
Furosemide mg	64± 57	56± 53	0,62
Spironolattone n(%)	12 (44,4)	21 (77,7)	0,02
Digossina n(%)	8 (29,6)	6 (22,2)	0,74
Creatinina mmol/L	94± 28	96± 23	0,85
Na sierico mmol/L	137± 3	137± 4	0,48
Hb g/dL	13,2± 1,2	13,6± 1,4	0,36
AHI eventi/ora	7± 6	31± 17	<0,001
SpO ₂ media %	95,1± 1,6	94± 2,5	0,04
SpO ₂ minima %	87,4± 3,7	73± 10,3	<0,001

Tab.II.2. Caratteristiche dei pazienti suddivisi in base alla presenza o meno di disturbi respiratori durante il sonno (SDB) (rispettivamente SDB positivi e SDB negativi); la sola differenza di trattamento osservata riguarda l'impiego di Spironolattone.

*Tutti i pazienti sono trattati con ACE-i e beta-bloccanti, la tabella riporta la media ± DS di un parametro che esprime la percentuale della dose massima raccomandata per il tipo di farmaco impiegato (es. Bisoprololo, dose massima 10 mg, se il paziente assumeva 7,5 mg gli viene attribuito il valore 75%).

Modello di Cox univariato			
Variabile	Hazard ratio	95%CI	P value
			Età
BMI	1,07	0,95-1,20	0,2
LVEF	0,95	0,87-1,04	0,25
NYHA	1,97	0,90-4,30	0,08
MAP	1,04	0,95-1,14	0,35
<i>Cardiopatía ischemica</i>	2,24	0,85-5,88	0,1
<i>Diabete mellito tipo 2</i>	2,06	0,70-6,07	0,19
Fibrillazione atriale	2,5	1,07-5,86	0,03
<i>Pacing Biventricolare</i>	2,1	0,70-6,25	0,18
ACE-i	0,99	0,98-1,01	0,42
BetaB	1,01	0,98-1,02	0,56
Furosemide	1	0,99-1,01	0,64
<i>Spironolattone</i>	0,87	0,37-2,04	0,75
<i>Digossina</i>	1,58	0,61-4,06	0,34
<i>Creatinina</i>	1,29	0,28-5,8	0,7
Na sierico	1,04	0,92-1,18	0,48
Hb	1,03	0,99-1,07	0,11
AHI ≥ 10 eventi/ora	2,48	1,01-6,08	0,04
SpO ₂ minima	1,01	0,95-1,05	0,92
Presenza di CSA	1,77	1,02-3,07	0,04

Tab.II.3; risultati dell'elaborazione del modello di Cox univariato per il rischio di sviluppare scompenso cardiocircolatorio; le variabili in **colore** costituiscono fattori di rischio; le variabili in *corsivo* sono considerate covariate di rilievo (HR>1,1 o HR<0.9) e sono state incluse nel modello finale multivariato.

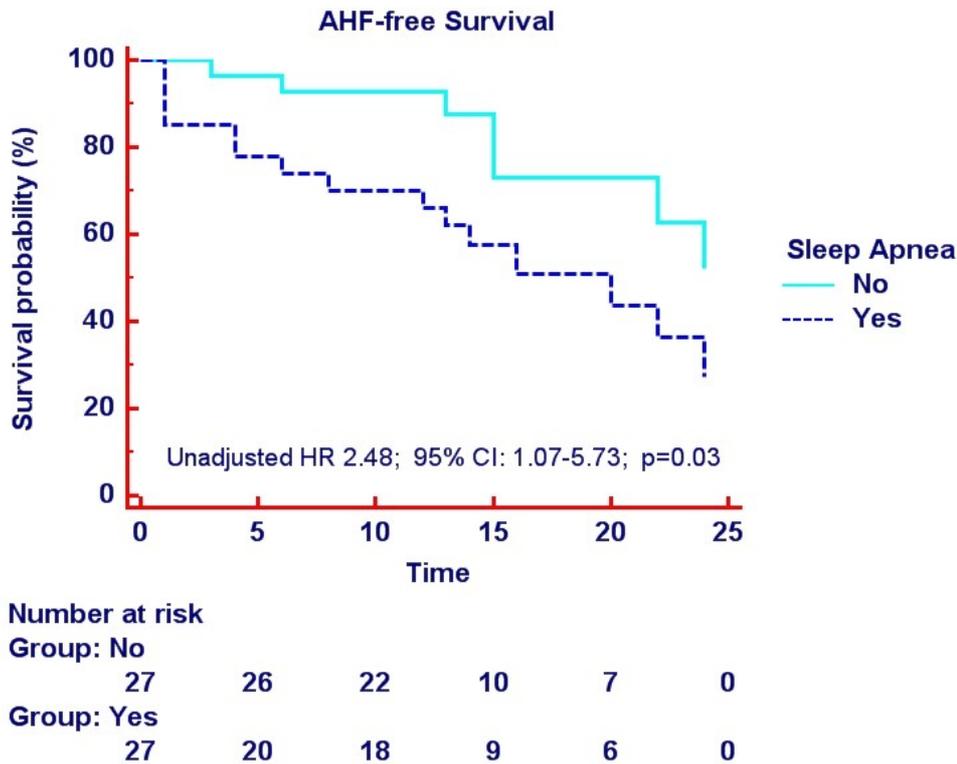


Fig. II.8. Analisi della probabilità di sopravvivenza libera da eventi clinici (Acute Heart Failure- AHF) secondo il metodo di Kaplan-Meier condizionata alla presenza o assenza di disturbi respiratori durante il sonno (Sleep Apnea) in 54 pazienti affetti da insufficienza cardiaca su base sistolica.

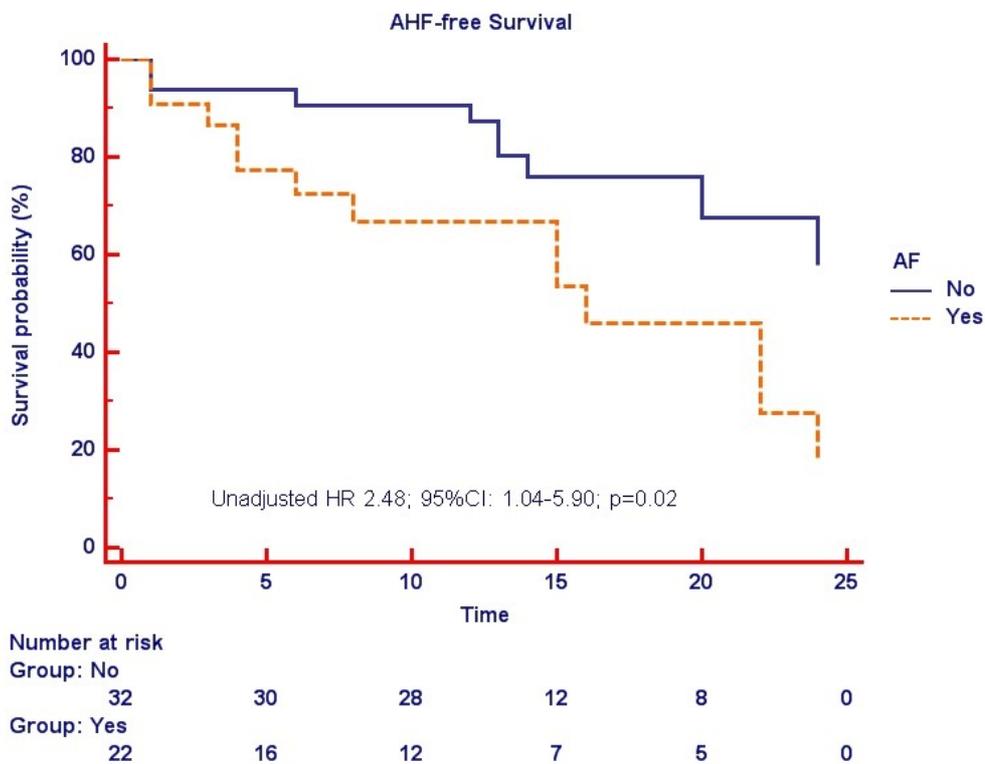


Fig. II.9. Analisi della probabilità di sopravvivenza libera da eventi clinici (Acute Heart Failure- AHF) secondo il metodo di Kaplan-Meier condizionata alla presenza o assenza di fibrillazione atriale durante il follow-up (Atrial Fibrillation-AF) in 54 pazienti affetti da insufficienza cardiaca su base sistolica.

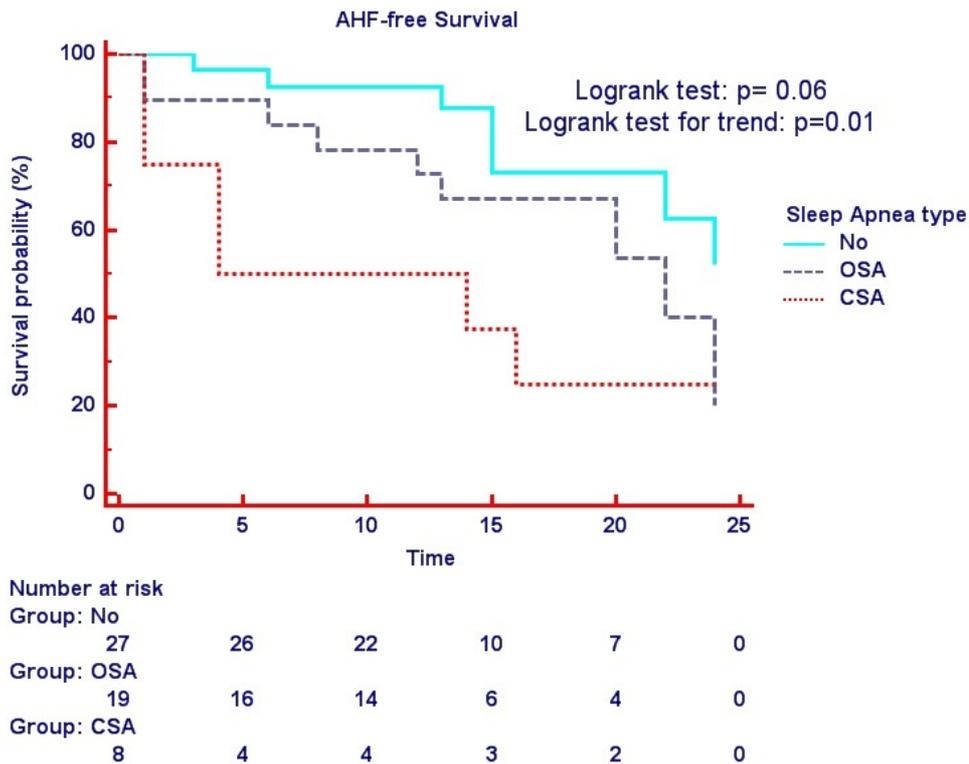


Fig. II.10. Analisi della probabilità di sopravvivenza libera da eventi clinici (Acute Heart Failure-AHF) secondo il metodo di Kaplan-Meier condizionata alla presenza ed al tipo di disturbo respiratorio durante il sonno (Sleep Apnea type; OSA: Obstructive Sleep Apnea; CSA: Central Sleep Apnea) in 54 pazienti affetti da insufficienza cardiaca su base sistolica.

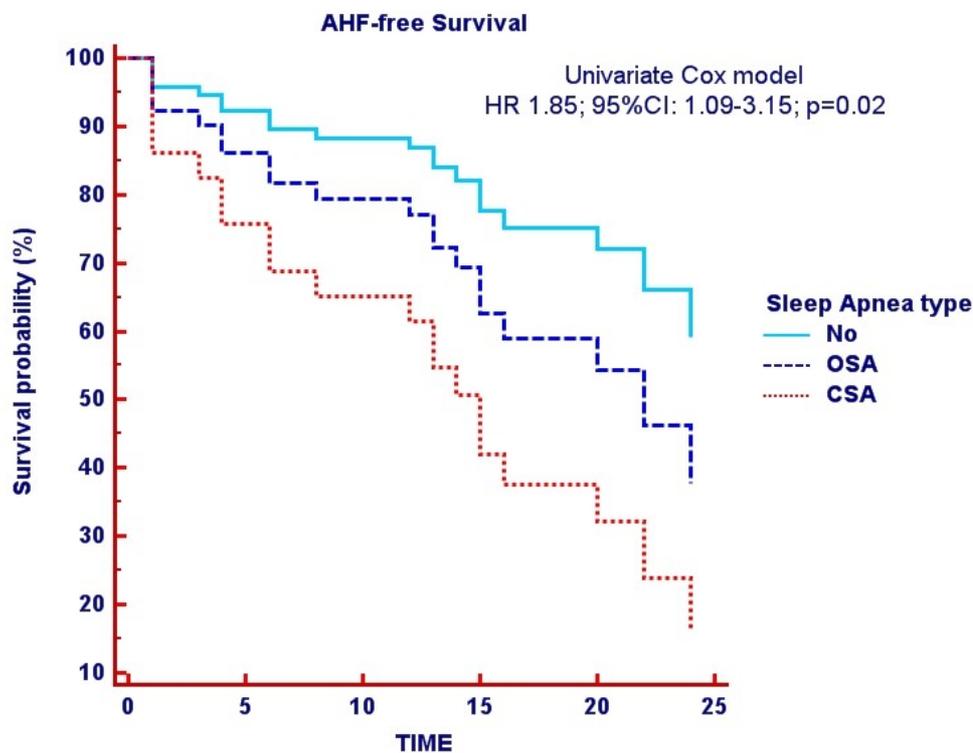


Fig. II.11. Rappresentazione grafica del rischio di sviluppare eventi clinici (Acute Heart Failure-AHF) condizionata al tipo di disturbo respiratorio durante il sonno (Sleep Apnea type; OSA: Obstructive Sleep Apnea; CSA: Central Sleep Apnea) secondo il modello univariato di Cox.

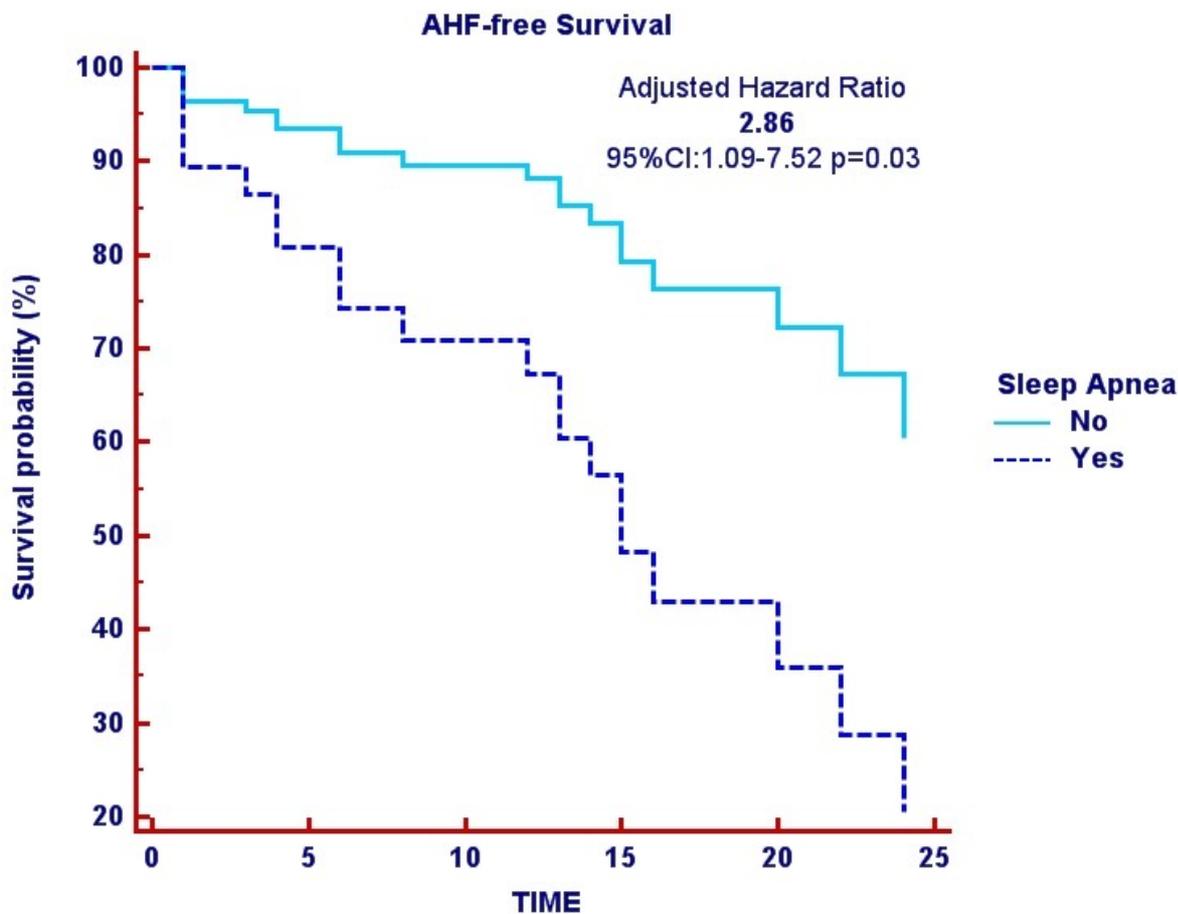


Fig. II.12. Rappresentazione grafica dell'analisi multivariata secondo Cox sul rischio di sviluppare scompenso cardiocircolatorio acuto in base alla presenza di disturbi respiratori durante il sonno (Sleep Apnea) in 54 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica su base sistolica. Nel modello sono state inserite le seguenti covariate (tab. II.3): età, presenza di disturbi respiratori durante il sonno; presenza di apnee di tipo prevalentemente centrale; classe NYHA; eziologia ischemica; diabete mellito tipo 2, fibrillazione atriale; presenza di *pacing* biventricolare; trattamento con spironolattone; trattamento con digossina; creatinina sierica.

Il modello restituisce un rischio significativo di sviluppare scompenso cardiocircolatorio acuto nei pazienti affetti da disturbi respiratori durante il sonno al netto dell'effetto degli altri parametri.

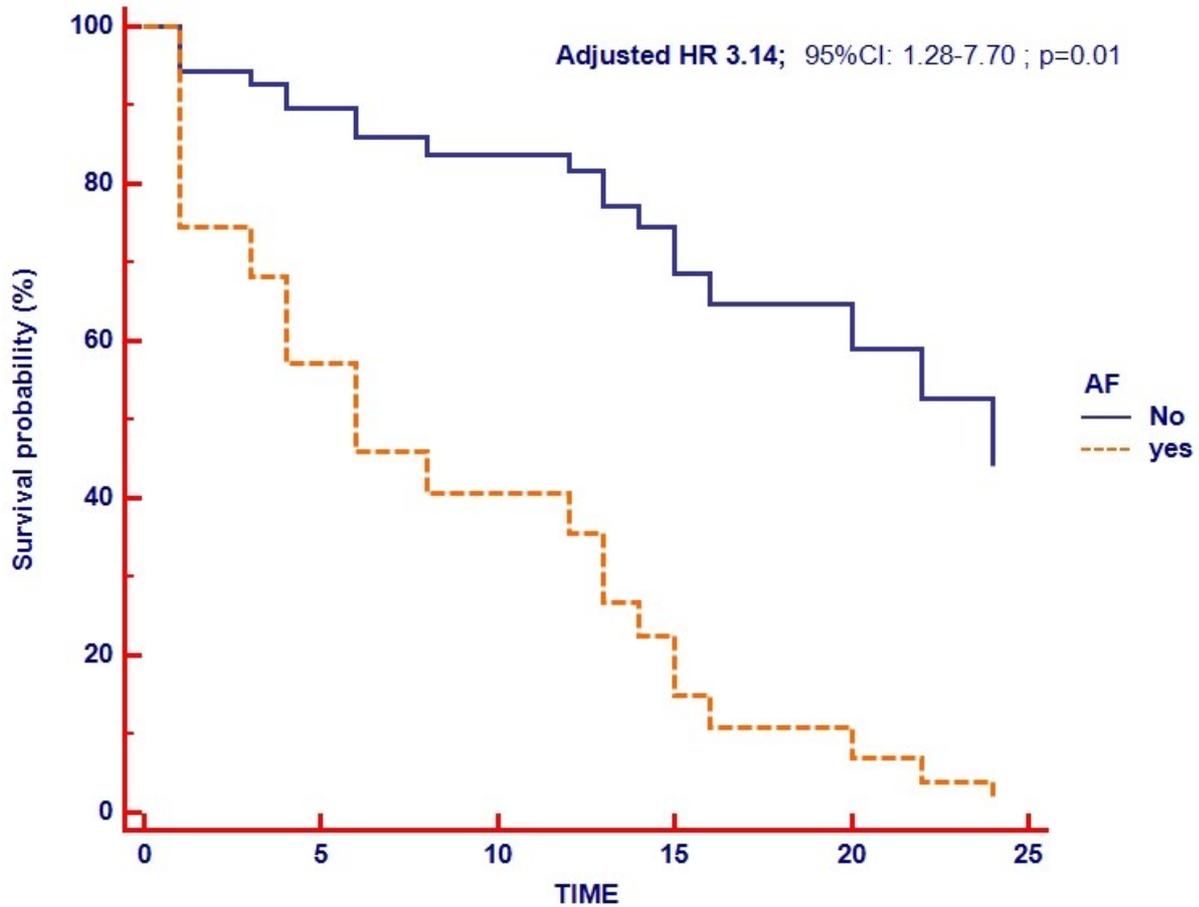


Fig. II.13 Rappresentazione grafica dell'analisi multivariata secondo Cox sul rischio di sviluppare scompenso cardiocircolatorio acuto in base alla presenza di fibrillazione atriale (Atrial Fibrillation-AF) in 54 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica su base sistolica. Nel modello sono state inserite le seguenti covariate (tab.II.3): età, presenza di disturbi respiratori durante il sonno; presenza di apnee di tipo prevalentemente centrale; classe NYHA; eziologia ischemica; diabete mellito tipo 2, fibrillazione atriale; presenza di *pacing* biventricolare; trattamento con spironolattone; trattamento con digossina; creatinina sierica.

