



**Al Sig. Direttore ASL CE/1
p.c. Al Dott. Roberto Romeo
coordinatore del “Progetto”**

Associazione per la Conoscenza e lo Sviluppo
della Medicina Tradizionale Cinese
Scuola di Medicina Tradizionale Cinese

Il sottoscritto Gaudenzio Garozzo, Presidente dell'Associazione Ming Men e Direttore della medesima Scuola, e l'Azienda Ospedaliera S. Sebastiano di Caserta (nella persona del prof. Caputi, dott. Giuseppe Fiorentino e l'infermiere professionale Sig. Luigi Marra) partner del Progetto: “Le Medicine non Convenzionali tra esperienza clinica e conoscenze Socio- antropologiche. Progetto di Ricerca socio- antropologica e clinica per l'implementazione degli skills professionali della sanità”,

comunicano che in data 22 Dicembre 2005 sono iniziati i lavori di ricerca e studio sul tema:

“Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno di grado lieve-moderato “.

I lavori di ricerca e studio sono terminati il 22 Dicembre 2006.

Il lavoro di ricerca è basato sulle conoscenze che ci sono in Medicina Occidentale nell'ambito della problematiche delle Apnee ostruttive vedendo cosa si può raggiungere con l'implementazione del trattamento in MTC.

Razionale Scientifico

1.1 Caratteristiche del sonno fisiologico.

Il sonno è un processo attivo e ciclico, regolato da complesse interazioni neurochimiche e neurofisiologiche.

Nell'uomo possono essere distinte due fasi del sonno: il *sonno NREM* (sonno non-REM o inattivo, ortodosso) ed il *sonno REM* (o sonno rapido, attivo, paradossale). Nel sonno NREM si distinguono quattro stadi (NREM 1-4). Le due fasi ed i quattro stadi del sonno sono essenzialmente definiti dalla forma dell'*Elettroencefalogramma* (EEG), dal grado di tensione muscolare (tono muscolare) rilevabile attraverso l'*Elettromiogramma* (EMG) e da determinati tipi di movimenti degli occhi che vengono rilevati con l'*Elettro-oculogramma* (EOG).

Nella **fase NREM** oltre allo stadio 0 (W), di veglia tranquilla, si distinguono 4 stadi del sonno, in cui si registra un'attività di fondo alfa¹ a 8-13 c/s.

La prevalenza del numero di soggetti che presenta turbe del sonno è del 15 – 30%. Circa il 40% dei “cattivi dormitori” lamenta eccessiva sonnolenza diurna; un’analoga percentuale riferisce difficoltà nell’iniziare e mantenere il sonno (insonnia); il 10 – 15 % riferisce disturbi che insorgono o si incrementano durante le varie fasi del sonno (parasonnie) ed, infine, il 5 – 10% soffre di disregolazione del ciclo sonno – veglia.

1.2 Classificazione dei disturbi del sonno

Il sistema di classificazione dei disturbi del sonno più largamente adottato è l’**International Classification of Sleep Disorders (ICSD)**, sviluppato dall’*American Sleep Disorders Association (ASDA)* insieme alle analoghe Società Europea, Giapponese e Latino-Americana (tab.1). (2,8)

Questa classificazione divide i disturbi del sonno in quattro categorie (a loro volta divise in sotto categorie):

1. **DISSONNIE:** disturbi ad iniziare e mantenere il sonno, ovvero insonnie e ipersonnie (narcolessia, ipersonnia idiopatica, Osas, etc.)
2. **PARASSONNIE:** disturbi del sonno che non causano primitivamente insonnia o eccessiva sonnolenza e che non sono legati ad alterazioni del ritmo cronobiologico (sonnambulismo, sonniloquio, incubi, bruxismo, enuresi, etc.)
3. **DISTURBI DEL SONNO ASSOCIATI A CAUSE MEDICHE O PSICHIATRICHE** (psicosi, alcolismo, asma, BPCO, parkinsonismo, etc.)
4. **DISTURBI DEL SONNO PROPOSTI:** disturbi per i quali sono disponibili al momento in letteratura informazioni insufficienti o inadeguate riguardo la loro esistenza come entità autonome (laringospasmo sonno-correlato, brevi dormitori, allucinazioni ipnagogiche, etc.)

Classificazione Internazionale dei Disturbi del Sonno	
1. Dissonnie	
<i>1.1 Disturbi del sonno intrinseci</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Insonnia primaria o psicofisiologica • Narcolessia • Ipersonnia ricorrente • Ipersonnia idiopatica • Ipersonnia post-traumatica 	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome delle Apnee Ostruttive del sonno (OSAS) • Sindrome delle Apnee Centrali del Sonno • Ipoventilazione alveolare centrale • Sindrome delle gambe senza riposo • Movimenti periodici nel sonno
<i>1.2 Disturbi del sonno estrinseci</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Inadeguata igiene del sonno • Disturbi del sonno da cause ambientali • Insonnia altitudinale • Insonnia da allergia alimentare 	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbo del sonno da assunzione di ipnotici • Disturbo del sonno da assunzione di stimolanti • Disturbo del sonno da assunzione di alcool
<i>1.3 Disturbi del ritmo circadiano sonno – veglia</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Jet – lag • Turnazione lavorativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Fase di sonno ritardata • Fase di sonno anticipata
2. Parasonnie	

¹ *Onde alfa:* onde da 8-12 cicli/secondo (c/s) principalmente sulla parte posteriore del cranio (regioni parieto-occipitali), in genere di aspetto fusato, di voltaggio tra 30 e 50 microVolt; **1** cicli sono il numero di onde presenti in un secondo

