

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TRIESTE

FACOLTA' DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE

Dipartimento di Fisiologia e Patologia

TESI SPERIMENTALE IN FISIOLOGIA GENERALE

SINDROME DA IPOVENTILAZIONE CENTRALE
CONGENITA E FUNZIONE NEUROVEGETATIVA A
LIVELLO CARDIACO

Laureanda:
Annalisa Da Re

Relatore:
Chiar.ma Prof. Tanja Princi

Correlatore:
Dott. Isabella Ceccherini

Anno Accademico 2004-2005

*Ai miei genitori,
ai miei nonni,
a Francesco*

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 5
Sindrome da ipoventilazione centrale congenita	pag. 5
Aspetti genetici	pag. 12
Metodiche di ventilazione	pag. 20
Sistema respiratorio	pag. 24
Controllo nervoso del respiro	pag. 26
Controllo chemocettivo	pag. 30
Controllo meccanico	pag. 31
Regolazione della frequenza cardiaca	pag. 33
Generazione del battito cardiaco	pag. 33
Controllo nervoso della frequenza cardiaca	pag. 35
Aritmia sinusale respiratoria	pag. 44
Centri nervosi superiori coinvolti nella funzione cardiovascolare	pag. 46
Variabilità della frequenza cardiaca	pag. 47
SCOPO DELLA RICERCA	pag. 49

METODI

pag. 51

Soggetti

pag. 51

Analisi della variabilità della frequenza cardiaca

pag. 53

Analisi statistica

pag. 56

RISULTATI

pag. 57

DISCUSSIONE

pag. 75

BIBLIOGRAFIA

pag. 80

INTRODUZIONE

LA SINDROME DA IPOVENTILAZIONE CENTRALE CONGENITA

La sindrome da ipoventilazione centrale congenita (*Congenital Central Hypoventilation Syndrome - CCHS*) è caratterizzata da una grave depressione respiratoria che si instaura durante il sonno. Questo tipo di patologia è stata descritta per la prima volta da Severinghaus e Mitchell (1962) in tre pazienti che mostravano lesioni dell'area chemosensibile bulbare come complicanza di interventi chirurgici a carico della parte alta del midollo e del tronco dell'encefalo. Essi furono i primi ad usare per questa malattia l'epinomio di "Maledizione di Ondine" ispirandosi ad un dramma mitologico che narra la storia della ninfa Ondine. Ondine era la figlia di Nettuno, il Dio del mare che, sposando il guerriero Hans perse la sua immortalità; con il passare del tempo Hans lasciò Ondine per un'altra donna e Poseidone, infuriato da questo comportamento di Hans, decise di punirlo condannandolo a non dormire più. Infatti se Hans si fosse addormentato si sarebbe "dimenticato di respirare". Questo nome, ispirato alla leggenda, continua ad esistere ed è usato per descrivere bambini che respirano bene quando sono svegli, ma presentano severa ipoventilazione o apnea durante il sonno.

Nel 1970 Mellins descrisse la forma congenita, non dipendente da alterazioni di natura neoplastica, traumatica o vascolare dell'encefalo, ma dovuta ad un'alterata regolazione dei meccanismi di controllo automatico del respiro durante il sonno non-REM (non *rapid eye movement*); in questa forma è presente il caratteristico fenomeno del *forgotten breathing* che indica l'insensibilità dei chemocettori bulbari alla CO₂, mentre durante la veglia e il sonno REM il sistema di controllo del respiro garantisce una sufficiente attività respiratoria (Deonna et al., 1974; Schannon et al., 1976; Flemming et al., 1980; Wells et al., 1980).

La CCHS conta poche centinaia di pazienti in tutto il mondo ed è un disordine caratterizzato da un mancato controllo autonomo del respiro con diminuzione della sensibilità ad ipercapnia e ipossia (Gozal, 1998; Weese-Mayer et al., 1999); i pazienti si presentano tipicamente cianotici nelle prime ore di vita, trattengono anidride carbonica durante il sonno e, in alcuni casi, anche durante la veglia.

L'ipoventilazione a livello polmonare si presenta in assenza di disordini polmonari, cardiaci, o neuromuscolari e senza la presenza di lesioni a livello cerebrale (Gozal, 1998; Weese-Mayer et al., 1999).

I bambini affetti da CCHS, nella maggior parte dei casi, presentano un'adeguata ventilazione durante la veglia e l'ipoventilazione si presenta durante il sonno secondo vari possibili livelli di gravità (Gozal, 1998; Weese-Mayer et al., 1999). Allo stato attuale non esistono presidi farmacologici utilizzabili nel trattamento di questa particolare condizione morbosa, pertanto, per sopravvivere, i bambini affetti da CCHS hanno necessariamente bisogno di supporto ventilatorio durante il sonno e, nei casi più gravi, durante tutte le 24 ore (Piumelli et al., 1990; Marazita et al., 2001).

Età

Fino a 5	(50)	30%
6– 10 anni	(36)	22%
11 -15 anni	(47)	29%
16– 20 anni	(20)	12%
> 20	(11)	7%

Sesso

femmine	51%
maschi	49%

Figura 1. Profilo demografico dei bambini CCHS (n=167). Tratto da Vanderlaan et al. (2002).

Sebbene non si conosca nel dettaglio il meccanismo patogenetico alla base di questa malattia, CCHS rappresenta sicuramente un disordine del sistema nervoso autonomo (SNA) fisicamente da imputarsi ad un difetto dello sviluppo di un nucleo del tronco encefalico. In particolare un'anormale integrazione centrale dei segnali neuronali dei chemocettori è stata postulata come il meccanismo responsabile del mancato controllo del SNA in questi bambini (Mellins et al., 1970; Shannon et al., 1976).

La principale caratteristica di questa sindrome è un'assenza congenita della sensibilità chemocettiva all'ipercapnia con assenza di risposta ventilatoria (Gaultier et al., 1997; Gozal, 1998; Weese-Mayer et al., 1999). Alcuni Autori ipotizzano che la sensibilità chemocettiva periferica sia relativamente normale in questa malattia ma che le afferenze dal corpo carotideo non siano in grado di tradurre il segnale in una normale risposta ventilatoria perché richiedono l'integrazione con gli input chemocettivi centrali che sono assenti nella CCHS (Millhorn e Eldridge, 1986; Paton et al., 1989). Per questo motivo pazienti affetti da CCHS non sono in grado di rispondere ad una situazione di ipossia con l'aumento della ventilazione (Gozal, 1998; Weese-Mayer et al., 1999).

La presentazione clinica della CCHS appare varia ed è legata alla gravità del disordine (Marcus, Livingstone et al., 1991); la maggior parte dei bambini si presenta con questi problemi alla nascita. Alcuni neonati non respirano dal primo momento di vita e vengono subito supportati con strumenti ventilatori, mentre altri manifestano segni di tale sindrome durante i primi mesi e sviluppano una certa capacità respiratoria durante la veglia (Paton et al., 1989). In alcuni casi la malattia si sviluppa in un'età più avanzata con cianosi, edema, e segni di una scorretta variabilità cardiaca (Marcus et al., 1991).

In generale la CCHS è considerata come un disordine a livello multisistemico e i suoi sintomi sono causati da una "regolazione" o disfunzione del SNA che si riflette, oltre che a livello respiratorio, su altri sistemi (Weese-Mayer et al., 2001).

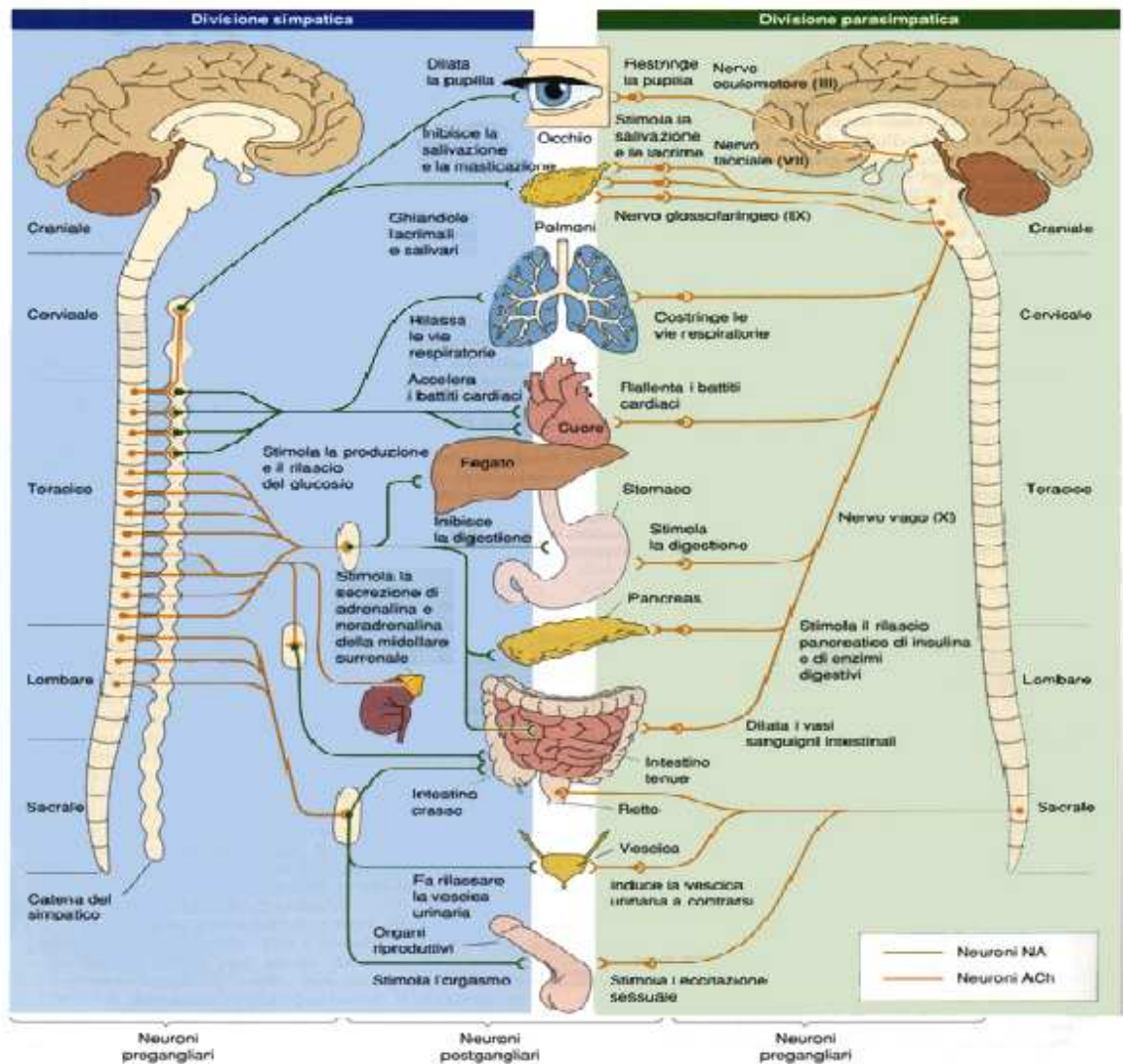


Figura 2. Sistema Nervoso Autonomo. Tratto da Primo convegno sulla CCHS, Brescia 2004.