Il modello restituisce un rischio significativo di sviluppare scompenso cardiocircolatorio acuto nei pazienti affetti da fibrillazione atriale al netto dell'effetto degli altri parametri.

II.11 Impatto delle Apnee Notturme sull'incidenza di Aritmie ventricolari potenzialmente fatali

Un totale di 46 pazienti portatori di defibrillatore automatico (ICD) è stato osservato per un follow-up medio di 15 mesi (range 6-20). In 24 pazienti (52%) sono state rilevate e/o trattate aritmie ventricolari potenzialmente fatali da parte dell' ICD durante questo periodo. La proporzione di pazienti affetti da apnee notturne era rispettivamente del 75% (18/24) tra i soggetti con eventi aritmici e del 41% (9/22) tra quelli in cui non si erano verificate aritmie ($p=0,01$) (fig.II.14) I pazienti con aritmie ventricolari erano caratterizzati da un più elevato AHI (31 ± 22 vs 13 ± 11 ev/h; $p=0,001$; fig.II.15), da valori di saturazione ossiemoglobinica media e minima durante la notte significativamente ridotti (SpO_2 media $95,1 \pm 1,3\%$ vs $94 \pm 2,5\%$, $p=0,04$; SpO_2 minima $77 \pm 11\%$ vs $84 \pm 6\%$, $p=0,01$; fig. II.16 e II.17) e da una minore frazione di eiezione ventricolare sinistra ($30 \pm 5\%$ vs 33 ± 2 ; $p=0,05$; fig.II.18); inoltre i soggetti affetti da aritmie ventricolari erano trattati con dosaggi inferiori di farmaci diuretici rispetto ai pazienti senza eventi aritmici (42 ± 33 vs 77 ± 64 mg; $p=0,02$; fig.II.19). Le ulteriori variabili di interesse non presentavano differenze significative (tab. II.4).

Sulla base dell'analisi ROC condotta per evidenziare la migliore soglia discriminativa tra i soggetti a rischio di aritmie potenzialmente fatali è emerso che un AHI superiore a 22 ev/h (AUC 0,745; $p=0,0009$; fig. II.20), una saturazione minima durante il sonno inferiore all'85% (minimum $SpO_2 < 85\%$) (AUC 0,70; $p=0,01$; fig.II.21) ed una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) inferiore al 32% (AUC 0,70; $p=0,01$; fig. II.22) erano significativamente in grado di individuare i pazienti affetti aritmie ventricolari.

L'analisi di Kaplan-Meier ha evidenziato ridotti tempi di sopravvivenza libera da eventi aritmici nei soggetti affetti da apnee notturne (ovvero $AHI \geq 10$ ev/h) (HR 2,89; 95%CI: 1,29-6,43; $p=0,01$; fig.II.23), il grado di desaturazione notturna (minimum $SpO_2 < 85\%$ vs $\geq 85\%$) ha condizionato un maggiore rischio di aritmia (HR 2,57; 95%CI: 1,08-6,15 $p=0,01$; fig.II.24); l'entità del disturbo respiratorio durante il sonno ($AHI > 22$ ev/h vs $AHI \leq 22$ ev/h) è risultata associata ad un aumentato rischio relativo di aritmie ventricolari (HR 3,20; 95%CI: 1,40-7,28; $p=0,003$; fig.II.25) così come l'entità della riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra ($LVEF \geq 32\%$ vs $LVEF < 32\%$) (HR 3,05; 95%CI: 1,34-6,92 $p=0,009$; fig.II.26). La presenza cardiopatia ischemica, diabete mellito tipo 2 e fibrillazione atriale non hanno condizionato una sopravvivenza libera da aritmia significativamente ridotta (figg. II.27-28-29).

All'analisi univariata secondo il modello di Cox sono emersi i seguenti parametri quali

fattori significativamente associati ad un incremento nel rischio di aritmie ventricolari: presenza di apnee notturne (HR 2,93; 95%CI: 1,16-7,35; p=0,02), AHI >22 ev/h (HR 3,25; 95%CI: 1,39-7,61; p=0,006), saturazione ossiemoglobinica minima durante il sonno, MinumSpO₂ <85% (HR 2,62; 95%CI: 1,17-5,87; p=0,01), LVEF (HR 1,12; 95%CI: 1,01-1,25; p=0,02) e LVEF <32% (HR 3,02; 95%CI: 1,24-7,34; p=0,01) (tab.II.5).

L' entità clinica dell'insufficienza cardiaca (classe NYHA), il trattamento con spironolattone e digossina, la presenza di cardiopatia ischemica, diabete mellito di tipo 2 e fibrillazione atriale si associavano ad una potenziale variazione di rischio aritmico superiore al 10% (HR>1,1 o HR<0,9) all'analisi univariata e sono state di conseguenza introdotte nel modello multivariato insieme all'età ed alle variabili significative.

L'analisi finale multivariata secondo il metodo di Cox ha mostrato che un AHI> 22 ev/h è associato ad un aumentato rischio di aritmie potenzialmente fatali (HR 3,53; 95%CI: 1,49-8,64; p=0,006; fig. II.30) così come la frazione di eiezione ventricolare sinistra (HR 1,14; 95%CI: 1,02-1,27 p=0,01).

La diagnosi di apnee basata su un AHI≥ 10 eventi/ora, l'entità della desaturazione ossiemoglobinica durante il sonno, la classe NYHA, l'aver una LVEF superiore o inferiore a 32%, la terapia con digossina o spironolattone e le comorbidità (cardiopatia ischemica, diabete mellito tipo 2, fibrillazione atriale) sono invece risultate non significativamente associate ad un maggiore rischio di aritmia all'analisi multivariata.

Caratteristica	Valori Basali		P value
	ICD negativi n=22	ICD positivi n=24	
Età anni	65± 9	64± 10	0,73
BMI Kg/m ²	28,4± 8,7	27± 3	0,72
LVEF %	33± 2	30± 5	0,05
NYHA n	2,3± 0,6	2,2± 0,5	0,32
PAS mmHg	124± 15	121± 11	0,45
PAD mmHg	74± 6	74± 5	0,2
Cardiopatía ischemica n(%)	14 (63,6)	15 (62,5)	0,82
Diabete mellito tipo 2 n(%)	7 (31,8)	7 (29,1)	0,9
Fibrillazione atriale n(%)	8 (36,3)	8 (33,3)	0,92
ACE-i*%	65± 26	77± 24	0,12
BetaB*%	80± 25	87± 23	0,3
Furosemide mg	77± 64	42± 33	0,02
Spironolattone n(%)	10 (45,4)	14 (58,3)	0,33
Digossina n(%)	9 (41)	5 (20,8)	0,24
Creatinina mmol/L	97± 28	92± 25	0,54
Na sierico mmol/L	137± 13	137± 8	0,65
Hb g/dL	13,8± 1,3	13,2± 1,4	0,14
SDB AHI≥ 10 eventi/ora n(%)	9 (41)	18 (75)	0,01
AHI eventi/ora	13± 11	31± 22	<0,01
SpO₂ media %	95,1± 1,3	94± 2,5	0,04
SpO₂ minima %	84± 6	77± 11	0,01

Tab.II.4; Caratteristiche dei pazienti suddivisi in base alla presenza o meno di aritmie potenzialmente fatali registrate dall' ICD durante il periodo di studio (rispettivamente ICD positivi e ICD negativi); la sola differenza di trattamento osservata riguarda l'impiego di Furosemide. Si noti come i pazienti ICD positivi siano caratterizzati da una minore frazione di eiezione ventricolare sinistra, da una più elevata prevalenza di disturbi della respirazione durante il sonno con un indice di apnea ipopnea superiore e minori livelli di saturazione ossiemoglobinica durante la notte.

*Tutti i pazienti sono trattati con ACE-i e beta-bloccanti, la tabella riporta la media ± DS di un parametro che esprime la percentuale della dose massima raccomandata per il tipo di farmaco impiegato (es. Bisoprololo, dose massima 10 mg, se il paziente assumeva 7,5 mg gli viene attribuito il valore 75%)

Modello di Cox univariato			
Variabile	Hazard ratio	95%CI	P value
			Età
BMI	0,99	0,89-1,10	0,89
LVEF	1,12	1,01-1,25	0,02
LVEF<32%	3,02	1,24-7,34	0,01
<i>NYHA (2nd Vs 3rd)</i>	0,83	0,67-1,85	0,08
MAP	0,99	0,93-1,06	0,35
<i>Cardiopatìa ischemica</i>	0,89	0,40-2,12	0,86
<i>Diabete mellito tipo 2</i>	0,89	0,37-2,14	0,89
<i>Fibrillazione atriale</i>	0,88	0,37-2,05	0,76
ACE-i	1,01	0,99-1,02	0,14
BetaB	1,01	0,99-1,02	0,38
Furosemide	0,99	0,97-1,0	0,09
<i>Spironolattone</i>	1,45	0,64-3,2	0,75
<i>Digossina</i>	0,48	0,17-1,28	0,34
Creatinina	0,99	0,98-1,01	1,01
Na sierico	1,04	0,92-1,17	0,5
Hb	0,98	0,95-1,0	0,11
SDB AHI ≥ 10 eventi/ora	2,92	1,16-7,35	<0,01
SpO₂ minima <85%	2,62	1,17-5,87	0,01
AHI> 22 eventi/ora	3,25	1,39-7,61	<0,01

Tab.II.5; risultati del modello di Cox univariato per il rischio di sviluppare aritmie ventricolari potenzialmente fatali; le variabili in colore costituiscono fattori di rischio ($p < 0,05$); l'età e le variabili in corsivo sono state considerate covariate di rilievo ($HR > 1,1$ o $HR < 0,9$) e sono incluse nel modello finale multivariato.

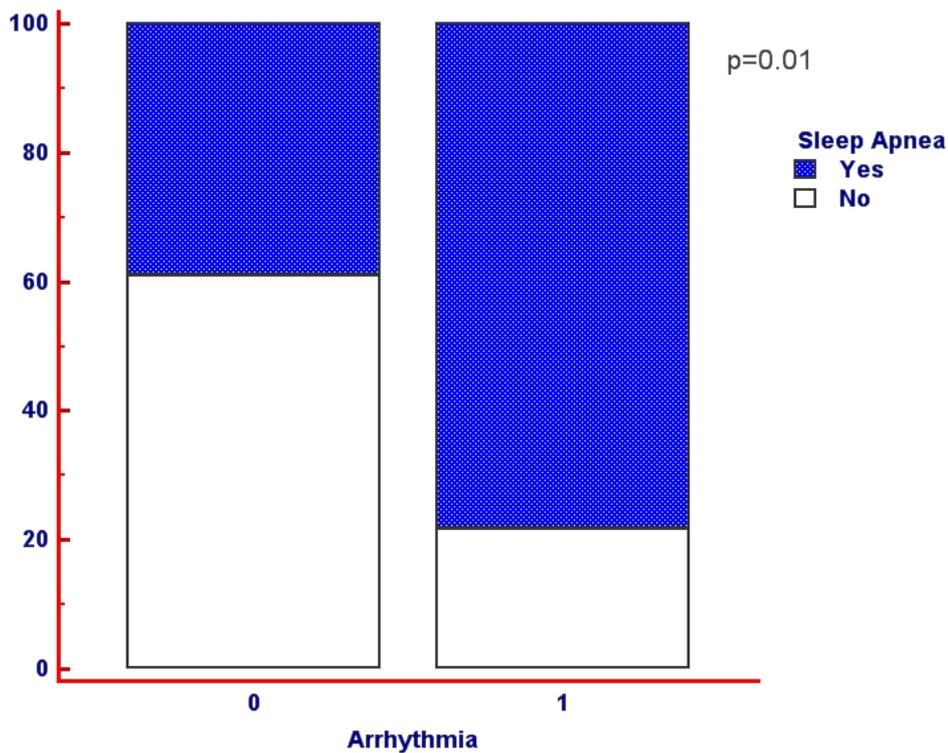


Fig. II.14. Prevalenza (%) di disturbi respiratori durante il sonno (Sleep Apnea) tra i soggetti in cui non si sono registrate aritmie potenzialmente fatali (0) e soggetti che hanno mostrato aritmie ventricolari o interventi da defibrillatore (1) durante il follow-up.

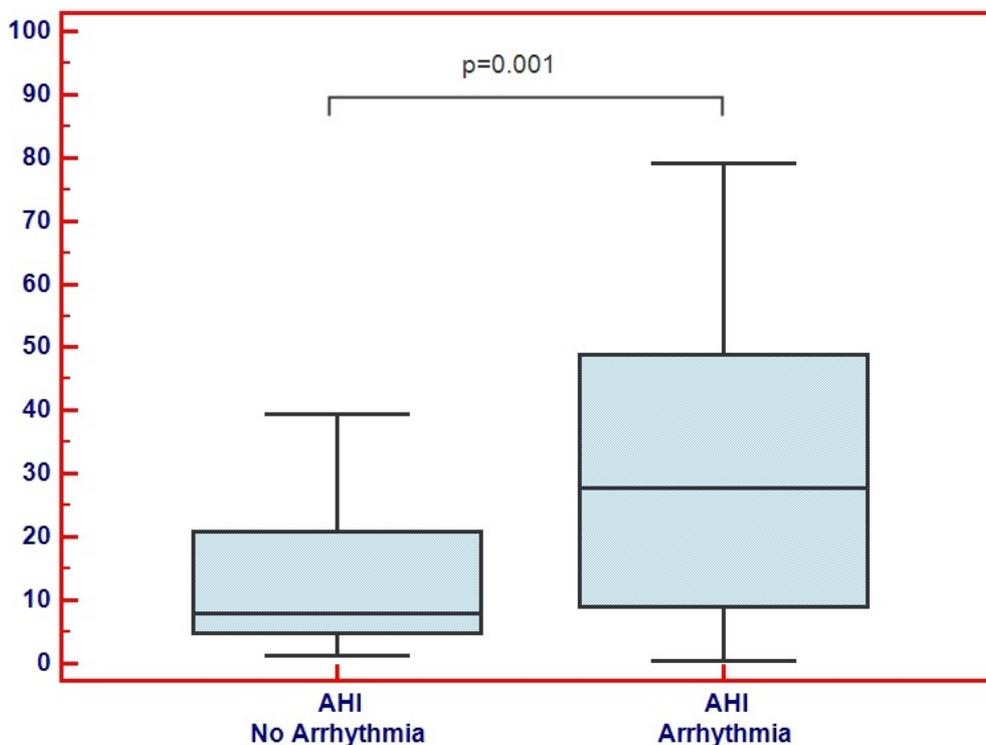


Fig.II.15. Confronto tra i valori di Apnea Hypopnea Index (AHI eventi/ora) tra i soggetti in cui non si sono registrate aritmie potenzialmente fatali (No Arrhythmia) e soggetti che hanno mostrato aritmie ventricolari o interventi da defibrillatore (Arrhythmia) durante il follow-up.

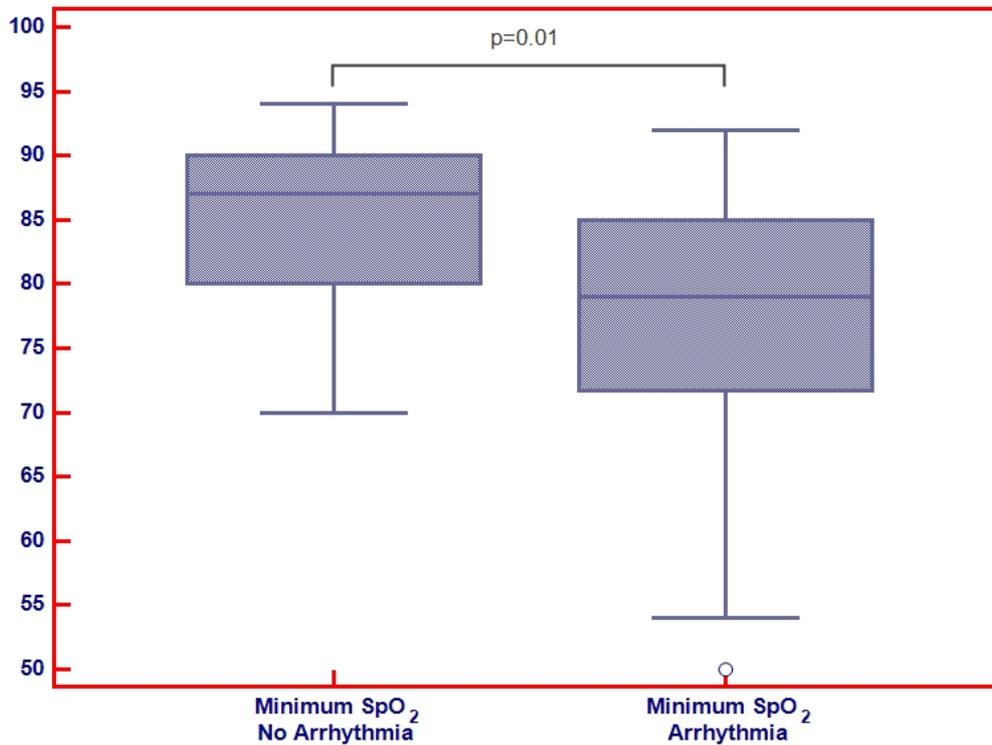


Fig. II.16. Confronto tra i valori di Saturazione ossiemoglobinica minima durante il sonno (Minimum SpO₂ %) tra i soggetti in cui non si sono registrate aritmie potenzialmente fatali (No Arrhythmia) e soggetti che hanno mostrato aritmie ventricolari o interventi da defibrillatore (Arrhythmia) durante il follow-up.

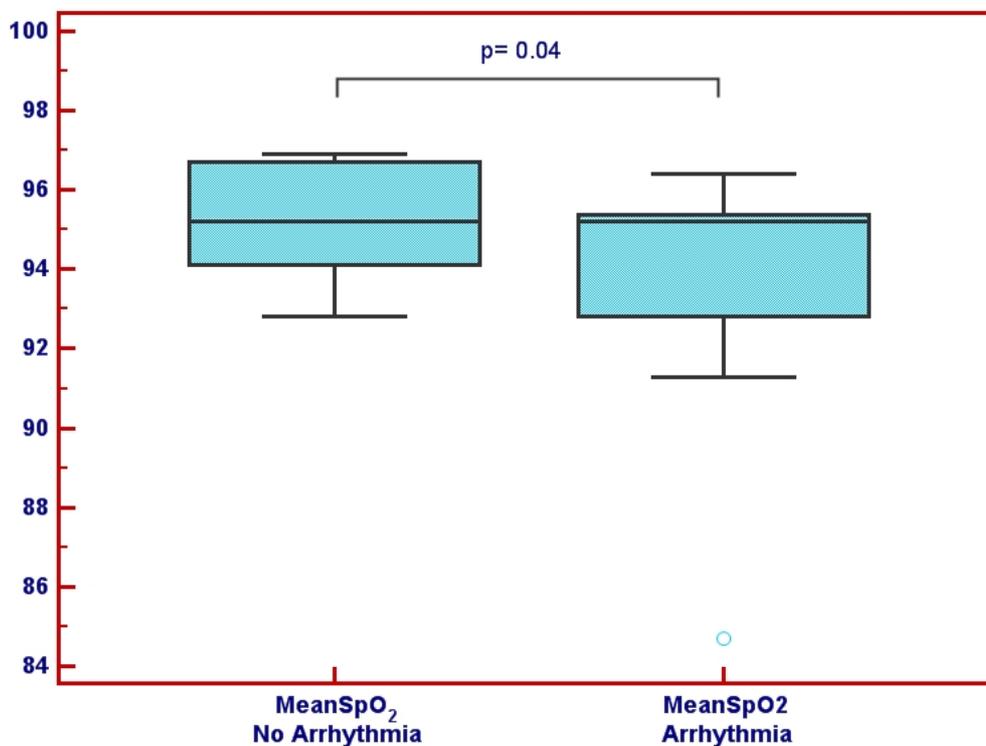


Fig.II.17 Confronto tra i valori di Saturazione ossiemoglobinica media durante il sonno (Mean SpO₂ %) tra i soggetti in cui non si sono registrate aritmie potenzialmente fatali (No Arrhythmia) e soggetti che hanno mostrato aritmie ventricolari o interventi da defibrillatore (Arrhythmia) durante il follow-up.