<i>2.1 Disturbi da disfunzione dei meccanismi di risveglio</i>	
• Sonnambulismo	• Pavor nocturnus
<i>2.2 Disturbi della transizione sonno – veglia</i>	
• Disturbi ritmici del movimento	• Sonniloquio
<i>2.3 Parasonnie usualmente associate al sonno REM</i>	
• Incubi • Paralisi del sonno • Erezioni dolorose	• Arresto sinusale sonno REM correlato • Disordini comportamentali sonno REM
<i>2.4 Altre parasonnie</i>	
• Bruxismo • Enuresi • Distonia parossistica notturna • Morte improvvisa in sonno	• Russamento idiopatico • Sindrome da ipoventilazione centrale congenita • Morte improvvisa del neonato in sonno • Mioclono benigno neonatale
3. Disturbi del sonno associati a cause mediche o psichiatriche	
<i>3.1 Associati a disturbi mentali</i>	
• Psicosi • Disturbi del tono dell'umore • Disturbi d'ansia	• Attacchi di panico • Alcolismi
<i>3.2 Associati a malattie neurologiche</i>	
• Malattia degenerativa del SNC • Demenza • Parkinsonismo • Insonnia familiare fatale	• Epilessia sonno – correlata • Stato di male elettrico in sonno • Cefalea sonno correlata
<i>3.3 Associati ad altre cause mediche</i>	
• Ischemia cardiaca notturna • Malattia polmonare cronica ostruttiva • Asma	• Reflusso gastro – esofageo • Ulcera peptica
4. Disturbi del sonno proposti	
• Brevi dormitori • Lunghi dormitori • Mioclono frammentario • Disordini del sonno associati al ciclo mestruale	• Allucinazioni ipnagogiche • Tachipnea neurogena sonno – correlata • Laringospasmo sonno – correlato • Sindrome da soffocamento in sonno • Disturbi del sonno in gravidanza

Tab. 1

3. INTERAZIONI TRA SONNO E RESPIRAZIONE.

I rapporti fra sonno e respirazione sono molto significativi: durante il sonno possono manifestarsi importanti alterazioni della respirazione e le patologie respiratorie possono essere causa di una profonda frammentazione del sonno.

Il sonno rappresenta una condizione estremamente sfavorevole nei confronti della ventilazione polmonare. Con l'insorgere del sonno la ventilazione diminuisce, causando incremento dei valori di anidride carbonica (CO₂) e riduzione di quelli dell'ossigeno (O₂) arteriosi.

Durante il sonno, infatti, la PaCO₂ tende ad aumentare di 3 – 7 mmHg, mentre la PaO₂ tende a diminuire di 3-9 mmHg. In condizioni fisiologiche, nonostante le variazioni della ventilazione alveolare causino una modesta riduzione della PaO₂, la saturazione ossiemoglobinica del sangue

arterioso rimane stabile durante la notte, a livelli simili a quelli registrati durante la veglia, avendo la curva di dissociazione dell'emoglobina (Hb) un *plateau* di saturazione per valori alti di PaO₂.

Tali variazioni nella tensione dei gas ematici dipendono dall'insorgere di una vera e propria ipoventilazione alveolare rispetto allo stato di veglia, che può essere collegata, in modo significativo, ad un'alterazione, associata al sonno, della meccanica ventilatoria.

Le alterazioni della ventilazione alveolare durante il sonno sono dovute alla perdita di stimoli comportamentali o del cosiddetto "*stimolo respiratorio dello stato di veglia*", correlato ai sistemi di controllo dei chemocettori autonomi, carotideo e midollare. Nel soggetto normale, le variazioni della funzione respiratoria legate al sonno riguardano entrambe le fasi di transizione, dalla veglia al sonno sincronizzato (non-REM), e, dal sonno N-REM a quello desincronizzato (REM).

I sistemi di controllo della ventilazione, specialmente quello chimico, sono depressi durante il sonno, sia nella fase N-REM che, soprattutto, in quella REM. La ventilazione alveolare risulta ridotta di circa il 40 per cento rispetto a quella misurabile durante lo stato di veglia.

Tali variazioni sono riassunte nelle tabelle 2 e 3:

- ◆ il tono muscolare è ridotto, specialmente in fase REM;
- ◆ l'attività dei muscoli intercostali, presente insieme a quella del diaframma durante il sonno non REM, è assente nel sonno REM, e ciò può essere all'origine della riduzione della CFR (Capacità Funzionale Residua) durante il sonno REM;
- ◆ la ventilazione, transitoriamente irregolare nella fase di addormentamento, diventa regolare in fase non REM. Nelle fasi REM, il respiro è, invece, superficiale e rapido. La ventilazione/minuto è ridotta nel sonno non REM, mentre l'irregolarità del respiro del sonno REM ne rende difficile la quantizzazione;
- ◆ la risposta alle variazioni di carico respiratorio è ridotta nel sonno per la mancanza di percezione conscia del carico, che previene le modificazioni comportamentali idonee al compenso e per la riduzione di tono muscolare, che favorisce il collasso delle vie aeree superiori. D'altra parte, anche se il risveglio è un eccellente meccanismo di compenso ventilatorio, il sonno è una necessità fisiologica e la sua frammentazione ha, globalmente, effetti negativi. Durante la veglia, il compenso al carico si realizza attraverso un aumento della frequenza respiratoria e del V_t/T_i^2 , con il conseguente aumento della ventilazione globale. Durante il sonno, la risposta acuta al carico è una riduzione della ventilazione per riduzione del V_t/T_i . Tuttavia, l'applicazione prolungata di un carico respiratorio compromette la ventilazione meno severamente, probabilmente perché l'ipossia e l'ipercapnia da ipoventilazione stimolano i chemocettori, che, a loro volta, stimolano l'attività dei muscoli in ed espiratori.

Variazioni del controllo della ventilazione durante il sonno
<p>SONNO N-REM</p> <p>Aumento delle resistenze delle vie aeree superiori Ridotta risposta ventilatoria ad un aumento delle resistenze respiratorie Ridotta risposta ventilatoria all'ipossia rispetto allo stato di veglia</p>
<p>SONNO REM</p> <p>Non ulteriore aumento delle resistenze delle vie aeree superiori nel soggetto normale Risposta ventilatoria invariata all'aumento delle resistenze Riduzione ulteriore della risposta ventilatoria all'ipossia; ridotta risposta all'ipercapnia Riduzione del "<i>drive</i>" respiratorio centrale: ipotonia dei muscoli intercostali e dei muscoli accessori della respirazione</p>

Tab.2

² V_t/T_i : Rapporto tra volume corrente (V_t) e Tempo inspiratorio (T_i).

