

Edoardo Bernkopf

DR. EDOARDO BERNKOPF

VICENZA 36100- Via Garofolino, 1 -

Tel. e Fax 0444/545509

PARMA 43100 - Via Petrarca, 3 - Tel. e Fax 0521/236426

ROMA 00100 - Via Massaciuccoli, 19 (P.zza Annibaliano)

Tel. 06/86382917

E-mail: edber@studiober.comSito internet: www.studiober.com

Ossido nitrico e schema respiratorio abituale

Introduzione

Lo schema respiratorio che viene abitualmente impiegato, a seconda della modalità di ingresso nelle vie aeree dell'aria ambientale in fase inspiratoria e di sua uscita in fase espiratoria, può essere classificato in due tipologie: orale o nasale. Lo schema respiratorio corretto a riposo prevede l'impiego della via nasale. Oltre che su varie problematiche di fisiopatologia respiratoria, l'abituale impiego di uno schema respiratorio orale anziché nasale può avere riflessi significativi anche sul metabolismo dell'Ossido Nitrico (NO).

Lo schema respiratorio abituale costituisce peraltro un parametro fisiopatologico soggettivo modificabile con adeguato trattamento.

Ricondizionare il paziente respiratore orale all'impiego di uno schema respiratorio nasale con dispositivi intraorali, può comportare una ricaduta positiva su varie problematiche respiratorie, ivi compresa la fisiopatologia dell'NO.

Anatomia, fisiologia e fisiopatologia

Nel normale a riposo, quando il flusso aereo inspiratorio entra dalle nari-

ci, viene deviato dai cornetti e dai turbinati, e viene quindi costretto a ripartirsi in modo da transitare attraverso tutti e tre i meati (superiore, medio e inferiore): solo così è possibile stimolare l'olfatto, i cui recettori sono collocati unicamente nel meato superiore, e far sì che l'aria passi tangente agli osti dei vari seni paranasali. Fra questi infatti, quello dei mascellari si trova nel rispettivo meato medio, quelli del frontale e degli sfenoidali nel meato superiore. I seni etmoidali sboccano parte nel meato medio e parte in quello superiore. Nel transito in prossimità degli osti, il flusso aereo trova dei dispositivi simil valvolari che, per loro conformazione, generano una depressione che risucchia l'aria contenuta nei seni stessi. L'aria sinusale in questo modo si mescola con l'aria di provenienza ambientale. Poiché l'aria di provenienza sinusale è mediamente più umida e a temperatura più alta rispetto a quella ambientale, contribuisce al riscaldamento dell'aria inspirata e alla sua umidificazione.

Altro importante aspetto della miscelazione fra l'aria esterna e quella sinusale è costituito dal forte contributo in NO che l'aria sinusale porta all'inspirio: come si vedrà, infatti, i se-

ni paranasali sono la maggior fonte di NO nell'individuo sano.

Durante la fase espiratoria il flusso aereo, nel passare davanti agli osti dei seni paranasali, trova le valvole già descritte orientate in controcorrente, per cui una parte dell'aria destinata all'espirazione viene invece iniettata nei seni stessi. Nella sosta all'interno dei seni viene umidificata, riscaldata e miscelata con l'NO che i seni producono in abbondanza, e verrà risucchiata nell'inspirazione successiva, miscelandosi con l'aria di provenienza esterna.

Da ciò emerge la necessità che il flusso aereo non sia semplicemente nasale, ma che coinvolga tutti e tre i meati, e che per contro non siano in essere sfavorevoli conformazioni (congenite, traumatiche, acquisite o iatrogene) di cornetti, turbinati e setto che interferiscano con questa funzione: solo a questa condizione l'aria inspirata può subire le modificazioni fisiche, chimiche e biologiche che fisiologicamente subisce nel transito nasale, e giungere alle basse vie nelle migliori condizioni di accettabilità per le mucose respiratorie.

In presenza di uno schema respiratorio orale, invece, una considerevole quota di aria inspirata salta il fisiologico filtro costituito dall'epitelio nasale ciliato e investe, non preriscaldata e umidificata nelle fosse nasali e nei seni, la mucosa faringea. Oltre a favorire l'irritazione di quest'ultima con meccanismo fisico, la mancata filtrazione nasale favorisce l'introduzione di agenti patogeni di vario tipo, anche perché il transito orale bypassa il filtro costituito da interferon, macrofagi e trasporto muco ciliare,

presente nelle mucose rinosinusalì. Nel bambino ciò può costituire una importante concausa di ipertrofia del sistema adeno tonsillare, che finisce per aggravare il mancato utilizzo della via nasale fino ad escluderla, instaurando così un circolo vizioso.

