

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

Medicina del Sonno

Ciclo XX

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza: MED/26

**SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE  
NEL SONNO (OSAS):  
EFFETTI COGNITIVI DEL TRATTAMENTO  
CON  
PRESSIONE CONTINUA POSITIVA (CPAP)**

**Presentata da: Dott.ssa Antonietta Bisulli**

**Coordinatore Dottorato**

**Relatore**

**Prof. Pasquale Montagna**

**Dr. Giuseppe Plazzi**

**Esame finale anno 2008**

*“...e a cassetta sedeva, in uno stato di profonda  
sonnolenza, un ragazzo grasso e rubicondo, che un arguto  
osservatore avrebbe subito riconosciuto pel dispensiere ufficiale  
del contenuto della canestra...”*

*(C. Dickens, 1837)*

*“It is not the kind of injury that matters,  
but the kind of head”*

*(C.P. Symonds, 1937)*

## INDICE

---

▪ INTRODUZIONE	pag 4
▪ OBIETTIVI	pag 11
▪ MATERIALI E METODI	pag 12
▪ ANALISI STATISTICA	pag 32
▪ RISULTATI	pag 33
▪ DISCUSSIONE	pag 44
▪ BIBLIOGRAFIA	pag 48

## INTRODUZIONE

---

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS) è un disturbo respiratorio del sonno caratterizzato da ripetuti episodi di parziale o completa ostruzione delle vie aeree superiori che si verificano durante la fase inspiratoria. Questa ostruzione si manifesta come una riduzione (ipopnea) o cessazione completa (apnea) del flusso di aria con persistenza di movimenti respiratori toraco-diaframmatici. La mancanza di un'adeguata ventilazione alveolare solitamente esita in una riduzione della saturazione di ossigeno del sangue arterioso ( $\text{SaO}_2$ ) e, nel caso di sforzi prolungati, in un graduale aumento della pressione arteriosa di anidride carbonica ( $\text{PaCO}_2$ ). Questi eventi respiratori spesso terminano con un arousal. Nella tabelle 1 e 2 sono riportati i criteri diagnostici e di severità dell'OSAS secondo le linee guida dell'American Academy of Sleep Medicine (AASM) Task Force (1999).

Tabella 1. Criteri diagnostici per l'OSAS (AASM Task Force, 1999)

Il paziente deve soddisfare il criterio A o B, oltre al criterio C	
<b>A.</b>	Eccessiva sonnolenza diurna non meglio spiegata da altri fattori
<b>B.</b>	Due o più dei seguenti elementi non meglio spiegati da altri fattori:
	-sensazione di soffocamento e respiro affannoso durante il sonno
	-frequenti risvegli dal sonno
	-sonno non ristoratore
	-stanchezza diurna
	-difficoltà di concentrazione
<b>C.</b>	Dimostrazione con il monitoraggio notturno di 5 o più eventi inspiratori ostruttivi per ora di sonno.

Tabella 2. Criteri di severità dell'OSAS (modificato da AASM Task Force, 1999)

<b>A. Sonnolenza diurna</b>	
1.	<u>Lieve</u> : sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono poca attenzione (e.g. guardare la televisione, leggere, viaggiare come passeggero). Minima compromissione del rendimento socio-lavorativo.
2.	<u>Moderata</u> : sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono un livello medio di attenzione (e.g. assistere ad un concerto, ad una rappresentazione teatrale, ad una conferenza). Moderata compromissione del rendimento socio-lavorativo.
3.	<u>Severa</u> : sonnolenza indesiderata o episodi di sonno involontario che si verificano durante attività che richiedono molta attenzione (e.g. guidare, camminare, conversare). Marcata compromissione del rendimento socio-lavorativo.
<b>B. Indice di Apnea-Ipopnea (Apnea-Hypopnea Index, AHI): eventi/ora sonno</b>	
	<u>Lieve</u> : 5-15
	<u>Moderata</u> : 15-30
	<u>Severa</u> : >30

Nota: la severità dell'OSAS ha due componenti: sonnolenza diurna e numero di eventi respiratori notturni. Per entrambi i componenti va specificato il livello di severità. Per stabilire il grado di severità della sindrome ci si dovrebbe basare sulla componente più severa.

### **Prevalenza e fattori di rischio dell'OSAS**

L'OSAS è una patologia frequente e spesso sottostimata, che interessa rispettivamente il 2% ed il 4% delle donne e degli uomini di mezza età (Young et al., 1993; Ferini-Strambi et al., 2004) e oltre il 42% dei soggetti di età superiore ai 65 anni (Ancoli-Israel et al., 1991). La prevalenza del disturbo è più alta fra gli Afro-Americani (Kripke et al., 1997, Redline et al., 1997). Nel bambino la prevalenza dell'OSAS è dell' 1-3% (Ali e Stradling, 2000; Arens, 2000).

I principali fattori di rischio per l'OSAS nell'adulto sono l'obesità, la predisposizione genetica ed un alterato controllo neuro-muscolare stato dipendente (sonno-veglia) delle vie aeree superiori (Arens et al., 2000; Guilleminault, 1985; McNamara et al., 1994; Skatrud et al., 1999). Nel bambino invece, il principale fattore di rischio è l'ipertrofia adeno-tonsillare associata ad un'aumentata collassabilità delle vie aeree superiori (Greene e Carroll, 1997; Owens, 1998).

Dismorfismi cranio-facciali ed anomalie oro-faringee possono contribuire alla genesi del disturbo respiratorio notturno (Cistulli, 1996; Miles et al., 1996; Cakirer et al., 2001).

### **Conseguenze dell'OSAS**

Le conseguenze fisiopatologiche notturne più immediate dell'OSAS sono la frammentazione del sonno, l'aumento dello sforzo respiratorio, l'ipossia e l'ipercapnia intermittenti. Queste alterazioni possono, a loro volta, condurre a ipertensione arteriosa sistemica e polmonare, aumento di incidenza di patologia cardiovascolare e cerebrovascolare, aritmie cardiache e, nel bambino, ritardo di crescita (Bradley e Floras, 2000; Guilleminault et al., 1994; Marcus e Carroll, 1994; McNamara et al., 1994; Owens, 1998; Perkin, 1999).

I principali sintomi diurni dell'OSAS sono l'eccessiva sonnolenza, i disturbi del tono dell'umore (depressione, apatia, ansia, irritabilità) ed i deficit cognitivi soggettivi con conseguente compromissione della qualità di vita (Day et al., 1999; Baldwin et al., 2001; Guilleminault e Bassiri, 2005).

### **Trattamento dell'OSAS**

Nel paziente adulto con OSAS il trattamento di scelta è la ventilazione notturna con la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) che consiste nell'insufflazione continua di aria a pressione positiva nelle narici (Sullivan et al., 1981). Questo flusso di aria crea un "cuneo fisico" che, impedendo il collassamento delle vie aeree superiori, fa scomparire le apnee. Con la CPAP il pattern ipnico si normalizza e la sonnolenza diurna si attenua o scompare. Dismorfismi facciali ed oro-faringei richiedono, spesso, uno specifico intervento chirurgico. L'eventuale "non compliance" dei pazienti alla CPAP può essere un'ulteriore indicazione alla correzione chirurgica del disturbo respiratorio notturno. Nel bambino, il trattamento di scelta è l'adenotonsillectomia e l'utilizzo della CPAP è riservato a casi selezionati in cui la chirurgia è controindicata o inefficace (Owens, 1998).

## **OSAS e deficit cognitivi**

Uno dei più importanti sintomi diurni dell'OSAS è l'eccessiva sonnolenza che può essere di entità tale da compromettere il rendimento scolastico, lavorativo e sociale, e da esporre i pazienti ad un aumentato rischio di incidenti automobilistici, rischio che aumenta con l'aumentare della severità della malattia (Aldrich, 1989; Gorge et al., 1987; George e Smiley, 1999).

Il paziente affetto da OSAS sviluppa anche alterazioni cognitivo-comportamentali e disturbi del tono dell'umore non spiegabili con la sola eccessiva sonnolenza diurna (EDS) (Arens et al., 2000; Marrone et al., 1998). Nel bambino, l'OSAS si associa spesso ad un calo del rendimento scolastico e ad un disturbo comportamentale che, per molti aspetti, ricalca la sindrome ipercinetica con deficit attentivo (Bower e Gungor, 2000).

Negli ultimi 20 anni numerosi studi hanno cercato di stabilire l'entità e le cause dei deficit cognitivo-comportamentali in corso di OSAS, ponendo particolare attenzione alla loro eventuale reversibilità in seguito al trattamento del disturbo respiratorio notturno. I risultati, tuttavia, sono quanto mai eterogenei. Alcuni studi non trovano una riduzione delle performance cognitive nei pazienti affetti da OSAS (Knight et al., 1987; Boland et al., 2002; Foley et al., 2003; Quann et al., 2006), mentre altri evidenziano una significativa compromissione di più domini cognitivi (Greenberg et al., 1987; Bedard et al., 1991 e 1993; Naëgelé et al., 1995; Ferini-Strambi et al., 2003). Le cause di questa eterogeneità possono essere individuate nella metodologia della valutazione cognitiva adottata (tipo e numero dei domini cognitivi esplorati, modalità di esplorazione di tali domini, setting della valutazione neuropsicologica), nel disegno dello studio (utilizzo di dati normativi sulla popolazione generale o di gruppi di controllo), nel diverso grado di severità dell'OSAS dei pazienti studiati, nella diversa durata di malattia, nell'ampio range di età dei campioni esaminati e, soprattutto, nell'eventuale presenza di comorbidità rilevanti dal punto di vista cognitivo.

Tre recenti reviews (Beebe et al., 2003; Fulda e Schultz, 2003; Aloia et al., 2004) concordano sostanzialmente sul fatto che i pazienti con OSAS non trattati presentino:

- una significativa compromissione dell'attenzione sostenuta (detta anche vigilanza) e, in particolare, è compromessa la qualità della performance (cioè il numero di errori commessi) piuttosto che il tempo di reazione;
- una minor ma pur sempre significativa compromissione degli altri aspetti dell'attenzione (attenzione selettiva, attenzione divisa), della prassia costruttiva e del coordinamento motorio fine;
- una generale conservazione del rendimento cognitivo globale, del linguaggio e della percezione visiva.

Non vi è accordo invece sulla presenza e sull'entità della compromissione della memoria e delle funzioni esecutive. Alcuni autori (Verstraeten e Cluydts, 2004; Verstraeten et al., 2004) ipotizzano che i deficit delle funzioni cognitive superiori (come ad esempio quelle esecutive) descritti nell'OSAS, siano, in realtà, imputabili ai primari deficit di funzioni cognitive più semplici (attenzione e velocità psicomotoria) presenti in questi pazienti.

La reversibilità dei deficit cognitivi nell'OSAS in seguito al trattamento efficace del disturbo respiratorio notturno, è un argomento aperto di ricerca. Aloia e collaboratori (2004) nella loro review trovano che la CPAP, nel paziente adulto con OSAS, migliora parzialmente il deficit di attenzione e, in minor misura, il rendimento cognitivo globale e i deficit mnesici ed esecutivi. Scarsi o nulli sono invece gli effetti del trattamento sulla prassia costruttiva e sul coordinamento motorio fine. Nel bambino con OSAS, l'adenotonsillectomia è solitamente efficace nel trattare il disturbo respiratorio notturno e determina un miglioramento dei disturbi comportamentali e del rendimento scolastico (Montgomery-Downs et al., 2005; Friedman et al., 2003; Gozal 1998).

### **Ipotesi patogenetiche dei deficit cognitivi nell'OSAS**

Mentre le cause dell'EDS sono più o meno direttamente riconducibili alla frammentazione del sonno causata dai frequenti arousal connessi alle apnee, le cause delle alterazioni cognitivo-comportamentali nell'OSAS sono ancora da chiarire. Al momento si ritiene che i principali fattori causali di tali alterazioni siano la frammentazione ipnica e l'ipossia e l'ipercapnia notturne intermittenti. Recentemente Beebe e Gozal (2002) hanno proposto il "modello prefrontale" per spiegare la relazione fra frammentazione ipnica, ipossia e ipercapnia notturne intermittenti e deficit primariamente frontali nell'OSAS (deficit cognitivi di tipo esecutivo, labilità emotiva e, specialmente nei bambini, iperattività ed impulsività). Secondo questo modello, la frammentazione ipnica, l'ipossiemia e l'ipercapnia intermittenti altererebbero il normale processo ristorativo che si verifica durante il sonno. Questa alterazione genererebbe uno stress cellulare e biochimico che esiterebbe in una compromissione dell'omeostasi funzionale, inficiando l'attività neuronale e gliale all'interno di alcune regioni cerebrali, principalmente quelle della corteccia prefrontale. Il deficit cognitivo nell'OSAS potrebbe quindi essere conseguenza sia di una destrutturazione del sonno, potenzialmente reversibile con il ripristino della normale continuità ipnica, sia di un danno metabolico secondario all'ipossia e all'ipercapnia intermittenti con caratteristiche di scarsa reversibilità.