Fattori favorenti l'ipoventilazione durante il sonno
Assenza di "drive" ventilatorio di veglia
Ridotta sensibilità agli stimoli meccanici (maggiormente durante il sonno REM)
Ridotto tono muscolare (> durante il sonno REM), ed in particolare ipotonia dei muscoli dilatatori delle vie aeree superiori
Ridotta attività dei muscoli intercostali (fase REM)
Ridotta risposta al carico respiratorio

Tab.3

Nel corso del sonno si verificano, inoltre, altre importanti alterazioni a carico delle vie aeree superiori.

Il faringe è l'unica porzione delle vie aeree superiori priva di strutture che ne impediscano il collasso. I muscoli principali che controllano la pervietà a questo livello sono: il genioglosso, il tensore del velo palatino e lo pterigoideo mediale.

Il faringe, anatomicamente, si divide in nasofaringe, orofaringe ed ipofaringe. Ognuna di queste parti può essere individuata come sede primaria dell'ostruzione durante il sonno (tab.4).

Suddivisione anatomica del faringe	
Nasofaringe (dalla fine del setto nasale al palato molle)	
Orofaringe (dal margine libero del palato molle all'epiglottide)	
Ipofaringe (dall'epiglottide alle corde vocali)	
Individuazione del sito primario dell'ostruzione durante il sonno	
Nasofaringe	80 % dei casi
Orofaringe	40 % dei casi
Ipofaringe	20 % dei casi

Tab.4

Ad esempio, in soggetti sani, durante l'ultima fase del sonno NREM e durante la fase del sonno REM, si verifica un parziale collasso faringeo che provoca un aumento delle resistenze inspiratorie. Questa alterazione deriva, molto probabilmente, da modificazioni, legate al sonno, dell'attività muscolare delle vie aeree superiori.

In condizioni fisiologiche, l'aumento delle resistenze faringee durante il sonno è dovuta ad una diminuzione dell'area di sezione del faringe quale conseguenza dell'ipotonia del muscolo genioglosso e del tensore del velo palatino.

La resistenza del faringe passa così nel soggetto normale da 1-2 cmH₂O/L/sec durante la veglia a 5-10 cmH₂O/L/sec durante il sonno.

In presenza di condizioni che determinano il "russamento", ovvero la vibrazione del palato molle contro le strutture del faringe e della base della lingua, si verifica un ulteriore aumento delle resistenze faringee, che possono raggiungere valori di 50 cmH₂O/L/sec.

Diversi possono essere i fattori che favoriscono l'occlusione, più o meno grave, del faringe. Essi possono essere, fondamentalmente, divisi in anomalie strutturali che sono, in genere, presenti anche durante la veglia e anomalie funzionali che, invece, sono presenti solo durante il sonno

1.4 DISTURBI RESPIRATORI DURANTE IL SONNO.

Sono stati descritti diversi tipi di anomalie respiratorie durante il sonno (tab.1). Esse sono di frequente riscontro nella pratica clinica e contribuiscono alla qualificazione di sindromi cliniche specifiche. Le più frequenti sono l'**Apnea Ostruttiva da Sonno (OSAS)**, l'Apnea Centrale e la Sindrome da Ipoventilazione Alveolare Centrale. La respirazione irregolare durante il sonno può rendere più complesso il trattamento di pazienti affetti da patologie polmonari ostruttive, restrittive con o senza scompenso cardiaco. L'importanza clinica delle malattie respiratorie legate al sonno è

correlata agli effetti sistemici delle alterazioni periodiche dei gas ematici e della normale struttura del sonno.

*L'attività del gruppo di lavoro si concentrerà soprattutto sulla **Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSAS)**, malattia con gravi conseguenze mediche, sociali ed economiche.*

1.4.1 Sindrome dell'Apnea Ostruttiva del Sonno (OSAS)

L'incidenza dell'OSAS nella popolazione non è nota, ma si stima che la patologia colpisca il 2% delle donne ed il 3 – 9 % dei maschi della popolazione generale di ogni età. L'OSAS colpirebbe in USA il 4% dei maschi di mezza età ed il 2% delle donne, in Italia circa due milioni di persone sono affetti da questa malattia, anche se, la scarsa conoscenza e consapevolezza della patologia, fino ad ora, ha permesso di porre diagnosi di certezza solo in una esigua minoranza di pazienti. (9-11).

Infatti, sebbene descritta in letteratura da secoli, l'OSAS ha ricevuto solo di recente, un riconoscimento clinico generalizzato, poichè molti pazienti con apnea da sonno respirano normalmente durante la veglia e l'instabilità respiratoria si rende evidente solo durante il sonno.

*La **Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)**, secondo la definizione dell'American Sleep Disorders Association, è caratterizzata sul piano clinico da “sonnolenza diurna e/o alterazioni delle performances diurne e russamento notturno” e sul piano fisiopatologico da “ripetuti episodi di ostruzione parziale o completa delle prime vie aeree, durante il sonno, associati a fasi cadute dell'ossiemia con conseguenti desaturazioni di O₂ dell'emoglobina arteriosa”.*

Nelle forme ostruttive il grado di ostruzione delle vie aeree superiori può essere di varia entità dando luogo a diversi eventi respiratori:

- ◆ Eventi con **ostruzione completa o apnee ostruttive**, caratterizzati da cessazione del flusso aereo oro-nasale e persistenza di movimenti respiratori toracici e/o addominali.
- ◆ Eventi con **ostruzione parziale**, a loro volta distinguibili in
 - *Ipopnee*, caratterizzate da marcata riduzione del flusso aereo (almeno il 50% rispetto ai valori basali) con persistenza di movimenti respiratori toracici e/o addominali, associate o meno a ipossiemia.
 - *Respiratory Effort Related Arousal (RERA)* caratterizzati da limitazione del flusso aereo, con progressivo incremento dello sforzo respiratorio, seguito da rapido sblocco con contestuale arousal³ a livello elettroencefalografico.

Nelle **apnee** e nelle **ipopnee "centrali"** all'assenza o alla riduzione del flusso aereo oro-nasale si associa l'assenza di qualsiasi movimento del torace e dell'addome.

Le **apnee** possono essere definite "**miste**" quando iniziano con le caratteristiche di quelle "centrali" e terminano come "ostruttive".

Secondo lo standard internazionale (12-15), perché un evento respiratorio di ciascuna delle tipologie descritte possa essere considerato tale, deve avere una durata non inferiore a 10 secondi e non superiore a 3 minuti e deve accompagnarsi a desaturazioni ossiemoglobiniche di almeno il 3-4 % rispetto ai valori basali.