Inoltre il transito orale aggira anche le adenoidi: ne risulta così ostacolata la funzione immunitaria.

Fisiopatologia dell'NO

Il vero significato funzionale dei seni paranasali e il ruolo dell'NO costituiscono due problematiche ancora non del tutto ben comprese. Paradossalmente il reciproco rapporto potrebbe contribuire a chiarirle entrambe, giacché la grande produzione di NO che avviene nelle cavità sinusali potrebbe costituire un'importante spiegazione del loro ruolo funzionale (1). Da quando per primi Gustafsson *et al* nel 1991 (2) dimostrarono la presenza di NO nell'aria esalata in alcuni animali e nell'uomo, lo studio di questo gas ha suscitato crescente interesse, pur lasciando alcuni quesiti ancora irrisolti.

L'NO è prodotto dall'NO Sintetasi, (NOS), di cui esistono 3 varianti: endoteliale (eNOS), neurale (nNOS), e inducibile (iNOS) (3, 4).

Si è appurato con sostanziale certezza che l'NO di derivazione eNOS contenuto nell'aria espirata di alcuni animali e nell'individuo sano (5) viene prodotto in piccola parte nelle basse vie e nei polmoni, e in misura percentualmente di gran lunga maggiore nelle alte vie (6, 7). In particolare esistono chiare evidenze sul ruolo di gran lunga preponderante delle cavità paranasali nella produzione di

NO (7) nelle alte vie degli individui sani. Un'interessante conferma proviene anche da uno studio sul babuino, primate che non possiede cavità sinusali e che, verosimilmente a seguito di ciò, presenta concentrazioni di NO molto basse (8).

Nei seni paranasali l'NO si trova normalmente in concentrazioni simili a quelle che si configurano in un inquinamento atmosferico (7). In queste cavità si possono infatti raggiungere i 30 000 ppb (parti per bilione). Il fatto che sia stata dimostrata l'efficacia dell'NO nel combattere alcuni batteri già a concentrazioni di 100 ppb (9), cioè 300 volte inferiori, contrasta con una concentrazione fisiologicamente così alta, che appare comunque sproporzionata anche nell'ipotesi avanzata da Lundberg (5, 7), che essa serva a mantenere la sterilità all'interno dei seni paranasali, dove peraltro la sterilità in natura non è prevista.

L'NO di derivazione iNOS prodotto prevalentemente nelle vie aeree inferiori (10), è correlato a fenomeni infiammatori e in particolare all'Asma. (10-12).

NO e vie aeree

Nonostante le persistenti incertezze, appare ormai chiaro che l'NO abbia un ruolo importante nella fisiopatologia delle vie aeree e nella regolazione del flusso ematico, oltre che in altre importanti funzioni quali quella piastrinica, l'attività immunitaria e di neurotrasmissione.

Per quel che riguarda la problematica delle vie aeree, è stato evidenziato un suo effetto difensivo nei confronti di batteri, virus e miceti (9, 13, 14)

Il ruolo difensivo svolto dall'NO è legato anche dall'effetto stimolante che è stato dimostrato sull'attività ciliare (15, 16, 17), che a sua volta costituisce un sistema di difesa che interessa sia le alte che le basse vie.

Fisiopatologia dell'NO in relazione allo schema respiratorio

Per quel che riguarda l'NO va anzitutto sottolineato che il mancato transito dell'aria inspirata attraverso il naso e soprattutto attraverso i meati medi e superiori, dove sboccano gli osti delle cavità sinusali, da un lato impedisce di fatto l'aspirazione assieme all'aria sinusale dell'abbondante quantità di NO che nei seni viene prodotto, dall'altro impedisce il ricambio aereo all'interno dei seni.

Per questo, lo schema respiratorio orale può essere correlato con la fisiopatologia dell'NO anche con un meccanismo indiretto, nel quale l'infiammazione costituisce l'anello intermedio.

E' infatti da tutti accettato che nella patogenesi della rinosinusite giochino un ruolo patogenetico importante i disturbi di ventilazione e di drenaggio, che, a loro volta, possono essere influenzati dal diverso schema respiratorio, orale o nasale, abitualmente impiegato dal paziente.