CCHS si manifesta spesso in associazione con disfunzioni del SNA tra cui tumori derivanti dalle cellule della cresta neurale (4-5% dei casi) e, molto spesso, il cosiddetto il morbo di Hirschsprung (*Hirschsprung disease* –HD) (15-20% dei casi) (Guilleminault et al., 1982; Haddad et al., 1978; Weese-Mayer et al., 1992; Bower et al., 1980).

Il morbo di Hirschsprung (HD) consiste nell'assenza congenita dei gangli del plesso mioenterico in tratti più o meno lunghi dell'intestino dovuta ad una mancata/alterata migrazione dei precursori derivanti dalle cellule della cresta neurale; questa patologia provoca costipazione, subocclusione, ostruzione intestinale. Haddad per primo nel

1978 segnalò l'associazione con la CCHS suggerendo una probabile eziologia comune nell'ambito delle neurocristopatie.

CCHS condivide con queste neurocristopatie (difetti congeniti della migrazione e/o maturazione delle cellule della cresta neurale) una patogenesi molecolare dovuta a difetti di uno o più geni che controllano il corretto sviluppo delle linee cellulari derivanti dalla cresta neurale, progenitrice di cellule multipotenti che si differenziano in diversi derivati neurali.

Il SNA comprende l'insieme di fibre e cellule che innervano gli organi interni e le ghiandole svolgendo funzioni che solitamente sono al di fuori del controllo volontario.

Il SNA può essere considerato come una parte del sistema nervoso motorio in cui le strutture effettrici sono la muscolatura liscia, la muscolatura cardiaca e le ghiandole (Berne e Levy, 2000); i suoi compiti fondamentali sono il mantenimento dell'omeostasi e la coordinazione delle risposte agli stimoli esterni.

E' costituito da tre branche: ortosimpatico, parasimpatico ed enterico; le componenti orto e para hanno generalmente azioni antagoniste quando innervano lo stesso organo (Berne e Levy, 2000). La prima entra in funzione quando si tratta di reagire ad un pericolo immediato, aumenta la sua attività al mattino e in tutti i casi necessita di energia e azione; la seconda aumenta alla sera permettendo il rilassamento e l'induzione del sonno.

Il sistema nervoso centrale (SNC) esercita un controllo sul SNA in modo molto complesso tramite strutture come l'ipotalamo e i livelli superiori del sistema limbico, che svolgono un ruolo nei processi emozionali e in numerose funzioni viscerali che sono fondamentali per la sopravvivenza come, ad esempio, l'assunzione di acqua e cibo, la termoregolazione, la riproduzione e i sistemi di difesa (Berne e Levy, 2000).

Una qualsiasi modificazione dell'ambiente si riflette sull'organismo e implica una variazione nell'equilibrio del SNA, il quale attraverso una percezione immediata adatta continuamente le condizioni interne dell'organismo a quelle esterne.

CARATTERISTICHE	NUMERO BAMBINI
MALATTIA DI HIRSCHPRUNG	2
DISORDINI DELLA VARIABILITA' CARDIACA	4
DISORDINI NEUROLOGICI	2
DISORDINI OCULARI	9
OBESITA'	2

Figura 3. Principali caratteristiche fenotipiche di bambini affetti da CCHS (n=9). Tratto da O'Brein et al. (2005).

Per quanto concerne la funzione cardiocircolatoria, nei soggetti affetti da CCHS sono state riscontrate diverse alterazioni. Silvestri e coll. (2000) hanno evidenziato con registrazione elettrocardiografia continua per 48 ore in bambini affetti da ipoventilazione centrale congenita episodi di bradicardia sinusale, extrasistolia atriale e ventricolare, pause di asistolia. Un'alterata risposta cardiaca all'esercizio fisico in soggetti CCHS è stata evidenziata da Silvestri e coll. (1995), mentre altri Autori (Trang et al., 2005) hanno riportato un alterato controllo della pressione arteriosa correlabile con la depressione del riflesso barocettivo.

Una diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca (*heart rate variability* - HRV) è stata riportata da diversi Autori (Woo et al., 1992; Silvestri et al., 2000; Macey et al., 2004; Trang et al., 2005), peraltro con tecniche sperimentali ed approcci analitici differenti. Secondo questi Autori i soggetti affetti da ipoventilazione centrale congenita manifestano una minore HRV e soprattutto una diminuzione, a livello cardiaco, dell'attività parasimpatica. La diminuzione dell'HRV nei bambini affetti da CCHS potenzia la loro vulnerabilità nei confronti di morte improvvisa come ribadito recentemente dal gruppo di Trang (2005). Pure Silvestri e coll. (2000) suggeriscono pertanto un attento monitoraggio cardiaco per i bambini affetti da CCHS in quanto soggetti a maggior rischio di contrarre malattie cardiovascolari.

CARATTERISTICHE CLINICHE	REFERENZE
APPARATO RESPIRATORIO	
IPOVENTILAZIONE ALVEOLARE, MANCANZA DI NORMALE VENTILAZIONE, SCARSE RISPOSTE A IPERCAPNIA E IPOSSIA	Deonna et al.1974 Shannon et al. 1976 Flemming et al. 1980 Paton et al.,1989 Weese-Mayer et al., 1992
APPARATO CARDIOVASCOLARE	
DIMINUZIONE DELLA VARIABILITA' CARDIACA, ATTENUATA RISPOSTA CARDIACA ALL'ESERCIZIO FISICO, AUMENTO BANDA BASSE FREQUENZE RISPETTO A QUELLA DELLE ALTE	Woo et al., 1992 Ogawa et al., 1993 Silvestri et al., 1995 Silvestri et al., 2000
REGOLAZIONE FISIOLÓGICA DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO	
SEVERA COSTIPAZIONE, SCARSA MOTILITA' ESOFAGEA, AUMENTO SPORADICO DELLA SUDORAZIONE, DIMINUZIONE DELLA TEMPERATURA BASALE, ANORMALITA' PUPILLARI	Weese-Mayer et al.,1992 Weese-Mayer et al.,1993 Weese-Mayer et al.,1999
ALTERATO SVILUPPO DELLE STRUTTURE DERIVANTI DALLA CRESTA NEURALE	
MALATTIA DI HIRSCHPRUNG, TUMORI DERIVANTI DALLA CRESTA NEURALE	Bolande, 1974 Haddad et al., 1978 Stern et al., 1980 Minutillo et al., 1989 Commare et al., 1993

Figura 4. Segni clinici della CCHS. Tratto da Marazita et al. (2001).

ASPETTI GENETICI

I casi di disturbi precoci del controllo del respiro che si verificano nei casi di morte infantile prematura (*Sudden Infant Death Syndrome - SIDS*) e nel disordine congenito della CCHS e il fatto che, spesso, quest' ultima malattia si manifesta in concomitanza con altre neurocristopatie quali il morbo di Hirschsprung (HD), neuroblastoma, ganglioneuroma (Haddad et al., 1978; Weese-Mayer et al., 1992; Gozal, 1998), suggeriscono che queste malattie possano avere un'origine genetica (Gaultier et al., 2004). Quest' idea è supportata da alcune evidenze:

- Nonostante la CCHS si presenti di solito con casi sporadici, sono state riportate coppie di fratelli affetti (Gozal, 1998; Weese-Mayer et al., 1999)
- Circa il 20% dei casi di CCHS si presenta in associazione con HD (malattia di Hirschsprung) (Weese-Mayer et al., 1999)
- Parenti di pazienti affetti da CCHS presentano disfunzioni del controllo del SNA (Marazita et al., 2001)

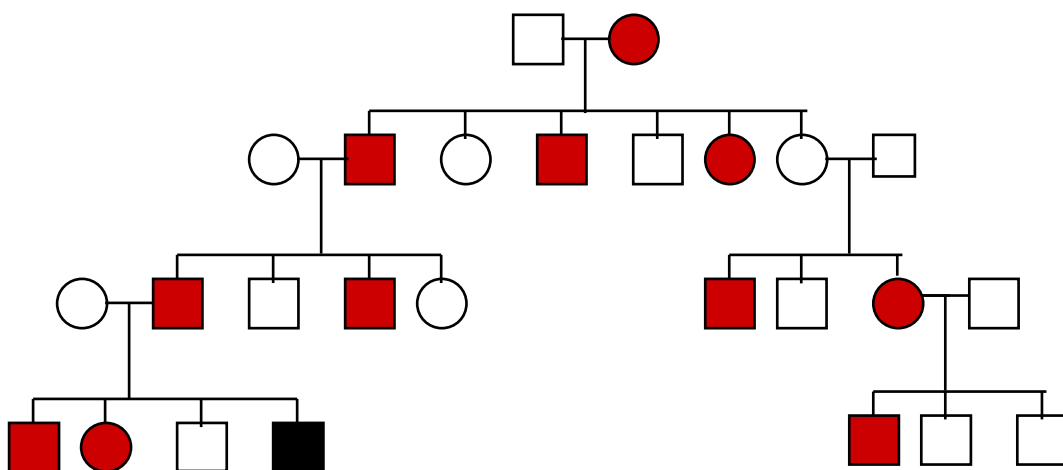


Figura 5. Studio di trasmissione familiare di sintomi da disfunzione del sistema nervoso autonomo. Tratto da Primo convegno sulla CCHS, Brescia 2004.