La gravità dei disturbi respiratori nel sonno è definita attraverso la determinazione di alcuni indici:

- ◆ **AI (Apnea Index)**: indice di Apnea, inteso come numero di apnee per ora di sonno.
- ◆ **AHI (Apnea and Hypopnea Index)**: indice di Apnea e Ipopnea, inteso come frequenza di apnee più ipopnee per un'ora di sonno; un AHI di 5 è la soglia minima per porre diagnosi di sindrome dell'apnea del sonno. L'AHI è, generalmente, usato come criterio per indicare il grado di severità dell'OSAS, secondo il seguente schema (tab.6):

OSAS lieve	AHI 5 – 15
OSAS di entità moderata	AHI 15 – 30
OSAS di entità severa	AHI > 30

Tab.6

- ◆ **ODI (oxygen desaturation index)** indice di desaturazione inteso come numero di cadute di $SaO_2 \geq 4\%$ per ora di sonno.
- ◆ **RDI (respiratory disturbance index)** utilizzato in sostituzione o in aggiunta all'AHI, per indicare la frequenza per ora di sonno dell'insieme di apnee, ipopnee e RERA (per questi ultimi è opportuno ricordare che non sono ancora chiari i criteri per definire un valore-soglia indicativo di patologia).

La **Sindrome di Resistenza delle vie aeree superiori (UARS)**, generalmente, non è riconosciuta come sindrome autonoma ma come una particolare variante "lieve" dell'OSAS. In essa l'AHI è < a 5, ma è presente sonnolenza diurna associata ad alta frequenza di RERA.

1.4.1.1 ETIOPATOGENESI

Le "**apnee centrali**", sono rare; riconoscono una causa centrale, legata ad alterazioni dei centri nervosi, che condiziona un'alterazione della regolazione della ventilazione ed una eccessiva ipotonia dei muscoli delle vie aeree superiori durante il sonno.

Le "**apnee ostruttive**", sono le forme più frequenti; riconoscono in una causa periferica, determinata da un disequilibrio tra il tono dei sopraccitati muscoli e la fase espiratoria della ventilazione polmonare l'origine della patologia. Infine, le "**apnee miste**" iniziano con un arresto completo della respirazione della durata di diversi secondi e poi prosegue con la comparsa dei movimenti toracici mentre persiste l'arresto del flusso di aria attraverso le vie aeree superiori.

³ Microrisveglio, determinabile solo elettroencefalograficamente, di cui, in genere, il soggetto non conserva memoria al risveglio mattutino. Non modifica la fase del sonno in cui compare.

Condizioni anatomiche, fattori ereditari (predisposizione), eccesso ponderale, età e sesso (maggiore frequenza nei maschi di età superiore ai 40/50 anni e incremento di incidenza per le donne), abuso di alcool e tabacco, utilizzo di tranquillanti ed ipnotici, affaticamento, stress e alterazioni ormonali (soprattutto l'ipotiroidismo e la menopausa) contribuiscono a favorire l'affioramento clinico dell'OSAS.

Le alterazioni anatomiche hanno una importanza centrale nell'insorgenza della patologia.

Una deviazione del setto nasale (ossea, cartilaginea o mista), un aumento patologico dello spessore della mucosa nasale (per una rinite vasomotoria o allergica), in specie del volume dei turbinati (ossicini delle fosse nasali rivestiti da mucosa), la presenza di polipi, aumentando le resistenze nasali, condizionano il progressivo prevalere della respirazione orale su quella nasale. L'aria, in tali condizioni, attraversando le prime vie aeree determina turbolenze che mettono in vibrazione il palato molle e l'ugula, determinando il russamento. Altre cause di alterazione della dinamica del flusso aereo sono l'ipertrofia delle tonsille palatine, lo sfiancamento del palato molle e dell'ugula per infiammazioni o per eccessiva vibrazione, l'ispessimento della parete posteriore del faringe (per depositi di grasso da obesità), della tonsilla linguale, (ingrossata soprattutto nei fumatori), lo scivolamento all'indietro della lingua durante il sonno in posizione supina. Essa, in caso di macroglossia (lingua troppo grossa) o di micro-retro-gnatia (mento piccolo e spostato all'indietro) spinge l'epiglottide a ridurre o chiudere l'apertura della laringe con rischio di asfissia. Anche un collo grosso (circonferenza > 43 cm nel maschio, > 41 cm nella femmina), incrementando la pressione dell'esterno sul faringe costituisce fattore favorente la patologia.

1.4.1.2 FISIOPATOLOGIA

La riduzione dello stimolo alla ventilazione polmonare, la perdita del tono dei muscoli delle vie aeree superiori (l'ipofaringe tende al collasso ed il fascio muscolare del collo diventa ipotonic) e la conseguente ostruzione delle stesse, che non si verifica nello stato di veglia, costituiscono la base del quadro fisiopatologico. L'aumento dello sforzo ventilatorio è evidenziato dall'incremento della pressione negativa endo-esofagea, spia di quella intra-toracica e dai movimenti della parete toracica. Inizialmente micro-risvegli, di pochissimi secondi di cui il paziente non conserva memoria innescati dalla stimolazione dei recettori e dalle oscillazioni delle pareti del viscere, ripristinano il tono muscolare del faringe, consentendo la ripresa della ventilazione polmonare. In seguito la durata di tali episodi si incrementa progressivamente. Essi sono dovuti al quadro emogasanalitico, sostanziato da ipossiemia ed ipercapnia, che in uno all'incremento del tono adrenergico condiziona, inoltre, l'insorgenza di ipertensione arteriosa polmonare (I.A.P.) pre-capillare e di ipertensione arteriosa sistemica, non reversibile, se gli episodi apnoici non sono ripetitivi.

1.4.1.3 CLINICA

Il russamento rappresenta il segnale d'allarme della "*roncopatia cronica*" e della sua possibile evoluzione, la "*sindrome da apnea ostruttiva del sonno*".