Respirazione orale e disturbo di ventilazione

Abitualmente il concetto di Disturbo Ventilatorio viene associato a conformazioni anatomiche sfavorevoli, in particolare a livello di setto e turbinati, correggibili tradizionalmente per via chirurgica. Può peraltro esistere

anche un Disturbo Ventilatorio di tipo essenzialmente funzionale, legato allo schema respiratorio orale, che per vari motivi il paziente può aver assunto talvolta fin dall'infanzia (18), che non è necessariamente legato alla presenza di problemi anatomici. Quando il paziente, per qualunque motivo (specie quando si riduce l'autocontrollo o durante il sonno) apre la bocca, l'aria inspirata può scegliere di fatto due vie di passaggio, il naso o la bocca. Fra le due, per un principio generale di meccanica dei fluidi, è portata a preferire il transito con minori resistenze, che porta necessariamente alla scelta della via orale. Questo comporta di conseguenza l'esclusione della via nasale, pur in assenza di ostacoli meccanici di tipo anatomico, congeniti o dovuti a patologie acquisite quali l'ipertrofia adenotonsillare (che anzi, come già detto, dalla respirazione orale può anche essere favorita). Si configura in questo modo un Disturbo Ventilatorio delle cavità nasali e paranasali, che favorisce l'insorgenza di rinosinusite. Il rapporto, peraltro non completamente chiarito, fra l'infiammazione e l'alterazione dei valori di NO riscontrati da alcuni autori nella sinusite acuta (19) costituisce l'anello intermedio della catena che lega per questa via lo schema respiratorio orale all'alterazione del metabolismo dell'NO.

Respirazione orale e disturbo di drenaggio

Per quel che riguarda i problemi di drenaggio va ricordato il ruolo che l'NO riveste nell'incremento dell'attività ciliare (15-17). La mancata utilizzazione dell'NO sinusale dovuta,

con i sopra accennati meccanismi diretto e indiretto, al mancato utilizzo della via nasale, diminuisce l'attività ciliare, e favorisce quindi anche per questa via l'insorgenza della sinusite a sua volta possibile causa della ridotta produzione di NO (19).

La necessità di uno schema respiratorio nasale nella fisiologia dell'NO è dimostrata anche dal fatto che la produzione di NO sistemico è diminuita nell'apnea ostruttiva (20, 21). Con l'applicazione della CPAP l'OSAS si risolve sia che la mascherina della CPAP preveda la respirazione orale che quella nasale (22); al contrario il ripristino del corretto metabolismo dell'NO necessita di una CPAP applicata per via nasale (21). L'apnea ostruttiva, è del resto quasi sempre associata a russamento, ma molto raramente al russamento nasale. Si accompagna quindi quasi sempre ad uno schema respiratorio di tipo orale, quantomeno durante le ore di sonno. È stato anzi dimostrato che respiratori orali sono comunque predisposti all'insorgenza dell'OSAS (23).

L'applicazione della CPAP ripristina invece, anche se artificialmente, il transito del flusso aereo attraverso le vie nasali.

L'alterazione dell'NO può anche contribuire a spiegare le complicanze cardiocircolatorie spesso correlate all'OSAS (24).

L'NO in patologia

Nella Rinite allergica sono stati riscontrati alti livelli nasali di NO sia nell'uomo (25) che nell'animale (26), e così pure nelle basse vie nei

soggetti asmatici (27). Una totale assenza di NO nasale è stata riscontrata nella Sindrome di Kartagener (27, 28), e una netta diminuzione nei pazienti che presentano un riempimento delle cavità sinusali da parte del muco o un'ostruzione degli osti, come nella Fibrosi Cistica (27), e nella sinusite acuta, dove aumenta con il trattamento antibiotico (19). Se ne è riscontrata la diminuzione nella infezione da HIV, il che potrebbe contribuire a spiegare la diminuita resistenza alle infezioni respiratorie di questi pazienti (29).

Dalla letteratura emerge che lo studio dell'NO procede abitualmente in due direzioni. Da un lato si indaga sul ruolo fisiologico di questo gas, nei suoi diversi già accennati effetti protettivi. Da un altro se ne ricerca le variazioni sul malato, alla ricerca di un possibile rapporto fra l'aumento o la diminuzione dell'NO e la patologia che si intende studiare, giacché la minima invasività dell'analisi dell'NO espirato potrebbe dare a questo esame un ruolo di screening o di diagnosi precoce quantomeno di sospetto, come è già stato ipotizzato in alcune patologie gravi come la Sindrome di Kartagener (27, 28), la Fibrosi Cistica (27) e l'Asma (27, 28).