- La trasmissione verticale della CCHS è stata riscontrata in bambini nati da cinque madri affette da CCHS (Sritippayawan et al., 2002; Silvestri et al., 2002)
- In aggiunta sono nati bambini CCHS da madri che hanno tumori a livello della cresta neurale (Devriendt et al., 2000).

I pazienti CCHS presentano spesso diversi sintomi associati che, per la maggior parte, rappresentano disfunzioni del SNA (Weese-Mayer et al., 2001), e questo ha portato a ritenere che la CCHS è un fenomeno globale piuttosto che solamente un'anormalità del controllo del respiro (Weese-Mayer e Berry-Kravis, 2004).

In mancanza di aggregati familiari che permettessero una mappatura mediante analisi genetica classica, il gene responsabile della CCHS è stato ricercato tra i geni coinvolti nello sviluppo della cresta neurale, scelti sulla base di modelli animali e su studi di espressione (Matera et al., 2004), mediante *l'approccio del gene candidato*. Tra i geni considerati, quello considerato prima di ogni altro è stato il proto-oncogene **RET**, sospettato avere un ruolo nella patogenesi di CCHS in quanto già noto quale gene responsabile della malattia di Hirschsprung (Marazita et al., 2001; Gaultier et al., 2004) ed in quanto già noto essere coinvolto nella corretta proliferazione e migrazione delle cellule della cresta neurale (Chakravarti e Lyonnet, 2001).

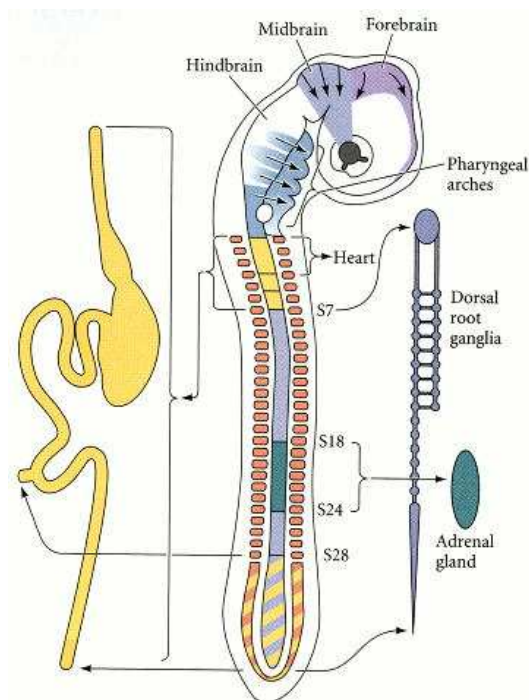


Figura 6. Cresta neurale. Tratto da Primo Convegno sulla CCHS, Brescia 2004.

Un secondo gene coinvolto poteva essere **MASH1** (*mammalian achaete-scute homologus 1 gene*), principale gene che induce la differenziazione delle cellule staminali della cresta neurale.

PHOX2A (*paried-like homeobox 2a gene*) e/o **PHOX2B** (*paried-like homeobox 2b gene*), erano anche buoni candidati in quanto coinvolti nella rete di espressione genica che garantisce il corretto sviluppo di parte del SNA dalle creste neurali. Infine, **GDNF** (*glial-derived neurotrophic factor gene*) il ligando di RET e gene utile a mantenere la corretta espressione del gene MASH1 (Marazita et al., 2001; Gaultier et al., 2004) è stato anch'esso considerato tra i possibili candidati geni CCHS.

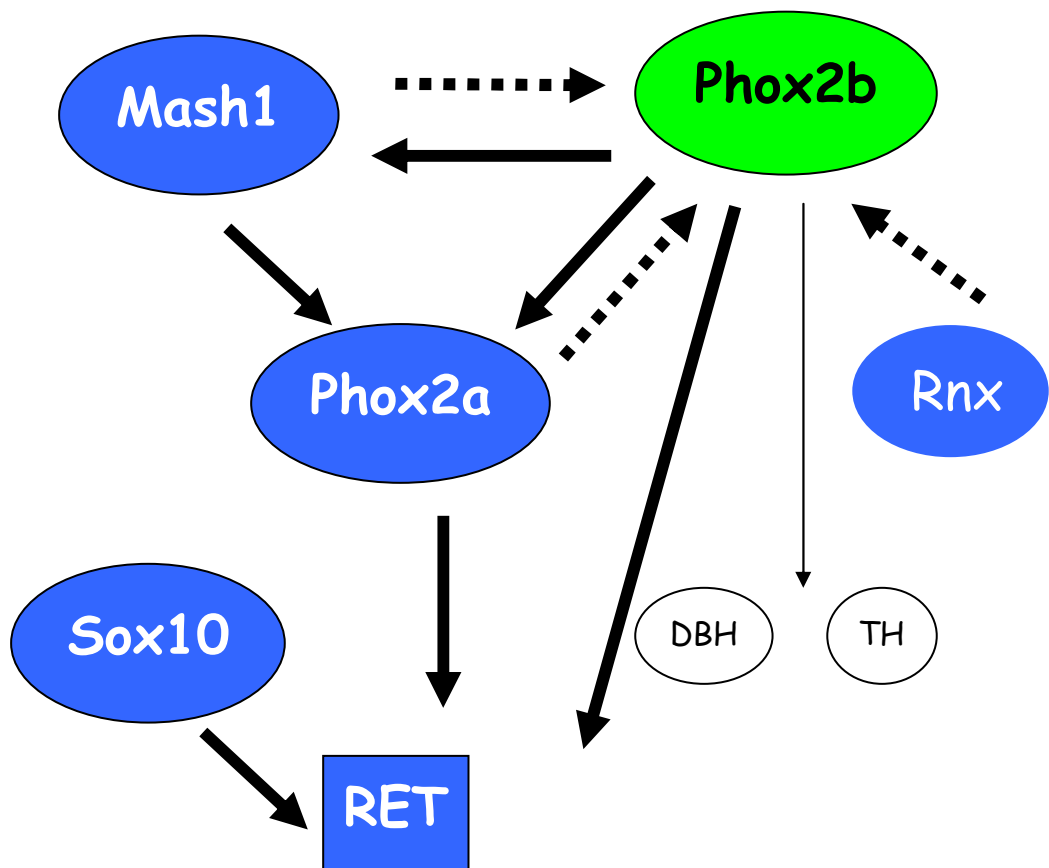


Figura 7. Approccio del gene candidato. Tratto da Primo convegno sulla CCHS, Brescia 2004.

Nello studio di mutazioni dei geni suddetti in pazienti affetti da CCHS si è sporadicamente verificata la presenza di mutazioni, senza che peraltro si potesse confermare l'identificazione del gene CCHS: due mutazioni RET (*rearranged after transfection gene*) in due pazienti CCHS non imparentati tra loro (Amiel et al., 1998), una mutazione GDNF (*glial-derived neurotrophic factor gene*) trovata in un altro paziente CCHS e nella madre non affetta (Amiel et al., 1998), una mutazione EDN3 (*endothelin 3 gene*) riferita ad un quarto paziente CCHS (Bolk et al., 1996). Sebbene vi fossero evidenze di un suo coinvolgimento, il gene REX, invece, è risultato estraneo alla patogenesi della CCHS (Matera et al., 2002).

Lo screening di mutazioni del gene PHOX2B ha invece riservato la sorpresa di dimostrare difetti genetici in quasi tutti i pazienti CCHS sotto analisi.

PHOX2B, mappato nel cromosoma 4p12, è una proteina nucleare che codifica per 314 amminoacidi che sono espressi nello sviluppo del cervello e del Sistema Nervoso Periferico (SNP) così come in tutti i centri noradrenergici e nei neuroni visceromotori e bronchiomotori dei nervi cranici; l'espressione di questo gene è anche coinvolta nel controllo a livello della medulla della funzione autonoma (Brunet e Pattyn 2002).

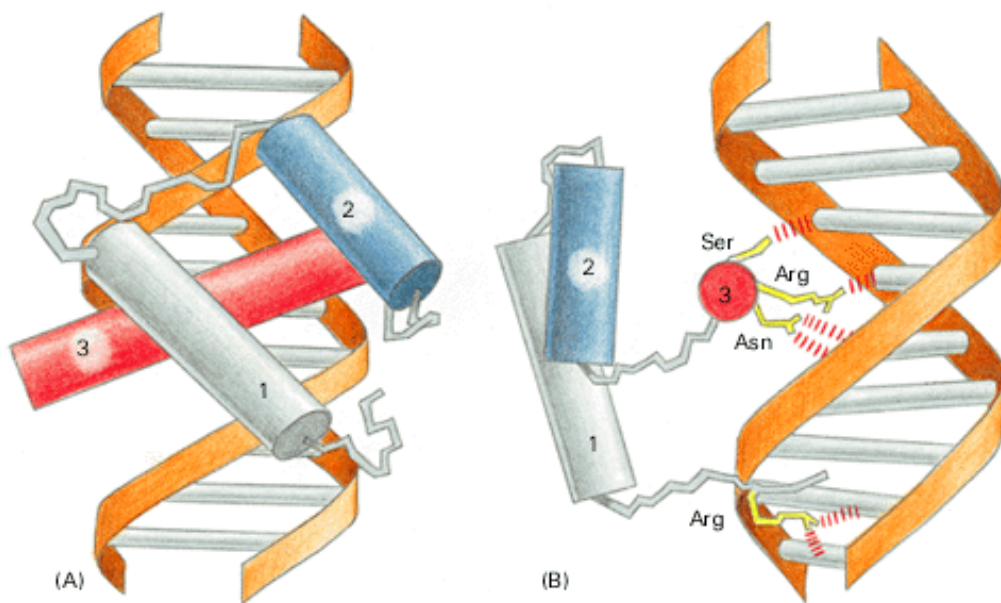


Figura 8. Gene PHOX2B. Tratto da Primo convegno sulla CCHS, Brescia 2004.