Dalla letteratura emerge che quasi il 45% della popolazione russa in modo discontinuo il 25% abitualmente. (16-18)

La "*roncopatia cronica*" è caratterizzata da russamento discontinuo, a volte con rumorosità tanto forte e intensa da far entrare in vibrazione le pareti dell'abitazione con propagazione del rumore anche alle stanze degli appartamenti vicini e da una progressiva insorgenza di sintomi generali (risveglio difficile, affaticamento mattutino, cefalea al risveglio, disturbi dell'umore) che rivelano l'esistenza di un disturbo del sonno.

Successivamente l'instaurarsi dell'OSAS durante il sonno con la consensuale riduzione dell'ossigenazione ed eventuale ipercapnia caratterizza il sonno per episodi di agitazione, continui cambiamenti di posizione, frequenti risvegli, russamento interrotto da fasi di silenzio (apnee), seguite da rantoli e boccheggianti. Al risveglio il paziente è affaticato, spesso con cefalea, stanchezza, ipersonnolenza diurna, talora con tendenza ad addormentarsi durante i comuni atti della vita quotidiana, le normali occupazioni lavorative o alla guida dell'auto. Possono insorgere

sensazione di astenia psico-fisica, difficoltà di concentrazione, irritabilità, perdita di memoria, cambiamenti di umore e di comportamento, ansietà o depressione, obesità, diminuzione degli impulsi sessuali, nicturia, enuresi, policitemia.

Il quadro clinico può essere reso complesso dall'interessamento secondario di altri apparati che peggiorano l'evoluzione e la prognosi dell'OSAS.

Le *complicanze cardio-circolatorie* sono sostanziate dall'aumento della pressione arteriosa (più elevata nel sonno) e/o della frequenza cardiaca, da alterazioni del ritmo cardiaco, da alta incidenza di eventi acuti cardio – circolatori (edema polmonare, aritmie maggiori, infarto miocardico) e cerebrali che si verificano per lo più durante le ore di sonno.

Le *complicanze cerebrali*, sostenute dall'insufficienza cronica della ossigenazione cerebrale responsabile di sofferenza delle cellule nervose, determinano l'affioramento dei sintomi neuropsicologici: riduzione della memoria a breve termine e dell'attenzione, irritabilità, tendenza alla depressione fino al suicidio. Le probabilità di rischio di un infarto cerebrale sono significativamente più elevate tra i russatori abituali che tra coloro che russano sporadicamente o mai e la presenza di OSAS condiziona negativamente la stessa prognosi dell'ictus.

Le *disfunzioni ormonali* sono riferibili alla riduzione degli ormoni tiroidei, dell'ormone della crescita, del testosterone e LH, come anche diminuiti risultano i livelli di aldosterone, cortisolo. Aumentata invece l'escrezione di catecolamine, NAP e TSH.

Problemi sessuali sono presenti in circa il 30% circa dei pazienti con OSAS e consistono nella riduzione della libido e della consistenza dell'erezione del pene sino all'impotenza.

Le *complicanze bronco-polmonari* sono dovute al danneggiamento del "*filtro nasale*", che determina mancato riscaldamento ed insufficiente umidificazione dell'aria inspirata con facilitata insorgenza di fenomeni infiammatori delle vie aeree superiori ed inferiori. D'altra parte la desaturazione di ossigeno dovuta alla OSAS aggrava la sintomatologia dovuta alle broncopneumopatie croniche specie quelle ostruttive (BPCO) e ne accelera l'evoluzione. Le BPCO, a loro volta, comportando una alterata ventilazione e ridotti scambi di ossigeno a livello polmonare e quindi ridotta ossigenazione del sangue, determinano risvegli più frequenti durante il sonno notturno e tendono ad aggravare l'OSAS.

1.4.1.4 DIAGNOSI

Una diagnosi esatta si basa soprattutto su di una dettagliata anamnesi e valutazione del paziente utilizzando anche appositi questionari seguita da una visita pneumologica approfondita completata dalla valutazione funzionale (spirometria, emogasanalisi) ed eventualmente da esami radiografici (Rx torace, Rx o TAC craniosinusale,).

La valutazione completa del paziente richiede il coinvolgimento di diversi specialisti: l'Otorinolaringoiatra (rinomanometria anteriore e posteriore, endoscopia a fibre ottiche, rinometria acustica, RMN o TC cranio e collo), il Cardiologo (ECG, ecocardiografia, registrazione Holter, test da sforzo), il Neurologo (EEG), l'Odontoiatra (ortopantomografia, protesi ortognatiche), l'Allergologo (prove allergometriche e rinocitogramma), l'Endocrinologo, il Dietologo, etc.

Solo l'esame polisonnografico consente di distinguere il russatore semplice dal russatore apnoico e di verificare la morfologia delle apnee respiratorie, classificarle e correlarle con lo stadio del sonno.

Essa consiste nella registrazione continua durante il sonno del paziente (simile a quella effettuata con l'Holter elettrocardiografico o pressorio) di diversi parametri fisiologici e viene effettuato con *sistema polisonnografico portatile* nelle *forme "clanicamente evidenti"* alla visita di selezione mentre nei casi dubbi ad un primo screening o nei pazienti in cui non è possibile accertare la sintomatologia l'esame viene eseguito con *sistema polisonnografico stanziale*.

Lo studio completo in laboratorio permette di monitorare oltre il livello di saturazione di ossigeno nel sangue (SaO₂), il flusso oro-nasale, la frequenza cardiaca, i movimenti respiratori toracici, addominali e di posizione, l'intensità dei suoni emessi, anche lo stadio del sonno in cui si trova il paziente (elettroencefalogramma), i movimenti oculari, le variazioni del tono muscolare, i movimenti degli arti (elettromiografia, registrazione con telecamera), consentendo così di diagnosticare anche altre patologie respiratorie del sonno che non si manifestano con il russamento.

I dati rilevati sono analizzati e repertati con l'ausilio di un computer. Lo studio polisonnografico dura dalle 5 alle 8 ore, viene effettuato in regime di ricovero e ripetuto nei casi che richiedono l'utilizzo di una protesi ventilatoria (CPAP o BiPAP) con o senza O₂ terapia.