## **OSAS e Apolipoproteina E (APOE)**

L'APOE è una lipoproteina plasmatica, sintetizzata nella milza, nel rene, nel fegato e nel cervello, coinvolta nel trasporto e nella deposizione dei lipidi (colesterolo e trigliceridi), nella crescita e nella differenziazione cellulare e nell'immunoregolazione (Mahley, 1988). Questa proteina è codificata da un gene, situato sul cromosoma 19, che ha tre principali varianti alleliche ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ). Queste tre varianti sono normali e funzionanti, ma sono più o meno efficienti nel legame e nel trasporto dei lipidi. La forma  $\epsilon 4$ , ad esempio, è meno capace di legare il colesterolo e le persone che producono solo questa forma presentano elevati livelli di colesterolo sierico ed un maggior rischio di sviluppare una patologia aterosclerotica (Mänttari et al., 1991), mentre la forma  $\epsilon 2$  sembra avere un effetto protettivo nei confronti di questo tipo di patologia (Jarvik et al., 1995).

La specifica funzione dell'APOE nel cervello ed il meccanismo attraverso cui il suo fenotipo facilita o protegge dal processo neurodegenerativo rimangono tuttavia non chiari. L'allele  $\epsilon 4$  è un fattore di rischio genetico per la Malattia di Alzheimer (Strittmatter e Roses, 1996) ed è associato a declino cognitivo negli anziani non dementi residenti in comunità (O'Hara et al., 1998). Questo allele sembrerebbe essere un potenziale fattore di suscettibilità che interagisce con altri fattori genetici ed ambientali nell'aumentare il rischio di deterioramento cognitivo. Uno di questi fattori potrebbe essere l'OSAS. Infatti, i portatori dell'aplotipo  $\epsilon 4$  hanno un rischio due volte superiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare OSAS (Kadotani et al., 2001). L'associazione fra allele  $\epsilon 4$  ed aumentato rischio di OSAS è particolarmente evidente nei soggetti al di sotto dei 65 anni di età (Gottlieb et al., 2004). Nei portatori dell'allele  $\epsilon 4$  è stata inoltre dimostrata un'associazione negativa fra severità dell'OSAS e performance ai test di memoria verbale (O'Hara et al., 2005).

Nei pazienti con OSAS ed aplotipo APOE $\epsilon 4$ , la compromissione cognitiva potrebbe quindi risultare dal sinergismo fra l'ipossiemia e la frammentazione del sonno, dovute alle apnee notturne, e l'alterazione del metabolismo lipidico, causata dall'ipofunzione dell'APOE $\epsilon 4$ .

## **OBIETTIVI**

---

Gli obiettivi primari della presente ricerca possono essere così sintetizzati:

1. valutare le funzioni cognitive, il tono dell'umore e la qualità di vita in un campione selezionato ed omogeneo di pazienti adulti affetti da OSAS severa mai trattata in precedenza;
2. analizzare le correlazioni fra gli indici di severità dell'OSAS (frammentazione ipnica ed ipossiemia notturna) e profilo cognitivo-comportamentale e qualità di vita;
3. valutare gli effetti cognitivi, affettivo-comportamentali e sulla qualità di vita del trattamento con CPAP.

L'obiettivo secondario della nostra ricerca è stato quello di verificare una possibile associazione fra performance cognitive e presenza dell'allele APO $\epsilon$ 4 nei pazienti affetti da OSAS.

## **MATERIALI E METODI**

---

### **PARTECIPANTI**

#### **Pazienti**

Nel periodo compreso fra giugno 2005 e luglio 2007, presso il Centro per lo Studio e la Cura dei Disturbi del Sonno del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna, sono stati reclutati undici pazienti affetti da OSAS severa (età media 45.5 anni, durata media di malattia 8.4 anni).

#### **Criteri di inclusione**

1. indice di apnea-ipopnea (apnea-hypoapnea index, AHI) >30 eventi/ora sonno;
2. sesso maschile;
3. età compresa fra i 35 ed i 65 anni;
4. assenza di precedente trattamento;
5. risonanza magnetica cerebrale nei limiti della norma.

#### **Criteri di esclusione**

1. patologie del sonno diverse dall'OSAS;
2. patologie associate possibili responsabili di deterioramento cognitivo (e.g. ipotiroidismo, deficit B12);
3. patologie psichiatriche;
4. trauma cranico commotivo;
5. compromissione della funzione respiratoria diurna;
6. patologie cardiache;
7. ipertensione arteriosa non controllabile con la terapia;
8. diabete mellito;
9. assunzione di farmaci psicotropi;
10. etilismo o altri abusi.

### **Controlli sani**

Nel periodo compreso fra luglio 2007 e febbraio 2008, presso il suddetto Centro, sono stati reclutati dieci soggetti maschi di controllo, età media 44.6 anni, bilanciati rispetto al gruppo di pazienti con OSAS per età e scolarità. I criteri di esclusione oltre all'assenza di disturbi del sonno, sono stati gli stessi dei pazienti affetti da OSAS.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi e tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato.

### **PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE**

Il **gruppo di controlli sani** è stato sottoposto a:

1. polisonnografia (PSG) notturna;
2. valutazione soggettiva della sonnolenza (Epworth Sleepiness Scale);
3. valutazione neuropsicologica.

Il **gruppo di pazienti OSAS** è stato sottoposto a:

1. PSG notturna;
2. valutazione soggettiva della sonnolenza (Epworth Sleepiness Scale);
3. valutazione oggettiva della sonnolenza (Multiple Sleep Latency Test, MSLT);
4. valutazione neuropsicologica;
5. PSG notturna per titolazione della CPAP;
6. valutazione della sonnolenza oggettiva (MSLT) dopo la notte di titolazione della CPAP;
7. prelievo ematico per la determinazione del genotipo APOE.

Il gruppo di pazienti OSAS, dopo 6 e 12 mesi di trattamento continuativo con CPAP, è stato sottoposto a:

1. PSG notturna con CPAP;
2. valutazione soggettiva della sonnolenza (Epworth Sleepiness Scale);
3. valutazione oggettiva della sonnolenza (MSLT);
4. valutazione neuropsicologica.

Dopo 6 mesi di trattamento, dieci pazienti hanno completato il protocollo di valutazione, mentre dopo 12 mesi lo hanno completato otto pazienti. Un paziente è uscito dallo studio dopo la valutazione basale perché si è rifiutato di utilizzare la CPAP.

## **1. VALUTAZIONE POLISONNOGRAFICA E DELLA SONNOLENZA**

### **PSG notturna**

Tutti i pazienti con OSAS e i soggetti sani di controllo sono stati sottoposti ad una PSG notturna con registrazione dei seguenti parametri: elettroencefalogramma (C3/A2; O2/A1; CZ/A1); elettrooculogramma destro e sinistro; elettromiografia dei muscoli miloideo, tibiale anteriore destro, tibiale anteriore sinistro, intercostale; elettrocardiogramma; rumore respiratorio; respirogramma oro-nasale, toracico ed addominale; SaO<sub>2</sub> (ossimetria digitale).

I pazienti con OSAS, dopo due giorni dalla prima PSG notturna, sono stati sottoposti ad una seconda PSG notturna con contemporanea ventilazione nasale con CPAP, mirata a stabilire il livello di pressione efficace nell' impedire le apnee (PSG notturna di titolazione della CPAP).

Dopo 6 e 12 mesi di trattamento continuativo con CPAP tutti i pazienti con OSAS sono stati nuovamente sottoposti a PSG notturna con contemporanea ventilazione nasale con CPAP alla pressione utilizzata al domicilio. La compliance al trattamento con CPAP è stata valutata come media delle ore di utilizzo per notte della CPAP fornite dalla macchina.

Il sonno è stato stadiato secondo i criteri standard (Rechtschaffen e Kales, 1968) su epoche di 30 secondi.

Gli arousal e i movimenti periodici degli arti nel sonno (Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS) sono stati definiti in accordo con i criteri dell'AASM (2007). Gli eventi respiratori sono stati classificati come apnee ostruttive quando vi era la cessazione totale del flusso di aria oro-nasale con la persistenza dei movimenti inspiratori toraco-addominali, come ipopnee quando vi era una riduzione di tale flusso di oltre il 50% rispetto al basale. Apnee ed ipopnee, per essere definite tali, dovevano avere una durata di almeno 10 secondi ed associarsi ad una caduta della SaO<sub>2</sub> di almeno il 4% rispetto al valore basale (Guilleminault et al., 1978; Block et al., 1979; Kryger, 2000).

Sono stati analizzati i seguenti parametri di macrostruttura del sonno:

- latenza sonno (Sleep Latency, SL), minuti
- latenza sonno REM (REM Latency, RL), minuti
- tempo totale di sonno (Total Sleep Time, TST), minuti
- tempo di letto (Time In Bed, TIB), minuti
- periodo di sonno (Sleep Period Time, SPT = TIB-SL), minuti
- tempo di veglia dopo l'addormentamento (WASO, Wake After Sleep Onset), minuti
- WASO/TIB%
- stadio 1-2 di sonno Non REM (1-2 NREM), % TST
- stadio 3-4 di sonno Non REM (3-4 NREM), % TST
- REM, % TST
- efficienza del sonno (Sleep Efficiency, SE=TST/TIB%), %
- indice di arousal (Arousal Index, AI), numero di arousal/ore di sonno
- indice di PLM (PLMI), numero di PLM/ore di sonno.

Sono stati analizzati i seguenti parametri respiratori:

- AHI, numero apnee-ipopnee/ore di sonno
- livello minimo SaO<sub>2</sub>% raggiunto durante il sonno
- media dei livelli minimi di SaO<sub>2</sub>% raggiunti durante il sonno
- indice di desaturazione (Oxygen Desaturation Index, ODI), numero desaturazioni/ora sonno
- percentuale del TST trascorso con SaO<sub>2</sub> <90%
- percentuale del TST trascorso con SaO<sub>2</sub> <80%.

### **Valutazione oggettiva dell'EDS: MSLT**

Tutti i pazienti OSAS sono stati sottoposti al MSLT il giorno dopo la PSG notturna diagnostica, il giorno dopo la PSG notturna di titolazione della CPAP ed il giorno dopo la PSG notturna eseguita dopo 6 e 12 mesi di trattamento continuativo con CPAP. Il test è stato eseguito con il seguente montaggio: elettroencefalogramma (C3/A2; O2/A1; CZ/A1); elettrooculogramma destro e sinistro; elettromiografia del muscolo miloideo; elettrocardiogramma.

Il MSLT valuta, in maniera oggettiva, l'entità della sonnolenza diurna attraverso la metodica della registrazione poligrafica, definendo la propensione al sonno in base al tempo impiegato dal soggetto ad addormentarsi in assenza di stimolazioni esterne (Carskandon et al., 1986; Thorpy, 1992). Il soggetto viene messo a letto, in un ambiente silenzioso e confortevole, per cinque volte nel corso della giornata, ad intervalli di due ore, dalle 9 alle 17. L'interpretazione dei dati di questo test richiede il monitoraggio polisonnografico della notte precedente, al fine di escludere che la sonnolenza sia un rebound di una restrizione della durata o di una frammentazione del sonno nella notte precedente. La prima prova inizia dopo almeno due ore dal risveglio mattutino. Il soggetto, nel corso della giornata, deve seguire alcune regole fondamentali per assicurare la validità del test. In particolare, non è possibile: assumere caffè o altre sostanze stimolanti; dormire tra una registrazione e l'altra; fumare o compiere attività impegnative rispettivamente nei 30 e nei 15 minuti che precedono la registrazione. Spente le luci, il soggetto è invitato a rilassarsi e a tentare di dormire. Ogni prova termina dopo 20 minuti se il soggetto non si è addormentato, o dopo 15 minuti dall'addormentamento. In questo studio abbiamo definito l'addormentamento dopo tre epoche (di 30 secondi) consecutive di stadio 1 di sonno non REM o dopo un'epoca di stadio 2 di sonno non REM o dall'insorgere di sonno REM. Il grado di sonnolenza è espresso dalla latenza media di addormentamento (LMA) nelle cinque prove. In questo studio abbiamo considerato patologico una LMA <10 minuti.

### **Valutazione soggettiva dell'EDS: Epworth Sleepiness Scale (ESS)**

(Johns, 1991; validazione italiana di Vignatelli et al., 2003)

L'ESS è un questionario autosomministrato di rapida e semplice esecuzione, utilizzato come indicatore soggettivo di sonnolenza diurna. È composto da otto domande che indagano la propensione all'addormentamento diurno in diverse situazioni della vita quotidiana secondo quattro gradi (da 0= nessuna probabilità di addormentarsi a 3= alta probabilità di addormentarsi). La somma dei punteggi porta ad una scala che va da 0 a 24. Si considera patologico un punteggio della ESS >10 (Gottlieb et al., 1999).

## **2. VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA**

Tutti i pazienti con OSAS e i soggetti sani di controllo hanno eseguito un'estesa valutazione neuropsicologica (tabella 3). I test neuropsicologici sono stati scelti in base alla loro accuratezza nell'indagare i domini cognitivi più frequentemente compromessi in corso di OSAS (Décary et al., 2000; Beebe et al., 2003). La valutazione neuropsicologica nei pazienti con OSAS è stata effettuata il giorno dopo il MSLT, prima della PSG di titolazione della CPAP; nei controlli sani è stata eseguita entro una settimana dalla PSG notturna. I test sono stati somministrati alla mattina, fra le 10.00 e le 13.00, sempre nello stesso ordine e dallo stesso esaminatore. Ai partecipanti è stato permesso di prendersi una pausa di 5-10 minuti quando e se era necessario, al fine di minimizzare la stanchezza e mantenere la motivazione. La durata media della valutazione neuropsicologica è stata di circa 90 minuti. Dopo 6 e 12 mesi di trattamento continuativo con CPAP i pazienti con OSAS hanno ripetuto la valutazione neuropsicologica.