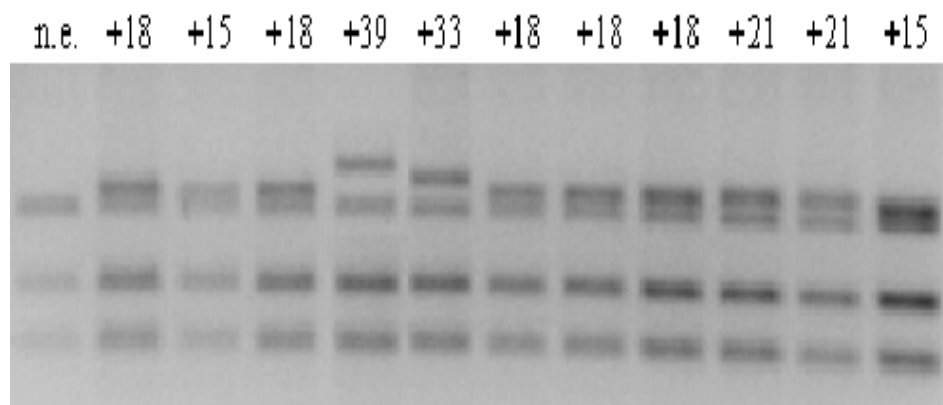
PHOX2B gioca un ruolo cruciale nel corretto sviluppo del sistema di controllo del respiro e sembra essere uno dei maggiori geni coinvolti nella regolazione del SNA (Matera et al., 2004). Studi funzionali hanno dimostrato che PHOX2B è un fattore di trascrizione coinvolto nella corretta espressione della tirosin-idrossilasi (TH) e dopamin- β -idrossilasi (D β H), geni che codificano per enzimi coinvolti nella biosintesi delle catecolammine (dopamina, noradrenalina o adrenalina, usate dai neuroni come neurotrasmettitori) e mantengono l'espressione di MASH-1 (*Mammalian Avhaete Scute Homologue 1*), indicando che il gene in questione regola il fenotipo adrenergico nelle cellule di numerosi gangli e nuclei appartenenti al SNA (Lo et al., 1999; Adachi et al., 2000). Il gene PHOX2B è anche coinvolto nella regolazione della trascrizione del gene PHOX2A la cui produzione è fondamentale per la formazione e l'espressione di altri geni ad esso correlati in tutti i neuroni che presentano fenotipo (nor)adrenergico (Tiveron et al., 1996; Flora et al., 2001).

Recentemente è stato anche dimostrato che queste due proteine prendono parte, indirettamente, nell'attivazione del fattore trascrizionale c-RET (Bachetti et al., 2005).

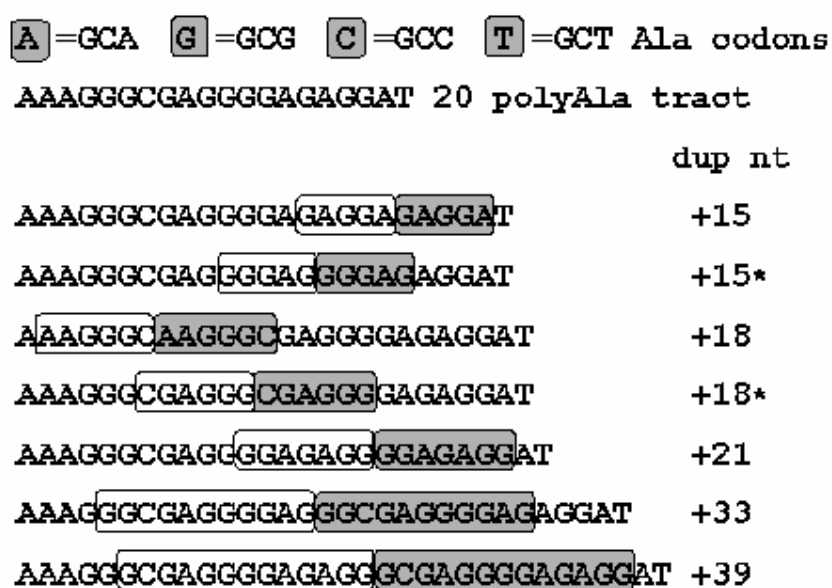
In laboratorio studi su topi PHOX2B^{-/-} hanno mostrato assenza dell'innervazione a livello intestinale e dei neuroni centrali e periferici che esprimono tratti noradrenergici (Pattyn, 1999).

Il primo articolo che ha riportato mutazioni di PHOX2B in pazienti affetti da CCHS è stato quello di Amiel e coll. che nel 2003 hanno descritto un gruppo di 29 casi in cui essi avevano rinvenuto il 67% di difetti di questo gene. In particolare, si trattava di espansioni di un tratto di poli-alanine normalmente presenti nel gene PHOX2B nella maggior parte dei pazienti con mutazioni, mentre in una minoranza di questi pazienti, fu dimostrata la presenza di mutazioni di tipo "frameshift".

Uno studio eseguito da Weese-Mayer (2003) ha successivamente identificato nel 97% dei casi analizzati di pazienti affetti da CCHS mutazioni dovute a espansione di poli-alanine nel gene PHOX2B o mutazioni *frameshift* (il totale dei pazienti sottoposti a questo tipo di analisi era 67).



A



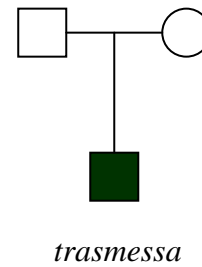
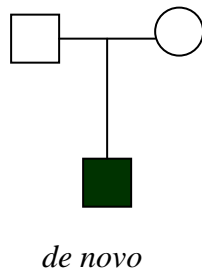
B

Figura 9. A:Espansione di un tratto di poli-alanine su gel di poliacrilammide (PCR)
 B:Espansione di un tratto di poli-alanine del gene PHOX2B in pazienti CCHS
 Tratto da Matera et al. (2004).

Infine, nel 2004 è stato riportato uno studio su un gruppo italiano di 27 pazienti CCHS raccolti e analizzati al gene PHOX2B presso il Laboratorio di Genetica Molecolare dell'Istituto Gaslini di Genova (Matera et al., 2004).

Nel suddetto laboratorio, si è inoltre potuta dimostrare una correlazione fenotipo/genotipo tra l'estensione del tratto di poli-alanine e la gravità con cui si manifesta la CCHS in termini di gravità del fenotipo respiratorio e di sintomi associati quali la malattia di Hirschsprung (Matera et al., 2004). Con una duplicazione di 15 nucleotidi (e quindi +5 Ala) si ha un'insorgenza spesso tardiva, ipoventilazione solo notturna e sintomatologia intestinale associata solo di lieve entità; al contrario, con duplicazione di 39 nucleotidi (e quindi +13 Ala) l'insorgenza è sempre immediatamente alla nascita, ipoventilazione anche diurna e frequente associazione con la malattia di Hirschsprung (Matera et al., 2004).

CASO SPORADICO



CASO FAMILIARE

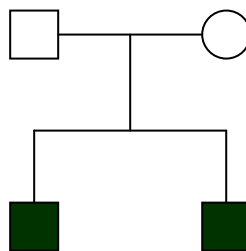


Figura 11. Possibilità di trasmissione della CCHS. Tratto da Primo convegno sulla CCHS, Brescia 2004.

Nello studio in questione si è inoltre dimostrata una possibile, sebbene rara, trasmissione dell'espansione del tratto di poli-alanine da parte di madre asintomatica.

In particolare, tale ereditarietà del tratto di poli-alanine è stata dimostrata sia in un caso sporadico che in uno familiare (Matera et al., 2004). Analogamente, anche per una mutazione da cambiamento di singolo nucleotide, si è dimostrata trasmissione da parte della madre asintomatica (Matera et al., 2004).

La casistica attuale CCHS nel Laboratorio di Genetica Molecolare dell'Istituto Gaslini di Genova è rappresentata da 52 pazienti:

- 42 di questi hanno presentato delle mutazioni: 36 espansioni di triplette di Ala con lunghezza diversa a seconda dei casi, 4 mutazioni *frameshift* (presenza di diversi segmenti al C-terminale) e 2 hanno un altro tipo di mutazione
- 5 presentano CCHS+HD (Sindrome di Haddad)
- 5 *late onset* CCHS.

METODICHE DI VENTILAZIONE

Attualmente non esistono presidi farmacologici da poter utilizzare nel trattamento di questa particolare condizione morbosa; quindi, durante il sonno, la sopravvivenza di questi pazienti è assicurata dalla ventilazione meccanica o da un pacing diaframmatico.