Ne emergono però alcune, per così dire, stranezze: l'NO, nei suoi effetti fisiologici, è attivo a concentrazioni molto basse. Nei seni paranasali è invece presente in concentrazioni sproporzionatamente alte. Alte concentrazioni nell'esalato sono segno di patologia asmatica, ma le alte concentrazioni sinusali sono assolutamente fisiologiche; anzi la diminuzione è tipica di patologie gravi (Karta-

gener, Fibrosi Cistica, sinusite acuta). La sinusite acuta porta ad una diminuzione, quella perenne nei bambini non sembra influire (5, 27).

NO e Asma

L'iperreattività delle vie aeree a vari stimoli è la tipica caratteristica dell'Asma (30). Vari studi hanno dimostrato che l'NO endogeno è in grado di influenzare l'iperreattività a vari stimolanti in varie specie animali, riducendo ad esempio il broncospasmo indotto dall'inalazione di acido citrico negli animali (31, 32) e nell'uomo (33).

L'effetto protettivo dell'NO nell'Asma è dovuto anche all'effetto rilassante e antiproliferativo sulla muscolatura liscia (34-35).

In particolare nell'Asma l'NO ha suscitato l'interesse degli pneumologi per due ragioni fra loro contraddittorie: la sua concentrazione nell'espirato, facilmente misurabile, ha rivelato una tendenza al significativo aumento, dando quindi a questo parametro un significato di marker di patologia (37).

Per contro numerose evidenze scientifiche supportano la considerazione che l'NO, liberato in condizioni fisiologiche, potrebbe partecipare all'omeostasi del tono bronchiale, modulando la risposta bronchiale a stimoli broncocostrittori riducendone la soglia (38).

NO e Schema Respiratorio Abituale

Lo schema respiratorio che il paziente abitualmente presenta a riposo potrebbe costituire un paramentro importante, abitualmente poco consi-

derato, che mette in relazione la produzione di NO all'interno dei seni paranasali con la sua, fisiologicamente vantaggiosa, distribuzione nell'albero respiratorio. Infatti emerge in molti lavori che i ruoli benefici dell'NO, come anche i suoi effetti "aerocrini" (39), sono da tempo accertati, ma non possono non dipendere significativamente, come è stato dimostrato in condizioni sperimentali, dalla respirazione per via nasale (1, 5, 47). L'altissima concentrazione sinusale di NO nel normale, rilevata da alcuni Autori (7, 13), oltre 100 volte superiore a quella sufficiente ad espletare, ad esempio, l'effetto antibatterico, è spiegabile con il fatto che i seni sono una zona di produzione più che di impiego dell'NO. La grande quantità prodotta viene ad ogni inspirio trascinata dal flusso aereo e distribuita lungo tutte le vie aeree, e quindi nelle zone di reale impiego, giunge diluita a concentrazioni più funzionalmente logiche (39).

Altra condizione necessaria al mantenimento della corretta fisiopatologia dell'NO è la pervietà degli osti sinusali (40, 41), tanto da rendere a volte indicati in caso di ostruzione serrata, trattamenti chirurgici che possono confermare a posteriori il recupero funzionale della produzione di NO (40).

Emergono però anche alcuni risultati che danno alla pervietà / impervietà degli osti un significato funzionale anziché francamente anatomico. È infatti dimostrato che il livello di NO nell'esalato nasale cresce vistosamente se il paziente è istruito a cantare a bocca chiusa, probabilmente perché così aumenta la ventilazione sinusale nell'espiazione (40, 42).

Il "cantare a bocca chiusa" a comando introduce un fattore artificioso, che però può anche verificarsi spontaneamente, quando si configura uno schema di russamento piuttosto raro: quello del russamento espiratorio nasale (lo schema di russamento di gran lunga più comune è quello inspiratorio orale).

L'aumento di NO così riscontrato nell'esalato è dovuto all'inversione del flusso abituale dell'NO sinusale, di cui è normalmente previsto il coinvolgimento nell'inspirio, il che consente di convogliarlo verso le basse vie. Con La Manovra di "Humming" invece, va perduto, perché non sarà disponibile nella successiva inspirazione, anche se avvenisse per via nasale. Questo risultato, comunque, costituisce una curiosa dimostrazione del fatto che lo scambio gassoso fra seni paranasali e vie aeree è influenzato anche da aspetti puramente funzionali e non solo da ostruzioni anatomiche.