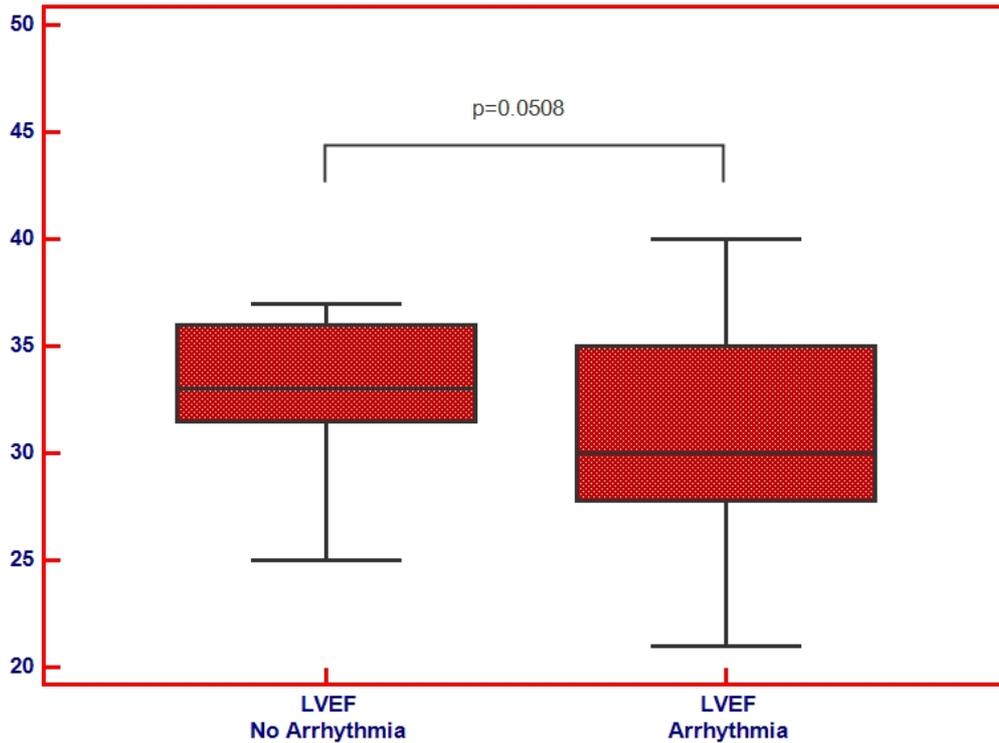


Fig.II.18. Confronto tra i valori di Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF-%) tra i soggetti in cui non si sono registrate aritmie potenzialmente fatali (No Arrhythmia) e soggetti che hanno mostrato aritmie ventricolari o interventi da defibrillatore (Arrhythmia) durante il follow-up.

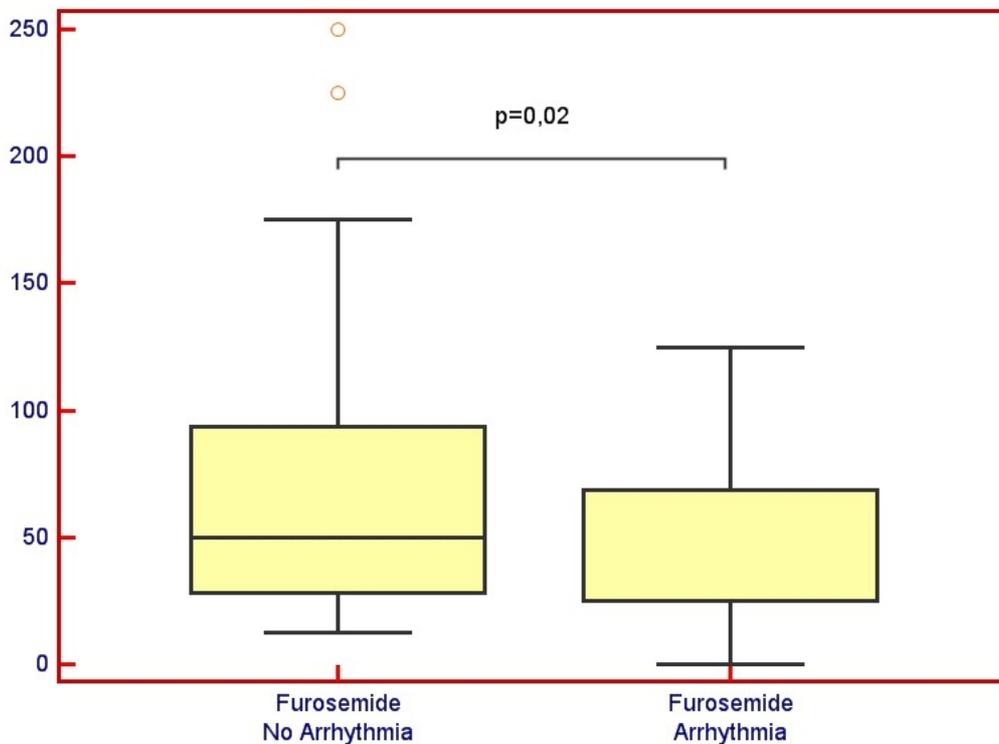


Fig.II.19. Confronto tra i dosaggi di Furosemide impiegati nei soggetti in cui non si sono registrate aritmie potenzialmente fatali (No Arrhythmia) e nei soggetti che hanno mostrato aritmie ventricolari o interventi da defibrillatore (Arrhythmia) durante il follow-up.

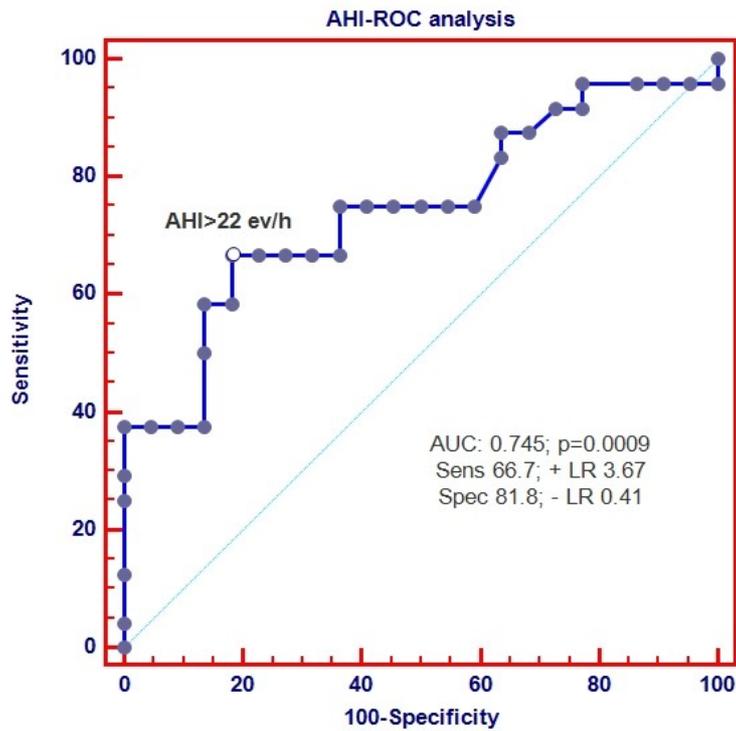


Fig. II.20. Risultati dell'analisi ROC condotta per identificare il valore di Apnea-Hypopnea Index (AHI-ev/h) con migliore potere discriminativo rispetto all'incidenza di aritmie potenzialmente fatali nei soggetti studiati.

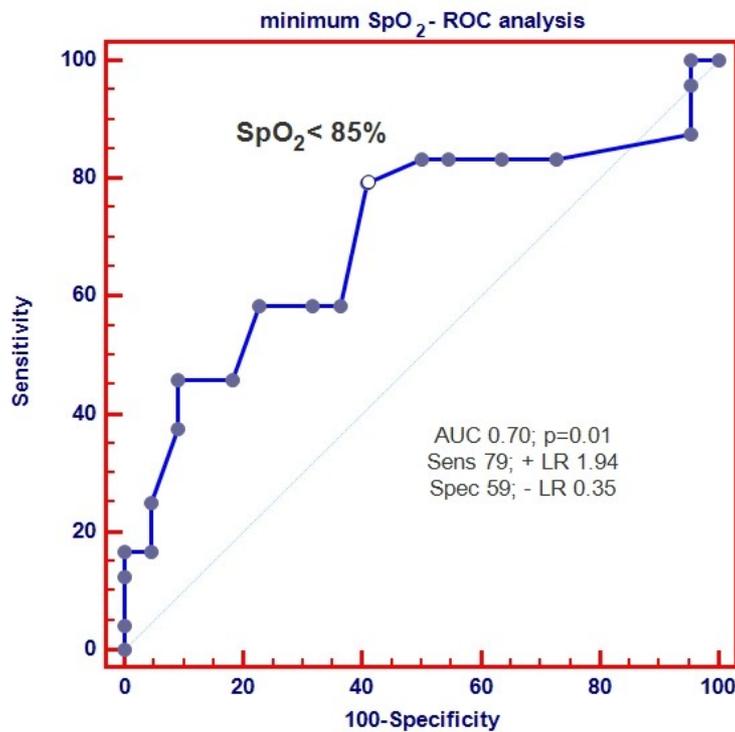


Fig.II.21. Risultati dell'analisi ROC condotta per identificare il valore di Saturazione ossiemoglobinica minima durante il sonno (Minimum SpO₂%) con migliore potere discriminativo rispetto all'incidenza di aritmie potenzialmente fatali nei soggetti studiati.

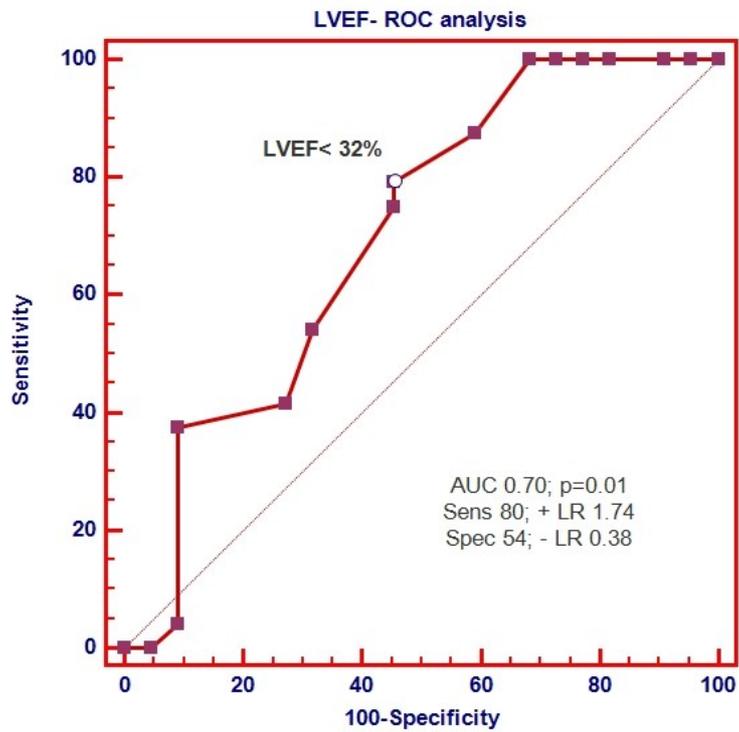


Fig.II.22. Risultati dell'analisi ROC condotta per identificare il valore di Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF-%) con migliore potere discriminativo rispetto all'incidenza di aritmie potenzialmente fatali nei soggetti studiati.

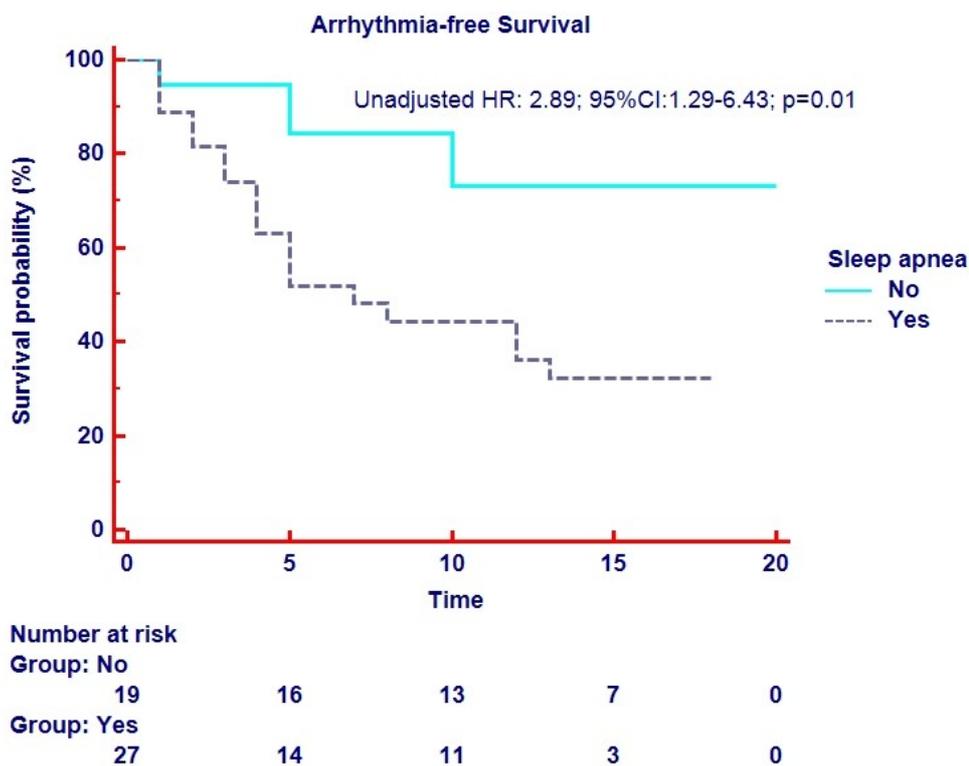


Fig.II.23. Analisi della probabilità di sopravvivenza libera da eventi aritmici secondo il metodo di Kaplan-Meier condizionata alla presenza o assenza di disturbi respiratori durante il sonno (Sleep apnea) in 46 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria per insufficienza cardiaca su base sistolica.

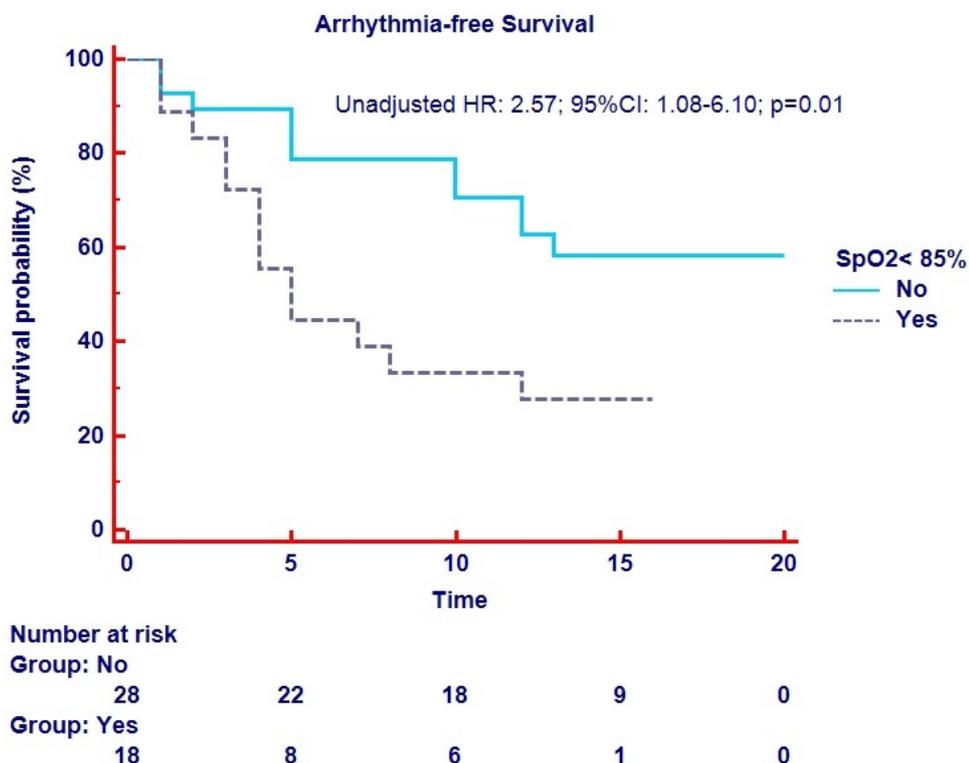


Fig.II.24. Analisi della probabilità di sopravvivenza libera da eventi aritmici secondo il metodo di Kaplan-Meier condizionata ai livelli di Saturazione ossiemoglobinica minima durante il sonno (MinimumSpO₂< 85%) in 46 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria per insufficienza cardiaca su base sistolica.