Tutti i metodi di ventilazione sono adeguati a garantire i parametri necessari: O₂, CO₂, volumi correnti, a patto che siano opportunamente utilizzati da persone addestrate, primi tra tutti i genitori; ogni metodo, per sua natura, ha dei pro e dei contro:

- VENTILATORE CON TRACHEOSTOMIA

Ad oggi è considerato il metodo che ha il più elevato rapporto benefici-vantaggi/costi-rischi in quanto è dotato di sistemi di allarme propri che si attivano nel momento in cui si verifica un problema, è un metodo conosciuto dalla maggior parte di medici anestesisti e intensivisti e l'uso della tracheostomia semplifica la gestione del paziente in caso di malattie intercorrenti a livello polmonare. Gli svantaggi di questo metodo dipendono dal fatto che il ventilatore deve essere utilizzato con il

tramite della tracheotomia che è un'apertura alla base del collo, effettuata mediante intervento chirurgico in genere entro il primo mese di vita e mantenuta per anni. La cannula a cui si collega il ventilatore viene inserita in questo piccolo foro e questa condizione è sicuramente fonte di alcuni problemi come quelli che i portatori di tracheotomia possono incontrare durante la deglutizione, in particolare per mangiare, bere, parlare, nonché a causa dell'aumentato rischio di infezioni dell'apparato respiratorio. Inoltre il ventilatore è un macchinario che dipende dall'energia elettrica e questo impone di avere in casa dei sistemi di sicurezza per eventuali black-out della rete elettrica. Infine in genere il ventilatore è un attrezzo di grandi dimensioni quindi piuttosto ingombrante e non facile da trasportare (America Thoracic Society, 2000; Amins et al., 2003).

- **MASCHERA NASALE O NASO FACCIALE E VENTILATORE BI-PAP**

Questo metodo ha diversi vantaggi come il sistema di allarmi interni, e le dimensioni più ridotte rispetto ad un ventilatore normale, ma ha notevoli problemi derivati dall'uso della maschera che viene necessariamente applicata sul viso del bambino e che può spesso comportare alterazioni nello sviluppo delle ossa del viso rendendo necessari interventi di ortodonzia riparatori. Inoltre la maschera, per poter ventilare correttamente e in modo efficace, deve trovare "la strada libera" cioè deve essere evitato ogni ostacolo che l'aria può incontrare dall'esterno ai polmoni, quali ostruzioni nasali e raffreddori, che possono per questo determinare problemi. Altro problema è dato dal fatto che questa tecnologia è meno conosciuta delle altre, e, specialmente se si tratta di bambini, l'intervento di personale qualificato a modificare i parametri può non essere immediato in caso di bisogno (Migliori et al., 2003; Tibbals et al., 2003).

- **PACE-MAKER DIAFRAMMATICO**

Il pacing diaframmatico rappresenta attualmente la metodica di prima scelta nel trattamento di bambini affetti da CCHS in quanto ne facilita la dimissione dall'ospedale, ne migliora nettamente la qualità della vita, rende più agevole la gestione delle cure domiciliari e evita le complicanze che una ventilazione meccanica protratta indefinitamente provocherebbe sul parenchima polmonare e sul piccolo circolo.

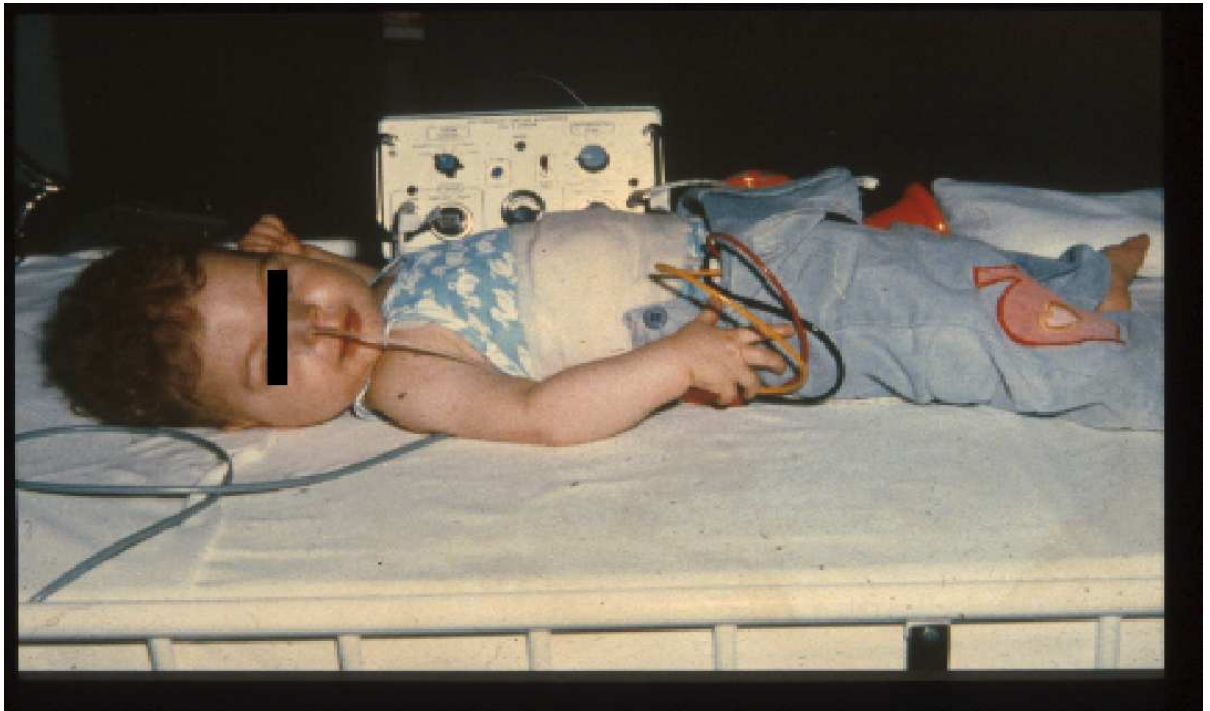


Figura 12. Ventilazione con pacing diaframmatico. Per gentile concessione del Prof. Schober.

Il pace-maker diaframmatico è costituito da un apparecchio di stimolazione, il *transmitter*, due antenne entrambe esterne all'organismo e da due ricevitori, *receivers*, con i relativi cavi ed elettrodi che invece vengono impiantati chirurgicamente. Prima di eseguire l'intervento deve essere valutata l'integrità funzionale dei nervi frenici e del diaframma e la pervietà della trachea e dei grossi bronchi. L'impianto avviene in due tempi: un intervento da un lato e quello dal lato opposto a distanza di circa due settimane; si esegue in anestesia generale praticando al paziente un'incisione a livello del quarto spazio intercostale e appena individuato il nervo frenico si effettua un'incisione della pleura e, ponendo attenzione a non ledere le fibre nervose, si posiziona l'elettrodo; si crea quindi una tasca sottocutanea subito al di sotto del margine costale inferiore e si spinge il reciever al suo interno. Prima di chiudere la breccia chirurgica si effettua un controllo intraoperatorio della contrazione diaframmatica usando un'antenna sterile. Si inizia ad attivare il pacing due settimane dopo il secondo intervento chirurgico in modo da consentire la cicatrizzazione delle ferite e la regressione dell'edema postoperatorio; si comincia con un periodo di stimolazione di 5 minuti ogni ora durante il sonno notturno e

questo periodo va incrementato giornalmente di circa 15 minuti fino a raggiungere la stimolazione dopo qualche ora.

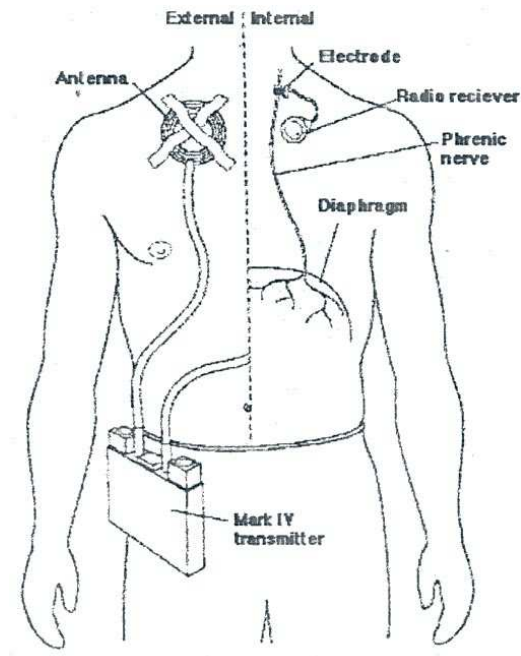


Figura 13. Pacing diaframmatico. Tratto da Primo convegno sulla CCHS, Brescia 2004.

Il transmitter emette un segnale a radiofrequenza che si propaga lungo le antenne poste in corrispondenza dei due recivers; questi trasformano il segnale in impulsi elettrici che, attraverso i cavi, raggiungono gli elettrodi posizionati in prossimità della porzione intratoracica dei nervi frenici. In questo modo l'eccitazione delle fibre nervose determina la contrazione diaframmatica e di conseguenza la ventilazione; il paziente è dotato di un apparecchio di stimolazione portatile costituito da due transmitters alimentati a batteria in grado di funzionare in maniera sincronizzata e di consentire la stimolazione frenica bilaterale.

Questo tipo di intervento deve essere eseguito da personale altamente specializzato e, ad oggi, in Italia non esiste nessun chirurgo pediatrico che abbia esperienza di questo tipo di impianto; tutti i pace-maker che usano i bambini Ondine italiani sono stati impiantati all'estero (Monaco di Baviera, Germania) (Piumelli et al., 1990)

SISTEMA RESPIRATORIO

La respirazione è il processo dell'ossidazione controllata dei metaboliti tramite cui gli organismi viventi provvedono a rifornirsi di energia utile; essa include anche la ventilazione polmonare, processo meccanico, automatico e ritmico, regolato dai centri superiori, mediante il quale, per effetto della contrazione e del rilasciamento dei muscoli scheletrici del diaframma, dell'addome e della gabbia toracica, viene promosso il ricambio dell'aria nelle unità respiratorie terminali dei polmoni cioè gli alveoli (Berne e Levy, 2000).