Tabella 3 . Valutazione neuropsicologica.

<b>FUNZIONE COGNITIVA</b>	<b>TEST</b>
<b>Cognitività globale</b>	MMSE
<b>Memoria</b>	-15 parole Rey: rievocazione immediata e differita -Apprendimento di coppie di parole -Span di cifre (avanti ed indietro) -Memoria visiva immediata -Test di Corsi -Test di Corsi supraspan -Figura complessa di Rey: riproduzione a memoria
<b>Prassia costruttiva</b>	-Figura complessa di Rey copia immediata -Copia di disegni a mano libera -Copia di disegni con elementi di programmazione
<b>Linguaggio</b>	-Fluenza verbale fonologica -Fluenza verbale semantica -Costruzione di frasi
<b>Attenzione e funzioni esecutive</b>	-Test del barrage -Test di Stroop -Trail Making Test A e B -Wisconsin Card Sorting Test
<b>Abilità logico-deduttive</b>	-Analogie semplici -Matrici progressive di Raven
<b>Velocità psicomotoria e coordinamento motorio fine</b>	-Purdue Pegboard Test
<b>Ansia</b>	State and Trait Anxiety Inventory Y
<b>Depressione</b>	Beck Depression Inventory
<b>Qualità di vita</b>	SF-36

Nota: le abbreviazioni sono spiegate nel testo.

Segue una descrizione dettagliata dei singoli test, suddivisi in base ai domini cognitivi esplorati.

### Cognitività globale

#### **Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975)**

È un test per la valutazione dello stato cognitivo globale che ha lo scopo di discriminare i soggetti mentalmente deteriorati da quelli sani. È costituito da trenta item che fanno riferimento a sette differenti aree cognitive: orientamento nel tempo, orientamento nello spazio, registrazione di parole, attenzione e calcolo, rievocazione, linguaggio, prassia costruttiva. Il punteggio finale è compreso tra 0 e 30. Il punteggio cut-off per la normalità, secondo la standardizzazione italiana di Measso e collaboratori (1993), è >23.8 (punteggio corretto per età e scolarità)

## **Memoria**

### **1. Span di cifre avanti** (Orsini et al., 1987)

È un test di misurazione dello "span" di memoria verbale, cioè della quantità di informazioni verbali che si riescono a trattenere nella memoria a breve termine. L'esaminatore legge una lista di numeri di lunghezza crescente, alla velocità di circa un numero al secondo. Il soggetto deve ripetere la sequenza di numeri immediatamente dopo la presentazione. Quando il soggetto ripete correttamente la sequenza, l'esaminatore legge la sequenza successiva, più lunga di una cifra rispetto alla precedente, e continua così fino a che il soggetto non fallisce le due sequenze di una determinata lunghezza o ripete correttamente la sequenza di nove cifre. Il punteggio è dato dal numero di cifre che costituiscono la sequenza più lunga correttamente ripetuta (range 0-9).

### **2. Span di cifre indietro** (Wechsler, 1997)

È una test che esplora la memoria di lavoro (working memory) e fa parte della Wechsler Memory Scale-III. La procedura è simile a quella del test precedente, ma, in questo caso, al soggetto è chiesto di ripetere a ritroso la sequenza di cifre presentata dall'esaminatore. Il punteggio è dato dal numero di cifre che costituiscono la sequenza più lunga correttamente ripetuta (range 0-7).

### **3. Rievocazione immediata (15 BT) e differita (15 LT) delle 15 parole di Rey** (Rey, 1958)

È una prova di apprendimento e rievocazione di una lista di parole. Mentre la rievocazione differita è espressione unicamente di processi di memoria episodica a lungo termine, la rievocazione immediata coniuga, verosimilmente, processi di memoria a breve e a lungo termine. Per questo test sono stati selezionati quindici nomi, per lo più appartenenti ad oggetti concreti, di frequenza d'uso variabile da 2 a 427 su un milione (media 79,1). All'inizio della prova l'esaminatore avverte il soggetto di cercare di memorizzare, al meglio delle sue possibilità, le parole della lista, dopo di che, legge i quindici nomi alla velocità di circa una parola al secondo. Immediatamente dopo la presentazione, all'esaminato viene chiesto di ripetere, in qualsiasi ordine, il maggior numero possibile delle parole appena udite. Tale procedimento viene ripetuto per cinque volte consecutive, registrando ogni volta il numero e l'ordine con cui le parole vengono rievocate. La somma delle parole

correttamente rievocate nelle cinque prove costituisce il punteggio di rievocazione immediata (range 0-75). Dopo un intervallo di quindici minuti, durante il quale il soggetto esegue prove di tipo visuo-percettivo, viene di nuovo chiesto di rievocare il maggior numero possibile delle parole della lista. Il numero di parole rievocate in questa prova costituisce il punteggio della rievocazione differita (range 0-15).

#### **4. Apprendimento di coppie di parole (ACP) (De Renzi et al., 1977)**

È un test di memoria associativa che valuta la memoria anterograda in condizioni di apprendimento volontario semplice. La somministrazione del test richiede la lettura di dieci coppie di parole. Successivamente, in ordine diverso da quello seguito nella prima lettura, viene letto il primo membro di ogni coppia e, al soggetto, è richiesto di rievocare il secondo. Questa procedura viene ripetuta tre volte. Per cinque coppie di parole le associazioni sono "facili" (ad es. avanti-indietro) e per le altre cinque sono difficili (ad es. esplosione-francobollo). Si assegna un punto, se il soggetto risponde correttamente nel caso di coppie "difficili", mezzo punto nel caso di coppie "facili". Il punteggio è rappresentato dalla somma delle rievocazioni esatte (range 0-22,5).

#### **5. Memoria Visiva Immediata (MVI) (Caltagirone et al., 1979)**

Per la realizzazione di questo test sono stati utilizzati stimoli visivi tratti dalle Matrici Progressive di Raven '47. Ognuno dei 22 item che formano la prova è composto da una fase di studio, durante la quale la figura stimolo viene presentata per tre secondi, e da una fase di test, che segue immediatamente la fase di studio, durante la quale si chiede al soggetto di indicare la figura stimolo fra quattro alternative, disposte verticalmente. Il punteggio è dato dalla somma dei riconoscimenti esatti (range 0-22).

#### **6. Test di Corsi (De Renzi e Nichelli, 1975; Spinnler e Tognoni, 1987)**

È un test di misurazione dello "span" di memoria visuo-spaziale, cioè della quantità di informazioni visuo-spaziali che si riescono a trattenere nella memoria a breve termine. Lo stimolo è costituito da una tavoletta di legno di 32 cm x 25 cm in cui sono incollati nove cubetti di 45 mm di lato, disposti in modo asimmetrico. I cubetti sono numerati dal lato rivolto verso l'esaminatore, non da quello rivolto verso il soggetto. L'esaminatore è seduto di fronte al

soggetto e tocca con l'indice i cubetti in una sequenza standard di lunghezza crescente (da due a dieci cubetti), al ritmo di un cubetto ogni due secondi, tornando ogni volta con l'indice sul tavolo alla fine di ogni toccata. Appena terminata la dimostrazione della sequenza, l'esaminatore chiede al soggetto di riprodurla toccando i cubetti nello stesso ordine. Vengono presentate tre sequenze per ogni serie. Se il soggetto riproduce correttamente almeno due sequenze su tre, si passa ad esaminare la serie successiva. Il numero di cubetti relativo alla serie più lunga, per la quale sono state riprodotte correttamente almeno due sequenze, costituisce il punteggio del test e rappresenta lo span di memoria visuo-spaziale di quel soggetto (range 0-10).

**7. Apprendimento supra-span spaziale (Corsi supra-span) (Capitani et al., 1980)**

È un test che valuta l'apprendimento spaziale nel quale viene utilizzato lo stesso stimolo del test di Corsi. Non può essere proposto se il soggetto ha ottenuto un punteggio al test di Corsi  $\geq 8$ . Il soggetto è seduto di fronte all'esaminatore e i cubetti sono disposti con la faccia numerata rivolta verso l'esaminatore. Il test è preceduto da una prova preliminare in cui l'esaminatore tocca una sequenza di tre cubetti e chiede al soggetto di riprodurla. Terminata la prova preliminare, l'esaminatore presenta una serie prefissata di otto cubetti, al ritmo di un cubetto ogni due secondi. Dopo ogni dimostrazione l'esaminatore chiede al soggetto di riprodurla e segna la sequenza di cubetti toccata, considerando solo i primi otto cubetti toccati, qualora il soggetto abbia un comportamento iterativo. La sequenza viene ripresentata fino al raggiungimento del criterio di apprendimento (tre ripetizioni consecutive esatte) o fino ad un massimo di 18 prove. Si considerano, per ogni prova, tutti i cubetti toccati in ordine corretto e le loro combinazioni e si attribuisce a ciascuna prova il punteggio informativo corrispondente, ricavato con la seguente formula:  $-\log_e$  della probabilità di ottenere per caso la presentazione in oggetto. Il range del punteggio va da 0.06 a 29.16.

## **Prassia costruttiva e memoria visuo spaziale a lungo termine**

### **1. Copia di disegni a mano libera (CD) (Gainotti et al, 1977)**

È una prova che valuta la prassia costruttiva. Consiste nella copia di tre disegni: una stella, un cubo ed una casa. Per ognuno dei tre modelli, l'esaminatore presenta un foglio che, nella metà superiore, riporta un disegno lineare. Al soggetto è richiesto di riprodurre il modello nella metà inferiore del foglio, nella maniera più fedele possibile. Il punteggio per ogni disegno viene così assegnato: 0 punti: è presente il fenomeno di accollamento al modello ("closing-in") per cui tutta o parte della copia viene eseguita ricalcando o sovrapponendosi al modello; 1 punto: il modello non è riconoscibile ma non si osserva il fenomeno del "closing-in"; 2 punti: il modello risulta difficilmente riconoscibile per la mancanza o la dislocazione di uno o più elementi costitutivi e/o per gravi imperfezioni nell'orientamento delle linee, nella relazione spaziale o nella proporzione tra le parti; 3 punti: il modello è ben riconoscibile e tutti gli elementi costitutivi sono presenti e correttamente posizionati; tuttavia, la prospettiva è persa e/o ci sono lievi imperfezioni riguardanti l'orientamento delle linee, la relazione spaziale o la proporzione tra le parti; 4 punti: la prospettiva, l'orientamento delle linee, la relazione spaziale e la proporzione tra le parti sono correttamente riprodotte. Il range del punteggio va da 0 a 12.

### **2. Copia di disegni con elementi di programmazione (CDP) (Gainotti et al, 1977)**

È una prova di prassia costruttiva che utilizza gli stessi modelli utilizzati nel test di copia a mano libera. In questo caso, tuttavia, al soggetto vengono presentati dei fogli su cui sono riportati come "elementi di programmazione" dei punti di reperi (punti, linee, angoli) che egli deve unire, mediante segmenti, nel compito di riproduzione del modello. Ognuno dei disegni viene riproposto più volte (due volte la stella, tre volte il cubo e tre volte la casa) con una diversa disponibilità di elementi di programmazione. Il punteggio è dato dal numero di segmenti esattamente collocati dal soggetto (range: 0-70).

### **3. Figura complessa di Rey (FCRc e FCRm) (Rey, 1941 e 1983)**

È una prova che valuta sia la prassia costruttiva sia la memoria visuo-spaziale a lungo termine. Consiste nella copia e poi nella riproduzione a memoria (dopo dieci minuti) di una figura costituita da un tracciato geometrico complesso. Questa figura riunisce in sé tre caratteristiche: assenza di evidente significato; facile realizzazione grafica; struttura sufficientemente complicata da sollecitare un'attività percettiva analitica ed organizzatrice. L'esaminatore chiede al soggetto di riprodurre in un foglio bianco la figura presentata, dicendogli che, pur non essendo necessario fare una copia rigorosa, deve prestare attenzione alle proporzioni e soprattutto a non dimenticare niente. Non è una prova a tempo, quindi si invita il soggetto a non affrettarsi. Quando il soggetto ha completato la copia si toglie il modello e, dopo dieci minuti, durante i quali vengono somministrate prove di tipo verbale, si chiede al soggetto di riprodurre a memoria a figura. Il punteggio viene calcolato separatamente per la copia (FCRc) e la riproduzione a memoria (FCRm). Si assegna un punteggio ad ognuna delle diciotto singole unità componenti la figura in base al seguente criterio: 2 punti se l'unità è riprodotta correttamente e al posto giusto; 1 punto se l'unità è incompleta o al posto sbagliato; 0.5 punti se l'unità è incompleta e al posto sbagliato; 0 punti se l'unità è irriconoscibile o assente. Il range del punteggio finale va da 0 a 36.