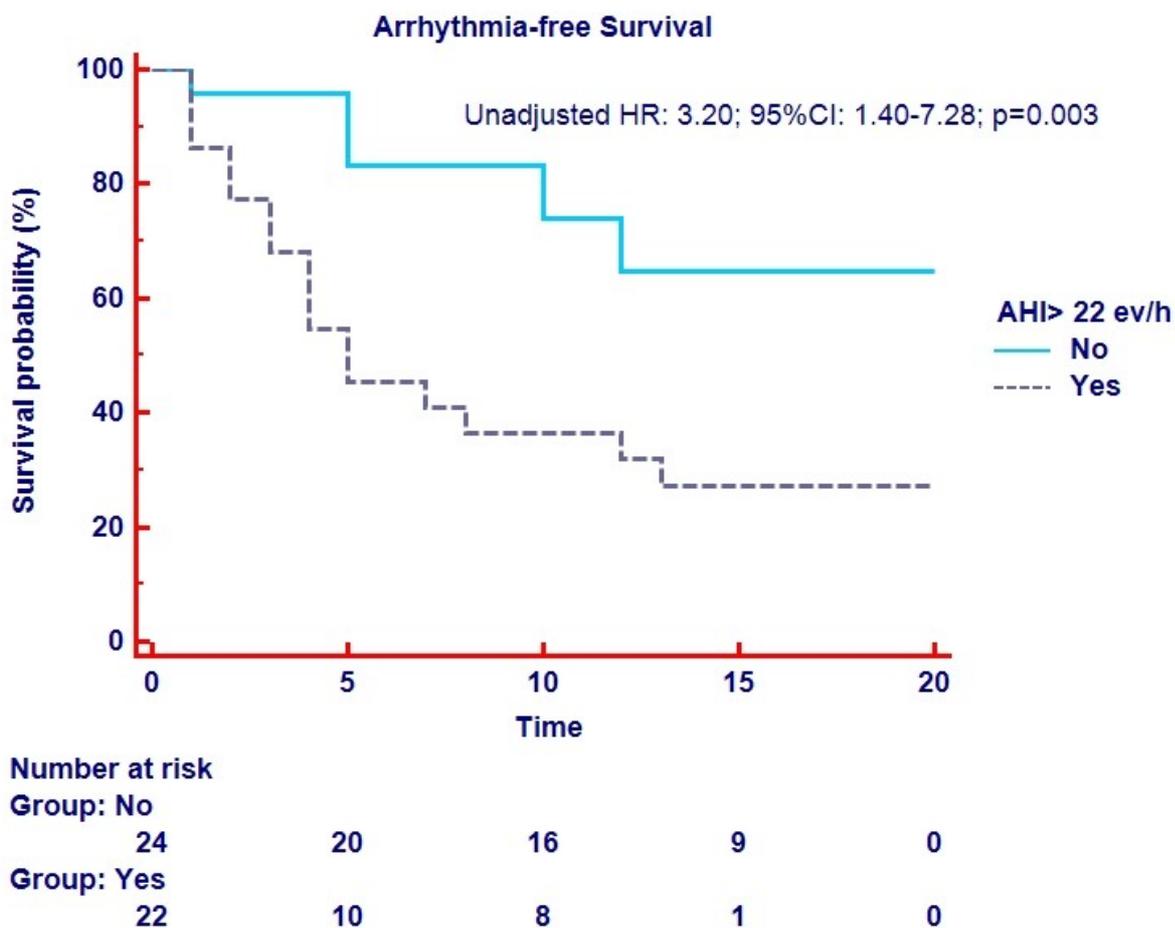
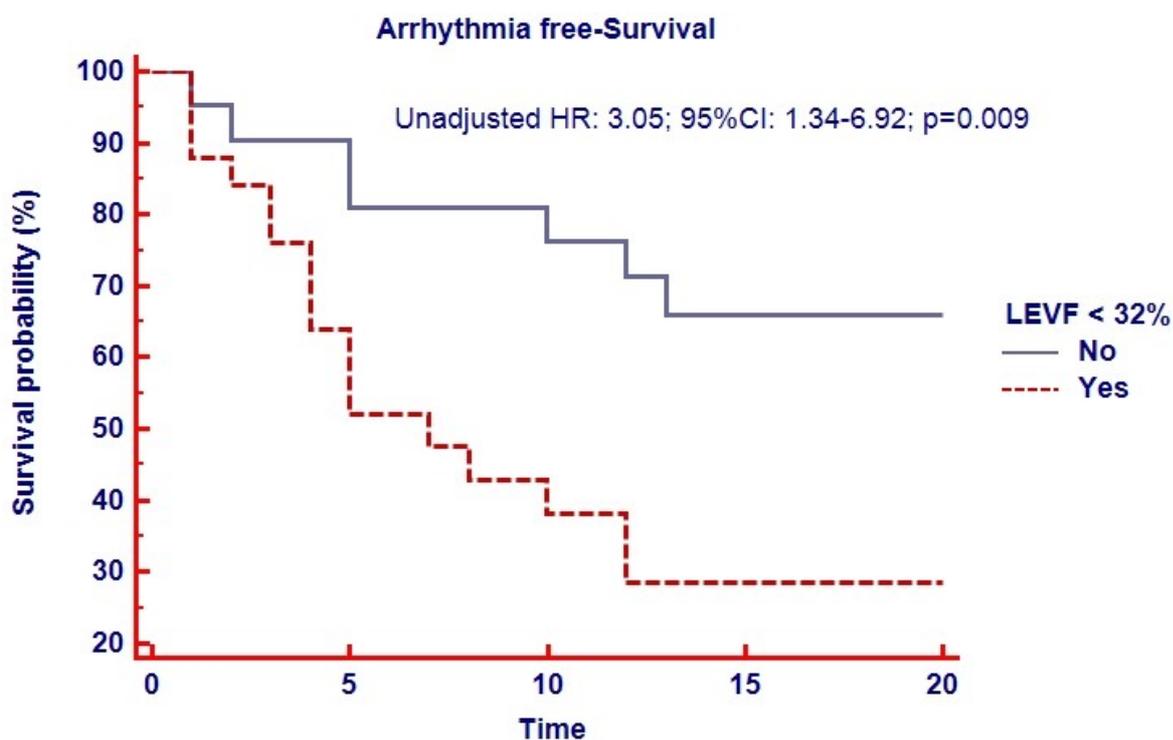


Fig.II.25. Analisi della probabilità di sopravvivenza libera da eventi aritmici secondo il metodo di Kaplan-Meier condizionata alla gravità dei disturbi ventilatori durante il sonno, espressa dall' Apnea-Hypopnea index ($AHI \leq 22$ ev/h vs $AHI > 22$ ev/h), in 46 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria per insufficienza cardiaca su base sistolica. Il valore di AHI superiore a 22 è stato individuato attraverso l'analisi ROC come la soglia discriminativa caratterizzata da più elevata sensibilità e specificità rispetto alla presenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali.



Number at risk					
Group: No	0	5	10	15	20
21	17	16	6	0	
Group: Yes	0	5	10	15	20
25	13	8	4	0	

Fig.II.26. Analisi della probabilità di sopravvivenza libera da eventi aritmici secondo il metodo di Kaplan-Meier condizionata alla gravità della disfuzione sistolica ventricolare sinistra, espressa dalla Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF< 32% vs LVEF≥ 32%), in 46 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria. Il valore di LVEF inferiore a 32 è stato individuato attraverso l'analisi ROC come la soglia discriminativa caratterizzata da più elevata sensibilità e specificità rispetto alla presenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali.

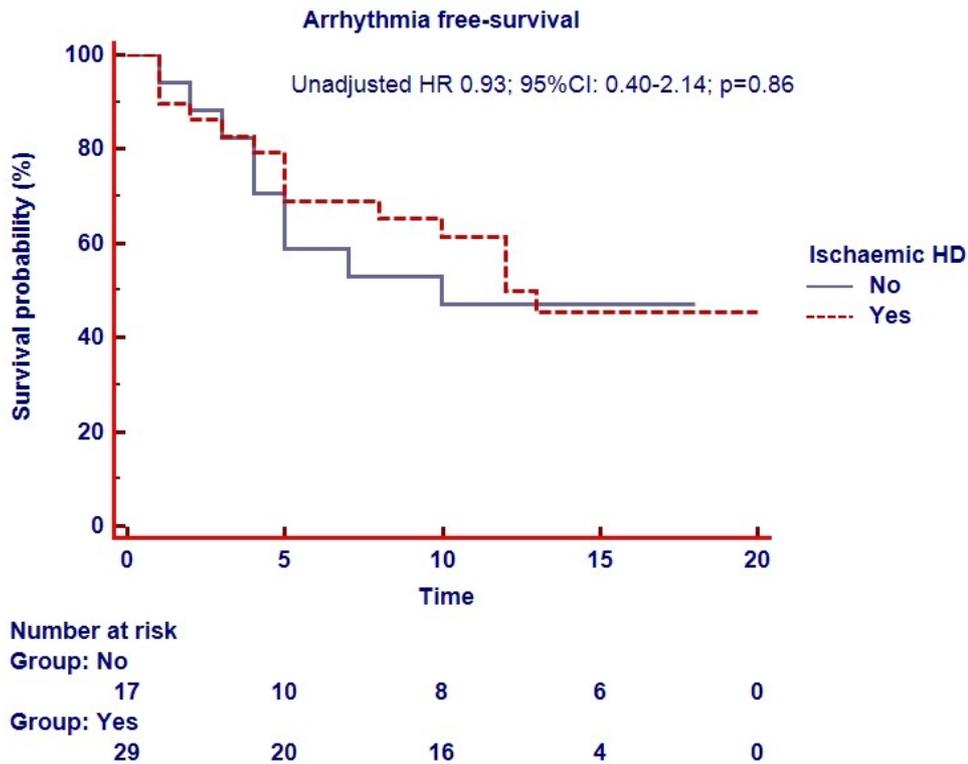


Fig.II.27. Analisi della probabilità di sopravvivenza libera da eventi aritmici secondo il metodo di Kaplan-Meier condizionata all'eziologia ischemica o non ischemica dell'insufficienza cardiaca (Ischaemic Heart Disease-HD) in 46 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria. I soggetti non mostrano una differente incidenza di eventi sulla base di questo parametro.

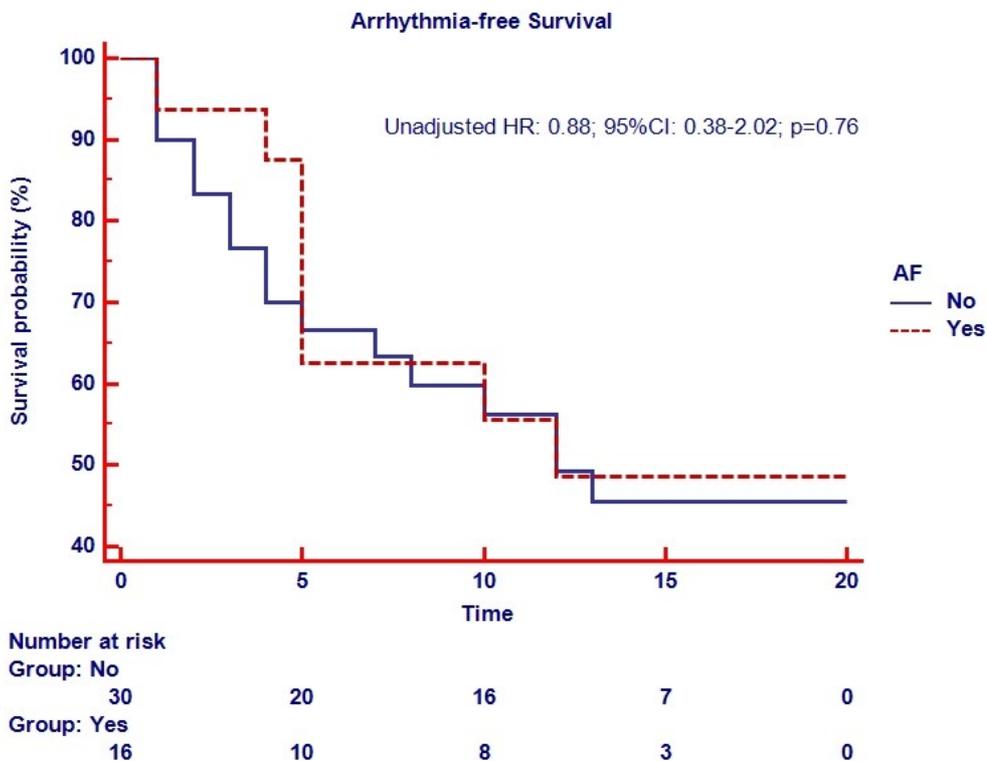


Fig.II.28. Analisi della probabilità di sopravvivenza libera da eventi aritmici secondo il metodo di Kaplan-Meier condizionata alla presenza di Fibrillazione atriale (Atrial Fibrillation-AF) in 46 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria per insufficienza cardiaca su base sistolica. I soggetti non mostrano una differente incidenza di eventi sulla base di questo parametro.

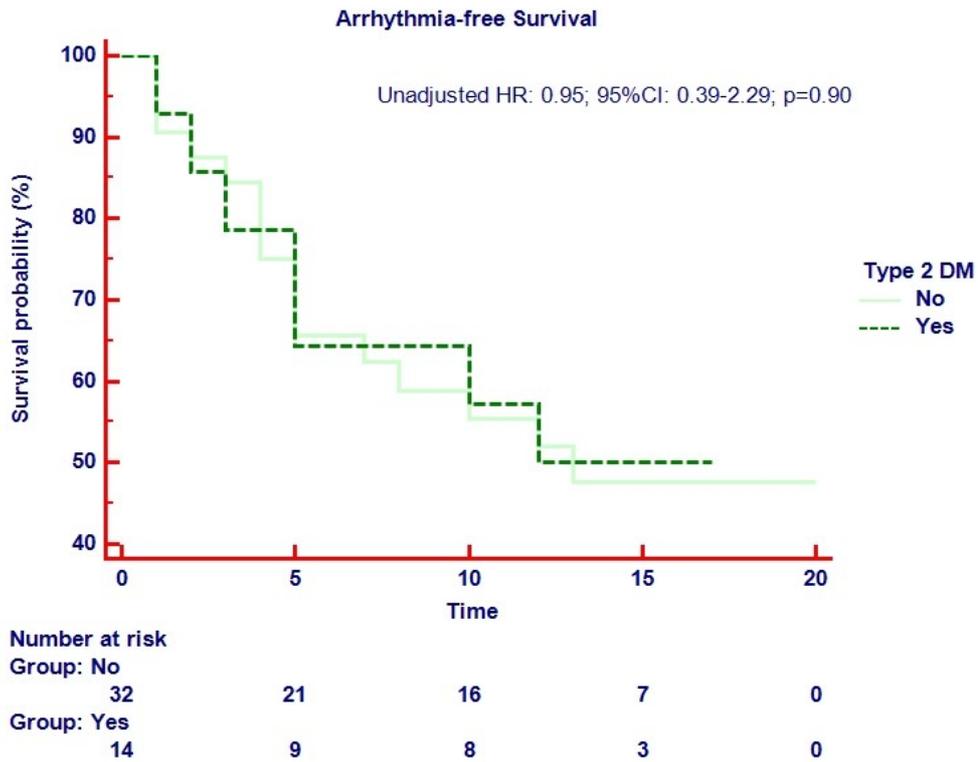


Fig.II.29. Analisi della probabilità di sopravvivenza libera da eventi aritmici secondo il metodo di Kaplan-Meier condizionata alla presenza di Diabete Mellito tipo 2 (Type 2 DM) in 46 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria per insufficienza cardiaca su base sistolica. I soggetti non mostrano una differente incidenza di eventi sulla base di questo parametro.

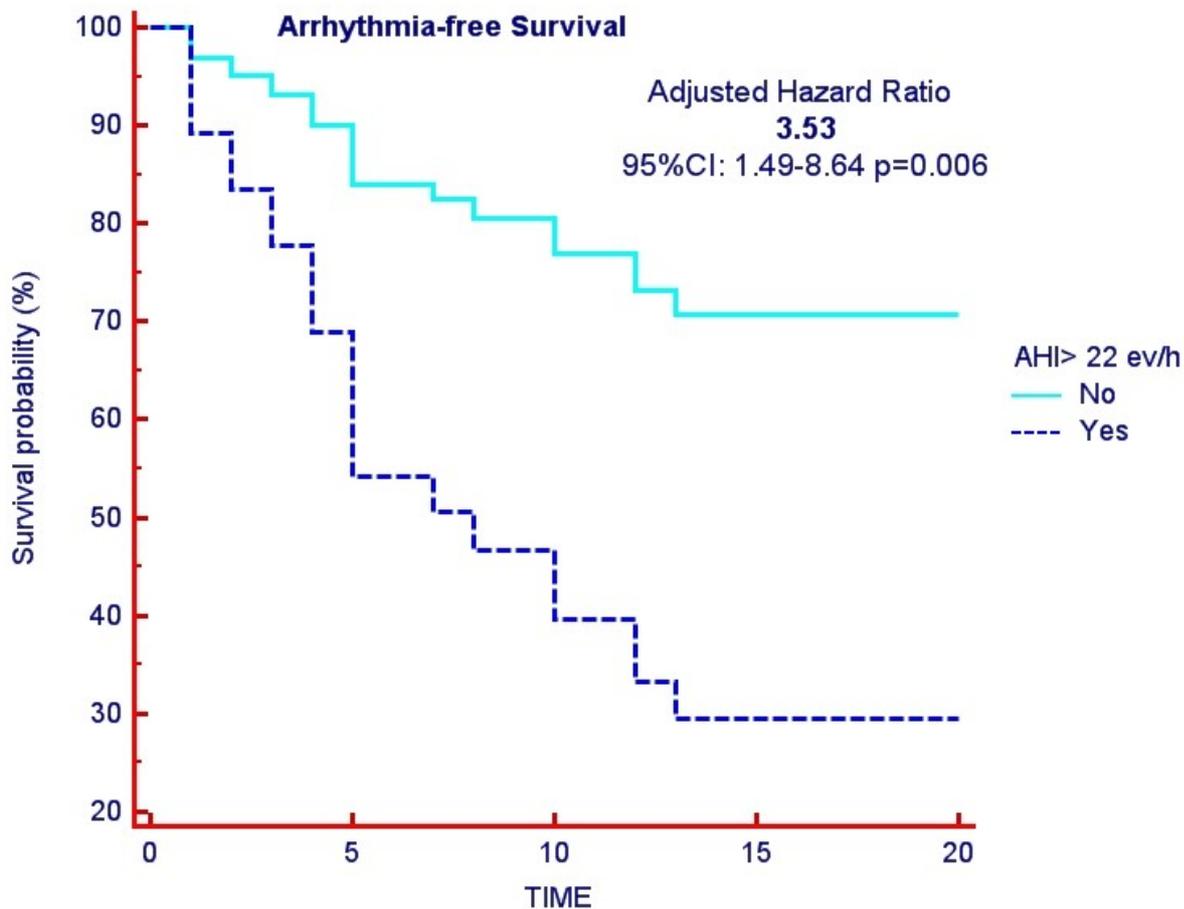


Fig.II.30. Risultati dell'analisi di sopravvivenza multivariata condotta mediante il metodo di regressione a rischi proporzionali di Cox. Nel modello sono state inserite le seguenti covariate (tab.II.5): età; presenza di disturbi respiratori durante il sonno; AHI > 22 eventi/ora; SpO₂ minima durante il sonno <85%; classe NYHA; frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF); LVEF <22%; eziologia ischemica; diabete mellito tipo 2, fibrillazione atriale; trattamento con spironolattone; trattamento con digossina.

Il modello restituisce un rischio altamente significativo di aritmie ventricolari potenzialmente fatali nei pazienti affetti da disturbi respiratori durante il sonno con una frequenza di apnee-ipopnee superiore a 22 eventi ora al netto dell'effetto degli altri parametri.

II.12 Livelli circolanti di Cromogranina A nei pazienti affetti da disturbi respiratori durante il sonno

I livelli sierici di Cromogranina A sono stati misurati in 50 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica su base sistolica (LVEF<40%) di qualsiasi etiologia, in classe NYHA I-III. Abbiamo utilizzato un valore soglia di AHI 22 eventi/ora per definire la presenza di disturbi respiratori durante il sonno in quanto ad esso si associava il maggiore rischio di eventi aritmici sulla base i risultati dello studio di incidenza condotto nei pazienti portatori di ICD. I pazienti con AHI superiore a 22 eventi ora (n=20) possedevano livelli medi di Cromogranina sierica circa doppi rispetto ai pazienti con AHI inferiore o uguale a 22 ev/h (n=30): rispettivamente $165,3 \pm 39,6$ ng/mL e $72,8 \pm 9,4$ ng/mL ($p=0,03$) (fig.II.31). All'analisi di regressione lineare multivariata introducendo come covariate la classe NYHA e l'entità della frazione di eiezione ventricolare sinistra è emersa una correlazione di media entità tra AHI e Cromogranina sierica ($r=0,377$; $p<0,01$).

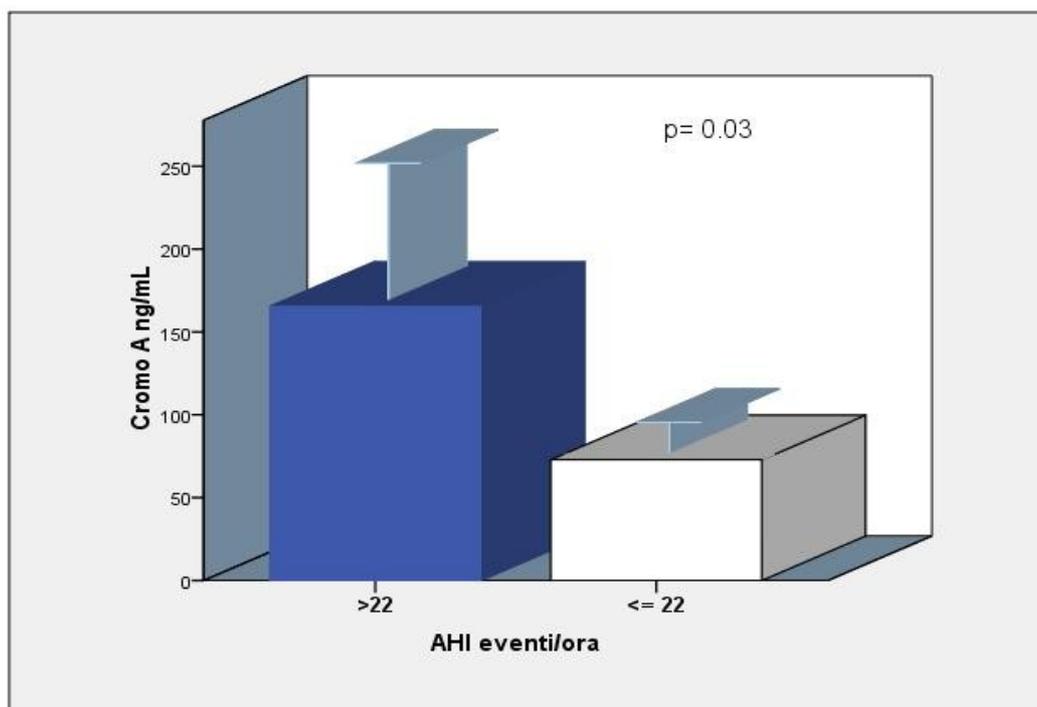


Fig.II.31. Livelli circolanti di Cromogranina A (ng/mL) in soggetti con disturbi respiratori durante il sonno di entità superiore a 22 ev/h rispetto a soggetti sani o con AHI inferiore a 22 ev/h.