Le tecniche diagnostiche di abituale rilevamento dell'NO per lo più considerano il solo esalato orale, e ricercano essenzialmente l'NO prodotto in condizioni patologiche nelle basse vie (10), e assai meno di quello prodotto nei seni paranasali. In realtà la concentrazione di NO nelle vie nasali (e quindi prevalentemente di origine sinusale) è maggiore che nell'esalato, e anche gli asmatici presentano più NO nel naso che nell'esalato, tanto che un'esalazione contro resistenza o dopo aver trattenuto il respiro per 20 secondi vede aumentare l'NO esalato a causa dell'"inquinamento" da parte dell'NO nasale, che in queste condizioni artificiali transita in parte nell'esalato (10).

Prescindendo dalle istruzioni fornite durante l'esame, che costituiscono un artefatto tecnico, lo schema respiratorio di un individuo può variare da orale a nasale e viceversa nelle 24 ore (basti pensare al sonno), sia in condizioni di salute che con l'insorgenza di patologie respiratorie.

Da questo punto di vista, anche le tecniche di indagine dell'NO, pur considerate tecnicamente poco invasive, sotto il profilo funzionale non lo sono affatto, perché non rispettano né tengono conto dello schema respiratorio abituale e spontaneo proprio di ciascun soggetto indagato, ma anzi prevedono l'impiego di schemi respiratori ad hoc ai quali il paziente viene istruito ai fini dell'esame stesso. Per contro, però, alcuni studi sperimentali che prevedono il confronto

fra una fase con respirazione orale ed una con respirazione nasale, sono concordi nel rilevare un viraggio positivo di alcuni importanti parametri notoriamente sensibili agli effetti dell'NO di provenienza sinusale.

Si è infatti dimostrato sperimentalmente in maniera indiretta (1) che la pressione trancutanea di ossigeno aumenta nella respirazione nasale, diminuisce in quella per via orale e si riporta a valori simili o superiori a quella nasale con l'aggiunta di NO esogeno nell'aria inspirata (Fig. 1). È stato anche dimostrato che l'OSAS fa diminuire i livelli di NO, che vengono ripristinati con l'applicazione della CPAP nasale (21). Il risultato potrebbe però essere dovuto non semplicemente all'eliminazione dell'OSAS: la maschera della CPAP, in-

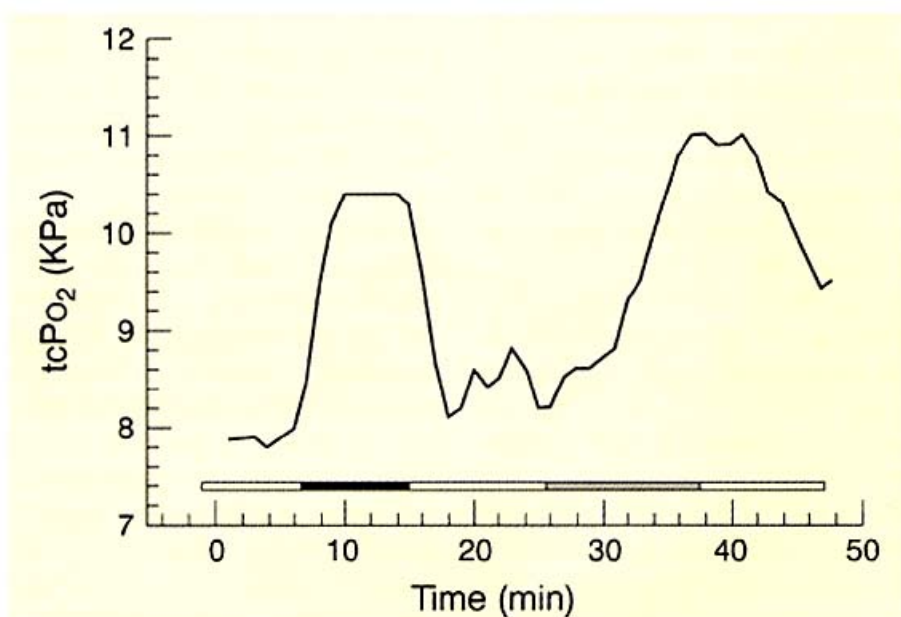


Figura 1 - Da: Lundberg JO, Settergren G, Gelinder S, Lundberg JM, Alving K, Weitzberg E. Inhalation of nasally derived nitric oxide modulates pulmonary function in humans. *Acta Physiol Scand* 1996 Dec;158(+):343-7 (Bibl 1, riportato anche su 5)