## **Linguaggio**

### **1. Fluidità verbale fonologica (FV) (Borkowsky et al., 1967)**

È un test di associazione controllata di parole in cui si chiede al soggetto di dire, in sessanta secondi, il maggior numero possibile di parole che iniziano con una determinata lettera dell'alfabeto. Si presentano come stimolo le lettere "A", "F" ed "S". È consentita qualsiasi tipo di parola ad eccezione dei nomi propri (di persona, geografici, ecc.). L'esaminatore registra le parole prodotte dal soggetto. Il punteggio del test è costituito dal numero totale di parole accettabili prodotte durante le tre prove (range: 0-infinito).

### **2. Fluenza verbale semantica (FS) (Novelli et al., 1986)**

Il test di fluenza verbale semantica (o per categorie) è una prova di accesso semantico al lessico che valuta la capacità di ricerca rapida (simil-automatica)

di parole nel lessico interno. Al soggetto viene chiesto di dire, in sessanta secondi, il maggior numero di nomi appartenenti alla categoria “animali”. La stessa procedura viene poi ripetuta per le categorie “frutti” e “marche d’auto”. L’esaminatore registra le parole prodotte dal paziente. Il punteggio del test è costituito dal numero totale di parole accettabili prodotte durante le tre prove (range: 0-infinito).

### **3. Costruzione di frasi (CF) (Gainotti et al., 1976)**

Questo test valuta la capacità di mettere in relazione unità lessicali in un costrutto sintattico coerente. In una prova esemplificativa (non considerata ai fini del punteggio), l’esaminatore fornisce oralmente due parole (acqua-vasca) e al soggetto è chiesto di costruire una frase di senso compiuto nella quale siano presenti le due parole. La stessa procedura viene ripetuta per le cinque prove del test con due o tre parole proposte dall’esaminatore. Le parole stimolo fornite nelle cinque prove sono: neve-bambino; caldo-estate; capelli-acqua-ragazza; guida-strada-automobile; ponte-cammina-uomo. Ad ogni frase sensata e grammaticalmente corretta vengono assegnati tre punti; se la risposta è data in meno di venti secondi viene aggiunto un punto, se viene data in meno di dieci secondi vengono aggiunti due punti (range 0-25).

## **Attenzione e funzioni esecutive**

### **1. Test del Barrage (Gallassi et al., 1986)**

È una prova di attenzione visiva semplice. Viene presentato un foglio sul quale sono disegnati una serie di quadrati che differiscono fra loro per la presenza di linee accessorie variamente orientate. Al soggetto viene indicato un quadrato stimolo ed egli deve, nel minor tempo possibile, segnare tutti i quadrati perfettamente uguali allo stimolo. Vengono calcolati tre punteggi:

- il tempo impiegato (secondi, Barr T)
- il numero dei quadrati esattamente segnati (Barr P) (range 0-13)
- il numero dei quadrati segnati per errata valutazione (Barr E).

### **2. Test di Stroop (Venturini et al., 1983)**

È una prova di attenzione visiva selettiva. È semplice e rapida da somministrare (cinque minuti) ed è articolata in tre subtest: leggere una lista di nomi di colori scritti in nero, dire il nome dei colori di alcune macchie colorate,

dire il nome dei colori in cui sono scritte alcune denominazioni di colore (ad es. se c'è la parola "verde" scritta in rosso, bisogna dire "rosso"). Il test si basa su un effetto descritto da Stroop oltre settanta anni fa (Stroop, 1935): dire il nome di una macchia di colore richiede più tempo che leggere una denominazione di colore, e dire il nome del colore è molto difficile se il colore in questione viene usato per scrivere il nome di un altro colore. Vengono calcolati due punteggi:

- tempo di interferenza (secondi): tempo di esecuzione del terzo subtest meno la metà della somma del tempo di esecuzione del primo e del secondo subtest;
- numero di errori: errori commessi nel terzo subtest meno la metà della somma degli errori commessi nel primo e nel secondo subtest.

### **3. Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1955 e 1958)**

È un test che valuta la capacità di pianificazione spaziale in un compito di tipo visuo-motorio. È estremamente sensibile nella rilevazione del danno cerebrale. È composto da due parti: TMT A e TMT B. Nel TMT A il soggetto deve unire in sequenza con una matita i numeri dall'1 al 25 riprodotti in un foglio di carta formato A4. Deve svolgere il compito nel più breve tempo possibile. In caso di errore deve essere immediatamente corretto dall'esaminatore (questo contribuisce ad aumentare il tempo impiegato nella prova). Prima del test vero e proprio è necessario accertarsi che il soggetto abbia compreso le consegne somministrando una prova preliminare (unire i numeri dall'1 all'8).

Nel TMT B viene presentato al soggetto un foglio, formato A4, dove sono rappresentati numeri (dall'1 al 13) e lettere (dalla A alla N) disposti in modo casuale. Il compito del soggetto è quello di collegare, in ordine progressivo e alternato, numeri e lettere e cioè: 1-A-2-B-3-C- ecc... Anche in questo caso è opportuno accertarsi che il soggetto abbia compreso le consegne somministrando una prova preliminare (collegare i numeri dall'1 al 4 e le lettere dalla A alla D). In base al numero di secondi impiegati per terminare le due prove si ricavano i seguenti punteggi: TMT A; TMT B; differenza TMT B – TMT A. L'esecuzione del TMT A richiede capacità di elaborazione visiva, riconoscimento di numeri, conoscenza e riproduzione di sequenze numeriche e velocità motoria. Lo svolgimento del TMT B, oltre alle suddette abilità,

richiede flessibilità cognitiva. La differenza di tempo tra le due prove (B – A) è, analogamente al TMT B, indice di flessibilità cognitiva.

#### **4. Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al., 2000; Laiacona et al., 2000)**

È un test che valuta le funzioni esecutive. Tali funzioni comprendono: la capacità pianificazione (planning); la capacità di elaborare strategie per raggiungere un certo obiettivo o per risolvere un dato problema (problem solving); la capacità di modificare tali strategie in relazione al variare del contesto (set-shifting). È un test particolarmente sensibile alle lesioni del lobo frontale. Il WCST è formato da 4 carte-stimolo e 128 carte-risposta. Al soggetto è richiesto di abbinare le carte-risposta a quelle stimolo, secondo certi criteri che tengono conto di determinati parametri. Le 4 carte-stimolo, che mostrano un triangolo rosso, due stelle verdi, tre croci gialle e quattro cerchi blu, riflettono soltanto tre parametri di stimolo: colore, forma e numero. Ogni mazzo di carte-risposta contiene 64 carte che presentano figure di varia forma (croci, cerchi, triangoli o stelle), colore (rosso, blu, giallo o verde) e numero (uno, due, tre o quattro). La somministrazione delle carte-risposta segue un ordine preciso; le quattro carte-stimolo sono poste davanti al soggetto da sinistra a destra (1 triangolo rosso, 2 stelle verdi, 3 croci gialle e 4 cerchi blu). L'esaminato dovrà trovare il criterio di abbinamento delle carte-risposta con ciascuna delle carte-stimolo sulla base del feed-back fornito dall'esaminatore che ogni volta dice se la risposta è giusta o sbagliata. Poiché nel corso del test è previsto che i criteri da indovinare cambino senza preavviso, il soggetto deve saper modificare flessibilmente la propria strategia di risposta in relazione al variare del contesto (cambiamento del criterio) sulla base del feed-back fornito dall'esaminatore. Vengono dapprima dichiarati giusti gli abbinamenti effettuati per colore, e, dopo 10 risposte corrette consecutive, quelli fatti per forma, e, dopo altre 10 risposte corrette consecutive, quelli fatti per numero. L'esame dura fino a che siano state identificate sei categorie (nella successione: colore, forma, numero, colore, forma, numero) o fino all'esaurimento delle 128 carte-risposta. Vengono calcolati i seguenti parametri: punteggio globale (numero di carte somministrate – numero categorie individuate x 10); risposte perseverative; errori non perseverativi; fallimenti nel mantenere la serie

(quando, dopo almeno 4 risposte consecutive esatte, il soggetto fornisce una o più risposte sbagliate).

### **Logica-astrazione**

#### **1. Matrici Progressive Colorate di Raven '47 (MP) (Raven, 1947)**

È un test di intelligenza logico-deduttiva (deduzione di relazioni) che utilizza stimoli visuo-spaziali. Ognuna delle trentasei tavole che formano il test si compone di una parte superiore, che contiene la figura stimolo, e di una parte inferiore che contiene sei alternative di risposta. La figura stimolo risulta, in tutti i casi, mancante di un frammento. Al soggetto viene chiesto di osservare attentamente lo stimolo e di indicare fra le sei alternative di risposta, quella che, a suo parere, completa nella maniera migliore la figura stimolo. Il test viene somministrato senza limiti di tempo. Una mancata risposta viene considerata come errore. Il punteggio è fornito dalla somma delle risposte esatte (range 0-36).

#### **2. Test delle analogie semplici (AN) (Caltagirone et al, 1979)**

È una prova di logica verbale nella quale l'esaminatore fornisce tre elementi di una proporzione ai quali il soggetto deve aggiungere il quarto, rispettando la relazione di rapporto (es. pecora : agnello = mucca : .....vitello). Il punteggio è fornito dalla somma delle risposte esatte (range 0-20).

### **Velocità psicomotoria e coordinamento motorio fine**

#### **Purdue Pegboard Test (Tiffin e Asher, 1948)**

Questo test valuta la destrezza manuale ed il coordinamento motorio fine. Al soggetto viene chiesto di infilare, in trenta secondi, quanti più chiodini possibile in una struttura che presenta due file parallele di fori. La prova viene eseguita prima con la mano dominante, poi con l'altra mano e, infine, con entrambe le mani. Al termine di queste tre prove viene chiesto al soggetto di assemblare in un minuto, alternando l'uso delle due mani, costruzioni ottenute utilizzando chiodini, rondelle e collarini di metallo in una determinata sequenza. Si calcolano i seguenti punteggi: numero di pioli correttamente inseriti con la mano dominante e numero di pioli correttamente inseriti con la mano non dominante (indici della velocità psicomotoria), il numero di pioli

correttamente inseriti con entrambe le mani (indice della coordinazione bimanuale) e il numero di elementi correttamente assemblati alternando le due mani (indice del coordinamento motorio fine).

Alcuni di questi test cognitivi sono raggruppati in due batterie.

- **Batteria per il Deterioramento Mentale (BDM)** (Caltagirone et al., 1979 e 1995; Carlesimo et al., 1996) E' formata da quattro prove verbali (rievocazione immediata e differita delle quindici parole di Rey, fluenza verbale fonologica, costruzione di frasi) e quattro prove visuo-spaziali (memoria visiva immediata, copia di disegni a mano libera e con elementi di programmazione, matrici progressive di Raven). L'indice finale di questa batteria è il numero di prove patologiche (PP) il cui cut-off è 2.
- **Batteria Breve per il Deterioramento Mentale (BBDM)** (Gallassi et al., 1986 e 2002) E' formata da cinque prove (rievocazione immediata e differita delle quindici parole di Rey, memoria visiva immediata, test del barrage, test delle analogie semplici). L'indice finale di questa batteria è il DF che rappresenta la funzione discriminante di quattro delle cinque prove della batteria (rievocazione differita delle quindici parole di Rey, memoria visiva immediata, tempo di esecuzione del test del barrage, test delle analogie semplici), dell'età e della scolarità. Permette quindi una classificazione della prestazione complessiva di ogni singolo soggetto in rapporto al cut-off di 0: le prestazioni patologiche sono quelle inferiori (quindi con risultato negativo); quelle normali sono superiori allo 0. Va comunque sottolineato che il range di risultati da 0 a + 0.50 è e da definirsi ai limiti della norma.

## Depressione

### **Beck Depression Inventory (BDI)** (Beck et al, 1961)

È un breve questionario che viene utilizzato per valutare l'intensità della depressione a fini sia clinici sia sperimentali. Esamina ventuno aree sintomatiche: tristezza, pessimismo, senso di fallimento, insoddisfazione, senso di colpa, aspettativa di punizione, delusione verso se stessi, autoaccusa, idee suicide, pianto, irritabilità, ritiro sociale, indecisione, svalutazione della propria immagine corporea, calo dell'efficienza lavorativa, disturbi del sonno, faticabilità, calo dell'appetito, calo ponderale, preoccupazioni somatiche, calo della libido.

L'assunto di base è che il numero, la frequenza e l'intensità dei sintomi siano direttamente correlati con la profondità della depressione. La teoria interpretativa è che i disturbi depressivi siano la conseguenza di una strutturazione cognitiva che induce il soggetto a vedere se stesso ed il suo futuro in una luce negativa. Il punteggio per ciascun sintomo varia secondo quattro gradi di intensità crescente (da 0 a 3). Il punteggio totale (rappresentato dalla somma dei punteggi dei 21 item, range 0-63) può essere così suddiviso: 5-13: depressione minima/assente; 14-19: depressione lieve; 20-28: depressione moderata;  $\geq 29$ : depressione grave. Un punteggio  $\leq 4$  è inferiore a quello che ottengono di solito le persone che stanno bene, può quindi essere indice di negazione della depressione e simulazione di una condizione di benessere. Un punteggio sopra 40 è significativamente troppo alto anche per le persone gravemente depresse e suggerisce una possibile esagerazione della depressione; può indicare una personalità borderline o istrionica.