Parte III

Discussione

Verona Congestive Heart Failure Sleep Study:

prevalenza, fisiopatologia e significato prognostico dei disturbi respiratori durante il sonno in pazienti con insufficienza cardiaca cronica in trattamento ottimale

III.1 I Disturbi Respiratori durante il Sonno rappresentano una comorbidity frequente nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica

In questo studio abbiamo rilevato la presenza di disturbi ventilatori durante il sonno (AHI \geq 10 eventi/ora) nel 60% di 82 soggetti affetti da insufficienza cardiaca cronica di qualsiasi origine e frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore (LVEF) al 40%. Il 38% dei nostri pazienti risultava affetto da apnee ostruttive (OSA) ed il 22% da apnee centrali (CSA). La maggior parte dei nostri pazienti presentava apnee di entità grave in quanto il 30,7% dei soggetti presentava un AHI superiore a 30 ev/h. [104]

Nel nostro studio i soggetti con OSA e CSA non differivano tra loro rispetto all'indice di massa corporea (BMI), questo dato è in contrasto con precedenti osservazioni in casistiche di maggiori dimensioni e può essere attribuito al fatto che la maggior parte dei nostri pazienti veniva sottoposta a poligrafia notturna nel sospetto clinico di OSA (*referral bias*). Tuttavia è importante sottolineare che, malgrado sia noto che un elevato BMI costituisca un fattore di rischio per apnee ostruttive, i nostri dati confermano che la frequenza di CSA in soggetti con insufficienza cardiaca cronica non è influenzata dall'indice di massa corporea. [106]

Abbiamo inoltre rilevato simili valori di LVEF e di classe NYHA tra i soggetti con apnee centrali ed ostruttive in accordo con un recenti osservazioni che dimostrano come entrambi questi parametri non siano associati ad un incremento nel rischio di CSA. [102]

In questo lavoro una bassa percentuale di soggetti presenta apnee centrali (22%) mentre la maggior parte dei pazienti risulta affetta da OSA in contrariamente a quanto rilevato nei primi studi condotti sull'argomento che documentano una elevata prevalenza di apnee centrali. [84, 107] Lo studio pubblicato da Javaheri nel 1998 [106, 107] rappresenta la prima indagine sistematica condotta in 81 pazienti con insufficienza cardiaca su base sistolica e ha documentato una prevalenza di CSA del 40% e di OSA dell' 11% (AHI diagnostico superiore a 20 eventi/ora); il successivo lavoro di Sin del 1999 [106] su 450 pazienti con analoghe caratteristiche ha evidenziato la presenza di CSA e di OSA rispettivamente nel 33% e nel 38% dei soggetti considerati utilizzando come soglia un AHI di 15 eventi/ora. L'elevata prevalenza di CSA in queste casistiche, malgrado l'utilizzo di una soglia di AHI superiore al nostro studio, può essere giustificata dal fatto che questi lavori sono stati condotti prima dell'introduzione della terapia con beta-bloccanti; due recenti studi hanno infatti dimostrato che l'utilizzo di beta-bloccanti può ridurre la

frequenza di apnee centrali nei soggetti con insufficienza cardiaca cronica migliorando la funzione cardiaca. [108, 109]

Questa ipotesi è stata ulteriormente oggetto del lavoro pubblicato da Yumino nel 2009 [102] che ha valutato la prevalenza di disturbi respiratori durante il sonno ($AHI \geq 10$ eventi/ora) in 218 pazienti con LVEF inferiore al 45% analizzandone l'andamento tra il 1997 ed il 2004. Nel 2004 il 92% dei pazienti inclusi in questo lavoro era trattato con ACE-i ed il 90% con beta-bloccanti. In contrasto con le osservazioni precedenti da questo studio emerge che, malgrado l'impiego di beta-bloccanti tra il 1997 ed il 2004 sia sensibilmente aumentato (dal 54% al 90% dei pazienti; $p < 0,001$) la prevalenza di apnee centrali ed ostruttive non risulta variare significativamente in tale periodo. Questo studio utilizza la stessa soglia di AHI e mostra dati di prevalenza molto simili ai nostri riportando una frequenza di apnee notturne del 60% con una prevalenza di OSA del 37% e di CSA del 23% dei pazienti. Tuttavia, nel lavoro di Yumino, soltanto l'1% dei soggetti era stato sottoposto a terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) rispetto al 62% dei nostri pazienti. Dato che la CRT ha dimostrato di essere in grado di sopprimere le apnee centrali [110, 111], la differenza di impiego di resincronizzazione cardiaca tra i due studi deve essere tenuta in considerazione nel confronto dei dati di prevalenza; è verosimile infatti, che la nostra osservazione offra una migliore stima della prevalenza di CSA e OSA nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica in quanto essi vengono trattati secondo gli attuali standard di terapia farmacologica ed elettrofisiologica in proporzione maggiore rispetto ai pazienti di Yumino; è inoltre possibile che l'esteso impiego di CRT nella nostra casistica giustifichi la bassa frequenza di apnee centrali rilevata malgrado i dati contrastanti sull'efficacia dei beta-bloccanti.

Il lavoro pubblicato da Bitter nel 2011 [112] offre una stima della prevalenza di OSA e CSA in soggetti con insufficienza cardiaca su base sistolica sottoposti a resincronizzazione cardiaca e costituisce la casistica più estesa finora raccolta in uno studio longitudinale. In 256 pazienti trattati con CRT la prevalenza di OSA risulta del 32% e la prevalenza di CSA del 34% utilizzando come valore diagnostico un $AHI \geq 5$ eventi/ora; nello studio di Bitter è stata adottata questa soglia diagnostica in quanto il lavoro era finalizzato a valutare l'impatto prognostico della apnee notturne sul rischio di aritmie ventricolari ed un AHI superiore a 5 è associato ad una aumentata frequenza di aritmie in precedenti pubblicazioni. [66, 103, 113]

In conclusione, malgrado sia limitato dalla numerosità relativamente bassa del campione, il nostro studio fornisce dati di prevalenza di apnee ostruttive e centrali confrontabili a quelli di serie precedenti (fig.III.1). La nostra osservazione presenta inoltre un elemento di

originalità poichè non è stata condotta in casistiche storiche ma in pazienti provenienti dal mondo reale trattati in conformità alle attuali linea guida internazionali.

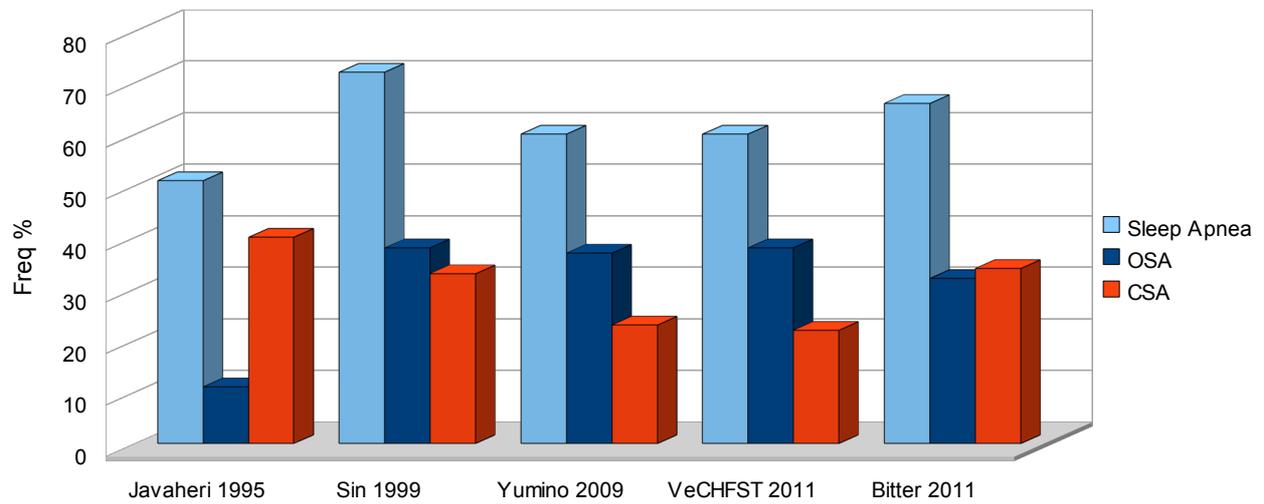


Fig.III.1. Prevalenza di disturbi respiratori durante il sonno rilevata in 5 studi condotti in pazienti con insufficienza cardiaca cronica su base sistolica.

III.2 I Disturbi Respiratori durante il Sonno costituiscono un fattore di rischio per episodi di scompenso cardiocircolatorio in pazienti con insufficienza cardiaca cronica in trattamento ottimale

In questo studio abbiamo osservato che la presenza di disturbi respiratori durante il sonno condiziona la prognosi a medio termine dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica su base sistolica per quanto riguarda l'incidenza di ricovero ospedaliero per scompenso cardiocircolatorio e la necessità di terapia diuretica endovenosa. La prevalenza di scompenso cardiocircolatorio acuto è risultata circa doppia nel gruppo di soggetti affetti da apnee notturne rispetto al gruppo di pazienti non affetti da questa condizione (55,5% vs 26%; $p=0,04$). Utilizzando l'analisi di Kaplan-Meier abbiamo dimostrato inoltre che i pazienti affetti da apnee notturne venivano ricoverati o trattati con diuretici e.v. mediamente dopo 15 mesi dall'ingresso nello studio, mentre i soggetti non affetti da disturbi respiratori mostravano una sopravvivenza libera da eventi clinici di 24 mesi (HR 2,48; 95%CI: 1,07-5,73; $p=0,03$). Abbiamo infine rilevato che la presenza di apnee di tipo prevalentemente centrale (Central Sleep Apnea-CSA) era associata ad una prognosi peggiore rispetto alla presenza di apnee prevalentemente ostruttivo (Obstructive Sleep Apnea-OSA); quest'ultimo dato, evidente all'analisi delle curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier, è stato confermato dall'analisi univariata di Cox (HR 1,85; 95%CI: 1,09-3,15; $p=0,02$) ma non è stato sottoposto al controllo dell'analisi multivariata a causa della basso numero di pazienti con CSA inclusi nella nostra coorte.

Le apnee ostruttive e centrali possono contribuire alla progressione dell'insufficienza cardiaca cronica attraverso effetti meccanici diretti sul cuore, iperattività del sistema nervoso simpatico ed incremento della sintesi di mediatori pro-infiammatori e pro-fibrotici, [6] meccanismi che rappresentano il bersaglio terapeutico dei principali farmaci attualmente impiegati nello scompenso cardiaco. Nel nostro studio abbiamo incluso soltanto soggetti che fossero trattati con beta-bloccanti ed ACE-i a dosaggi adeguati e che potessero definirsi in "Optimal Medical Therapy"-OPT secondo gli standard dei principali trials randomizzati. [2] La totalità (100%) dei nostri pazienti era in terapia con betabloccanti rispetto al 62%, 68% e 70% dei soggetti inclusi negli studi MIRACLE, COMPANION e CARE-HF. [114-116] Parimenti il 100% dei nostri pazienti era in terapia con ACE-i in linea con il 95% dei soggetti inclusi nello studio CARE-HF. [116] Numerosi trials clinici hanno dimostrato che la terapia medica con antagonisti dell' aldosterone [117] e digitale [118] è efficace nel prevenire le ospedalizzazioni in soggetti con insufficienza cardiaca cronica.

Nella nostra coorte il 61% dei soggetti era in terapia con spironolattone ed il 26% con digitale e la prevalenza di utilizzo di questi farmaci è del tutto simile a quella riportata da precedenti studi osservazionali e randomizzati. [116, 117]

La terapia di resincronizzazione cardiaca (Cardiac Resynchronization Therapy-CRT) costituisce una innovazione fondamentale nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e ha dimostrato di migliorare la qualità di vita e di ridurre la frequenza di complicanze e la mortalità totale in questi pazienti. [115]

Il rilevante impatto della CRT sulla prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca trattati con terapia medica è paragonabile a quello determinato dall'utilizzo di beta-bloccanti rispetto a placebo [119] e attualmente questo trattamento è raccomandato per i soggetti con insufficienza cardiaca sintomatica e disturbo di conduzione intraventricolare. Emerge tuttavia chiaramente dagli studi osservazionali che la mancata somministrazione della terapia medica è associata ad un rischio relativo di ospedalizzazione per cause cardiache circa doppio anche nei pazienti sottoposti a resincronizzazione cardiaca. [120] Una recente analisi post-hoc dello studio COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure Trial) [115] ha evidenziato che la CRT riduce del 44% l'incidenza di annuale di ospedalizzazione per scompenso cardiocircolatorio e che questo dato appare statisticamente significativo dopo circa 3 mesi dall'impianto del dispositivo.

Nella nostra coorte l'85% dei soggetti era trattata mediante CRT e la prevalenza di questa forma di terapia era bilanciata tra i gruppi (88 % dei pazienti con apnee notturne vs 81% nei pazienti non affetti; $p=0,74$); tutti i pazienti erano stati sottoposti a posizionamento del dispositivo per CRT da più di 6 mesi ed i pazienti affetti o non affetti da disturbi respiratori durante il sonno ricevevano ACE-i e beta-bloccanti da più di 3 mesi a dosaggi stabili. Questi dati supportano la nozione che i nostri pazienti ricevessero una terapia ottimale sia dal punto di vista medico che elettrofisiologico al momento dell'ingresso nello studio e che la prognosi evidenziata dalla curve di Kaplan-Meier sia stata determinata dagli effetti cardiovascolari delle apnee notturne.

Nel nostro studio abbiamo inoltre osservato che la presenza di fibrillazione atriale (AF) è un potente predittore di insufficienza cardiaca acuta e tale osservazione si è confermata all'analisi multivariata indipendentemente dalla presenza di apnee notturne (HR: 3,14; 95%CI: 1,28-7,70; $p=0,01$) . Il valore prognostico della fibrillazione atriale nei soggetti con scompenso cardiaco è stato ben documentato da studi osservazionali e randomizzati sia nei pazienti in terapia medica ottimale che in pazienti trattati con CRT sottoposti o meno a

concomitante impianto di defibrillatore automatico (ICD). [121] Nell'analisi post-hoc dello studio MADIT-II la presenza di AF è associata ad un Hazard ratio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca di 1,9 (95%CI: 1,29-2,79; p=0,001); [122] analogamente, nei pazienti sottoposti a CRT del COMPANION, l'anamnesi di AF implica un rischio relativo di ospedalizzazione per scompenso pari a 1,23 (95%CI: 1,05-1,44; p<0,05). [115]

Una recente meta-analisi ha considerato l'impatto della presenza di fibrillazione atriale in 30248 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica arruolati in 7 studi randomizzati evidenziando un incremento nel rischio di morte in questi pazienti (Odds Ratio: 1,40; 95%CI: 1,32-1,48; p<0,0001) indipendente dall'entità delle frazione di eiezione ventricolare sinistra. [123]

Per valutare l'impatto prognostico dei disturbi respiratori durante il sonno rispetto all'incidenza di insufficienza cardiaca acuta indipendentemente dalla presenza di fibrillazione atriale e tenendo conto dell'influenza di altre variabili potenzialmente rilevanti abbiamo utilizzato il modello di regressione a rischi proporzionali di Cox. Nel modello sono state incluse come covariate i fattori che hanno dimostrato di essere associati al rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei principali lavori disponibili in letteratura. [124] La presenza di cardiopatia ischemica è associata ad un aumentato rischio di ospedalizzazione e morte nei pazienti con scompenso cardiaco trattati con CRT ed è stata inclusa nell'analisi multivariata in questo lavoro unitamente all'età, alla classe NYHA, alla presenza di diabete mellito di tipo 2 ed alla funzionalità renale, tutti predittori di ospedalizzazione nei precedenti studi. [125-127]

Il modello finale multivariato di Cox ha restituito un rischio significativo di ospedalizzazione o trattamento diuretico endovenoso per evidenza di deterioramento clinico nei pazienti che erano affetti da disturbi ventilatori durante il sonno al netto dell'effetto delle altre covariate (HR: 2.86; 95%CI: 1.09-7,52; p=0,03).

Benché esistano dati osservazionali sulla mortalità totale dei pazienti con insufficienza cardiaca affetti da apnee notturne centrali ed ostruttive [66, 103, 128, 129] nessuno studio aveva finora indagato in maniera prospettica l'incidenza di insufficienza cardiaca acuta in pazienti clinicamente stabili trattati in modo ottimale.

Il fatto che la maggior parte dei nostri pazienti fosse sottoposto a resincronizzazione cardiaca rappresenta un elemento di originalità di questo lavoro in quanto la CRT ha dimostrato di essere in grado di ridurre l'entità dei disturbi ventilatori durante il sonno in una serie di piccoli studi condotti negli ultimi 4-5 anni.

Nel lavoro prodotto da Oldenburg nel 2007 in 77 pazienti con scompenso cardiaco, la CRT era associata ad una riduzione significativa della frequenza di apnee nel gruppo di soggetti affetti da apnee centrali ma non nei pazienti con apnee ostruttive dopo un follow-up medio di 5 mesi; [130] una simile osservazione era stata già riportata da Gabor nel 2005 che aveva osservato una riduzione della gravità del CSA in 10 pazienti con insufficienza cardiaca dopo 27 settimane dall'inizio della resincronizzazione cardiaca. [110] Questi dati sono coerenti con la teoria per cui il CSA sarebbe un'espressione della congestione polmonare e dell'aumentato tempo circolo secondari al deterioramento della contrattilità cardiaca; migliorando il profilo emodinamico di questi pazienti la CRT andrebbe ad abolire le apnee centrali agendo sui meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base.

Per quanto riguarda le apnee ostruttive, oltre al citato lavoro di Oldenburg, soltanto un altro studio, pubblicato da Stanchina nel 2007, ha valutato il ruolo della resincronizzazione cardiaca nell'OSA; in 24 pazienti seguiti per un periodo medio di 7 mesi è stata osservata una riduzione dell'indice di apnea-ipopnea da $40,9 \pm 6,4$ ev/h a $29,5 \pm 5,9$ ev/h associata ad un marcato miglioramento della gittata cardiaca, indirettamente espressa attraverso la misurazione del tempo di circolo. [131] Sulla base di questa osservazione sembrerebbe che gli effetti emodinamici della CRT siano in grado di migliorare la respirazione dei pazienti con OSA e CSA probabilmente riducendo l'entità della congestione a carico delle alte vie aeree tipica del clinostatismo nei soggetti con insufficienza cardiaca. [29]

Il nostro studio, condotto in una coorte ad elevato impiego di CRT (85%), indica che i disturbi respiratori durante il sonno costituiscono una comorbidità che esercita un impatto prognostico negativo indipendente dalla terapia medica ed elettrofisiologica utilizzata per lo scompenso cardiaco; per quanto riguarda la terapia medica questo concetto è suffragato dal fatto che non esistono evidenze che alcun farmaco per l'insufficienza cardiaca possa migliorare l'entità dell'OSA e che l'introduzione degli ACE-i e soprattutto dei beta-bloccanti non abbia ridotto la prevalenza di CSA tra i pazienti con insufficienza cardiaca cronica. [102]

Un recente studio [132] condotto in 71 pazienti con insufficienza cardiaca su base sistolica ha evidenziato come la mancata soppressione dell' AHI al di sotto del 50% del basale dopo 6 mesi di resincronizzazione cardiaca (AHI non-dipping vs AHI dipping) fosse associata ad un rischio relativo di mortalità per insufficienza cardiaca intrattabile pari a 6,56 (95%CI:5,79-7,33; $p=0,015$) e di eventi cardiaci maggiori (ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, trapianto cardiaco in urgenza) pari a 6,05 (95%CI:5,48-6,62; $p=0,002$) dopo un follow up medio di 16 mesi. Malgrado questo lavoro individui nell' AHI un

fattore prognostico apparentemente rilevante esso è limitato dal fatto che la diagnosi di apnee notturne non è stata posta mediante polisonnografia e l'indice di apnea-iponea è stato derivato attraverso un apposito software dai tracciati elettrocardiografici Holter. [132] Questo metodo non consente di rilevare il tipo di disturbo respiratorio (centrale vs ostruttivo) e non permette di affermare se la riduzione dell' AHI costituisca solo un epifenomeno dovuto all'effetto del miglioramento della funzionalità cardiaca sulla frequenza di apnee centrali.