Affinché negli organismi pluricellulari si attui una respirazione stabile ed efficiente, è necessario che l'O₂ e le sostanze nutritizie giungano in prossimità delle cellule attive e che da queste siano rimossi CO₂ e altri prodotti terminali del metabolismo. Per eseguire questo compito, gli animali di grosse dimensioni, tra cui l'uomo, si avvalgono di due sistemi: un sistema circolatorio, che fornisce e rimuove sostanze (alle/dalle cellule dei tessuti), e un sistema respiratorio (che agisce da scambiatore di gas) per O₂ e CO₂ tra l'ambiente e gli alveoli polmonari (Staub, 1991).

La principale funzione dei polmoni è di provvedere ad un'adeguata distribuzione dell'aria inspirata e del flusso sanguigno polmonare, in modo tale che lo scambio di O₂ e CO₂ tra il gas alveolare e il sangue dei capillari polmonari avvenga con la minima spesa energetica.

La fase attiva della respirazione è l'inspirazione, promossa dall'attività coordinata dei centri troncoencefalici che controllano il respiro. Gli impulsi motori raggiungono il midollo spinale e, passando attraverso il nervo frenico e i nervi intercostali, provocano la contrazione del diaframma e dei muscoli intercostali esterni. La contrazione muscolare determina l'espansione della gabbia toracica con conseguente riduzione della pressione nello spazio pleurico che circonda i polmoni. Con la riduzione della pressione nello spazio pleurico, i polmoni, che sono distendibili, si espandono passivamente provocando una riduzione di pressione negli spazi aerei terminali (dotti alveolari e alveoli). Quando la pressione torna in equilibrio con quella atmosferica, il flusso si arresta e termina l'inspirazione. La fase prevalentemente passiva è l'espirazione e qui il processo s'inverte: la pressione

pleurica e quella alveolare aumentano e il gas esce dai polmoni (Berne e Levy, 2000).

Il trasporto dell'O₂ dall'aria esterna ai polmoni e a tutte le cellule dei tessuti sistemici è attuato mediante due processi, la ventilazione alveolare e il flusso ematico polmonare. La loro efficacia dipende dall'adeguatezza del rapporto ventilazione/perfusione che dovrebbero essere omogenei in tutti i distretti polmonari. L'unico processo per il trasporto dell'ossigeno tra alveoli e sangue nei capillari polmonari e tra il sangue dei capillari sistemici e i mitocondri delle cellule attive è la diffusione. Quest'ultima rappresenta un fattore limitante dal momento che l'O₂ ha una bassa solubilità nel plasma e nell'acqua tissutale. Tuttavia, nel corso dell'evoluzione, si sono sviluppate diverse strategie per ridurre la resistenza alla diffusione dell'ossigeno. Il primo esempio è che la distanza media tra il gas alveolare e l'emoglobina nei globuli rossi è di solo 1,5 µm. La diffusione è un processo molto rapido per tratti brevi, quindi lo scambio di gas attraverso l'interfaccia alveolo-capillare è molto efficace. Nei tessuti sistemici, la limitazione alla diffusione dell'O₂ è molto più rilevante in quanto la distanza di diffusione non può essere facilmente ridotta (Berne e Levy, 2000).

La struttura dei polmoni, con il suo elevato numero di alveoli, conferisce una vasta superficie interna che serve a soddisfare l'esigenza che il flusso sanguigno polmonare venga distribuito in lamina molto sottile in modo tale che, anche in situazioni d'emergenza, come durante l'attività fisica, il tempo impiegato da ogni eritrocita per scorrere lungo il capillare sia sufficiente ad assicurare l'equilibrio dell'O₂ e della CO₂ tra sangue e gas. La fase tissutale della diffusione gassosa risulta minima come anche le resistenze al flusso ematico (Berne e Levy, 2000).

L'efficacia globale dell'apparato respiratorio dipende dalla regolazione della ventilazione e del flusso sanguigno, nonché dalla corrispondenza tra ventilazione e perfusione che deve essere sempre adeguata; questa regolazione dipende da vari meccanismi sia esterni (il sistema nervoso e le sostanze umorali) sia interni all'apparato stesso (distensibilità delle unità respiratorie terminali, resistenza al flusso aereo e resistenza al flusso ematico) (Staub, 1991).

Il controllo della ventilazione viene effettuato tramite la regolazione sia della frequenza sia della profondità della ventilazione polmonare in modo tale che la

pressione parziale della CO₂ nel sangue arterioso rimanga nell'ambito del valore fisiologico che corrisponde a 40 mmHg.

Il meccanismo che controlla questa pressione parziale risulta essere anche il principale controllore della ventilazione (Berne e Levy, 2000).

CONTROLLO NERVOSO DEL RESPIRO

La respirazione è controllata da due meccanismi che, anche se separati, sono tra loro interagenti: un meccanismo di controllo metabolico (automatico) e uno di controllo comportamentale (volontario). La respirazione metabolica riguarda il rifornimento di O₂ ai mitocondri. Ovviamente, il controllo volontario può sopprimere per breve tempo il respiro metabolico; tuttavia, nell'ambito di un minuto circa, l'apnea volontaria viene interrotta, in quanto il sistema del controllo metabolico ristabilisce la sua prevalenza. Il controllore metabolico ha sede a livello del tronco encefalico che contiene diversi altri sistemi di controllo automatico. Nel tronco encefalico è presente una rete molto estesa di interneuroni variamente interconnessi, noti come sistema reticolare attivante. Questa rete neuronale influenza il controllore troncoencefalico modificando lo stato di all'erta dell'intero cervello. A questo controllo partecipano anche i neuroni del nucleo soprachiasmatico (Berne e Levy, 2000). Il sistema di controllo volontario è invece poco noto, ma si sa che sono coinvolti livelli encefalici più elevati che comprendono il talamo e la corteccia. Queste strutture sono necessarie per coordinare la respirazione nel corso di numerose attività motorie volontarie, più o meno complesse, durante le quali vengono impiegati il torace e i polmoni.

Sono state identificate almeno due regioni del tronco encefalico che hanno la funzione di controllare il respiro: l'area respiratoria bulbare e il centro pneumotassico pontino che si trova nella regione anteriore del tronco encefalico. Il tronco encefalico fornisce un controllo di base quasi completo visto che le caratteristiche del respiro rimangono normali anche quando il ponte è separato dal resto dell'encefalo (Coleridge e Coleridge, 1994).

La precisa organizzazione anatomica e funzionale dei neuroni respiratori bulbari è ancora oggetto d'indagine ma diverse prove sperimentali indicano l'importanza di

due reti nervose bulbari cruciali. Queste reti bulbari includono un gruppo di neuroni del nucleo del tratto solitario (NTS) posto dorsalmente in prossimità dell'uscita del IX nervo cranico, e un gruppo di neuroni situato ventralmente, il nucleo retroambiguo (NRA), che si estende rostralmente dal primo segmento cervicale del midollo spinale al bordo caudale del ponte (Figura 14).

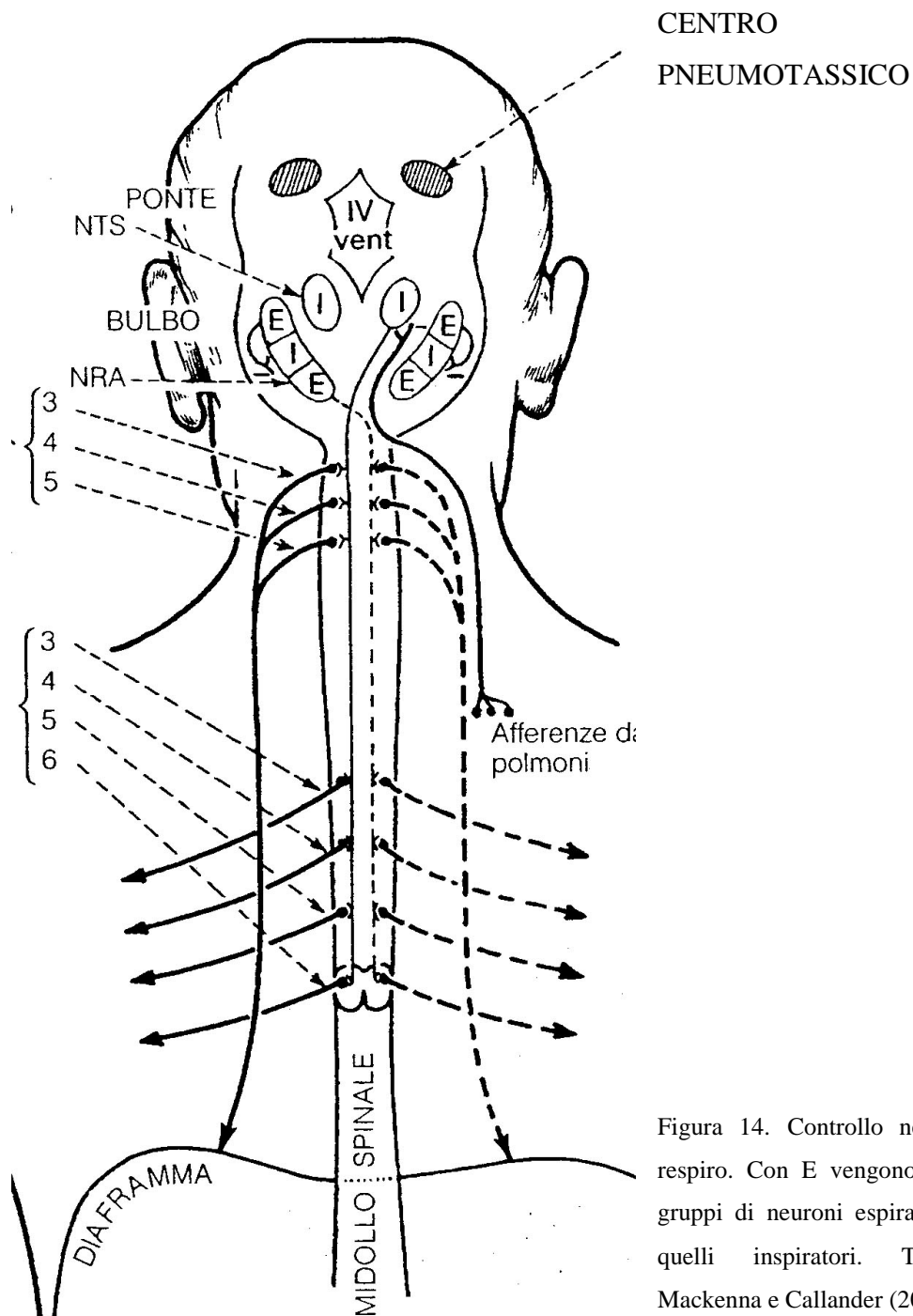


Figura 14. Controllo nervoso del respiro. Con E vengono indicati i gruppi di neuroni espiratori, con I quelli inspiratori. Tratto da Mackenna e Callander (2001).