fatti, induce un ripristino ancorché artificiale dello schema respiratorio nasale, il che consente il riutilizzo dell'NO prodotto nei seni paranasali. In un nostro lavoro (43) abbiamo applicato un Oral Device di nostro originale disegno che, fra le altre azioni, ha quella di correggere lo schema respiratorio da orale a nasale, su bambini che presentavano OSAS. In questo modo si è mirato ad impedire il russare e l'apnea, che molto spesso si accompagnano alla respirazione orale. Con questo approccio occlusale abbiamo ottenuto risultati analoghi a quelli riportati dall'impiego della CPAP. In questo studio l'analisi dei livelli di NO non era prevista, ma in ragione del ripristino della respirazione nasale e dell'ottenuta scomparsa o netto miglioramento dell'OSAS è probabile che i livelli di NO abbiano seguito lo stesso andamento riportato nello studio con CPAP.

Da alcuni studi su pazienti che presentano Disturbi Respiratori nel Sonno e Asma potrebbero giungere alcune conferme all'importanza della respirazione nasale, anche per il corso dell'NO.

Nei casi in cui OSAS e Asma coesistono, infatti, si è riscontrato un miglioramento dell'Asma con l'applicazione della CPAP, in particolare per quel che riguarda le crisi notturne (44).

Gli Autori attribuiscono questo miglioramento alla eliminazione dell'ostruzione e del russare, considerati fattori trigger per l'asma.

In un altro studio analogo miglioramento, limitatamente alle crisi asmatiche notturne, è stato riscontrato in particolare in un gruppo di bambini

che presentava retrognazia con restringimento dello spazio faringeo retrolinguale. In tale tipologia di pazienti il risultato veniva attribuito alla eliminazione della accresciuta stimolazione vagale legata alla conformazione sfavorevole del faringe (45). In entrambi questi studi però, l'uso della CPAP ha necessariamente comportato l'induzione, ancorché artificiale di uno schema respiratorio nasale, in luogo di quello orale tipico dei russatori.

Alle ipotesi avanzate dagli autori sulle cause dei positivi effetti potrebbe essere significativo aggiungere questa componente, anche in ragione del riutilizzo dell'NO sinusale e dello sfruttamento dei suoi effetti protettivi nei confronti dell'Asma.

Questi rilievi sperimentali, potrebbero suggerire l'opportunità di comportamenti clinici consequenziali, terapeutici o preventivi, volti a far mantenere al paziente quello schema respiratorio nasale che si è rivelato sperimentalmente utile anche al corretto utilizzo dell'NO sinusale.

Gli effetti benefici dell'NO sono ben noti, al punto che viene usato artificialmente in terapia con tecnica per così dire farmacologica (46, 47), ma assai poco si pensa a garantire al paziente la corretta disponibilità dell'NO che sarebbe in grado di fornirsi da solo, attraverso il corretto utilizzo dell'ingente, ma soprattutto ottimale quantità prodotta dai suoi seni paranasali.

In quest'ottica la prima preoccupazione dello Pneumologo, dovrebbe essere quella di verificare che il paziente impieghi a riposo un corretto schema respiratorio nasale, l'unico

che consenta una corretta dinamica dell'NO, grazie al trascinamento nel flusso aereo nasale dell'NO prodotto nei seni.

Oltre all'aspetto terapeutico che a questo proposito rivestirebbe il ripristino di uno schema respiratorio nasale, è bene sottolineare quello preventivo. Il respiratore orale, anche in assenza di patologie conclamate, non può che risentire, ancorché a livello subclinico, di tutti gli aspetti negativi conseguenti al mancato utilizzo della via nasale, ivi compresa la dispersione dell'NO in luogo del suo fisiologico utilizzo.

La considerazione dello schema respiratorio di un paziente si espleta per via puramente clinica e il suo trattamento prevede un approccio occlusale di pertinenza odontoiatrica ed uno miofunzionale di pertinenza

logopedistica.

Conclusione

Alla luce di numerosi riscontri in letteratura e dai risultati di alcuni studi sperimentali, la presenza di un abituale schema respiratorio orale in luogo di quello nasale costituisce una probabile concausa facilitante l'insorgenza di vari quadri patologici respiratori; anche la fisiopatologia dell'NO può risulterne alterata.