## Ansia

### **State Trait Anxiety Inventory Y (STAI Y)** (Spielberger, et al., 1980)

È un questionario che valuta l'intensità dell'ansia. Si compone di due brevi subtest, ognuno composto da venti item. Il **subtest 1** si riferisce allo "**stato**" **d'ansia** del soggetto nel momento in cui viene somministrato il test; ai vari item (ad es. mi sento calmo; sono preoccupato, ecc.) il soggetto deve rispondere in termini di intensità, in una scala che offre quattro possibilità, da per nulla a moltissimo (i cui rispettivi punteggi vanno da 1 a 4). Il **subtest 2**

misura l'ansia come “tratto”, cioè come caratteristica specifica e stabile della personalità del soggetto; ai vari item il soggetto deve rispondere in termini di frequenza, in una scala che offre quattro possibilità che vanno da quasi mai a quasi sempre (i cui rispettivi punteggi vanno da 1 a 4). Lo STAI Y fornisce quindi due punteggi separati: STAI stato (range 20-80) e STAI tratto (range 20-80). Nella popolazione italiana composta da lavoratori adulti i punteggi medi sono 36.0 (deviazione standard 9.7) per lo STAI stato e 36.5 (deviazione standard 9.6) per lo STAI tratto.

### **Qualità di Vita**

**Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36)** (Ware et al.1993; Apolone e Mosconi, 1998)

L'SF-36 è un questionario sulla qualità di vita legata allo stato di salute del soggetto, caratterizzato dalla brevità (il tempo medio di esecuzione è 10 minuti) e dalla precisione (lo strumento è valido e riproducibile). È articolato in trentasei domande che permettono di assemblare otto differenti scale. Le 36 domande si riferiscono concettualmente a otto domini di salute: AF-attività fisica (10 domande), RF-limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4 domande), RE-limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo (3 domande), DF-dolore fisico (2 domande), SG-percezione dello stato di salute generale (5 domande), VT-vitalità (4 domande), AS-attività sociali (2 domande), SM-salute mentale (5 domande) e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute verificatosi nell'ultimo anno. Il questionario SF-36 può essere auto-compilato, o può essere oggetto di un'intervista faccia a faccia o telefonica. Tutte le domande dell'SF-36, tranne una, si riferiscono al periodo delle quattro settimane precedenti la compilazione del questionario. La validità delle otto scale dell'SF-36 è stata largamente studiata in gruppi noti di pazienti. Gli studi di validazione hanno inoltre dimostrato che l'SF-36 ha capacità la capacità di discriminare popolazioni con problemi psichiatrici da popolazioni con problemi fisici e di discriminare gruppi di popolazioni con condizioni mediche severe da gruppi di popolazioni moderatamente malate o sane.

### **3. DETERMINAZIONE DEL GENOTIPO APOE**

Tutti i pazienti OSAS sono stati sottoposti a prelievo ematico (10 ml di sangue in EDTA) per la determinazione del genotipo dell'APOE. Il DNA è stato purificato dai leucociti tramite il metodo del salting-out (Miller et al., 1988), presso il Laboratorio di Neuropatologia del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna. La detezione dei tre principali alleli del gene dell'APOE ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) è stata effettuata secondo la metodica di Wenham (1991), metodo diretto di determinazione mediante la PCR-RFLP (polymerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism) tramite digestione con enzima di restrizione HhaI e corsa in gel di agarosio ad alta risoluzione. Ogni genotipo produce infatti uno specifico pattern di migrazione: l' $\epsilon 2$  produce un frammento di 83 paia di basi (pb), l' $\epsilon 3$  un frammento di 91 pb; l' $\epsilon 4$  un frammento di 72 pb. I risultati sono stati validati tramite inclusione nei protocolli di controlli con fenotipo noto già in possesso del suddetto Laboratorio. Le frequenze degli alleli dell'APOE nella popolazione italiana sono state determinate in un gruppo di controllo di 181 individui e sono sostanzialmente corrispondenti a quelle pubblicate da Jarvik e collaboratori (1996): allele  $\epsilon 2$ : 5-9%; allele  $\epsilon 3$ : 85.9-76.5%; allele  $\epsilon 4$ : 9.2-13.7%.

## ANALISI STATISTICA

---

In considerazione della natura esplorativa dello studio, del grande numero di variabili in esame (molte delle quali presentavano una distribuzione non normale) e del limitato numero di pazienti, abbiamo analizzato i dati utilizzando test non parametrici.

- Il confronto dei parametri sociodemografici, antropometrici, polisonnografici, neuropsicologici affettivo-comportamentali e di qualità di vita fra pazienti con OSAS e controlli sani è stato eseguito con il Test  $U$  di Mann-Whitney. Per i parametri neuropsicologici, in considerazione dell'elevato numero di variabili in esame, al fine di evitare errori di I tipo, è stata applicata la correzione  $\alpha$  di Bonferroni in base al numero di confronti effettuati ed il livello di probabilità è stato posto a  $P < 0.001$ . Per tutti gli altri parametri è stato accettato come statisticamente significativo un valore di  $P < 0.05$ .

- Per valutare le correlazioni fra i parametri clinico-polisonnografici e le performance cognitive dei pazienti abbiamo utilizzato il coefficiente  $\rho$  di Spearman. È stato accettato come statisticamente significativo un valore di  $P < 0.05$ .

- Per esaminare la correlazione fra valutazione oggettiva e soggettiva dell'EDS abbiamo utilizzato il coefficiente  $\rho$  di Spearman. È stato accettato come statisticamente significativo un valore di  $P < 0.05$ .

- Gli effetti del trattamento con CPAP su macrostruttura del sonno, parametri respiratori, performance cognitive, stato dell'umore e qualità di vita sono stati valutati con il test di Wilcoxon per misure ripetute, confrontando due a due le variabili nei tre tempi (baseline e dopo 6 e 12 mesi di trattamento con CPAP). Anche in questo caso, per la valutazione neuropsicologica è stata applicata la correzione  $\alpha$  di Bonferroni in base al numero di confronti effettuati ed il livello di probabilità è stato posto a  $P < 0.001$ .

I calcoli sono stati eseguiti con il sistema operativo SPSS versione 12.01 (SPSS Inc., Chicago, IL).

## RISULTATI

---

### Valutazione clinico-polisonnografica basale

I pazienti con OSAS non differivano in maniera statisticamente significativa dai soggetti di controllo per età e solarità, mentre presentavano valori di EDS (quantificata soggettivamente con la ESS) e dei parametri antropometrici significativamente più elevati. Le caratteristiche cliniche e polisonnografiche dei due gruppi di soggetti sono riassunte nelle tabelle 4 e 5.

Tabella 4. Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei due gruppi di soggetti

	<b>OSAS (N 11)</b> <i>Media (DS)</i>	<b>Controlli (N 10)</b> <i>Media (DS)</i>	<b>U Mann-Whitney</b> <i>P</i>
Età (anni)	45.5 (8.7)	44.6 (8.5)	ns
Scolarità (anni)	10.4 (2.4)	11.8 (2.8)	ns
ESS (punteggio)	13.5 (5.4)	5.4 (1.4)	<b>&lt;0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.6 (4.1)	25.9 (2.5)	<b>&lt;0.001</b>
Circonferenza collo (cm)	45.8 (2.5)	41.9 (2.7)	<b>0.004</b>

L'EDS valutata in modo soggettivo (ESS>10) risultava presente in sei pazienti. Nessun controllo sano presentava un punteggio patologico alla ESS. I pazienti con OSAS e EDS valutata in modo oggettivo con il MSLT (LMA < 10 minuti) erano otto.

Tabella 5. Caratteristiche polisonnografiche dei due gruppi di soggetti

	<b>OSAS</b> (N 11)	<b>Controlli</b> (N 10)	<b>U Mann-Whitney</b>
--	-----------------------	----------------------------	-----------------------

	<i>Media (DS)</i>	<i>Media (DS)</i>	<i>P</i>
AHI (eventi/ora)	56.6 (18.1)	2.3 (1.4)	<b>&lt;0.001</b>
ODI (eventi/ora)	56.4 (17.5)	1.7 (1.3)	<b>&lt;0.001</b>
Picco minimo SaO2 % in sonno	69.4 (11.1)	90.4 (3.0)	<b>&lt;0.001</b>
Media picchi minimi SaO2 %	85.1 (4.1)	93.4 (1.7)	<b>&lt;0.001</b>
% TST con SaO2<90 %	4.0 (5.2)	0.2 (0.4)	<b>0.002</b>
% TST con SaO2<80 %	0.3 (0.4)	0.0 (0.0)	ns
AI (eventi/ora)	50.4 (14.8)	19.5 (11.1)	<b>&lt;0.001</b>
PLM Index (eventi/ora)	14.2 (18.7)	0.0 (0.0)	<b>&lt;0.001</b>
TIB (minuti)	420.3 (24.5)	444.1 (82.7)	ns
SPT (minuti)	411.2 (24.9)	432.2 (84.7)	ns
TST (minuti)	356.9 (39.3)	397.1 (82.5)	ns
SE (TST/TIB%)	85.0 (8.5)	89.3 (6.3)	ns
SL (minuti)	9.1 (7.2)	12.0 (6.2)	ns
RL (minuti)	120.0 (56.3)	78.6 (53.4)	<b>0.043</b>
NREM 1-2 (% TST)	69.6 (8.2)	44.9 (10.3)	<b>&lt;0.001</b>
NREM 3-4 (% TST)	14.8 (6.6)	30.3 (8.8)	<b>0.001</b>
REM (% TST)	15.6 (4.1)	23.8 (5.2)	<b>0.001</b>
WASO (% TIB)	12.8 (7.9)	8.1 (5.6)	<b>0.016</b>

I pazienti con OSAS differivano in maniera statisticamente significativa dai soggetti sani di controllo nella maggior parte dei parametri polisonnografici esaminati. Nei pazienti con OSAS l'AHI medio era 56.6 (range 32.5-98.5), mentre nei soggetti sani di controllo era 2.3 (range 0.0-4.1). I pazienti con OSAS presentavano: una notevole frammentazione del sonno (indicata dall'AI e dalla WASO (%TIB)) con prevalenza delle fasi di sonno leggero e diminuzione delle fasi di sonno profondo e di sonno REM; un aumento della latenza REM; una marcata ipossiemia (indicata dal picco minimo di SaO2 % raggiunto durante il sonno, media dei picchi minimi di SaO2 %, % TST con SaO2<90 %); un elevato PLMI. Fra i due gruppi non sono emerse differenze statisticamente significative nella latenza sonno, nella efficienza del sonno e nei tempi di sonno (TIB, SPT, TST).

La PSG notturna di titolazione della CPAP eseguita nel gruppo dei pazienti con OSAS era efficace nel prevenire le apnee-ipopnee e le desaturazioni dell'ossiemoglobina a livelli medi di pressione ventilatoria pari a 11.6 cm H<sub>2</sub>O (DS 1.6, range 8-14).

## Valutazione neuropsicologica, affettivo-comportamentale e della qualità di vita prima del trattamento con CPAP

I pazienti con OSAS non differivano in maniera statisticamente significativa dai soggetti sani di controllo in nessuno dei domini cognitivi esplorati (tabella 7). Analogamente, fra i due gruppi di soggetti non vi erano differenze statisticamente significative nelle scale per l'ansia e la depressione. Nella valutazione della qualità di vita, i pazienti con OSAS presentavano un punteggio significativamente più basso negli item che valutano il rendimento nelle attività sociali (SF-36 AS) (tabella 6).

Tabella 6. Valutazione pre-trattamento con CPAP dell' ansia, della depressione e della qualità di vita.