Il gruppo di neuroni posto dorsalmente scarica principalmente durante l'inspirazione, mentre il gruppo ventrale contiene sia neuroni inspiratori che espiratori. Questi due gruppi di neuroni governano e coordinano l'attività dei muscoli respiratori della parete toracica e dell'addome (Coleridge e Coleridge, 1994).

Le fibre efferenti da questi due raggruppamenti neuronali decorrono nella colonna dorsolaterale della metà controlaterale del midollo spinale (vie piramidali) e raggiungono i motoneuroni spinali che innervano i muscoli della respirazione. Le vie nervose per il controllo volontario del respiro sono separate e decorrono nelle colonne dorsomediali (vie extrapiramidali).

Le fibre nervose afferenti originano dai recettori periferici (chemocettori, barocettori, e meccanocettori polmonari) e formano sinapsi con i neuroni del gruppo motorio dorsale (e/o ventrale). Tutti i nervi cranici, esclusi l'olfattorio (I) e l'ottico (II), entrano nel tronco encefalico e sono associati ai neuroni respiratori primari (Berne e Levy, 2000).

Il meccanismo con cui queste reti neuronali bulbari provocano l'alternanza tra inspirazione e espirazione non è ancora completamente chiaro. Gran parte dei dati sperimentali disponibili sono a favore dell'ipotesi che la ritmicità della respirazione dipenda da un'attività inspiratoria continua (tonica) del gruppo motorio dorsale, inibita ad intermittenza (fasicamente), dalle afferenze respiratorie dal cervello, talamo, nervi cranici, e tratti sensoriali ascendenti del midollo spinale. Questo suggerisce che la respirazione ritmica sia il risultato di un'inibizione reciproca tra reti neuronali interconnesse (Mitchell e Burger, 1975).

Una rete neuronale con sede nel ponte, il centro pneumotassico, influenza l'alternanza tra inspirazione e espirazione, inibendo il gruppo inspiratorio dorsale. Quando questo centro viene attivato, l'inspirazione diventa notevolmente prolungata. Questo tipo di respiro è chiamato apneusi (prolungata inspirazione della durata di decine di secondi).

I meccanocettori toracici, principalmente i recettori sensibili allo stiramento delle pareti delle vie aeree, sono critici per la determinazione della frequenza respiratoria. I recettori di stiramento sono stimolati dall'espansione dei polmoni. Gli impulsi afferenti, condotti dalle fibre del nervo vago, modificano la durata dell'inspirazione e

dell'espiazione. I neuroni centrali eccitati dall'espansione polmonare sono stati individuati nel gruppo motorio ventrale. Questi recettori influenzano soprattutto l'espiazione. L'interruzione degli impulsi afferenti dai recettori di stiramento prolunga la durata dell'inspirazione.

L'influenza delle afferenze dei meccanocettori polmonari è minore durante la veglia che nel sonno (Berne e Levy, 2000).

L'alternanza delle fasi della respirazione può essere spiegata con il seguente modello che sintetizza i meccanismi troncoencefalici alla base del ritmo respiratorio. I segnali che provengono dai chemocettori centrali e periferici convergono su un gruppo di neuroni inspiratori, gruppo motore dorsale (in Figura 15 indicati con A). Questi neuroni proiettano ai motoneuroni spinali che innervano i muscoli respiratori e ne aumentano l'attività (inducono contrazione dei muscoli inspiratori). Questa attività inspiratoria centrale stimola un altro gruppo di neuroni, il gruppo motorio ventrale forse anch'esso localizzato nel nucleo del tratto solitario (in Figura 15 indicati con B). Questo gruppo di neuroni riceve anche segnali dai recettori di stiramento attraverso il nervo vago. Quando il polmone si espande, i segnali da questi recettori aumentano e l'attività di questo gruppo di neuroni aumenta. Questo gruppo riceve anche segnali dai recettori di stiramento delle pareti toraciche.

Questo gruppo di neuroni ne attiva un altro (in Figura 15 indicati con C) detto "interruttore di chiusura dell'inspirazione" dal momento che le sue afferenze inibiscono il principale gruppo di neuroni inspiratori. Quando in questo gruppo si verifica un livello critico di eccitazione, l'attività del gruppo inspiratorio si estingue e subentra l'espiazione. All'aumentare dell'attività dei chemocettori si innalza la soglia dell'interruttore di chiusura incrementando quindi l'attività inspiratoria centrale. Tutto questo spiega come i centri corticali e talamici modulano la funzione del controllore respiratorio: le afferenze dalla corteccia cerebrale motoria che governa il controllo comportamentale (volontario) proiettano ai neuroni respiratori del tronco encefalico attraverso le vie cortico-bulbari e ai motoneuroni spinali attraverso le vie cortico-spinali che decorrono nei cordoni dorsolaterali del midollo spinale (Berne e Levy, 2000).

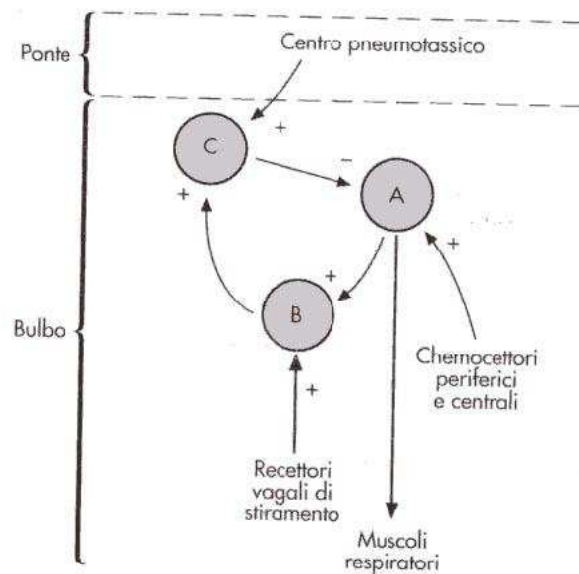


Figura 15. Schema dei meccanismi troncoencefalici che controllano la ventilazione. Con il (+) sono indicate le afferenze eccitatorie, con il (-) quelle inibitorie. Tratto da Berne e Levy (2000).

CONTROLLO CHEMOCETTIVO

Il controllo chemocettivo della ventilazione avviene ad opera di chemocettori centrali e periferici.

I chemocettori centrali, nell'uomo, sono situati in prossimità della superficie ventrale del bulbo, tra l'origine del nervo facciale (VII) e del nervo vago (X). Essi rendono conto del 75% dell'aumento della ventilazione indotto dagli aumenti della CO_2 . Il loro funzionamento si basa sulle variazioni della concentrazione degli idrogenioni ($[\text{H}^+]$) nel liquido interstiziale che li circonda. Invece i chemocettori periferici (soprattutto i glomi carotidei) contribuiscono per il 25% alla risposta totale alla CO_2 (Nunn, 1987).

Anche se la CO_2 è la principale variabile controllata, l' O_2 può diventare importante nel controllo della ventilazione quando la pressione dell' O_2 arteriosa subisce una sufficiente diminuzione ($pO_2=60$ mmHg). Una riduzione della pO_2 incrementa la ventilazione principalmente eccitando i sensori dell' O_2 del corpo carotideo. Tuttavia, se vengono rimossi i corpi carotidei, l'ipossia deprime la respirazione, a causa dell'effetto depressivo diretto esercitato dall'ipossia sulle cellule cerebrali, inclusi i neuroni respiratori troncoencefalici. La risposta del corpo carotideo all'ipossia è un interruttore di emergenza che si attiva nell'ipossia grave. Lo stimolo ipossico è più forte quando la pCO_2 arteriosa è elevata. Pertanto, l'asfissia (ipercapnia più ipossia) stimola la respirazione molto più intensamente della sola ipossia (Berne e Levy, 2000).

CONTROLLO MECCANICO

I recettori presenti nei polmoni e nelle vie aeree sono stimolati, come i recettori degli altri organi cavi, dalle irritazioni della mucosa e dalle variazioni delle forze distendenti. Le fibre afferenti da questi recettori raggiungono il SNC attraverso il nervo vago.

Esistono tre diversi tipi di recettori polmonari:

- **RECETTORI DI STIRAMENTO:** sono situati nello strato di muscolatura liscia delle vie aeree extrapolmonari. Sono stimolati da un aumento della pressione trasmurale dei bronchi e si adattano lentamente a stimoli continui. Quando il polmone si espande, essi inibiscono per via riflessa l'inspirazione favorendo l'inizio dell'espiazione. Questi recettori sono responsabili del riflesso di Hering e Breuer: un'ampia insufflazione di aria nei polmoni provoca, per via riflessa, apnea e intensificazione della contrazione dei muscoli espiratori. Questo riflesso, debole nell'adulto, può essere ben evidente nel neonato.
- **RECETTORI PER GLI STIMOLI IRRITANTI:** si ramificano tra le cellule epiteliali delle vie aeree e hanno una distribuzione simile ai precedenti. Sono stimolati chimicamente dall'inalazione di sostanze nocive (ad esempio anidride solforosa, ammoniaca e alcuni antigeni contenuti nel polline). Possono anche essere stimolati meccanicamente dall'aumento del flusso aereo, da materiale particolato che

viene in contatto con la superficie bronchiale, nonché dalle variazioni del tono del muscolo liscio bronchiale (come in un attacco di asma). La loro stimolazione provoca tosse, secrezione di muco, costrizione delle vie aeree, apnea e chiusura della glottide seguita da un respiro rapido e superficiale.