Nel nostro studio l'associazione tra apnee notturne ed esito clinico è evidente dopo più di 6 mesi di CRT, periodo in cui è ipotizzabile si sia instaurato il massimo effetto di soppressione delle apnee da parte della resincronizzazione cardiaca; [115] inoltre la maggioranza dei nostri pazienti risulta affetta da OSA (~ 70%) a conferma del fatto che, benché la CRT possa teoricamente ridurre l'AHI in alcuni soggetti, verosimilmente affetti da CSA, non è in grado di migliorare la prognosi dei pazienti che mostrano persistenza di disturbi respiratori durante il sonno.

In conclusione questo lavoro dimostra che la presenza di apnee notturne è in grado di giustificare un andamento clinico particolarmente aggressivo dell' insufficienza cardiaca; inoltre, data la loro elevata prevalenza (~ 60%), i disturbi respiratori durante il sonno costituiscono una comorbidità clinicamente rilevante da considerare nei pazienti che presentano frequenti episodi di scompenso cardiocircolatorio malgrado ricevano un trattamento ottimale.

III.3 L'incidenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali è elevata nei soggetti affetti da Disturbi Respiratori durante il Sonno sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria

In questo studio abbiamo osservato che la presenza di apnee durante il sonno è un fattore di rischio per lo sviluppo di aritmie ventricolari potenzialmente fatali nei soggetti con scompenso cardiaco cronico (HR 2,89; 95%CI:1,29-6,43; p=0,01).

La popolazione considerata è costituita da pazienti portatori di ICD in prevenzione primaria e sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca (Cardiac Resynchronization Therapy-CRT) mediante pacing biventricolare per insufficienza cardiaca su base sistolica; tutti i soggetti sono trattati con ACE inibitori e betabloccanti a dosaggi terapeutici ed una quota rilevante con spironolattone (~55%).

Le osservazioni condotte su pazienti non selezionati sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria hanno mostrato che il trattamento medico costituisce un rilevante predittore di eventi aritmici; in particolare l'impiego di ACE-i o betabloccanti a dosaggio insufficiente o la loro sospensione è associato ad una maggiore incidenza di interventi da defibrillatore automatico. [120, 133] La CRT ha dimostrato di ridurre significativamente la mortalità per morte cardiaca improvvisa [115] condizionando sia l'incidenza che l'inducibilità [134] di aritmie potenzialmente fatali e di migliorare la frazione di eiezione nei pazienti con insufficienza cardiaca; [135] dato che l'entità della frazione di eiezione ventricolare sinistra è correlata al rischio di aritmie e considerato l'effetto antiaritmico intrinseco della CRT abbiamo incluso soltanto pazienti che fossero trattati con *pacing* biventricolare; inoltre, poichè l'effetto sull'incremento della frazione di eiezione è massimo durante i primi 6 mesi di terapia [135] abbiamo studiato solo pazienti portatori di ICD-CRT da almeno sei mesi onde stimare il reale impatto prognostico delle apnee sull'incidenza di aritmie ventricolari in soggetti con LVEF stabilizzata.

Infine abbiamo scelto di studiare solo pazienti sottoposti ad impianto di ICD-CRT in prevenzione primaria, vale a dire a minore rischio di aritmia, in quanto nessuno finora aveva specificatamente affrontato la relazione tra apnee notturne ad aritmie in questo contesto.

Il primo dato osservato è che la prevalenza di soggetti che hanno mostrato almeno un evento aritmico è insolitamente alta nella nostra casistica (52% ad un follow-up medio di 15 mesi); i lavori che hanno stimato l'incidenza di interventi appropriati da ICD in pazienti non selezionati riportano un rischio annuo tra il 5 ed il 15% in prevenzione primaria e tra il

20 ed il 30% in prevenzione secondaria. [136]

Nel nostro studio il 75% dei soggetti che ha sviluppato aritmie è affetto da apnee durante il sonno. Inoltre i pazienti che hanno mostrato aritmie ventricolari hanno una probabilità (Likelihood Ratio) di avere un indice di apnea-ipopnea (AHI) maggiore di 22 eventi/ora quasi 4 volte superiore rispetto ai pazienti che non hanno avuto eventi aritmici nel corso del follow-up.

La forza dell'associazione tra eventi aritmici ed apnee durante il sonno emerge ancora più chiaramente all'analisi di sopravvivenza con il metodo di Kaplan Meier che mostra che i soggetti con apnee notturne sviluppano aritmie ventricolari più rapidamente rispetto ai pazienti non affetti da apnee ed in proporzione maggiore (66% dei pazienti con apnee rispetto al 31% senza apnee).

La velocità di propagazione dell' evento "aritmia", ovvero tasso di incidenza, nella coorte osservata è ancora più alta a seconda che si considerino i pazienti con un AHI superiore o inferiore a 22 ev/h, tale fattore sembra essere in grado di individuare i soggetti ad alto rischio aritmico (HR 3,20; 95%CI: 1,40-7,28; p=0,003).

L'analisi di Kaplan Meier mostra inoltre che l'entità della desaturazione ossiemoglobinica notturna è associata ad un maggiore rischio di aritmie ed un valore di SpO₂ minima inferiore all'85% costituisce un parametro specifico correlato all'incidenza di aritmie ventricolari in questi pazienti. Questi dati sono essenzialmente coerenti con il razionale fisiopatologico esposto nell'introduzione al lavoro.

Il nostro studio conferma che la riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra è correlata al rischio di aritmia e che l'eziologia ischemica o non ischemica dell'insufficienza cardiaca non determina differenze di rischio significative.

Una gran mole di letteratura scientifica supporta la nozione che la LVEF è un potente predittore di rischio aritmico indipendentemente dalla presenza di stimolazione biventricolare [133, 137, 138]. Inoltre le osservazioni condotte su grosse casistiche di pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria mostrano che l'incidenza di interventi da defibrillatore è simile nei soggetti con cardiopatia dilatativa su base ischemica o idiopatica. [139] Infine i risultati degli studi randomizzati evidenziano che la riduzione della mortalità per cause aritmiche secondaria all'impianto di ICD è indipendente dall'etiologia dell'insufficienza cardiaca. [115]

Riteniamo che le osservazioni fatte sulla frazione di eiezione e sull'eziologia dello scompenso confermino la validità interna dei nostri dati, indicando che la nostra casistica è un campione rappresentativo della popolazione affetta da insufficienza cardiaca rispetto

alla quale differisce per un'unica determinante caratteristica: la presenza di apnee notturne.

Per valutare l'indipendenza delle apnee notturne dagli altri fattori di rischio abbiamo utilizzato il metodo di regressione a rischi proporzionali di Cox. Il risultato del modello multivariato finale è stato necessariamente condizionato dalla bassa numerosità della nostra coorte ma abbiamo cercato di considerare le covariate che evidenziassero almeno un' interazione con l'esito all'analisi univariata e che fossero biologicamente plausibili e supportate dalla letteratura.

In vari studi è stato dimostrato che la classe NYHA è un parametro correlato sia al rischio aritmico che all'efficacia dell'impianto dell' ICD in prevenzione primaria e secondaria della morte improvvisa. [122] La terapia con digossina è associata ad un'aumentata incidenza di shock da defibrillatore in pazienti sottoposti a CRT [140]; nello studio DIG (Digitalis Investigators Group) la riduzione della mortalità per insufficienza cardiaca progressiva veniva annullata dall'incremento di morte cardiaca improvvisa. [118] In presenza di ischemia miocardica l'effetto proaritmico della digitale può essere esaltato dagli effetti dell'ipossia sulla ATP-asi $\text{Na}^+\text{-K}^+$. [141]

Recenti studi hanno evidenziato che lo spironolattone può esercitare effetti antiaritmici probabilmente attraverso le sue proprietà antifibrotiche, similmente a quanto osservato per gli ACE inibitori. [142] Il diabete costituisce una delle comorbidità che influenzano la prognosi dei soggetti trattati con CRT-ICD. [143] Le alterazioni di ripolarizzazione secondarie ad ischemia miocardica sono alla base dell'insorgenza di aritmie ventricolari nei pazienti coronaropatici. [133]

Sulla base di queste considerazioni è stato elaborato un modello di rischio finale che ha individuato nella presenza di apnee notturne di frequenza superiore a 22 eventi ora un significativo fattore predittivo di aritmie potenzialmente fatali al netto dell'effetto delle altre covariate tra cui l'entità della frazione di eiezione (HR 3,53; 95%CI: 1,49-8,64; $p=0,006$).

Un recente lavoro ha valutato la prognosi dei soggetti con insufficienza cardiaca su base sistolica ed apnee notturne non trattate ha evidenziato in modo del tutto simile che un AHI superiore a 22,5 ev/h è associato ad un incremento della mortalità per tutte le cause indipendentemente dall'eziologia ischemica e dalla classe NYHA. [104]

Esistono attualmente soltanto due studi pubblicati in letteratura che abbiano affrontato l'incidenza di aritmie ventricolari nei soggetti con scompenso cardiaco con metodi analoghi a quelli impiegati nel nostro lavoro. [112, 144] (tab. III.1 e III.2)

Lo studio condotto da Serizawa nel 2008 ha considerato l'incidenza di interventi appropriati dell' ICD in 71 pazienti affetti da insufficienza cardiaca su base sistolica [104] ($EF \leq 35\%$) seguiti per un periodo di 6 mesi. La presenza di disturbi ventilatori durante il sonno è stata definita sulla base di un AHI uguale o superiore a 10 eventi orari. Il 43% dei 47 pazienti affetti da apnee notturne ha mostrato almeno un intervento da ICD durante il follow up rispetto al 17% dei 24 pazienti non affetti da apnee notturne ($p=0,02$). All'analisi multivariata la diagnosi di apnee notturne è risultata associata ad un incrementato rischio di shock correttamente erogati (HR 4,05; 95%CI: 1,20-13,65; $p=0,01$). [144] Nello studio di Serizawa la maggior parte dei pazienti era stata sottoposta ad impianto di ICD in prevenzione secondaria (rispettivamente il 64% dei soggetti affetti da apnee ed il 58% dei non affetti) e circa il 50% dei soggetti inclusi nello studio veniva trattato con amiodarone (rispettivamente 63% dei soggetti con apnee ed il 43% dei non affetti da apnee). L'AHI medio nel gruppo di pazienti con disturbi ventilatori durante il sonno era pari a 23 ± 11 eventi ora e la frazione di eiezione a $31 \pm 12\%$.

Il nostro studio ha considerato l'incidenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali includendo nell' endpoint combinato sia gli eventi aritmici trattati dall'ICD (essenzialmente shock o overdrive pacing su FV e TV) che gli eventi correttamente diagnosticati dall'ICD ma successivamente non trattati su algoritmo di riconferma (TV o FV "deviate" su riconferma). La necessità di un esito combinato è derivata dal relativo basso numero di soggetti inclusi nello studio ma riconosce un razionale fisiopatologico in quanto è stato dimostrato dall'analisi di precedenti studi che l'incidenza di aritmie ventricolari non sostenute è un potenziale predittore di interventi appropriati da ICD nei pazienti sottoposti ad impianto in prevenzione primaria. [145, 146]

Oltre alla definizione dell' endpoint, le principali differenze tra il nostro studio e lo studio giapponese riguardano: 1) durata del follow up (15 vs 6 mesi); 2) impianto di ICD esclusivamente in profilassi primaria; 3) assenza di utilizzo di terapia antiaritmica (amiodarone 0% vs 50%); 4) maggiore impiego di terapia con ACE-i (100% vs 70%); 5) maggiore gravità dei disturbi ventilatori durante il sonno (AHI 34 ± 18 vs 23 ± 11 ev/h; $p < 0,05$). A parità di frazione di eiezione e di classe NYHA si rilevano ulteriori differenze in termini di descrizione delle comorbidità (fibrillazione atriale e diabete mellito) e delle terapie concomitanti, non avendo lo studio di Serizawa riportato le percentuali trattamento con digossina e spironolattone.

Il lavoro pubblicato da Bitter nel 2010 costituisce il più grande studio osservazionale a lungo termine sull'impatto prognostico dei disturbi respiratori durante il sonno per quanto riguarda l'incidenza di aritmie ventricolari maligne in pazienti affetti da insufficienza

cardiaca. [112]. Tutti i pazienti inclusi nello studio (n=283) erano stati sottoposti ad impianto di ICD-CRT nei sei mesi precedenti l'arruolamento ed erano caratterizzati da una EF mediana del 30% e da una classe NYHA \geq II. La presenza di disturbi ventilatori durante il sonno è stata definita sulla base di due soglie di AHI rispettivamente uguale o superiore a 5 o 15 eventi orari. La durata del follow up è stata di 48 mesi ed il 90% dei pazienti (n=255) ha terminato lo studio.

Bitter et al hanno preso in considerazione due endpoint: l'endpoint principale era costituito dal verificarsi del primo intervento appropriato dell'ICD (shock o anti-tachycardia pacing), l'endpoint secondario dal tempo tra l'arruolamento e la prima aritmia ventricolare rilevata (TV sostenuta e non sostenuta, flutter e fibrillazione ventricolare). I pazienti che raggiungevano prima l'endpoint secondario proseguivano lo studio fino al raggiungimento dell'endpoint primario mentre nei i soggetti che sperimentavano un intervento da ICD lo studio veniva considerato concluso.

Considerando il cut-off diagnostico $AHI \geq 5$ ev/h i pazienti con apnee ricevevano terapia medica ottimale dato l'uso di betabloccanti e ACE-i in più del 90% della coorte e di antagonisti dell'aldosterone in circa il 70% dei soggetti arruolati; circa il 35% dei pazienti era in terapia con antiaritmici di classe III ed il 55% circa con digitale. La fibrillazione atriale era presente in circa il 10% della coorte con una prevalenza bilanciata tra i gruppi.

In questo studio non è stata specificata la proporzione di pazienti sottoposti ad impianto di defibrillatore in prevenzione primaria o secondaria.

Per quanto riguarda l'incidenza di aritmie ventricolari il 61% di 169 pazienti affetti da apnee notturne ha raggiunto l'endpoint in confronto al 43 % di 86 pazienti non affetti da apnee ($p < 0,01$); almeno un intervento appropriato da defibrillatore è stato osservato nel 41% dei soggetti con apnee notturne rispetto al 22% dei soggetti che non mostravano apnee notturne ($p < 0,01$).

All'analisi multivariata di Cox la presenza di disturbi ventilatori durante il sonno è risultata associata ad un Hazard ratio di 2,06 (95%CI 1,40-3,05; $p < 0,001$) per quanto riguarda le aritmie rilevate dal dispositivo e di 3,41 (95%CI 2,10-5,54; $p < 0,001$) per quanto riguarda le terapie erogate dal defibrillatore. L'analisi per sottogruppi ha considerato i pazienti affetti da apnee prevalentemente di tipo ostruttivo (OSA) rispetto a quelli con apnee centrali (CSA) dimostrando che entrambi i sottotipi sono associati ad un aumentato rischio di aritmie e di interventi da parte del dispositivo; tuttavia il confronto diretto tra i due sottogruppi non ha evidenziato differenze significative nell'incidenza di entrambi gli endpoint.

Da questo studio è inoltre emerso che il rischio relativo di aritmie risulta aumentato indifferentemente dal cut-off diagnostico impiegato: l'Hazard Ratio relativo alla presenza di apnee notturne non era significativamente diverso nei soggetti con $AHI \geq 15$ eventi ora.

Lo studio condotto da Bitter è indiscutibilmente valido per quanto riguarda la definizione degli esiti, la durata del follow up e la numerosità del campione, inoltre è l'unico studio che abbia considerato i pazienti con OSA e CSA separatamente ed è condotto in una popolazione che rispetta gli standard di trattamento ottimale per l'insufficienza cardiaca (impiego di CRT e terapia farmacologica); tuttavia presenta delle sostanziali differenze rispetto al nostro lavoro ed in particolare: 1) non considera l'impiego di ICD in prevenzione secondaria come potenziale fattore di confondimento; 2) non individua differenze di rischio aritmico correlate alla gravità del disturbo respiratorio durante il sonno (di fatto i soggetti con AHI superiore a 5 hanno lo stesso rischio di quelli con AHI superiore a 15 rispetto ai soggetti non affetti da disturbi respiratori durante il sonno).

Confrontando il nostro studio con i due lavori riportati emergono indubbiamente dei punti di forza e debolezza; i punti debolezza riguardano sostanzialmente la definizione di un endpoint combinato rispetto ad un endpoint più "duro" (es. shock appropriato da defibrillatore), la bassa numerosità del campione e la relativa brevità del follow-up (che tuttavia risulta mediamente più che doppio rispetto allo studio di Serizawa); inoltre abbiamo osservato un'incidenza di eventi aritmici nel gruppo di soggetti non affetti da apnee notturne che è più elevata rispetto all'atteso (31% rispetto al 10-15% stimabile dalle principali casistiche); questa osservazione potrebbe sollevare dei quesiti sulla validità interna dei nostri dati, tuttavia bisogna tenere in considerazione il fatto che nessuno dei nostri pazienti riceveva un trattamento antiaritmico con amiodarone e che il medesimo trattamento, impiegato in una proporzione non trascurabile dei soggetti inclusi negli altri studi (50% e 35%), potrebbe aver ridotto l'incidenza di eventi almeno per quanto riguarda le aritmie monitorizzate dal dispositivo nei precedenti lavori pubblicati. Inoltre lo studio di Serizawa, complessivamente più comparabile con il nostro lavoro, mostra un'incidenza di interventi da defibrillatore automatico elevata nei soggetti non affetti da apnee notturne (17% in 6 mesi di follow-up) che è del tutto simile all'incidenza di eventi nel gruppo di pazienti non affetti da disturbi respiratori nel nostro studio (31% in 15 mesi di follow up); d'altro canto l'elevata incidenza di aritmie nei soggetti affetti da apnee nel nostro lavoro (66%) potrebbe essere giustificata, oltre che dalla maggiore durata del follow-up, dalla maggiore gravità delle apnee notturne (AHI 34 ± 18 vs 23 ± 11 ev/h; $p < 0,05$ rispetto a Serizawa). Infine il nostro lavoro non ha esaminato l'impatto del tipo di apnee notturne (centrali vs ostruttive) sul rischio aritmico, ottenere questo dato avrebbe implicato un

elevato numero di pazienti e nemmeno nell'estesa serie pubblicata da Bitter è stato possibile rilevare differenze al confronto diretto tra CSA e OSA.

Accanto alle criticità di cui sopra il nostro lavoro presenta dei punti di forza e originalità rispetto alla letteratura disponibile: 1) è l'unico studio condotto in una coorte di pazienti sottoposti ad impianto di CRT-ICD esclusivamente in prevenzione primaria e consente di affermare che il rischio relativo di aritmie ventricolari potenzialmente fatali è significativamente incrementato dalla presenza di apnee notturne anche in una popolazione a bassa incidenza di aritmie; 2) il trattamento medico include l'impiego di farmaci potenzialmente pro-aritmici come la digossina che è stata contemplata nell'analisi multivariata (dato assente nello studio di Serizawa insieme all'utilizzo di spironolattone); 3) include una proporzione non trascurabile di soggetti affetti da fibrillazione atriale e diabete mellito (~ 35% e ~ 30% rispettivamente), condizioni potenzialmente associate all'incidenza di interventi da defibrillatore (nello studio di Bitter il 10% della coorte è affetto da fibrillazione atriale e non è specificata la prevalenza di diabete; nello studio di Serizawa non è riportata la prevalenza di nessuna delle due comorbidità); 4) conferma che la frazione di eiezione è un predittore di eventi aritmici e contemporaneamente mostra l'indipendenza tra apnee notturne e LVEF come fattori di rischio; 5) individua nella entità del disturbo respiratorio durante il sonno definito da un AHI maggiore di 22 eventi ora il fattore di rischio fondamentale per aritmie ventricolari potenzialmente fatali, ciò è razionale da un punto di vista fisiopatologico ed è essenzialmente in accordo con recenti osservazioni sulla mortalità totale nei pazienti con apnee notturne ed insufficienza cardiaca che mostrano che un AHI maggiore di 22,5 ev/h è associato ad un rischio di morte circa doppio rispetto ai soggetti con AHI inferiore. [86, 104]

Malgrado alcune diversità nei metodi impiegati e negli esiti considerati dai diversi studi è possibile tentare di valutare il "carico aritmico" complessivo determinato dalla presenza di apnee notturne nei soggetti con insufficienza cardiaca su base sistolica definita in maniera del tutto simile nelle casistiche considerate; la fig III.2 in conclusione di questa discussione mostra una meta-analisi che abbiamo condotto combinando i dati originali dei tre studi e ricavandone i corrispondenti Odds ratios; l'Odds ratio totale risulta pari a 2,70 (95%CI: 1,73-4,22) a conferma che la presenza di apnee durante il sonno è un fattore di rischio per aritmie ventricolari potenzialmente fatali nei pazienti con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra sottoposti ad impianto di defibrillatore automatico.