Anche allo scopo di riportare alla normalità il metabolismo dell'NO, il ripristino di uno schema respiratorio nasale con l'applicazione di dispositivi endo-orali di tipo ortodontico può costituire un'efficace opzione terapeutica preliminare all'intervento medico-pneumologico.

eRn

Bibliografia

1. Lundberg JO, Settergren G, Gelinder S, Lundberg JM, Alving K, Weitzberg E. Inhalation of nasally derived nitric oxide modulates pulmonary function in humans. *Acta Physiol Scand* 1996 Dec; 158 (4): 343-7.
2. Gustafsson L, et al. Endogenous nitric oxide is present in exhaled air of rabbits guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Comm* 1991; 181: 852-857.
3. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Coor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003 Jan; 199 (1): 8-17.
4. Lundberg JO. Airborne nitric oxide: inflammatory marker and aerocrine messenger in man. *Acta Physiol Scand Suppl* 1996; 633: 1-27.
5. Lundberg J, Weitzberg E. Nasal nitric oxide in man. *Thorax* 1999 Oct; 54 (10): 947-52.
6. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, et al. Autoinhalation of nitric oxide after endogenous synthesis in nasopharynx. *Lancet* 1994; 343: 518-519.
7. Lundberg JO, Farkas-Szallasi T, Weitzberg E, Rinder J, Lidholm J, Anggaard A, Hokfelt T, Lundberg JM, Alving K. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nat Med* 1995 Apr; 1 (4): 370-3.
8. Lewandowski K, Busch T, Lohbrunner H, et al. Low nitric oxide concentrations in exhaled gas and nasal airways of mammals without paranasal sinuses. *J Appl Physiol* 1998; 85: 405-410.
9. Mancinelli RL, McKay CP. Effects of nitric oxide and nitrogen dioxide on bacterial growth. *Appl Environ Microbiol* 1983; 46: 198-202.
10. Kharitonov SA, Chung KF, Evans D, O'Connor BJ, Barnes PJ. Increased exhaled nitric oxide in asthma is mainly derived from the lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jun; 153 (6 Pt 1): 1773-80.
11. Kharitonov SA, Barnes PJ. Nitric oxide, nitrotyrosine, and nitric oxide modulators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003 Mar; 3 (2): 121-9.
12. Hacken NH, Timens W, van der

- Mark TW, Nijkamp FP, Postma DS, Folkerts G. Nitric oxide and asthma. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999 Jul 31; 143 (31): 1606-119.
13. Nathan C, Xie Q-W. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994;78:915-918.
 14. Sanders S, Siekierski E, Porter J, et al. Nitric oxide inhibits rhinovirus-induced cytokine production and viral replication in a human respiratory epithelial cell line. *J Virol* 1998; 72: 934-942.
 15. Jain B, Rubenstein I, Robbins RA, et al. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191: 83-88.
 16. Rumer T, Cervin A, Lindberg S, et al. Nitric oxide is a regulator of mucociliary activity in the upper respiratory tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 278-287.
 17. Lindberg S, Cervin A, Rumer T. Low levels of nasal nitric oxide (NO) correlate to impaired mucociliary function in the upper airways. *Acta Otolaryngol* 1997; 117: 728-734.
 18. Bernkopf E, Caponera O, Broia V, Bertarini AM. Effetti sulla struttura cranio mandibolo vertebrale dell'allattamento artificiale. *Medico & Bambino*, Volume 19 n° 4 -Aprile 2000.
 19. Baraldi E, Azzolin N, Biban P, et al. Effect of antibiotic therapy on nasal nitric oxide concentration in children with acute sinusitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1680-1683.
 20. Teramoto S, Kume H, Matsuse T, Ishii T, Miyashita A, Akishita M, Toba K, Ouchi Y. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2003 Sep; 4(5): 403-7.
 21. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, Lam WK. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Dec; 162 (6): 2166-71.
 22. Smith PL, O'Donnell CP, Allan L, Schwartz AR. A physiologic comparison of nasal and oral positive airway pressure. *Chest* 2003 Mar; 123 (3): 689-94.
 23. Raskin S, Limme M, Poirrier R. Could mouth breathing lead to obstructive sleep apnea syndromes. A preliminary study. *Orthod Fr* 2000 Jan; 71 (1): 27-35.
 24. Mohri M, Ichiki T, Hirooka Y, Takeshita A. Endogenous nitric oxide prevents myocardial ischemia in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2002 Apr; 143 (4): 684-9.
 25. Martin U, Bryden K, Devoy M, et al. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 768-772.
 26. Adisesh L, Kharitonov S, Yates D, et al. Exhaled and nasal nitric oxide is increased in laboratory animal allergy. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 876-880.
 27. Lundberg JON, Nordvall SL, Weitzberg E, et al. Exhaled NO in pediatric asthma and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 323-326.
 28. Lundberg JO, Weitzberg E, Nordvall SL, Kuyslenstierna R, Lundberg JM, Alving K. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome. *Eur Respir J* 1994;7:1501-1504.
 29. Palm J, Lidman C, Graf P, Alving K, Lundberg J. Nasal nitric oxide is reduced in patients with HIV. *Acta Otolaryngol* 2000 Mar; 120 (3): 420-3.
 30. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342: 1510-1513.
 31. Hogman M, Frostell C., Arnberg H., et al. Inhalation of nitric oxide modulates methacholine-induced bronchoconstriction in the rabbit. *Eur Respir J* 1993; 6: 177-180.
 32. Ricciardolo FL, Rado V, Fabbri LM, Sterk PJ, Di Maria GU, Geppetti P. Bronchoconstriction induced by citric acid inhalation in guinea pigs: role of tachykinins, bradykinin, and nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Feb; 159 (2): 557-62.
 33. Nijkamp FP, Folkerts G. Nitric oxide and bronchial reactivity. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 905-914.
 34. Ricciardolo FL, Di Maria GU, Missetta A, Sapienza MA, Geppetti P. Impairment of bronchoprotection by nitric oxide in severe asthma. *Lancet* 1997 Nov 1; 350 (9087): 1297-8.
 35. Hamad AM, Johnson SR, Knox AJ. Antiproliferative effects of NO and ANP in cultured human airway smooth muscle. *Am J Physiol* 1999 Nov; 277 (5 Pt 1): L910-8.
 36. Patel HJ, Belvisi MG, Donnelly LE, Yacoub MH, Chung KF, Mitchell JA. Constitutive expressions of type I NOS in human airway smooth muscle cells: evidence for an antiproliferative role. *FASEB J* 1999 Oct; 13 (13): 1810-6.
 37. Ricciardolo FL. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax* 2003 Feb; 58 (2): 175-82.