	Test	OSAS (N 11) <i>Media (DS)</i>	Controlli (N 10) <i>Media (DS)</i>	<i>U Mann-Whitney P</i>
<b>Depressione</b>	BDI	5.4 (5.5)	3.5 (2.0)	ns
<b>Ansia</b>	STAI-Y: -stato	31.7 (5.7)	35.3 (5.8)	ns
	- tratto	34.5 (9.9)	32.6 (6.3)	ns
<b>Qualità di vita</b>	SF-36:			
	- attività fisica (AF)	84.1 (22.2)	96.0 (7.7)	ns
	- ruolo fisico (RF)	63.6 (39.3)	95.0 (10.5)	ns
	- dolore fisico (DF)	80.0 (25.2)	81.0 (15.2)	ns
	- salute generale (SG)	78.1 (17.5)	77.0 (9.9)	ns
	- vitalità (VT)	65.9 (12.2)	69.5 (12.6)	ns
	- attività sociali (AS)	73.5 (18.9)	89.9 (11.5)	<b>0.043</b>
	- ruolo emotivo (RE)	66.5 (42.2)	96.6 (10.8)	ns
	- salute mentale (SM)	76.4 (16.6)	78.8 (10.3)	ns

Tabella 7. Valutazione neuropsicologica pre-trattamento con CPAP

Funzione esplorata	Test	OSAS (N 11) <i>Media (DS)</i>	Controlli (N 10) <i>Media (DS)</i>	<i>U Mann-Whitney P</i>
<b>Rendimento cognitivo globale</b>	MMSE	29.3 ( 0.9)	29.6 (0.5 )	ns
	DF BBDM	2.39 (0.6 )	2.70 (0.5 )	ns
	PP BDM*	0.18 (0.6)	0.20 (0.4 )	ns
<b>Capacità logico-deduttive</b>	Matrici Progressive di Raven	34.0 (1.7)	34.0 (2.2)	ns
	Analogie Semplici	19.2 (1.5)	19.7 (0.5)	ns
<b>Memoria</b>	Span Cifre Avanti	7.6 (0.9)	8.0 (0.9)	ns
	Span Cifre Indietro	5.7 (1.3)	5.4 (1.2)	ns
	15 parole Rey immediata	46.6 (8.0)	48.9 (5.4 )	ns
	15 parole Rey differita	9.8 (2.7)	11.2 (1.9)	ns
	Coppie di Parole	12.5 (5.4)	13.2 (4.4)	ns

	Memoria Visiva Immediata	21.2 (1.3)	21.4 (1.1)	ns
	Test di Corsi	6.3 (0.6)	6.0 (0.9)	ns
	Corsi supra-span	25.0 (2.9)	24.8 (2.6)	ns
	FCRm	24.7 (3.3)	24.9 (4.7)	ns
<b>Prassia costruttiva</b>	FCRc	35.1 (1.4)	35.2 (0.9)	ns
	CD	11.1 (0.8)	11.3 (0.9)	ns
	CDP	69.4 (0.8)	69.6 (0.5)	ns
<b>Linguaggio</b>	Fluenza Fonologica	32.5 (8.9)	33.9 (7.7)	ns
	Fluenza Semantica	52.4 (9.8)	53.2 (8.6)	ns
	Costruzione Frasi	22.5 (3.0)	24.0 (1.1)	ns
<b>Attenzione</b>	Barrage: - tempo*	43.0 (10.0)	33.1 (5.7)	ns
	- punteggio	12.0 (1.1)	12.0 (1.1)	ns
	- errori*	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	ns
	Stroop: - tempo*	18.5 (6.4)	16.1 (5.)	ns
	- errori*	0.0 (0.0)	0.1(0.3)	ns
	TMT: - A *	40.3 (11.9)	40.3 (21.0)	ns
<b>Funzioni esecutive</b>	- B *	84.7 (20.8)	88.2 (19.1)	ns
	- B-A*	44.5 (15.2)	47.9 (18.7)	ns
	WCST:			
	-punteggio globale *	23.6 (13.5)	18.6 (15.4)	ns
	-risposte perseverative *	8.4 (5.0)	6.4 (5.9)	ns
	-errori non perseverativi *	7.8 (4.7)	6.0 (6.3)	ns
<b>Velocità psicomotoria/ Coordinamento motorio fine</b>	Purdue Pegboard Test:			
	- mano dominante	13.7 (1.9)	14.5 (2.4)	ns
	- mano non dominante	13.4 (1.6)	12.6 (1.9)	ns
	- entrambe le mani	10.9 (2.0)	10.9 (1.1)	ns
	- assemblaggio	35.0 (5.9)	37.2 (5.0)	ns

Nota: con la correzione  $\alpha$  di Bonferroni è stato considerato statisticamente significativo un livello di  $P < 0.001$ . Nei test contrassegnati dall'asterisco (\*) maggiore è il punteggio, peggiore è la performance. Le abbreviazioni sono spiegate nel testo.

## **Correlazioni fra indicatori di severità dell'OSAS e performance cognitive, tono dell'umore e qualità di vita**

Considerando gli indici di frammentazione ipnica e di ipossiemia notturna, sono risultate statisticamente significative le correlazioni fra:

- indice di arousal e punteggio della prova di velocità psicomotoria (Purdue Pegboard Test, eseguito con la mano dominante) ( $\rho$  -0.799,  $P$  0.006): maggiore era il numero di arousal/ora sonno e minore era la velocità psicomotoria;
- percentuale del TST con  $\text{SaO}_2 < 80\%$  e punteggio nelle scale per la depressione (BDI) ( $\rho$  0.832,  $P$  0.001) e l'ansia di tratto (STAI-Y tratto) ( $\rho$  0.881,  $P < 0.001$ ): all'aumentare del tempo di sonno trascorso con  $\text{SaO}_2 < 80\%$  aumentavano anche i livelli dell'ansia di tratto e della depressione.

Al limite della significatività statistica ( $P$  0.05) è risultata invece la correlazione fra percentuale del TST con  $\text{SaO}_2 < 80\%$  e MMSE ( $\rho$  -0.603), indicando che maggiore era il tempo di sonno trascorso con  $\text{SaO}_2 < 80\%$ , minore era il rendimento cognitivo globale, quantificato con il MMSE.

### L'EDS nei pazienti con OSAS, valutata soggettivamente con la ESS,

ha mostrato correlazioni statisticamente significative con i seguenti parametri:

- livello minimo di  $\text{SaO}_2\%$  raggiunto durante il sonno ( $\rho$  - 0.741,  $P$  0.009): all'aumentare dell'entità dell'ipossiemia aumentava anche l'EDS;
- percentuale del TST trascorso in fase REM ( $\rho$  -0.722,  $P$  0.012): minore era il tempo di sonno trascorso in REM, maggiore era l'EDS;
- fluenza verbale fonologica ( $\rho$ -0.692,  $P$  0.018): maggiore era l'EDS, peggiore era la performance nella prova;
- prova di velocità psicomotoria (Purdue Pegboard Test, eseguito con entrambe le mani) ( $\rho$ -0.763,  $P$  0.010): maggiore era l'EDS, minore era la velocità psicomotoria.

L'EDS nei pazienti con OSAS, valutata oggettivamente con il MSLT, ha mostrato correlazioni statisticamente significative con i seguenti parametri:

- BMI ( $\rho$ -0.788,  $P$  0.004): la LMA diminuiva al crescere del BMI;
- ODI ( $\rho$ -0.656,  $P$  0.028): la LMA diminuiva all'aumentare del numero di desaturazioni per ora di sonno;
- STAI Y tratto ( $\rho$ -0.769,  $P$  0.004): più bassa era la LMA e più alto era il livello di ansia di tratto;
- SF-36 ruolo fisico ( $\rho$  0.708,  $P$  0.015) e SF-36 attività sociali ( $\rho$  0.618,  $P$  0.043): minore era la LMA, peggiori erano gli aspetti della qualità di vita riguardanti le limitazioni di ruolo dovute allo stato di salute fisica e le attività sociali.

## Valutazione polisomnografica dopo 6 e 12 mesi di trattamento con CPAP

Dopo 6 e 12 mesi di trattamento continuativo con CPAP, i pazienti con OSAS hanno eseguito una PSG notturna con CPAP alla pressione utilizzata al domicilio. Sia dopo 6 che dopo 12 mesi di trattamento, la PSG ha evidenziato il ripristino di una regolare struttura ipnica e la normalizzazione dei parametri respiratori (tabella 8). La media delle ore di utilizzo della CPAP per notte era 5.8 (DS 1.1, range 5.1-8.2) dopo 6 mesi, 5.7 (DS 0.9, range 4.2-7.2) dopo 12 mesi.

Tabella 8. Confronti fra le valutazioni polisomnografica pre- e post-trattamento con CPAP

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>Test di Wilcoxon</b>		
	<b>pre-CPAP</b> (N 11) <i>Media (DS)</i>	<b>6 m CPAP</b> (N 10) <i>Media (DS)</i>	<b>12 m CPAP</b> (N 8) <i>Media (DS)</i>	<b>A vs B</b> <i>P</i>	<b>A vs C</b> <i>P</i>	<b>B vs C</b> <i>P</i>
SaO <sub>2</sub> %	94.0 (2.4)	97.2 (1.1)	97.0 (1.1)	0.007	0.025	ns
Picco minimo SaO <sub>2</sub> %	69.4 (11.1)	94.1(1.7)	91.3 (4.6)	0.005	0.018	ns
Media minimi SaO <sub>2</sub> %	85.1 (4.1)	94.8 (1.6)	94.3 (2.1)	0.005	0.012	ns
% TST con SaO <sub>2</sub> <90%	4.0 (5.2)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.005	0.012	ns
% TST con SaO <sub>2</sub> <80%	0.3 (0.4)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	ns	ns	ns
ODI (eventi/ora)	56.4 (17.5)	0.4 (1.2)	2.0 (2.2)	0.005	0.018	0.028
AI (eventi/ora)	50.4 (14.9)	16.2 (11.6)	17.2 (18.0)	0.005	0.012	ns
PLMI (eventi/ora)	14.2 (18.7)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.008	0.018	ns
TIB (minuti)	420.3 (24.5)	463.3 (72.0)	457.0 (42.8)	ns	ns	ns
TST (minuti)	356.8 (39.3)	407.7 (57.3)	413.1 (42.6)	ns	ns	ns
SE (TST/TIB%)	85.0 (8.5)	88.4 (6.9)	90.4 (3.7)	0.005	ns	ns
SL (minuti)	9.1 (7.2)	10.3 (5.2)	9.4 (6.5)	ns	ns	ns
RL (minuti)	120.0 (56.3)	66.1 (30.0)	41.1 (23.6)	0.009	0.012	0.025
NREM 1-2 (% TST)	69.6 (8.2)	50.2 (15.9)	50.0 (12.6)	0.005	0.018	ns
NREM 3-4 (% TST)	14.8 (6.6)	25.7 (9.8)	20.2 (8.5)	0.005	0.025	ns
REM (% TST)	15.6 (4.1)	24.1 (7.7)	29.8 (5.2)	0.005	0.017	ns
WASO (% TIB)	12.8 (7.9)	9.4 (6.5)	7.5 (2.9)	0.005	0.017	ns

## Confronti fra la valutazione soggettiva ed oggettiva dell'EDS pre- e post-trattamento con CPAP

Il trattamento con CPAP è risultato efficace nel normalizzare i valori medi di EDS valutata sia con la Epworth Sleepiness Scale che con il MSLT. Questi valori, dopo 6 e 12 mesi di trattamento con CPAP differivano in maniera statisticamente significativa rispetto ai valori basali (tabella 9).

I valori della ESS e quelli del MSLT correlavano fra di loro in maniera statisticamente significativa solo nella valutazione pre-trattamento ( $\rho$  di Spearman – 0.682,  $P$  0.021).

Analizzando i singoli pazienti, si vede che il numero di soggetti con valori di ESS patologici (>10) passa da sei nella valutazione basale a due nelle valutazioni post-trattamento (sia dopo 6 sia dopo 12 mesi); il numero di soggetti con MSLT patologico (LMA < 10 minuti) passa da otto nella valutazione pre-trattamento a due nelle valutazioni post-trattamento (sia dopo 6 sia dopo 12 mesi).

Tabella 9. Confronti fra ESS e MSLT prima e dopo trattamento con CPAP

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>Test di Wilcoxon</b>		
	<b>pre-CPAP</b> (N 11) <i>Media (DS)</i>	<b>6 m CPAP</b> (N 10) <i>Media (DS)</i>	<b>12 m CPAP</b> (N 8) <i>Media (DS)</i>	<b>A vs B</b> <i>P</i>	<b>A vs C</b> <i>P</i>	<b>B vs C</b> <i>P</i>
<b>ESS</b> (punteggio)	13.5 (5.4)	6.7 (4.1)	7.8 (4.9)	0.008	0.011	ns
<b>MSLT</b> (minuti)	8.2 (3.1)	11.7 (3.6)	14.1 (4.2)	0.037	0.012	ns

## Valutazione neuropsicologica, affettivo-comportamentale e della qualità della vita dopo 6 e 12 mesi di trattamento con CPAP

La valutazione neuropsicologica eseguita nei pazienti con OSAS dopo 6 e 12 mesi di trattamento con CPAP non ha evidenziato differenze statisticamente significative rispetto alla valutazione basale, anche se si è evidenziato un trend di miglioramento nella quasi totalità dei test (tabella 11). Analogamente, la valutazione affettivo-comportamentale post-trattamento non ha rilevato differenze statisticamente significative rispetto alla valutazione basale (tabella 10). La valutazione della qualità di vita dopo 6 mesi di trattamento ha evidenziato, rispetto alla valutazione pre-trattamento, miglioramenti statisticamente significativi nelle scale che valutano le limitazioni di ruolo dovute allo stato di salute fisica (SF-36 RF,  $P$  0.041) e il rendimento nelle attività sociali (SF-36 AS,  $P$  0.027). Dopo 12 mesi di trattamento, persiste un miglioramento in tutti i parametri dell'SF 36 che tuttavia non raggiunge la significatività statistica. (tabella 10).

Tabella 10. Confronti fra valutazione della depressione, dell'ansia e della qualità di vita pre- e post-trattamento con CPAP.