Author	year	SDB def	Endpoint	n	FU mth	Primary prev % (n)	LVEF (%)	Beta-blocker % (n)	ACEI-AT ₂	Amiodarone
Serizawa et al	2008	AHI ≥ 10	ICD appropriate therapy		6					
			SDB neg	24		34 ± 11	88% (21)	92% (22)	63% (15)	
			SDB pos	47		31 ± 12	96% (45)	70% (36)	43% (20)	
<hr/>										
Ve CHF ST	2011	AHI ≥ 10	ICD detected arrhythmia		15					
			SDB neg	19		33 ± 2	100% (19)	100% (19)	0% (0)	
			SDB pos	27		30 ± 5	100% (27)	100% (27)	0% (0)	
<hr/>										
Bitter et al	2010	AHI ≥ 5	ICD appropriate therapy		48					
			ICD detected arrhythmia		48					
			SDB neg	86		30 (25-35)	93% (79)	100% (86)	24% (21)	
			SDB pos	169		30 (25-35)	90% (153)	97% (165)	37% (63)	

Tab.III.1. Caratteristiche dei tre studi di coorte che hanno valutato l'incidenza di eventi aritmici in pazienti affetti da disturbi respiratori durante il sonno (Sleep Disordered Breathing-SDB) sottoposti ad impianto di ICD per insufficienza cardiaca cronica su base sistolica.

Author	endpoint	AHI	%(n) positive endpoint	Hazard Ratio SDB positive	HR 95%CI	p
Serizawa et al	ICD appropriate therapy					
	SDB neg	4± 3	17% (4)	4,05	1,20-13,65	0,01
	SDB pos	23± 11*	43% (20)			
Ve CHF ST	ICD detected arrhythmia					
	SDB neg	5± 2	31% (6)	3,53	1,49-8,64	<0,01
	SDB pos	34± 18*	66% (18)			
Bitter et al	ICD appropriate therapy					
	SDB neg	2 (1-4)	22% (19)	3,41	2,10-5,54	<0,001
	SDB pos	23 (16-35)	41% (68)			
	ICD detected arrhythmia					
	SDB neg			43% (37)	2,06	1,40-3,05
	SDB pos		61% (103)			

Tab.III.2 Risultati dei tre studi di coorte che hanno valutato l'incidenza di eventi aritmici in pazienti affetti da disturbi respiratori durante il sonno (Sleep Disordered Breathing-SDB) sottoposti ad impianto di ICD per insufficienza cardiaca cronica su base sistolica.

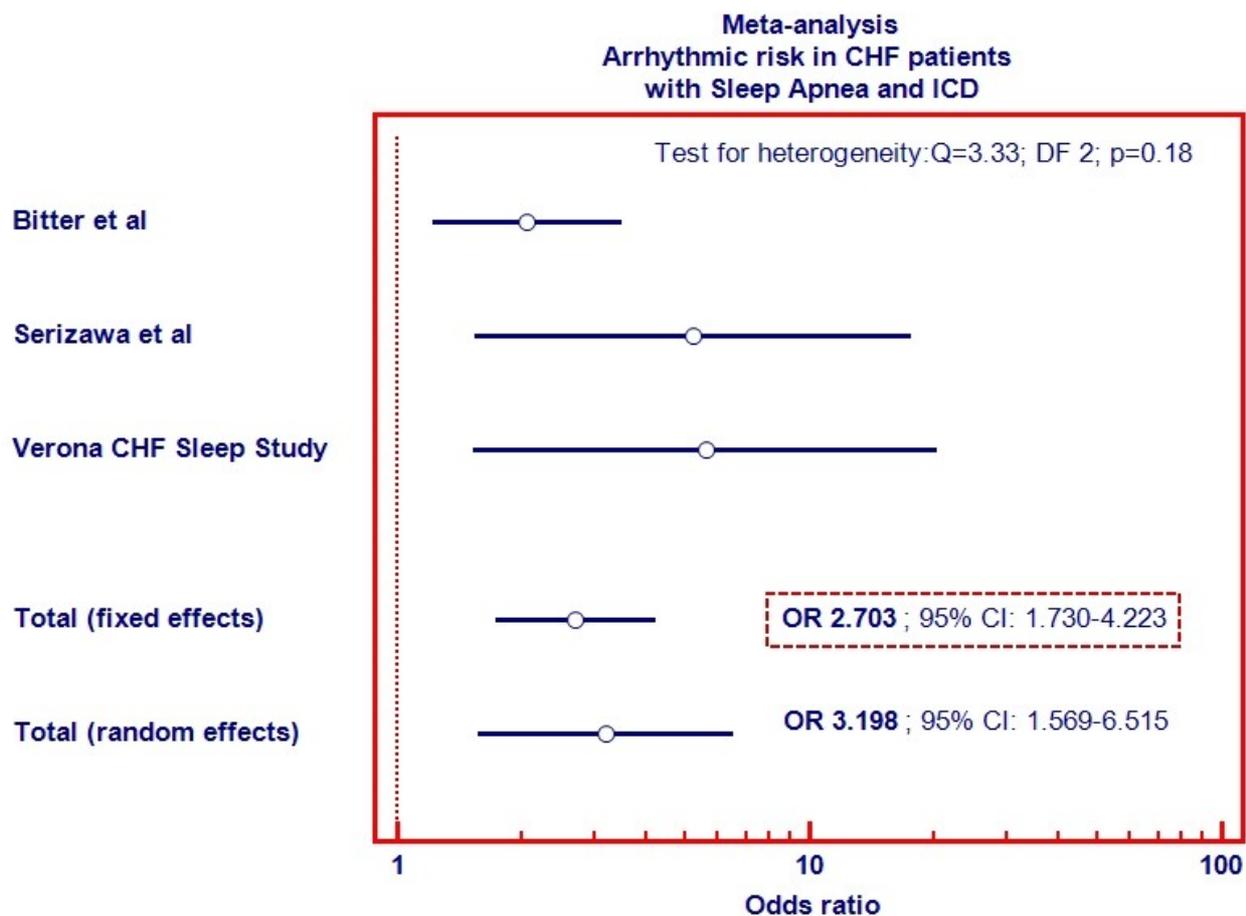


Fig.III.2. Meta-analisi degli studi che hanno valutato prospetticamente l'impatto dei Disturbi Respiratori durante il Sonno sull'incidenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali e di interventi appropriati da defibrillatore automatico in pazienti affetti da insufficienza cardiaca su base sistolica. Il Ve CHF Sleep Study è l'unico studio che abbia considerato il rischio di eventi aritmici letali in pazienti sottoposti a impianto di ICD e resincronizzazione cardiaca in prevenzione primaria.

III.4 La Cromogranina A può esprimere la risposta neuroendocrina indotta dai Disturbi Respiratori durante il Sonno e potrebbe essere correlata con il rischio di aritmie ventricolari

In questo studio abbiamo osservato che i pazienti affetti da disturbi respiratori durante il sonno con AHI superiore a 22 eventi ora sono caratterizzati da livelli circolanti di Cromogranina A più elevati rispetto ai soggetti con AHI inferiore. Abbiamo utilizzato una soglia di 22 ev/h in quanto tale valore ha mostrato di essere significativamente associato ad un maggiore rischio di aritmie ventricolari potenzialmente fatali nel sottogruppo di soggetti portatori di ICD studiati in maniera prospettica. Inoltre abbiamo rilevato una correlazione di entità media tra i livelli circolanti di CgA e l'AHI al netto degli effetti della classe NYHA e della frazione di eiezione ventricolare sinistra.

I pazienti in cui abbiamo dosato la CgA appartenevano solo in parte (18/50) alla coorte di soggetti inclusi nella valutazione longitudinale del rischio aritmico e ciò ha reso impossibile l'ulteriore analisi della CgA come fattore di rischio per aritmie ventricolari. Malgrado questa limitazione il nostro studio supporta l'ipotesi che le apnee notturne determinino attivazione neuroendocrina in soggetti con insufficienza cardiaca cronica e che tale fenomeno possa essere correlato all'incremento di incidenza di aritmie ventricolari osservata in questi pazienti.

Il ruolo prognostico della CgA nello scompenso cardiocircolatorio è stato indagato dallo studio GISSI-HF [129] che ha incluso 1233 pazienti con insufficienza cardiaca cronica di qualsiasi origine e frazione di eiezione seguiti per un follow-up medio di 3.9 anni. La mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari risultava significativamente aumentata nei soggetti con CgA elevata (fig.III.3) anche se tale associazione era attenuata e non significativa all'analisi multivariata. I livelli circolanti di CgA erano infatti associati a fattori di rischio convenzionali di mortalità per scompenso cardiaco tra cui l'età, la classe NYHA e la funzione renale. Gli autori di questo studio concludono che, malgrado l'assenza di un ruolo prognostico indipendente della CgA, essa rappresenta un marcatore accessibile che esprime l'attività neuroendocrina secondaria all'interazione di molteplici fattori alla base della progressione dello scompenso cardiaco. Un'ulteriore osservazione dello studio GISSI consiste nell'associazione tra CgA e diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca (HRV), un parametro che riflette direttamente l'attività del sistema nervoso simpatico (fig.III.4) ed è considerata un fattore di rischio per morte cardiaca

improvvisa nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. [147] Questo dato è coerente con precedenti studi che hanno rilevato elevati livelli di CgA e di catecolamine in pazienti rianimati dopo arresto cardiaco. [148]

Nel nostro studio un AHI elevato è associato sia ad un aumento significativo dei valori di CgA che di incidenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali. Questa osservazione ci induce ulteriormente a ipotizzare che la CgA sia un marcatore biochimico rappresentativo dell'esaltata attività simpatica a livello cardiaco dovuta alle apnee notturne.

Nessuno studio aveva precedentemente valutato le possibili correlazioni tra CgA, disturbi respiratori durante il sonno e aritmie nei pazienti con insufficienza cardiaca su base sistolica e questo costituisce indubbiamente un elemento di originalità del nostro lavoro. I limiti del nostro studio sono rappresentati dal fatto che il dosaggio della CgA è stato eseguito in una popolazione eterogenea di pazienti con varie cause di insufficienza cardiaca e comorbidità, e che non abbiamo raccolto un numero di pazienti adeguato per valutare direttamente il significato della CgA in termini di incidenza di ospedalizzazione e aritmie. Tuttavia non ci eravamo proposti di definire il valore prognostico della CgA nello scompenso cardiaco ma di rilevare se i pazienti con apnee notturne presentassero o meno elevati valori di CgA sierica; è possibile che, analogamente a quanto osservato nello studio GISSI, la CgA non abbia un ruolo prognostico indipendente per quanto riguarda l'incidenza di eventi clinici o aritmici nei pazienti con disturbi ventilatori durante il sonno ma rappresenti gli effetti neuroendocrini di una serie di concause tra le quali la presenza di apnee notturne. L'associazione tra AHI e CgA all'analisi di regressione lineare multivariata che ha incluso la classe NYHA e la LVEF, sembra però contraddire quest'ipotesi; dato che questi due parametri sono risultati fortemente associati ai livelli circolanti di CgA in precedenti studi [149, 150] è possibile che questa correlazione esprima una reale interazione tra apnee notturne e CgA anche in presenza di ulteriori fattori di confondimento.

In conclusione la nostra osservazione, seppure preliminare, offre un razionale fisiopatologico alla associazione tra apnee notturne ed incidenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali attraverso l'attivazione del sistema neuroendocrino espressa dai valori circolanti di Cromogranina A. Lo studio GISSI-HF ha mostrato che la CgA non ha un valore prognostico indipendente rispetto alla mortalità per cause cardiovascolari nei soggetti con insufficienza cardiaca ma non ha indagato la presenza di apnee notturne; nessuno studio ha finora valutato se la CgA sia un predittore indipendente di morte cardiaca improvvisa o interventi da defibrillatore automatico nello scompenso cardiaco.

Riteniamo che per valutare quest'ipotesi sia necessario completare il dosaggio di CgA nella coorte dei nostri pazienti portatori di ICD, studiare l'associazione tra CgA e marcatori di rischio aritmico come la variabilità della frequenza cardiaca, ed infine eseguire un'analisi di sopravvivenza che tenga conto di ulteriori variabili potenzialmente rilevanti.

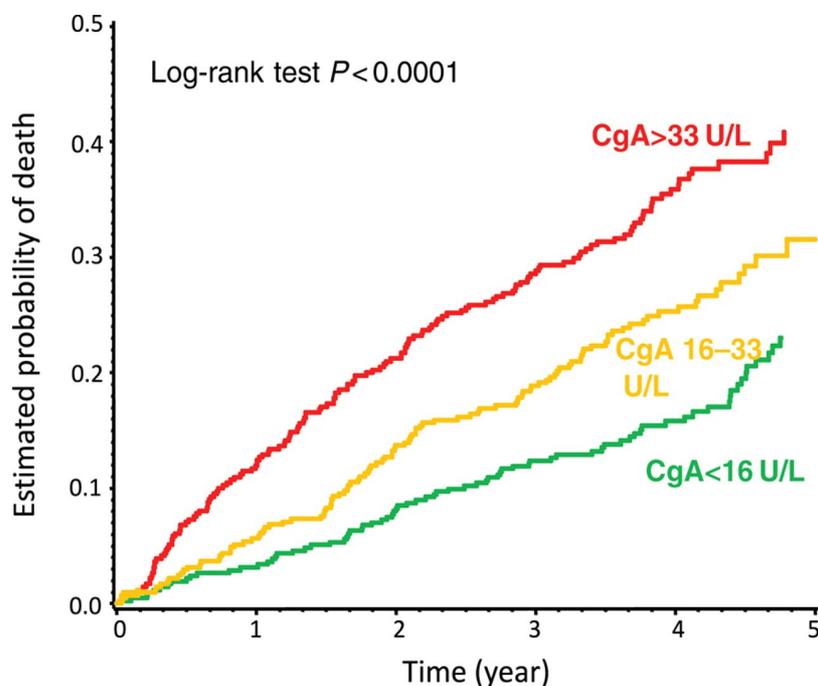


Fig.III.3. Correlazione tra i livelli basali di Cromogranina A (terzili) e mortalità per tutte le cause nello studio GISSI-HF. [129]

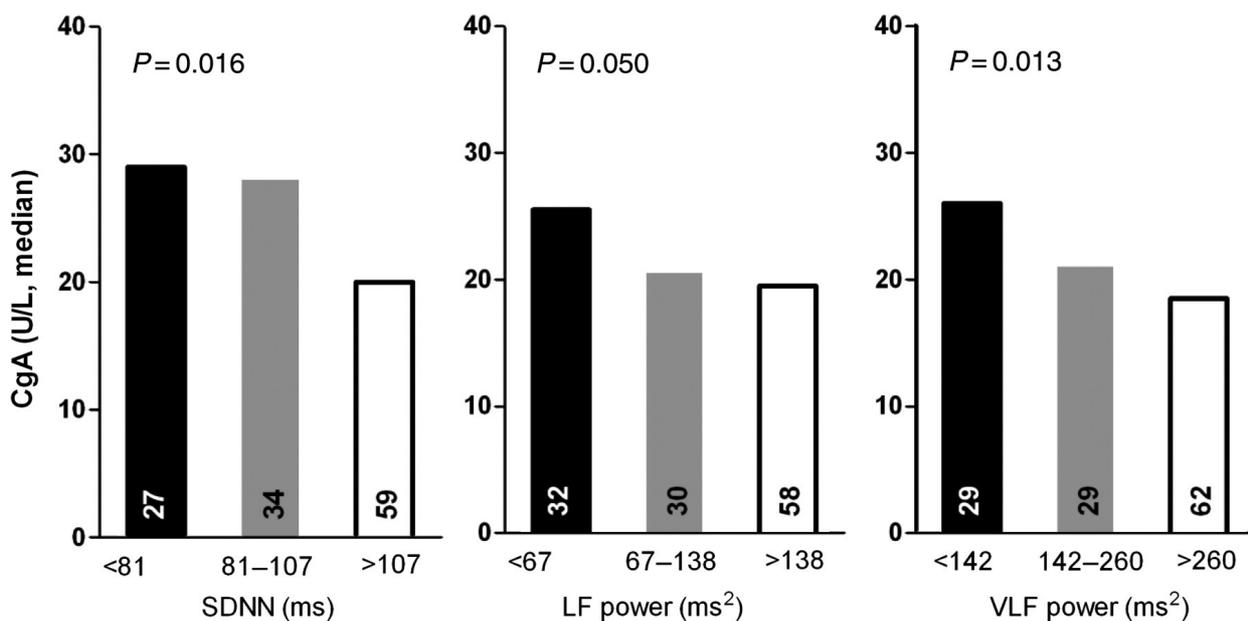


Fig.III.4. Associazione tra Cromogranina A sierica e parametri di variabilità della frequenza cardiaca nello studio GISSI-HF. [73, 129]

Conclusioni e Prospettive future

Il Verona Congestive Heart Failure Sleep Study è uno studio di coorte con follow-up a medio termine che ha valutato l'impatto prognostico dei disturbi respiratori durante il sonno in pazienti con insufficienza cardiaca cronica su base sistolica. Abbiamo osservato tre dati clinici fondamentali:

- I. Circa il 60% dei pazienti presenta apnee ostruttive o centrali e tra questi circa un terzo presenta un disturbo grave (AHI > 30 eventi/ora)
- II. La presenza di disturbi respiratori durante il sonno condiziona una prognosi peggiore in termini di utilizzo di terapia diuretica endovenosa e ospedalizzazione per scompenso cardiocircolatorio in pazienti in trattamento ottimale
- III. L'incidenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali registrata dal defibrillatore automatico è elevata nei pazienti con apnee notturne ed un AHI superiore a 22 eventi/ora è associato ad un aumentato rischio di eventi aritmici in pazienti sottoposti ad impianto di ICD e resincronizzazione cardiaca in prevenzione primaria.

Inoltre i pazienti con AHI maggiore di 22 eventi/ora sono caratterizzati da livelli sierici di Cromogranina A elevati e questa è correlata alla frequenza di apnee-ipopnee al netto dell'influenza della frazione di eiezione ventricolare sinistra e della Classe NYHA. E' necessario proseguire nello studio per valutare se esista un rapporto tra Cromogranina A ed incidenza di aritmie nei nostri pazienti.

Malgrado l'evidenza che le apnee notturne rappresentino una comorbidità rilevante nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'interesse clinico in questo ambito si è sviluppato solo negli ultimi anni e numerose ipotesi restano ancora da valutare soprattutto per quanto riguarda il trattamento.

Non esistono dati osservazionali che documentino se l'abolizione delle apnee centrali o ostruttive mediante ventilo-terapia notturna es. (Continuous Positive Airway Pressure-CPAP) determini una riduzione nell'incidenza di interventi da defibrillatore automatico in pazienti con insufficienza cardiaca; parimenti nessun trial randomizzato ha finora indagato se la terapia delle apnee ostruttive riduca la frequenza di ospedalizzazione per scompenso o la mortalità in questi pazienti. L'unico studio randomizzato che ha valutato il

ruolo della CPAP nei pazienti con CSA ha dimostrato che la soppressione precoce delle apnee centrali al di sotto di 15 eventi/ora si associa ad una maggiore sopravvivenza libera da trapianto cardiaco e ad un significativo incremento della frazione di eiezione ventricolare sinistra.[151]

Benchè la fisiopatologia delle apnee notturne nei pazienti con scompenso cardiaco sia stata estesamente indagata una serie di domande rimane tuttora senza risposta: la presenza di apnee frequenti e grave ipossia durante il sonno determina una maggiore mortalità per aritmie refrattarie in pazienti con ICD? Esiste una soglia minima di AHI (es. 22 ev/h in questo lavoro) rispetto alla quale iniziare il trattamento delle apnee allo scopo di ridurre l'incidenza di interventi da defibrillatore nei pazienti con bassa frazione di eiezione? Un paziente con AHI intermedio (es.15-20 ev/h) ma grave ipossia notturna e classe NYHA II-III dovrebbe essere trattato allo scopo di diminuire la frequenza di ospedalizzazione e la mortalità? Esistono marcatori elettrofisiologici (es.T-Wave Alternans [83]), o biomarcatori (es.Cromogranina A [129]) con valore prognostico rispetto all'incidenza di morte cardiaca improvvisa nei pazienti con apnee notturne ed insufficienza cardiaca cronica? Il riscontro di apnee notturne condizionanti grave ipossiemia può rappresentare un'ulteriore indicazione ad impianto di ICD in prevenzione primaria in soggetti con moderata riduzione della frazione di eiezione (es. $40 < \text{LVEF} < 45\%$)?