38. Settergren G, Angdin M, Astudillo R, Gelinder S, Liska J, Lundberg JO, Weitzberg E. Decreased pulmonary vascular resistance during nasal breathing: modulation by endogenous nitric oxide from the paranasal sinuses. *Acta Physiol Scand* 1998 Jul; 163 (3): 235-9.
39. Lundberg JO, Lundberg JM, Settergren G, Alving K, Weitzberg E. Nitric oxide, produced in the upper airways, may act in an 'aerocrine' fashion to enhance pulmonary oxygen uptake in humans. *Acta Physiol Scand* 1995 Dec; 155 (4): 467-8.
40. Lundberg JO, Maniscalco M, Sofia M, Lundblad L, Weitzberg E. Humming, Nitric Oxide, and Paranasal Sinus Obstruction. *JAMA* 2003 Jan 15; 289 (3): 302-3.
41. Hamilos D. Chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 213-27.
42. Weitzberg E, Lundberg JO. Humming greatly increases nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jul 15; 166 (2): 144-5.
43. Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, Broia V, Montesano M, Paggi B, Ronchetti R. Randomized controlled study of an oral jaw positioning appliance for the treatment of obstructive sleep apnea in children with malocclusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 65, (1): 123-27.
44. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988 Jun; 137 (6): 1502-4.
45. Guillemainault C, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R, Romaker A, Partinen M, Baldwin R, Nino-Murcia G. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J* 1988 Dec; 1 (10): 902-7.
46. Sablotzki A, Hentschel T, Gruenig E, Schubert S, Friedrich I, Muhling J, Dehne MG, Czeslick E. Hemodynamic effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 Nov; 22 (5): 746-52.
47. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003 Jan; 199 (1): 8-17.
48. Bernkopf E, Broia V, Bertarini AM, Polcino P. La respirazione orale e il ruolo della malocclusione. *Medico e Bambino* 2002; 2: 107-12.

DR. EDOARDO BERNKOPF

Medico chirurgo Specialista in Odontoiatria e protesi dentaria

VICENZA 36100- Via Garofolino, 1 - Tel. 0444/545509

PARMA 43100 - Via Petrarca, 3 - Tel. e Fax 0521/236426

ROMA 00100 - Via Massaciuccoli, 19 (P.zza Annibaliano) Tel. 06/86382917

e-mail: edber@studiober.com

Sito internet: www.studiober.com

Dammi la forza di cambiare le cose che posso cambiare, di accettare quelle che non posso cambiare, di saper distinguere le une dalle altre.

(vecchia preghiera protestante)