La frequenza degli eventi respiratori nel sonno espressa come indice apnea/ipopnea (AHI) è generalmente utilizzata come criterio per valutare il grado di severità dell'OSAS:

- Lieve 5-15 eventi/h
- Moderata 15-30 eventi/h
- Severa >30 eventi/h

La scelta di un valore soglia di AHI \geq 5 anche se controversa, è basata sull'evidenza epidemiologica che già ad un basso valore di AHI si possono osservare alterazioni quali l'ipertensione arteriosa e la sonnolenza diurna

L'esame può essere effettuato anche a domicilio del paziente, utilizzando il polisonnografo portatile con registrazione durante il sonno notturno nei casi di non adattamento all'ambiente ospedaliero e nello studio delle patologie del sonno nei bambini.

1.4.1.5 Prognosi

È favorevole nei casi che rispondono al trattamento medico-protetico e/o chirurgico. L'affioramento della patologia prima di 55 anni condiziona una maggiore mortalità, a dieci anni dalla diagnosi stimata di circa il 40% dei pazienti non trattati. (19-22)

1.4.1.6 Terapia

La terapia dell'OSAS si avvale di misure mediche, chirurgiche e meccaniche.

Dal punto di vista medico, va consigliato il dimagrimento, l'astensione dall'assunzione di alcolici, di farmaci ipnoinducenti e del fumo specie nelle ore serali, una eventuale correzione della dell'alterazione endocrinologia, una corretta igiene del sonno.

Attualmente il trattamento più efficace è l'utilizzo di una protesi ventilatoria a pressione positiva continua o CPAP (Continuous Positive Air Pressure), che, attraverso una maschera nasale adeguata alla conformazione facciale del paziente, consente l'insufflazione continua di aria a pressione positiva durante la notte con possibilità nei casi in cui persiste ipossiemia di un supplemento di ossigeno a flusso determinato in rapporto ai dati del monitoraggio notturno di base della SaO₂.

Il trattamento chirurgico, che può essere effettuato anche ambulatoriamente con anestesia locale, tende a correggere eventuali alterazioni nasali e delle prime vie aeree: settoplastica (riposizionamento di un setto nasale deviato), turbinectomia, adenoidectomia, tonsillectomia, etc. La Uvulo Palato Faringo Plastica (UPPP) è attualmente sostituita dalla Uvulo Palato Plastica Laser Assistita (LAUP): il rimodellamento e la riduzione dell'ugola e del palato molle sono effettuati ambulatoriamente utilizzando un laser in anestesia locale; la convalescenza è così più breve, meno dolorosa; i rischi emorragici sono praticamente assenti.

1.4.2 Disturbi respiratori indotti dal sonno nei pazienti affetti da BPCO, mucoviscidosi, FID. "Overlap Syndrome".

In tali evenienze l'ipoventilazione cronica e le complicanze cardio-vascolari assumono una maggiore gravità.

Le BPCO sono sostanziate da alterazioni della ventilazione e dello scambio dei gas, che sono incrementate dalle modificazioni respiratorie indotte dal sonno.

A rischio maggiore sono i soggetti che hanno più bassi livelli di risposta ventilatoria all'ipercapnia. Durante la fase REM, per lo più in coincidenza dei movimenti oculari, la riduzione del tono dei muscoli intercostali e respiratori accessori, come accade talora anche in soggetti sani, riduce il volume corrente e la frequenza respiratoria; incrementa ulteriormente la CRF, determinando aumento del volume di chiusura. Ne derivano alterazioni del rapporto ventilazione/perfusione dovute ad effetto shunt destro-sinistro. L'attenuazione, durante il sonno, del riflesso della tosse e della clearance muco-ciliare, la desincronizzazione tra la muscolatura toracica ed addominale con respiro paradossale, talora rilevabile, contribuiscono all'alterazione del rapporto V/Q ed alla formazione di micro-atelettasie.

Nei pazienti enfisematici, nel sonno profondo è rilevabile un incremento delle resistenze delle vie aeree extratoraciche, anche in soggetti in cui tale alterazione non preesisteva alla BPCO.

Le desaturazioni notturne in BPCO non ipossiemiche di giorno, se trattate, incrementano verosimilmente la sopravvivenza di tali pazienti, essendo stato osservato un miglioramento dei parametri emodinamici destri.

1.4.3 Disturbi respiratori indotti dal sonno nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico.

Soprattutto nei pazienti con cardiopatia congestizia e frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 35% si riscontrano apnee o ipopnee centrali intervallate da fasi di incremento e di decremento della ventilazione polmonare simili al respiro periodico di Cheyne-Stokes (CSR).

In assenza di apnee e di desaturazioni ossiemoglobiniche di rilievo la sintomatologia è sfumata. Nella maggioranza dei casi, invece, il paziente si risveglia (stimolo sonoro, REM, etc.) dopo 1-2 ore dall'inizio del riposo notturno con dispnea (dispnea parossistica notturna) che, spesso, lo costringe all'ortostatismo. L'alternarsi di addormentamenti e risvegli cessa con il raggiungimento della fase di sonno profondo o di REM. Al risveglio domina la sensazione di aver riposato poco, l'astenia, talora la cefalea; può comparire sonnolenza, riduzione della memoria e della performance intellettuale, depressione del tono dell'umore, irritabilità.

Nelle forme più severe insorge insonnia, insensibile alla terapia farmacologica.

Condizionano il superamento della soglia di apnea la riduzione del ritorno venoso, il prolungato tempo di circolo che riducono la scorta di O₂ dell'organismo ed il trasporto della CO₂ dai tessuti ai polmoni (ipocapnia); l'alcalosi metabolica secondaria all'iperaldosteronismo ed all'utilizzo dei diuretici, l'iperventilazione da stimolazione dei meccanoettori polmonari dovuta all'edema interstiziale, che incrementano l'ipocapnia. D'altra parte numerosi fattori (farmaci, ipertensione, alterazioni del bilancio orto-simpatico) agendo sui barocettori, condizionano l'instabilità del sistema di controllo della ventilazione. Il trapianto cardiaco è risolutivo. L'ottimizzazione della terapia farmacologica dello scompenso cardiaco nei pazienti con apnee ostruttive, riducendo il precarico e il postcarico, non sempre riesce a migliorare la frazione di eiezione e quindi la funzionalità contrattile miocardica, cosa che è dimostrato avvenire con l'utilizzo della CPAP anche nei pazienti con forme di respiro di Cheyne-Stokes, migliorando la funzionalità del ventricolo destro e sinistro.