Test	A	B	C	Test di Wilcoxon		
	Baseline (N 11) <i>Media (DS)</i>	6 m CPAP (N 10) <i>Media (DS)</i>	12 m CPAP (N 8) <i>Media (DS)</i>	A vs B ( $P$ )	B vs C ( $P$ )	A vs C ( $P$ )
BDI	5.4 (5.5)	3.5 (4.2)	4.5 (4.4)	ns	ns	ns
STAI-Y: -stato	31.7 (5.7)	30.1 (7.0)	31.4 (4.4)	ns	ns	ns
-tratto	34.5 (9.9)	30.7 (6.8)	31.9 (4.3)	ns	ns	ns
SF-36:						
- attività fisica (AF)	84.1 (22.2)	89.5 (13.0)	91.9 (7.5)	ns	ns	ns
- ruolo fisico (RF)	63.6 (39.3)	95.0 (10.5)	90.6 (12.9)	<b>0.041</b>	ns	ns
- dolore fisico (DF)	80.0 (25.2)	86.2 (20.1)	87.1 (19.0)	ns	ns	ns
- salute generale (SG)	78.1 (17.5)	79.9 (13.2)	78.3 (15.7)	ns	ns	ns
- vitalità (VT)	65.9 (12.2)	73.0 (16.7)	73.8 (13.0)	ns	ns	ns
- attività sociali (AS)	73.5 (18.9)	88.7 (12.4)	84.3 (17.3)	<b>0.027</b>	ns	ns
- ruolo emotivo (RE)	66.5 (42.2)	100.0 (0.0)	100.0 (0.0)	ns	ns	ns
- salute mentale (SM)	76.4 (16.6)	80.4 (20.5)	79.5 (15.2)	ns	ns	ns

Tabella 11. Confronti fra valutazione neuropsicologica pre-e post-trattamento con CPAP

Test	A	B	C	Test di Wilcoxon		
	Baseline (N 11) Mean (SD)	6 m CPAP (N 10) Mean (SD)	12 m CPAP (N 8) Mean (SD)	A vs B (P)	B vs C (P)	A vs C (P)
MMSE	29.3 (0.9)	29.8 (0.6)	29.4 (0.8)	ns	ns	ns
DF BBDM	2.39 (0.6)	2.6 (0.7)	2.7 (0.9)	ns	ns	ns
PP BDM *	0.18 (0.6)	0.1 (0.3)	0.1 (0.4)	ns	ns	ns
MP	34.0 (1.7)	33.4 (1.6)	34.6 (1.2)	ns	ns	ns
Analogie Semplici	19.2 (1.5)	19.2 (1.9)	18.9 (2.8)	ns	ns	ns
Span Cifre Avanti	7.6 (0.9)	7.5 (0.7)	8.1(0.8)	ns	ns	ns
Span Cifre Indietro	5.7 (1.3)	5.3 (1.4)	5.1 (1.4)	ns	ns	ns
15 Rey BT	46.6 (8.0)	49.1 (9.2)	52.4 (10.2)	ns	ns	ns
15 Rey LT	9.8 (2.7)	11.2 (3.3)	11.1 (4.0)	ns	ns	ns
Coppie di Parole	12.5 (5.4)	12.2 (4.4)	10.3 (4.1)	ns	ns	ns
MVI	21.2 (1.3)	21.0 (1.2)	21.3 (0.7)	ns	ns	ns
Test di Corsi	6.3 (0.6)	5.4 (0.5)	5.6 (0.97)	ns	ns	ns
Corsi supra-span	25.0 (2.9)	23.6 (3.2)	24.6 (1.8)	ns	ns	ns
FCRm	24.7 (3.3)	28.0 (3.7)	27.4 (3.0)	ns	ns	ns
FCRc	35.1 (1.4)	34.7 (1.5)	34.3 (1.6)	ns	ns	ns
CD	11.1 (0.8)	11.0 (0.7)	10.8 (0.9)	ns	ns	ns
CDS	69.4 (0.8)	69.5 (0.5)	69.8 (0.4)	ns	ns	ns
Fluenza Fonologica	32.5 (8.9)	34.2 (8.4)	39.9 (11.0)	ns	ns	ns
Fluenza Semantica	52.4 (9.8)	51.2 (11.7)	49.5 (9.6)	ns	ns	ns
Costruzione di Frasi	22.5 (3.0)	23.1 (3.1)	22.1 (3.8)	ns	ns	ns
Barrage: - tempo *	43.0 (10.0)	42.3 (14.5)	40.0 (14.5)	ns	ns	ns
- punteggio	12 (1.1)	11.9 (1.1)	11.8 (0.9)	ns	ns	ns
- errori *	0.9 (0.3)	0.3 (0.7)	0.1 (0.4)	ns	ns	ns
Stroop: - tempo *	18.5 (6.4)	19.7 (9.7)	17.2 (6.5)	ns	ns	ns
-errori *	0.0 (0.0)	0.3 (0.7)	0.0 (0.0)	ns	ns	ns
TMT: - A *	40.3 (11.9)	37.8 (10.9)	37.5 (11.6)	ns	ns	ns
- B *	84.7 (20.8)	75.6 (25.7)	101.8 (45.7)	ns	ns	ns
- B-A*	44.5 (15.2)	37.8 (19.9)	64.3 (41.2)	ns	ns	ns
WCST:						
-punteg. globale *	23.6 (13.5)	24.8 (25.3)	20.5 (16.3)	ns	ns	ns
-risposte persev. *	8.4 (5.0)	6.4 (3.9)	5.0 (3.0)	ns	ns	ns
-errori non persev. *	7.8 (4.7)	7.8 (7.0)	5.8 (4.5)	ns	ns	ns
PPT						
- mano dominante	13.7 (1.9)	13.2 (1.9)	13.8 (2.9)	ns	ns	ns
- mano non domin.	13.4 (1.6)	12.3 (1.0)	12.8 (1.3)	ns	ns	ns
- entrambe le mani	10.2 (2.0)	10.1 (1.4)	10.1 (1.5)	ns	ns	ns
- assemblaggio	35 (5.9)	34.0 (6.6)	35.8 (7.0)	ns	ns	ns

Nota: con la correzione  $\alpha$  di Bonferroni è stato considerato statisticamente significativo un livello di  $P < 0.001$ . Nei test contrassegnati dall'asterisco (\*) maggiore è il punteggio, peggiore è la performance. Le abbreviazioni sono spiegate nel testo.

### **Determinazione del genotipo APOE**

La determinazione del genotipo APOE nei pazienti con OSAS ha dato i seguenti risultati:

- 7 pazienti presentavano l'aplotipo  $\epsilon$  3-3
- 3 pazienti presentavano l'aplotipo  $\epsilon$  3-4
- 1 paziente presentava l'aplotipo  $\epsilon$  2-3.

Dato l'esiguo numero di pazienti con l'allele  $\epsilon$  4, non è stato possibile fare correlazioni statistiche fra la presenza di questo allele e la performance nei test neuropsicologici dei pazienti con OSAS.

## DISCUSSIONE

---

Lo scopo principale del presente studio era quello di valutare gli effetti dell'OSAS sulle funzioni cognitive, sull'umore e sulla qualità di vita dei pazienti e la loro potenziale reversibilità in seguito a trattamento con CPAP. Per far questo abbiamo selezionato un campione di pazienti il più possibile omogeneo. I pazienti esaminati erano tutti affetti da una forma severa di OSAS (AHI>30 eventi/ora di sonno), non erano mai stati trattati in precedenza, erano tutti maschi adulti di mezza età e avevano tutti una scolarità medio-bassa. Nessuno dei pazienti in esame presentava comorbidità significative dal punto di vista cognitivo e la loro risonanza magnetica cerebrale era nei limiti della norma.

In questo gruppo di pazienti con OSAS severa il nostro studio non ha trovato differenze statisticamente significative rispetto ai soggetti sani di controllo nelle capacità cognitive e nelle caratteristiche affettivo-comportamentali. Differenze statisticamente significative sono emerse invece, nella valutazione soggettiva dell'EDS, più elevata nel gruppo di pazienti con OSAS, e nella valutazione della qualità di vita, in particolare, in quegli aspetti che indagano il rendimento nelle attività sociali, risultato maggiormente compromesso nei pazienti con OSAS. Inoltre, differenze statisticamente significative sono emerse nel BMI e nella circonferenza del collo, entrambi più elevati nel gruppo di pazienti, a conferma del valore predittivo per l'OSAS di questi parametri antropometrici (Kushida et al., 1997; Davies et al., 1992; Katz et al., 1990).

Il trattamento continuativo per sei e dodici mesi con CPAP è risultato efficace nel normalizzare la struttura ipnica, i parametri respiratori ed il livello medio di EDS (soggettivamente ed oggettivamente quantificato). Il trattamento con CPAP ha significativamente migliorato gli aspetti di qualità di vita inerenti il rendimento nelle attività sociali e le limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica, ma non ha significativamente modificato l'assetto cognitivo-comportamentale rilevato con la valutazione basale.

Dall'analisi delle correlazioni fra gli indici di gravità dell'OSAS ed il profilo cognitivo-comportamentale è emerso che la frammentazione ipnica (quantificata con l'indice di arousal) correlava significativamente con la velocità psicomotoria, in particolare, maggiore era la frammentazione ipnica, minore era la velocità psicomotoria dei pazienti. L'ipossiemia notturna (quantificata con la percentuale del tempo di sonno trascorso con  $SaO_2 < 80\%$ ) correlava significativamente con i livelli di depressione e di ansia, ad indicare che quanto più severa era l'ipossiemia notturna, tanto più marcate erano le alterazioni del tono dell'umore. Analogamente a quanto rilevato in altri studi (Kingshot et al., 1998; Lojander et al., 1999; Telakivi et al., 1993), nel gruppo di pazienti in esame, non emerge quindi una chiara relazione fra performance cognitive ed indici di gravità dell'OSAS, mentre sembra più pregnante il nesso causale fra l'entità dell'ipossiemia notturna e la presenza di alterazioni affettivo-comportamentali di tipo ansioso-depressivo.

L'allele  $\epsilon 4$  dell'APOE (allele indiziato nella genesi del deterioramento cognitivo in corso di OSAS) è risultato presente, in eterozigosi, in tre degli undici pazienti con OSAS, troppo pochi per permetterci di fare correlazioni statistiche fra la sua presenza e la performance nei test neuropsicologici.

L'assenza di differenze significative fra il gruppo di pazienti con OSAS e quello dei controlli sani nel profilo cognitivo-comportamentale, nonostante l'estesa valutazione effettuata, può avere varie spiegazioni fra cui, una delle più importanti, ci sembra l'assenza di comorbidità significative dal punto di vista cognitivo. Alcuni degli studi che trovano una significativa compromissione in più domini cognitivi nei pazienti affetti da OSAS, utilizzano criteri di esclusione che, non essendo sufficientemente restrittivi, non rendono certa l'assenza di comorbidità cardiovascolari e di patologie endocrine quali il diabete mellito e l'ipotiroidismo (Greenberg et al., 1987; Bedard et al., 1991 e 1993; Naëgelé et al., 1995; Ferini-Strambi et al., 2003). Dal momento che questo tipo di comorbidità è frequente nell'OSAS (Bradley e Floras 2000; Guilleminault et al., 1994; Marcus et al., 1994; McNamara et al., 1994; Jha et al., 2006; Chasens, 2007) e può inficiare la performance cognitiva del soggetto,

abbiamo ritenuto importante selezionare un campione di pazienti che ne fosse esente.

Altre possibili cause dell'assenza di compromissione cognitiva nei pazienti con OSAS in questo studio sono due fattori, in parte fra loro correlati: la relativa giovane età (età media 45.5 anni) e la breve durata media di malattia (8.4 anni) dei pazienti in esame. In un recente studio, Alchanatis e collaboratori (2008), confrontando pazienti affetti da OSAS severa con meno di 50 anni età con pazienti affetti da OSAS severa e più di 50 anni di età, hanno trovato che i pazienti più giovani rispetto a quelli più anziani, erano in qualche modo capaci di compensare alle conseguenze cognitive della frammentazione ipnica e dell'ipossia, probabilmente grazie alla loro maggior plasticità neuronale.

Nei nostri pazienti, l'effetto "protettivo" della giovane età, si associa ad una durata media di malattia forse troppo breve per permettere l'istaurarsi di un danno ipossico-metabolico clinicamente rilevabile. Non escludiamo che, analogamente a quanto documentato in un recente studio di risonanza magnetica in spettroscopia (Tonon et al., 2007), i pazienti del campione in esame possano avere alterazioni del metabolismo della corteccia cerebrale non ancora rilevabili clinicamente.

Nell'interpretazione dei nostri risultati, è necessario anche sottolineare due limiti dello studio: la ridotta numerosità del campione, peraltro non molto differente da quella di studi analoghi (Knight et al., 1987; Greenberg et al., 1987; Bedard et al. 1991, 1993; Naegelè et al., 1995), e la possibile inadeguatezza degli strumenti utilizzati nella valutazione cognitiva.

Benché i test della nostra batteria neuropsicologica siano stati scelti in base alla loro accuratezza nel rilevare deficit nei domini cognitivi più frequentemente compromessi in corso di OSAS (Décary et al., 2000; Beebe et al., 2003), in accordo con altri autori (Lojander et al., 1999), riteniamo che questi test possano non essere sufficientemente sensibili nell'identificare deficit cognitivi lievi, specialmente in quei soggetti con un alto livello di funzionamento mentale globale, quali quelli della nostra casistica.

In accordo con Adams e collaboratori (2001), pensiamo sia ragionevole ipotizzare che gli effetti dell'OSAS sulle funzioni cognitive varino nella popolazione generale, con certi sottogruppi di pazienti più vulnerabili di altri agli effetti dell'ipossia notturna intermittente e/o della frammentazione ipnica.