Queste domande rappresentano altrettante prospettive di ricerca sull'interazione tra respirazione durante il sonno, scompenso cardiocircolatorio e rischio aritmico, e rendono lo studio delle apnee notturne rilevante per la comprensione della progressione dell'insufficienza cardiaca indicando al contempo nuove possibili forme di terapia.

Bibliografia

1. Cowie, M.R., et al., *Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study*. European heart journal, 2002. **23**(11): p. 877-85.
2. Jessup, M., et al., *2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation*. Circulation, 2009. **119**(14): p. 1977-2016.
3. Flather, M.D., et al., *Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS)*. European heart journal, 2005. **26**(3): p. 215-25.
4. Curtis, L.H., et al., *Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003*. Archives of internal medicine, 2008. **168**(4): p. 418-24.
5. Ramani, G.V., P.A. Uber, and M.R. Mehra, *Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management*. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, 2010. **85**(2): p. 180-95.
6. Somers, V.K., et al., *Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health)*. Circulation, 2008. **118**(10): p. 1080-111.
7. Ryan, C.M. and T.D. Bradley, *Pathogenesis of obstructive sleep apnea*. Journal of applied physiology, 2005. **99**(6): p. 2440-50.
8. Pack, A.I., *Advances in sleep-disordered breathing*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **173**(1): p. 7-15.
9. Fogel, R.B., et al., *Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2001. **164**(11): p. 2025-30.
10. Young, T., P.E. Peppard, and D.J. Gottlieb, *Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2002. **165**(9): p. 1217-39.
11. Kapur, V., et al., *Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities*. Sleep & breathing = Schlaf & Atmung, 2002. **6**(2): p. 49-54.
12. Tishler, P.V., et al., *Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2003. **289**(17): p. 2230-7.
13. Bradley, T.D. and J.S. Floras, *Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea*. Circulation, 2003. **107**(12): p. 1671-8.
14. Javaheri, S., *Central sleep apnea*. Clinics in chest medicine, 2010. **31**(2): p. 235-48.
15. Dempsey, J.A. and J.B. Skatrud, *A sleep-induced apneic threshold and its consequences*. The American review of respiratory disease, 1986. **133**(6): p. 1163-70.
16. Khoo, M.C., et al., *Ventilatory dynamics during transient arousal from NREM sleep: implications for respiratory control stability*. Journal of applied physiology, 1996. **80**(5): p. 1475-84.
17. Khoo, M.C., et al., *Dynamics of periodic breathing and arousal during sleep at extreme altitude*. Respiration physiology, 1996. **103**(1): p. 33-43.
18. Liess, B.D., et al., *Congenital central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse) with survival into adulthood*. Clinical pediatrics, 2008. **47**(9): p. 941-6.
19. Malhotra, A. and R.L. Owens, *What is central sleep apnea?* Respiratory care, 2010. **55**(9): p. 1168-78.
20. Bradley, T.D. and J.S. Floras, *Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea*. Circulation,

2003. **107**(13): p. 1822-6.
21. Horner, R.L., et al., *Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls*. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 1989. **2**(7): p. 613-22.
 22. Horner, R.L., et al., *Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea*. The Quarterly journal of medicine, 1989. **72**(268): p. 719-35.
 23. Fogel, R.B., et al., *Within-breath control of genioglossal muscle activation in humans: effect of sleep-wake state*. The Journal of physiology, 2003. **550**(Pt 3): p. 899-910.
 24. Kasai, T. and T.D. Bradley, *Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(2): p. 119-27.
 25. Chiu, K.L., et al., *Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **174**(12): p. 1378-83.
 26. Shiota, S., et al., *Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects*. Thorax, 2007. **62**(10): p. 868-72.
 27. Su, M.C., et al., *Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects*. Respiratory physiology & neurobiology, 2008. **161**(3): p. 306-12.
 28. Redolfi, S., et al., *Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009. **179**(3): p. 241-6.
 29. Yumino, D., et al., *Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure*. Circulation, 2010. **121**(14): p. 1598-605.
 30. Bucca, C.B., et al., *Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure*. Chest, 2007. **132**(2): p. 440-6.
 31. Ueno, L.M., et al., *Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea*. Sleep, 2009. **32**(5): p. 637-47.
 32. Redolfi, S., et al., *Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea*. Respiratory physiology & neurobiology, 2011. **175**(3): p. 390-3.
 33. Bradley, T.D., et al., *Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure*. Chest, 2001. **119**(6): p. 1827-35.
 34. Brinker, J.A., et al., *Leftward septal displacement during right ventricular loading in man*. Circulation, 1980. **61**(3): p. 626-33.
 35. Guilleminault, C., et al., *From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness*. Sleep, 1992. **15**(6 Suppl): p. S13-6.
 36. Tolle, F.A., et al., *Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea*. Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology, 1983. **55**(6): p. 1718-24.
 37. Romero-Corral, A., et al., *Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea*. Chest, 2007. **132**(6): p. 1863-70.
 38. Somers, V.K., et al., *Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans*. Journal of applied physiology, 1989. **67**(5): p. 2101-6.
 39. Somers, V.K., et al., *Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans*. Journal of applied physiology, 1989. **67**(5): p. 2095-100.
 40. Somers, V.K., et al., *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea*. The Journal of clinical investigation, 1995. **96**(4): p. 1897-904.
 41. Brooks, D., et al., *Baroreflex control of heart rate in a canine model of obstructive sleep apnea*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **159**(4 Pt 1): p. 1293-7.
 42. Spaak, J., et al., *Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea*. Hypertension, 2005. **46**(6): p. 1327-32.
 43. Cohn, J.N., et al., *Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure*. The New England journal of medicine, 1984. **311**(13): p. 819-23.

44. Usui, K., et al., *Left ventricular structural adaptations to obstructive sleep apnea in dilated cardiomyopathy*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **173**(10): p. 1170-5.
45. Fletcher, E.C., et al., *Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia*. Hypertension, 1992. **20**(5): p. 612-9.
46. Garvey, J.F., C.T. Taylor, and W.T. McNicholas, *Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation*. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 2009. **33**(5): p. 1195-205.
47. Phillips, B.G., et al., *Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure*. Journal of hypertension, 1999. **17**(1): p. 61-6.
48. Gjorup, P.H., et al., *Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease*. American journal of hypertension, 2007. **20**(1): p. 44-52.
49. Carlson, J.T., C. Rangemark, and J.A. Hedner, *Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea*. Journal of hypertension, 1996. **14**(5): p. 577-84.
50. Ryan, S., C.T. Taylor, and W.T. McNicholas, *Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **174**(7): p. 824-30.
51. Minoguchi, K., et al., *Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2005. **172**(5): p. 625-30.
52. von Kanel, R. and J.E. Dimsdale, *Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease*. Chest, 2003. **124**(5): p. 1956-67.
53. Sorajja, D., et al., *Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease*. Chest, 2008. **133**(4): p. 927-33.
54. Macklem, P.T., *Canada's contribution to respiratory physiology and pathophysiology*. Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society, 2007. **14**(7): p. 383-92.
55. Skatrud, J.B. and A.D. Berssenbrugge, *Effect of sleep state and chemical stimuli on breathing*. Progress in clinical and biological research, 1983. **136**: p. 87-95.
56. Nakayama, H., et al., *Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2002. **165**(9): p. 1251-60.
57. AlDabal, L. and A.S. BaHammam, *Cheyne-stokes respiration in patients with heart failure*. Lung, 2010. **188**(1): p. 5-14.
58. Solin, P., et al., *Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **162**(6): p. 2194-200.
59. Naughton, M., et al., *Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure*. The American review of respiratory disease, 1993. **148**(2): p. 330-8.
60. Lorenzi-Filho, G., et al., *Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure*. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 2002. **19**(1): p. 37-40.
61. Hall, M.J., et al., *Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1996. **154**(2 Pt 1): p. 376-81.
62. Khoo, M.C., et al., *Factors inducing periodic breathing in humans: a general model*. Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology, 1982. **53**(3): p. 644-59.
63. Trinder, J., et al., *Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during cheyne-stokes respiration in patients with heart failure*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000. **162**(3 Pt 1): p. 808-13.
64. Hanly, P.J. and N. Zuberi-Khokhar, *Periodic limb movements during sleep in patients with congestive heart failure*. Chest, 1996. **109**(6): p. 1497-502.
65. Sin, D.D., et al., *Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration*. Circulation, 2000. **102**(1): p. 61-6.

66. Javaheri, S., et al., *Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **49**(20): p. 2028-34.
67. Lanfranchi, P.A., et al., *Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure*. Circulation, 1999. **99**(11): p. 1435-40.
68. Lanfranchi, P.A. and V.K. Somers, *Sleep-disordered breathing in heart failure: characteristics and implications*. Respiratory physiology & neurobiology, 2003. **136**(2-3): p. 153-65.
69. van de Borne, P., et al., *Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy*. The American journal of cardiology, 1998. **81**(4): p. 432-6.
70. Lanfranchi, P.A., et al., *Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk*. Circulation, 2003. **107**(5): p. 727-32.
71. Javaheri, S., et al., *Effects of nasal O₂ on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure*. Sleep, 1999. **22**(8): p. 1101-6.
72. Lorenzi-Filho, G., et al., *Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **159**(5 Pt 1): p. 1490-8.
73. Lorenzi-Filho, G., et al., *Entrainment of blood pressure and heart rate oscillations by periodic breathing*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **159**(4 Pt 1): p. 1147-54.
74. Bradley, T.D., *Hemodynamic and sympathoinhibitory effects of nasal CPAP in congestive heart failure*. Sleep, 1996. **19**(10 Suppl): p. S232-5.
75. Kubon, C., et al., *The role of beta-blockers in the treatment of chronic heart failure*. Trends in pharmacological sciences, 2011.
76. Leung, R.S., et al., *Provocation of ventricular ectopy by cheyne-stokes respiration in patients with heart failure*. Sleep, 2004. **27**(7): p. 1337-43.
77. Spicuzza, L., et al., *Autonomic modulation of heart rate during obstructive versus central apneas in patients with sleep-disordered breathing*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. **167**(6): p. 902-10.
78. Aytemir, K., et al., *Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome*. Respiratory medicine, 2007. **101**(6): p. 1277-82.
79. Orban, M., et al., *Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure*. The American journal of cardiology, 2008. **102**(11): p. 1557-61.
80. Franz, M.R., *Mechano-electrical feedback in ventricular myocardium*. Cardiovascular research, 1996. **32**(1): p. 15-24.
81. Shepard, J.W., Jr., et al., *Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea*. Chest, 1985. **88**(3): p. 335-40.
82. Davies, S.W., et al., *Overnight studies in severe chronic left heart failure: arrhythmias and oxygen desaturation*. British heart journal, 1991. **65**(2): p. 77-83.
83. Takasugi, N., et al., *Sleep apnoea induces cardiac electrical instability assessed by T-wave alternans in patients with congestive heart failure*. European journal of heart failure : journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, 2009. **11**(11): p. 1063-70.
84. Ryan, C.M., et al., *Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea*. Thorax, 2005. **60**(9): p. 781-5.
85. Fichter, J., et al., *Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator*. Chest, 2002. **122**(2): p. 558-61.
86. Ryan, C.M., et al., *Timing of nocturnal ventricular ectopy in heart failure patients with sleep apnea*. Chest, 2008. **133**(4): p. 934-40.
87. Tkacova, R., et al., *Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay*. Circulation, 2001. **103**(2): p. 238-43.
88. Ueno, L.M., et al., *Day-night pattern of autonomic nervous system modulation in patients with heart*

- failure with and without sleep apnea*. International journal of cardiology, 2011. **148**(1): p. 53-8.
89. Stein, P.K., et al., *Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEBUS study*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2008. **19**(10): p. 1037-42.
 90. Taupenot, L., K.L. Harper, and D.T. O'Connor, *The chromogranin-secretogranin family*. The New England journal of medicine, 2003. **348**(12): p. 1134-49.
 91. Helle, K.B., *The chromogranin A-derived peptides vasostatin-I and catestatin as regulatory peptides for cardiovascular functions*. Cardiovascular research, 2010. **85**(1): p. 9-16.
 92. Mahapatra, N.R., *Catestatin is a novel endogenous peptide that regulates cardiac function and blood pressure*. Cardiovascular research, 2008. **80**(3): p. 330-8.
 93. Aardal, S., et al., *Vasostatins, comprising the N-terminal domain of chromogranin A, suppress tension in isolated human blood vessel segments*. Journal of neuroendocrinology, 1993. **5**(4): p. 405-12.
 94. Rao, F., et al., *Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(352-372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension*. Circulation, 2007. **115**(17): p. 2271-81.
 95. Corti, A., et al., *Vasostatins exert negative inotropism in the working heart of the frog*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2002. **971**: p. 362-5.
 96. Pieroni, M., et al., *Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function*. European heart journal, 2007. **28**(9): p. 1117-27.
 97. Cryer, P.E., et al., *Plasma chromogranin A as a marker of sympathochromaffin activity in humans*. The American journal of physiology, 1991. **260**(2 Pt 1): p. E243-6.
 98. Narkiewicz, K., et al., *Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea*. Circulation, 1998. **98**(11): p. 1071-7.
 99. Narkiewicz, K., et al., *Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea*. Hypertension, 1998. **32**(6): p. 1039-43.
 100. Narkiewicz, K., et al., *Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea*. Circulation, 1998. **97**(10): p. 943-5.
 101. Dickstein, K., et al., *2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association*. European heart journal, 2010. **31**(21): p. 2677-87.
 102. Yumino, D., et al., *Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction*. Journal of cardiac failure, 2009. **15**(4): p. 279-85.
 103. Wang, H., et al., *Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **49**(15): p. 1625-31.
 104. Jilek, C., et al., *Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study*. European journal of heart failure : journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, 2011. **13**(1): p. 68-75.
 105. Maldonado, G. and S. Greenland, *Simulation study of confounder-selection strategies*. American journal of epidemiology, 1993. **138**(11): p. 923-36.
 106. Sin, D.D., et al., *Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1999. **160**(4): p. 1101-6.
 107. Javaheri, S., et al., *Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations*. Circulation, 1998. **97**(21): p. 2154-9.
 108. Kohnlein, T. and T. Welte, *Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea?* Respiratory medicine, 2007. **101**(4): p. 850-3.
 109. Tamura, A., et al., *Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure*. Chest, 2007. **131**(1): p. 130-5.

110. Gabor, J.Y., et al., *Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronisation therapy*. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 2005. **26**(1): p. 95-100.
111. Sinha, A.M., et al., *Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **44**(1): p. 68-71.
112. Bitter, T., et al., *Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure*. European heart journal, 2011. **32**(1): p. 61-74.
113. Javaheri, S., *Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report*. International journal of cardiology, 2006. **106**(1): p. 21-8.
114. Kron, J., et al., *Benefit of cardiac resynchronization in elderly patients: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials*. Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing, 2009. **25**(2): p. 91-6.
115. Anand, I.S., et al., *Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of hospitalizations in patients with advanced heart failure: results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial*. Circulation, 2009. **119**(7): p. 969-77.
116. Cleland, J.G., et al., *The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure*. The New England journal of medicine, 2005. **352**(15): p. 1539-49.
117. Pitt, B., et al., *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. The New England journal of medicine, 1999. **341**(10): p. 709-17.
118. *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group*. The New England journal of medicine, 1997. **336**(8): p. 525-33.
119. LeJemtel, T.H., *Review of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II)*. Current cardiology reports, 1999. **1**(1): p. 29-30.
120. Adlbrecht, C., et al., *Outcome after device implantation in chronic heart failure is dependent on concomitant medical treatment*. European journal of clinical investigation, 2009. **39**(12): p. 1073-81.
121. Santini, M., et al., *Device-detected atrial tachyarrhythmias predict adverse outcome in real-world patients with implantable biventricular defibrillators*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(2): p. 167-72.
122. Sze, E., et al., *Risk factors for recurrent heart failure events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II)*. Journal of cardiovascular electrophysiology, 2010. **21**(11): p. 1217-23.
123. Mamas, M.A., et al., *A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure*. European journal of heart failure : journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, 2009. **11**(7): p. 676-83.
124. Marijon, E., et al., *Predictors for short-term progressive heart failure death in New York Heart Association II patients implanted with a cardioverter defibrillator--the EVADEF study*. American heart journal, 2010. **159**(4): p. 659-664 e1.
125. Cygankiewicz, I., et al., *Predictors of long-term mortality in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) patients with implantable cardioverter-defibrillators*. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society, 2009. **6**(4): p. 468-73.
126. Gradaus, R., et al., *Mortality, morbidity, and complications in 3344 patients with implantable cardioverter defibrillators: results from the German ICD Registry EURID*. Pacing and clinical electrophysiology : PACE, 2003. **26**(7 Pt 1): p. 1511-8.
127. Goldenberg, I., et al., *Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the multicenter automatic defibrillator implantation trial II*. Circulation, 2006. **113**(24): p. 2810-7.
128. Kasai, T., et al., *Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure*. Chest, 2008. **133**(3): p. 690-6.
129. Rosjo, H., et al., *Prognostic value of chromogranin A in chronic heart failure: data from the GISSI-*

- Heart Failure trial*. European journal of heart failure : journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, 2010. **12**(6): p. 549-56.
130. Oldenburg, O., et al., *Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep disordered breathing*. European journal of heart failure : journal of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, 2007. **9**(8): p. 820-6.
 131. Stanchina, M.L., et al., *The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study*. Chest, 2007. **132**(2): p. 433-9.
 132. Sredniawa, B., et al., *Sleep apnoea as a predictor of mid- and long-term outcome in patients undergoing cardiac resynchronization therapy*. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology, 2009. **11**(1): p. 106-14.
 133. Obeyesekere, M.N., et al., *Left ventricular ejection fraction and absence of ACE inhibitor/angiotensin II receptor blocker predicts appropriate defibrillator therapy in the primary prevention population*. Pacing and clinical electrophysiology : PACE, 2010. **33**(6): p. 696-704.
 134. Zagrodzky, J.D., et al., *Biventricular pacing decreases the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy*. The American journal of cardiology, 2001. **87**(10): p. 1208-10; A7.
 135. Pires, L.A., et al., *Relationship between acute improvement in left ventricular function to 6-month outcomes after cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure*. Congestive heart failure, 2011. **17**(2): p. 65-70.
 136. Stockburger, M., et al., *Survival and appropriate device interventions in recipients of cardioverter defibrillators implanted for the primary versus secondary prevention of sudden cardiac death*. Pacing and clinical electrophysiology : PACE, 2009. **32 Suppl 1**: p. S16-20.
 137. Greenberg, H., et al., *Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II)*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(8): p. 1459-65.
 138. Bardy, G.H., et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. The New England journal of medicine, 2005. **352**(3): p. 225-37.
 139. Verma, A., et al., *Predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator (ICD) therapy in primary prevention patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy*. Pacing and clinical electrophysiology : PACE, 2010. **33**(3): p. 320-9.
 140. Soliman, O.I., et al., *Prediction of appropriate defibrillator therapy in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy*. The American journal of cardiology, 2010. **105**(1): p. 105-11.
 141. Beller, G.A., J. Conroy, and T.W. Smith, *Ischemia-induced alterations in myocardial (Na⁺ + K⁺)-ATPase and cardiac glycoside binding*. The Journal of clinical investigation, 1976. **57**(2): p. 341-50.
 142. Dimas, V., et al., *Spirolactone Therapy is Associated with Reduced Ventricular Tachycardia Rate in Patients with Cardiomyopathy*. Pacing and clinical electrophysiology : PACE, 2011. **34**(3): p. 309-14.
 143. Theuns, D.A., et al., *The prognosis of implantable defibrillator patients treated with cardiac resynchronization therapy: comorbidity burden as predictor of mortality*. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology, 2011. **13**(1): p. 62-9.
 144. Serizawa, N., et al., *Impact of sleep-disordered breathing on life-threatening ventricular arrhythmia in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillator*. The American journal of cardiology, 2008. **102**(8): p. 1064-8.
 145. Singh, J.P., et al., *Factors influencing appropriate firing of the implanted defibrillator for ventricular tachycardia/fibrillation: findings from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II)*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(9): p. 1712-20.
 146. Buxton, A.E., et al., *Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death*. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. The New England journal of medicine, 2000. **342**(26): p. 1937-45.
 147. La Rovere, M.T., et al., *Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients*. Circulation, 2003. **107**(4): p. 565-70.

148. Lindner, K.H., et al., *Release of endogenous vasopressors during and after cardiopulmonary resuscitation*. Heart, 1996. **75**(2): p. 145-50.
149. Ceconi, C., et al., *Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality*. European heart journal, 2002. **23**(12): p. 967-74.
150. Estensen, M.E., et al., *Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction*. American heart journal, 2006. **152**(5): p. 927 e1-6.
151. Arzt, M., et al., *Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP)*. Circulation, 2007. **115**(25): p. 3173-80.