1.4.4 Disturbi respiratori indotti dal sonno nei pazienti affetti da malattie neuro-muscolari e/o da alterazioni della gabbia toracica.

Tutte le patologie della parete toracica possono essere responsabili di ipopnee ed apnee di tipo centrale durante il sonno. Nelle patologie osteoarticolari e neuromuscolari non evolutive in assenza di ipercapnia, di scadente qualità del sonno (cefalea mattutina, sonnolenza diurna, etc.), di segni clinici suggestivi di ipossiemia (policitemia, ipertensione arteriosa polmonare) non correlabili al quadro emogasanalitico rilevato è buona norma assumere un atteggiamento di cauta attesa. In caso siano presenti le succitate alterazioni o si tratti di patologia neuromuscolare evolutiva (distrofia di Duchenne, SLA) i disturbi del sonno costituiscono segnali precoci di evoluzione verso l'insufficienza ventilatoria che va trattata con protesi non invasiva nei periodi di riposo.

Obiettivo del nostro studio:

Nei pazienti con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno di grado lieve-moderato che iniziano a presentare una ipersonia diurna o altra sintomatologia correlata viene consigliata, una volta esclusi problemi anatomici malformativi, calo ponderale e nuova valutazione polisinnografica.

La maggioranza dei nostri pazienti dopo una fase iniziale di calo ponderale non riescono a condurre a termine la dietoterapia non presentando miglioramenti clinici e con il tempo progredire verso il grado severo.

Scopo del nostro lavoro è paragonare il trattamento dietoterapico classico con il trattamento medico complementare (agopuntura e fitoterapia) e terapia dietetica cinese.

Si arruoleranno 30 pazienti che ed all'esame poligrafico basale hanno evidenziato una sindrome delle apnee ostruttive di grado lieve moderato e che devono praticare dietoterapia.

I pazienti trattati nel braccio della medicina occidentale dovranno effettuare controlli mensili del peso e degli esami ematochimici.

I pazienti trattati con la Medicina Tradizionale Cinese dovranno sottoporsi a tre cicli di agopuntura. Ogni ciclo sarà costituito da 20 sedute. In base alla diagnosi della MTC si utilizzeranno anche tecniche accessorie quali moxibustione, coppettazione e martelletto. A tutti verrà suggerita una dieta alternativa a quella del gruppo di controllo. Tale dieta terrà conto dei principi basilari della MTC. Secondo i casi si consiglierà anche l'assunzione di differenti tipi di Te cinese. Tutti i pazienti del gruppo MTC dovranno poi assumere principi attivi della fitoterapia cinese quale integrazione del trattamento sopra descritto.

Tutti i pazienti saranno valutati tra i 10 e 12 mesi successivi con esame polisonnografico ed esami funzionali respiratori.

Bibliografia:

Rechtschaffen A., Kales A., eds: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles, Calif: UCLA Brain Information Service\Brain Research Institute, 1968

Kryger MH, Roth T, Dement WC: Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, WB Saunders 2000

Coccagna G.: Il sonno e i suoi disturbi Piccin 2000.

Seidel W.F., Dement W.C.: Sleepiness in insomnia: evaluation and treatment. Sleep, 5: S182-190, 1982

Jewett M.E., Wyatt J.K., Ritz-De Cecco A., et al: Time course of sleep inertia dissipation in human performance and alertness. J Sleep Res. 1999, 8:1-8

Buysse D.J., Reynolds C.F.: Insomnia in Handbook of sleep disorders. Marcel Dekker Inc. 1990, 335-344

Parkers J.D.: The parasomnias. Lancet 1886: 1021-1028

American Sleep Disorders Association. International Classification of Sleep Disorders, revised: diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn 1997

Stradling I.R., Crosby I.H.,: Predictors and prevalence of obstructive sleep apnea and snoring in 1001 middle aged men. Thorax 1991, 46, 85-90

Young T., Palta M., Dempsey J, et al: Occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328:1230-1235

Duran J., Esnaola S., Rubio R., et al: Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population based sample of subjects aged 30 to 70 yr: Am J Resp Crit Care Med 2001; 163: 685-689

Phillipson E.A., Remmers J.E., eds. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. Am Rev Respir Dis 1989, 139: 559-568

American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the indication for polysomnography and related procedures. Sleep 1997; 20: 406-422

American Sleep Disorders Association Task Force. The Chicago criteria for measurements, definitions and severity of sleep related breathing disorders in adults. June 20, 1998; New Orleans, LA.

Douglas NJ, Thomas S.: Clinical value of polysomnography. Lancet 1992; 339:347-350

Lugaresi E., Cirignotta F., Cuccagna G., Piana C.: Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. Sleep 1980, 3:221-224

Deluroso F., Prota r.: snoring analysis, measurement, clinical implication and applications. Eur Resp J 1996, 4:146-159

Bloom J., Kalternborn W., Quans S.: Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. Chest 1988, 93:678-683

Redline S., Adam N., Strauss M.E., Roebuck T.: Improvement of mild sleep disorders breathing with CPAP compared with conservative therapy. AM J Resp Critical Care Med 1998: 57, 858-865

Lavie P., Here P., Peled P., et al: Mortality in sleep apnoea patients: a multivariate analysis of risk factor. Sleep 1995,18:149-157

WrightJ., John S.R., Watt., et al: Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of CPAP: a systematic review of the researce evidence. Br Med J, 1997, 314: 851-860

Engleman H.M., Martin S.E.,Alory I.J., et al.: Effect of CPAP on daytime function in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. Thorax 1997:52: 114-119

Andamento dei Lavori

I pazienti che hanno deciso di partecipare al progetto di ricerca sono stati 6. Il numero più basso rispetto ai 15 decisi nei presupposti del progetto è dovuto al trasferimento di tutta l'unità operativa della Azienda S. Sebastiano di Caserta all' Azienda Monadi di Napoli Questo ha creato disagi e difficoltà in corso di risoluzione.

Lo sviluppo del progetto a causa del trasferimento dell' Unità Operativa al Monadi di Napoli, è stato effettuato presso lo studio del sottoscritto situato in Via Ferrarece, 157 81100 Caserta ed ha avuto inizio il 16 Gennaio 2006. Per tale motivo l'infermiere incaricata del Progetto è stata la Sig.ra Listiyani Yani.