A nostra conoscenza, questo è il primo studio caso-controllo che in pazienti affetti da OSAS severa, a fronte di un ampio numero di funzioni neuropsicologiche esplorate, non trova compromissione cognitiva. Knight e collaboratori (1987), utilizzando una valutazione neuropsicologica sufficientemente estesa, sono giunti allo stesso risultato, ma hanno esaminato una casistica più eterogenea che includeva pazienti con OSAS di diversa gravità (range AHI 6.6-37.6).

In conclusione, i nostri risultati suggeriscono che l'OSAS nel paziente adulto di mezza età, anche quando è di grado severo, in assenza di comorbidità cognitivamente rilevanti, non determina una compromissione cognitivo-comportamentale, almeno nei primi anni di malattia, quando le riserve cognitive dei pazienti sono ancora in grado di compensare agli effetti dannosi del disturbo respiratorio notturno.

## BIBLIOGRAFIA

---

- Adams et al. Relation of measures of sleep-disordered breathing to neuropsychological functioning. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163, 1626–1631.
- Alchanatis et al. Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2008; 12(1): 17-24.
- Aldrich. Automobile accidents in patients with sleep disorders. *Sleep.* 1989; 12, 487–494.
- Ali and Stradling. Epidemiology and natural history of snoring and sleep-disordered breathing. In: Loughlin GM, Carroll JL and Marcus CL (Eds). *Children, in Sleep and Breathing in Children: A Developmental Approach.* Marcel Dekker, New York. 2000. 555–574.
- Aloia et al. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004; 10(5):772-785.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM) Task Force. Sleep-Related Breathing Disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999. 22 (5): 667-689.
- Ancoli-Israel et al. Sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep.* 1991; 14, 486–495.
- Apolone and Mosconi. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51(11):1025-1036.
- Arens. Obstructive sleep apnea in childhood. In: Loughlin GM, Carroll JL and Marcus CL (Eds). *Clinical features, in sleep and breathing in children: a developmental approach,* Marcel Dekker, New York. 2000. 575–600.
- Baldwin et al. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2001; 24: 96-105.

- Beck et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatr.* 1961; 45: 561-571.
- Bedard et al. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1991; 13: 950–964.
- Bedard et al. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airway pressure (CPAP). *J Clin Exp Neuropsychol.* 1993; 15: 330–341.
- Beebe and Gozal. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioural deficits. *J Sleep Res.* 2002; 11(1):1-16.
- Beebe et al. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep.* 2003; 26(3): 298-307.
- Block et al. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med.* 1979; 300: 513-517.
- Borkowsky et al. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia.* 1967; 5:135-140.
- Bower and Gungor. Pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2000, 33: 49–75.
- Bradley and Floras. *Sleep apnea: implications for cardiovascular and cerebrovascular disease.* Dekker, New York. 2000.
- Cakirer et al. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:947–950.
- Caltagirone et al. Batteria per la valutazione del deterioramento mentale (parte I): descrizione di uno strumento di diagnosi neuropsicologica. *Archivio di Psicologia Neurologia e Psichiatria.* 1995. 56 (4): 461-470.
- Caltagirone et al. Validity of some neuropsychological tests in the assessment of mental deterioration. *Acta Psychiatr Scand.* 1979; 60, 50-56.
- Capitani et al. Spatial and color-cues in a rout-learning task. *Acta Neurol, Napoli.* 1980; 2(4):305-314.

- Carlesimo et al. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. *Eur Neurol.* 1996; 36: 378-384.
- Carskadon et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep.* 1986; 9(4): 519-524.
- Chasens. Obstructive sleep apnea, daytime sleepiness, and type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2007; 33(3):475-82.
- Cistulli. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology.* 1996;1:167–174.
- Davies et al. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 1992; 47(2):101-115.
- Day et al. the behavioural morbidity of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999; 41:341-354.
- De Renzi and Nichelli. Verbal and non verbal short term memory impairment following hemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Cortex.* 1971; 11(4): 341-354.
- De Renzi et al. Prove di memoria verbale di impiego clinico per la diagnosi di amnesia. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria.* 1977; 3: 303-318.
- Décary et al. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep.* 2000; 23(3): 369-381.
- Ferini-Strambi et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull.* 2003; 61(1):87-92.
- Ferini-Strambi et al. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Minerva Med.* 2004; 95: 187-202.
- Folstein et al. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–198.
- Friedman et al. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive apnea syndrome. *Sleep.* 2003; 26: 999-1005.

- Fulda and Schulz. Cognitive dysfunction in sleep-related breathing disorders: a meta-analysis. *Sleep Research online*. 2003; 5(1): 19-51.
- Gainotti et al. Constructional apraxia in left brain-damaged patients: a planning disorder? *Cortex*. 1977; 13: 109-118.
- Gainotti et al. Relationship between various verbal intelligence tests and monohemispheric cerebral lesions. *Acta Neurol (Napoli)*. 1976; 31(3):370-381.
- Gallassi et al. Neuropsychological assessment of mental deterioration: purpose of a brief battery and a probabilistic definition of “normality” and “non-normality”. *Acta Psychiatr Scand*. 1986; 74:62-67.
- Gallassi et al. Value of clinical data and neuropsychological measures in probable Alzheimer’s disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 2002; 34: 123-134.
- George and Smiley. Sleep apnea and automobile crashes. *Sleep*. 1999; 22, 790–795.
- George and Smiley. Sleep apnea and automobile crashes. *Sleep*. 1999; 22: 790–795.
- George et al. Sleep apnoea patients have more automobile accidents. *Lancet*. 1987; 8556: 447.
- Gottlieb et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: the Sleep Heart Health Study. *Neurology*. 2004; 63(4): 664-668.
- Gottlieb et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2): 502-507.
- Gozal. Sleep disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics*. 1998; 102: 616-620.
- Greenberg et al. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep*. 1987; 10: 254–262.
- Greene and Carroll. Consequences of sleep-disordered breathing in childhood. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 1997; 3: 456–463.
- Guilleminault and Bassiri. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypoapnea syndrome and upper airway resistance syndrome. In: Kryger MH, Roth T and Dement WC (Eds). *Principles and Practice of*

- Sleep Medicine. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders Company. 2005; 1043-1052.
- Guilleminault et al. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault C e Dement WC (Eds). Sleep apnea syndromes. New York: Alan R Liss. 1978: 1-12.
  - Guilleminault et al. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome: prospective studies on respective cohorts. In: N. Saunders N and Sullivan C (Eds). Sleep and Breathing. Dekker, New York. 1994; 557-574.
  - Guilleminault. Obstructive sleep apnea: the clinical syndrome and historical perspective. Medical Clinics of North America. 1985; 69: 1187-1203.
  - Heaton et al. WCST. Wisconsin Card Sorting Test. Forma completa revisionata. Manuale. Organizzazioni Speciali, Firenze. 2000.
  - Iber et al. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2007.
  - Jarvik et al. Influence of apolipoprotein E genotype on the transmission of Alzheimer disease in a community-based sample. Am J Hum Genet. 1996; 58(1):191-200.
  - Jarvik et al. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex, in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. Neurology. 1995; 45: 1092-1096.
  - Jha et al. Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. Sleep Med. 2006 Jan;7(1):55-61.
  - Johns. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991; 14(6): 540-545.
  - Kadotani et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. JAMA. 2001; 285(22):2888-90.
  - Katz et al. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? Am Rev Respir Dis. 1990;141(5 Pt 1):1228-1231.

- Kingshot et al. Does arousal frequency predict daytime function? *Eur Respir J*. 1998; 12: 1264– 1270.
- Knight et al. Clinical significance of sleep apnea in the elderly. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136, 845–850.
- Kripke et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40–64 years: A population-based survey. *Sleep*. 1997; 20, 65–76.
- Kryger. Monitoring respiratory and cardiac function. In: Kryger M, Roth T, Dement W (Eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3<sup>rd</sup> edition. Philadelphia: Saunders Company. 2000: 1217-1230.
- Kushida et al. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1997;127 (8 Pt 1):581-587.
- Laiacona et al. Wisconsin Card Sorting Test: a new global score, with Italian norms, and its relationship with the Weigl sorting test. *Neurol Sci*. 2000; 21: 279-291.
- Lojander et al. Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res*. 1999; 8: 71– 76.
- Mahley. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 1988; 240(4852):622-30.
- Mänttari et al. Apolipoprotein E polymorphism influences the serum cholesterol response to dietary intervention. *Metabolism*. 1991; 40(2):217-221.
- Marcus and Carroll. Obstructive sleep apnea syndrome. In: Loughlin GM and Eigen H (Eds). *Respiratory disease in children. diagnosis and management*. Williams and Wilkins, Baltimore, MD. 1994; 475–499.
- Marrone et al. What is the evidence that obstructive sleep apnoea is an important illness? *Monaldi Archives of Chest Disease*. 1998; 53: 630–639.
- McNamara et al. Clinical aspects of sleep apnea. In: Saunders N and Sullivan CE (Eds) *Sleep and Breathing*. Dekker, New York. 1994; 493–528.
- Measso et al. The Mini-Mental State Examination: normative study of an Italian random sample. *Dev Neuropsychol*. 1993; 9:77–85.

- Miles et al. Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome—a qualitative analysis and meta-analysis of the literature. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996;109:163–172.
- Miller et al. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
- Montgomery-Downs et al. Cognition, sleep and respiration in at-risk children treated for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2005; 25: 336-342.
- Naëgelé et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep.* 1995; 18: 43–52.
- Novelli et al. Tre test clinici di ricerca e produzione lessicale. Taratura su soggetti normali. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria.* 1986; 47 (4) 477-506
- O'Hara et al. Nocturnal sleep apnea/hypopnea is associated with lower memory performance in APOE epsilon4 carriers. *Neurology.* 2005; 65(4): 642-644.
- O'Hara et al. The APOE epsilon4 allele is associated with decline on delayed recall performance in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1998; 46(12):1493-1498.
- Orsini et al. Verbal e spatial immediate memory span: normative data from 1355 adults and 1112 children. *Ital J Neurol Sci.* 1987; 8 (6): 539-548.
- Owens. Obstructive sleep apnea syndrome in children and adolescents. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998; 19: 185–197.
- Perkin et al. Sleep-disordered breathing in infants and children. *Respiratory Care Clinics of North America.* 1999; 5: 395–426.
- Quan et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med.* 2006; 7(6):498-507.
- Raven. *Progressive Matrices. Sets A, Ab, B: Broad and Book forms.* Lewis (Ed). London. 1947.
- Rechtschaffen and Kales. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.* Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.

- Redline et al. Racial differences in sleep disordered breathing in African Americans and Caucasians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997; 155, 186–192.
- Reitain. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J Cons Psychol*. 1955; 19: 393-394.
- Reitain. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958; 8: 271-276.
- Rey. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*. 1941; 28: 286-340.
- Rey. Memorisation d'une serie de mots en 5 repetitions. In: Rey. *L'examen clinique en psychologie*. Presses Universitaires de France, Paris. 1958.
- Rey. *Reattivo della figura complessa*. Manuale. Organizzazioni Speciali, Firenze. 1983.
- Skatrud et al. Control of breathing during sleep and sleep-disordered breathing. In: Altose MD and Kawakami Y (Eds). *Control of brathing in health and disease*. Dekker. New York. 1999: 379-422.
- Spielberger et al. The factor structure of the State-Trait Anxiety Inventory. In: Sarason and Spielberger Eds. *Stress and Anxiety (vol 7)* New York, Hemisphere/Wiley. 1980.
- Spinnler e Tognoni. Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *Ital J Neurol Sci*. 1987; 6 (suppl 8):
- Strittmatter and Roses. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 1996;19:53-77.
- Stroop. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18:643-662.
- Sullivan et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981; 1:862-865.
- Symonds. Mental disorder following head injury. *Proceedings of the Royal Society of medicine*. 1937; 30: 1081-1092.
- Telakivi et al. Cognitive function in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993, 16: 74– 75.
- Thorpy. The clinical use of the multiple sleep latency test. *Sleep*. 1992; 15(4): 268-276.

- Tiffin and Asher. The Purdue Pegboard: norms and studies of reability and validity. *J Appl Psychol.* 1948; 32: 234-247.
- Tonon et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolism in obstructive apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure treatment. *Sleep.* 2007; 30(3):305-311.
- Venturini et al. Il “Color-Word Test” o Test di Stroop. *Organizzazioni Speciali, Firenze.* 1983.
- Verstraeten and Cluydts. Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological considerations. *Sleep Med Rev.* 2004; 8: 257-267.
- Verstraeten et al. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive function. *Sleep.* 2004; 27 (4):685-693.
- Vignatelli et al. Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. *Neurol Sci.* 2003; 23: 295-300.
- Ware et al. SF-36 health survey; manual and interpretation guide. Boston Health Institute, New England Medical Center. 1993.
- Wechsler. Wechsler Memory Scale. Third edition manual. San Antonio: The Psychological Corporation . 1997.
- Wenham et al. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet.* 1991;337(8750):1158-1159.
- Young et al. The occurrence or sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine,* 1993; 328, 1230–1235.