Ai sei pazienti arruolati è stata effettuata una visita preliminare di circa 1.15 ore per ciascuno di loro. A questo è seguito il ciclo di terapie. La durata media delle terapie è stata di circa 1. 30 ore per seduta tenuto conto della necessità di praticare per ognuno di loro l'agopuntura e la moxibustione . Sono inoltre stati controllati sempre pesi, pressioni e rimodulato il regime dietetico. Tutti i pazienti hanno per altro fatto uso di te verde cinese, in base alla loro condizione di salute, e di erbe cinesi all'occorrenza.

Dopo 20 trattamenti si è chiesto ai pazienti di riposare per almeno 1 mese. A questo primo ciclo è seguito un secondo ciclo di trattamenti con le stesse modalità.

Il numero totale di ore servite al trattamento è stato di 235 considerando quelle necessarie alle sedute specifiche di Medicina Tradizionale Cinese ed a quelle necessarie per il controllo Ospedaliero.

Il trattamento con la Medicina Cinese ha visto la partecipazione del dott. Garozzo e dell'Infermiere Listiyani mentre tutti gli altri incontri con i pazienti sono stati effettuati del prof. Caputi e dal dott. Fiorentino

Il numero di aghi utilizzato per ciascuna seduta è stato di 15-20 circa, mentre è stato utilizzato circa ½ bastoncino di Moxa per ciascun trattamento.

Ogni due settimane ci sono stati degli incontri di supervisione espletati tra l'ambulatorio di Caserta ed il Monaldi di Napoli al fine di monitorare i progressi delle terapie effettuate. Il totale delle ore utilizzate all'uopo è stato di 44 ore a partire dal 22 Dicembre 2005.

Relazione conclusiva allo studio effettuato in collaborazione con la Scuola di Medicina Tradizionale Cinese (M.T.C.) “Ming Meng” di Caserta e l’A.S.L. Caserta 1.

Agopuntura e Sindrome della Apnee Ostruttive durante il Sonno (OSAS).

Premessa.

Nella nostra esperienza circa il 10% dei pazienti con OSAS moderato-severo non tollera la correzione del problema con nCPAP. In questi pazienti permane, quindi, il problema del trattamento del disturbo, problema clinico e sociale per l’alto rischio con cui tale patologia si associa a disturbi cardiovascolari (infarto miocardio acuto, ictus cerebrali, etc) e/o problemi diurni di vigilanza con ipersonnia diurna improvvisa (incidenti automobilistici e sul lavoro). Inoltre, resta insolubile il problema dell’obesità, causa-effetto di questa patologia.

D’altra parte è di rilievo sociale e di farmaco-economia il fallimento del trattamento dell’obesità/ipoventilazione alveolare o obesità/OSAS, che non si giovano solo della terapia nCPAP o della dietoterapia “classica occidentale”. Tali pazienti, infatti, avvertendo a livello inconscio di aver risolto con la protesi meccanica i loro problemi respiratori, continuano ad ingrassare e sono costretti a ricorrere a trattamenti alternativi: bendaggio gastrico, cerchiaggio gastrico, pallone intraluminale gastrico, etc.

Materiali e Metodi.

Questi pazienti, considerati “persi” dalla medicina occidentale, sono stati trattati dal nostro gruppo di studio, oltre che con il nostro abituale protocollo clinico-diagnostico-terapeutico (allegato 1), con un trattamento “alternativo” ai trattamenti classici, già più volte tentati senza giovamento, basato sull’agopuntura e sui principi dietetici della Medicina Tradizionale Cinese.

Nei mesi di novembre/dicembre 2005 sono stati effettuati quattro incontri preliminari dai sanitari e dai collaboratori partecipanti alla ricerca per standardizzare i criteri di scelta dei pazienti e la procedura diagnostica e terapeutica, i tempi di attuazione della ricerca.

L’attività di ricerca clinica è iniziata il 4 gennaio 2006 con il reclutamento dei pazienti, che potevano giovare del metodo di terapia della Medicina Tradizionale Cinese.

Sono stati ammessi allo studio n. 6 pazienti: B.M. nato il 16/12/61, L.W. nato il 27/03/55, V.I. nata il 27/05/59, M.M. nato il 07/08/43, P.A. nato il 01/02/54, A.D.B. nata il 07/12/46, tutti aventi i requisiti richiesti dal protocollo di studio: OSAS moderato/severo con obesità severa e patologie sistemiche correlate, non “responders” al trattamento dietetico e/o con scarso adattamento alla ventilazione in CPAP.

Dei 6 pazienti valutati inizialmente, solo 2 hanno praticato il “trattamento alternativo” nella sua completezza.

Il primo caso studiato, L.W., di 42 anni, peso Kg 150, affetto da anni da OSAS severo in trattamento con nCPAP alla pressione di 12 cmH₂O, dopo aver tentati diversi approcci dietoterapici, ha continuato nel tempo ad ingrassare con importanti risvolti psicologici e sociali, tanto da far decidere al paziente di candidarsi a bendaggio gastrico.

Dopo aver praticato tutte le valutazioni “occidentali” si è sottoposto al “trattamento orientale”. Nei due cicli di trattamento, durati circa 7 mesi, ha perso circa 25 Kg con un miglioramento del quadro clinico ed una riduzione della pressione del ventilatore da 12 a 9 cmH₂O.

Il secondo caso studiato è una paziente, A.D.B. di anni 52, affetta da obesità (120Kg), non corretta negli anni ed OSAS severo, che rifiuta il trattamento con la CPAP. Dopo 7 mesi di trattamento la paziente ha perso circa 15 Kg con miglioramento del quadro clinico funzionale e sintomatologico. Ha inoltre eliminato ogni trattamento farmacologico utilizzato precedentemente.

Conclusioni.

Anche se il campione è esiguo, sicuramente nei pazienti che accettano di praticare tale “*trattamento alternativo*” si evidenzia un miglioramento della sintomatologia , della qualità di vita ed una riduzione dell’utilizzo dei farmaci e quindi dei costi socio-sanitari.

Biomedico Prof. M. Caputi

Assistente Biomedico: Dr. G. Fiorentino

Medico Supervisore Esperto di MTC: Dr. Gaudenzio Garozzo

Infermiere: Dr.ssa Listiyani Yani