- **FIBRE RECETTRICI C AMIELINICHE:** sono situate nell'interstizio polmonare e a livello delle pareti alveolari. Esse partecipano ad un riflesso assonico intrabronchiale che rilascia neuropeptidi nella submucosa bronchiale provocando vasodilatazione locale ed un aumento della permeabilità venulare. Pertanto, l'attivazione di questo riflesso provoca rigonfiamento della mucosa a causa della congestione ed edema vascolare. Tali fibre possono essere stimulate dalla deformazione dell'interstizio polmonare, come può verificarsi in seguito ad edema, o per effetto di alcune sostanze come l'istamina e la capsicina (principio attivo del peperoncino).

I recettori del primo tipo svolgono funzione di regolazione, gli altri due tipi di protezione (Berne e Levy, 2000).

Nel controllo meccanico vanno presi in considerazione anche i recettori della parete toracica. I muscoli respiratori e cioè diaframma, intercostali e addominali anteriori, sviluppano la loro forza in relazione alla loro lunghezza iniziale, pre-carico (varia con la postura), e alla forza che si oppone al loro accorciamento, post-carico (varia con lo sforzo richiesto per espandere la gabbia toracica e con la resistenza al flusso aereo).

I recettori della parete toracica sono in grado di modificare per via riflessa la scarica dei nervi motori destinati ai muscoli respiratori, in modo tale che, nonostante il variare delle condizioni, le variazioni della ventilazione siano minime. Essi includono i recettori articolari, i recettori tendinei e i recettori dei fusi neuromuscolari (Berne e Levy, 2000).

REGOLAZIONE DELLA FREQUENZA CARDIACA

La frequenza cardiaca dipende nel cuore *in situ*, da una sua attività intrinseca ma anche da una regolazione estrinseca che viene espletata a breve termine dal SNA, a medio termine da sostanze di tipo umorale (Hurst et al., 1990).

GENERAZIONE DEL BATTITO CARDIACO

A livello della muscolatura cardiaca si possono distinguere due tipi di tessuto eccitabile: il miocardio comune, costituito da cellule aventi funzione contrattile, e il tessuto specifico di conduzione, sede di generazione spontanea dei potenziali d'azione che portano alla contrazione del cuore e attraverso cui questi impulsi si propagano a tutta la muscolatura cardiaca. Dal punto di vista morfologico le cellule del miocardio specifico hanno caratteristiche diverse dalle altre cellule miocardiche: risultano più chiare, piccole e globose e contengono una quantità di miofibrille molto minore (Guyton e Hall, 2000).

Del sistema di conduzione fanno parte il nodo seno-atriale (nodo S-A), le vie internodali, il nodo atrio-ventricolare (nodo A-V), il fascio di His e le fibre del Purkinje (Hurst et al., 1990; Guyton e Hall, 2000).

Il nodo S-A è una struttura di forma ellissoidale che si trova nell'atrio destro in prossimità dello sbocco della vena cava superiore ed è formato da due tipi di cellule: cellule piccole e rotonde con pochi organuli e miofibrille, e cellule allungate e sottili con aspetto intermedio tra quelle precedenti e quelle del miocardio comune. Esso è detto anche *pacemaker* primario in quanto la frequenza con cui in esso si generano i potenziali d'azione determina la frequenza cardiaca (FC) (Ambrosi et al., 2001). L'attività elettrica delle fibrocellule del nodo S-A, diversamente da quanto accade negli altri tessuti muscolari, insorge indipendentemente dal sopraggiungere d'impulsi nervosi e determina l'automatismo cardiaco dal momento che sono le proprietà elettrofisiologiche della membrana di queste cellule a determinare l'eccitazione che pertanto è spontanea.

Dal nodo S-A il potenziale d'azione viene trasmesso al resto del miocardio sia a livello atriale che ventricolare.

In particolare, dal nodo l'impulso si propaga al resto delle fibre atriali, sia a quelle del tessuto di conduzione che a quelle del miocardio comune. In particolare l'impulso viene trasferito alle vie internodali anteriore, media e posteriore che lo trasmettono velocemente al nodo A-V e al fascio interatriale anteriore porta l'eccitamento all'atrio sinistro (Guyton e Hall, 2000).

Il nodo A-V è situato posteriormente sul lato destro del setto interatriale in prossimità dell'orifizio del seno coronario ed è costituito dallo stesso tipo di cellule presenti nel nodo S-A anche se a questo livello le cellule rotonde sono meno numerose mentre predominano quelle allungate (Berne e Levy, 2000). A livello di questa struttura la conduzione dell'impulso subisce un rallentamento prima di passare nel fascio di His, struttura che crea la connessione tra atri e ventricoli separati da tessuto connettivo fibroso. Nella parete di questo fascio si osserva un ulteriore ritardo nella trasmissione dell'impulso: questi rallentamenti fanno sì che la sistole atriale preceda quella ventricolare. In questo modo gli atri versano il sangue nei sottostanti ventricoli, prima che questi si contraggano. Nei ventricoli il fascio di His decorre lungo il setto interventricolare verso l'apice cardiaco. Prima di raggiungerlo, si divide in due branche, destra e sinistra, che risalgono verso la base dei rispettivi ventricoli. In questo loro percorso le due branche del fascio di His, si ramificano in piccoli fasci di fibre, dette fibre del Purkinje, che si distribuiscono sulla superficie subendocardica di entrambi i ventricoli. Queste fibre presentano grandi dimensioni, pochissime miofibrille e delle *gap-junctions* molto grandi e permeabili agli ioni; la velocità di conduzione dell'impulso elettrico a livello di queste fibre è molto elevata e pertanto la contrazione avviene quasi contemporaneamente in tutta la muscolatura ventricolare. Come il nodo S-A pure il nodo A-V e le fibre del Purkinje sono in grado di sviluppare un'attività elettrica spontanea. In condizioni fisiologiche ciò non si verifica dal momento che in queste altre strutture la frequenza di generazione spontanea dei potenziali d'azione è più bassa che nel nodo S-A e pertanto il ritmo cardiaco viene imposto dalle cellule del *pacemaker* primario (nodo S-A) (Guyton e Hall, 2000).

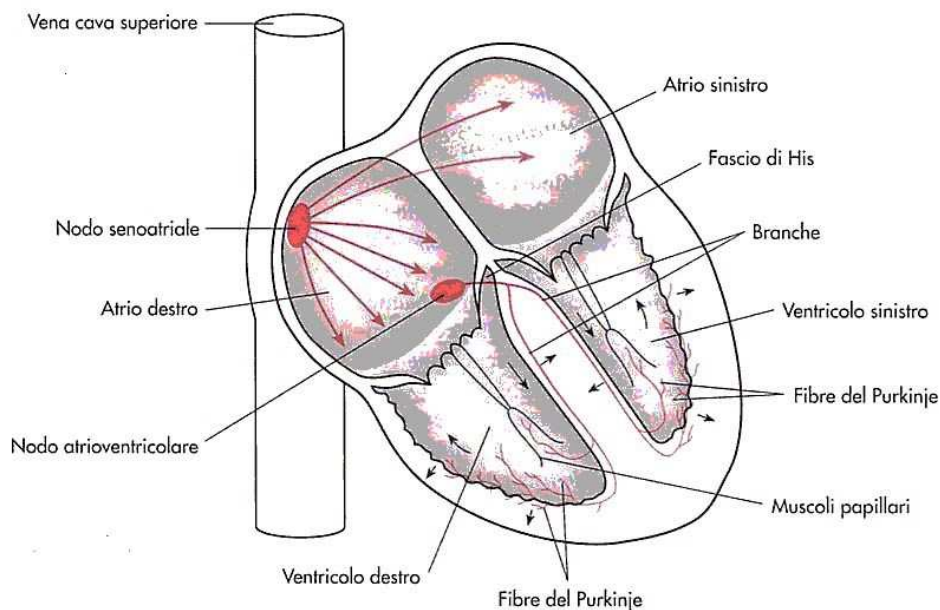


Figura 16. Innervazione cardiaca, tratto da Berne e Levy (2000).

CONTROLLO NERVOSO DELLA FREQUENZA CARDIACA

Anche se alcuni fattori locali come la temperatura e lo stiramento tissutale, possono modificare la FC, il SNA rappresenta il mezzo principale mediante il quale essa può essere controllata.

Nei soggetti adulti sani a riposo, la frequenza cardiaca media è di circa 70 battiti al minuto (bpm), nei bambini è più elevata. Durante il sonno si riduce di 10-20 battiti al minuto mentre nel corso di particolari stati emotivi o nell'attività muscolare può aumentare e superare i 100 battiti. Negli atleti ben allenati la frequenza media a riposo piuttosto bassa e corrisponde a 50 a 60 bpm (Berne e Levy, 2000).

Il cuore è innervato da entrambe le sezioni del SNA, quella parasimpatica e quella ortosimpatica (o simpatica), entrambe in grado di modificare la frequenza con cui si generano i potenziali d'azione nel nodo S-A. Il sistema ortosimpatico esercita un effetto facilitatorio sulla ritmicità del *pacemaker* mentre quello parasimpatico ha

effetti inibitori. Le variazioni della FC sono di norma dovute ad un'azione contemporanea delle due divisioni del SNA. Pertanto un'accelerazione della frequenza cardiaca può essere provocata da una diminuzione dell'attività parasimpatica, e da un concomitante aumento dell'attività simpatica, mentre un rallentamento è provocato dall'inversione di questi meccanismi (Berne e Levy, 2000).

Vie parasimpatiche

Le fibre parasimpatiche efferenti che giungono al cuore appartengono al nervo vago, X nervo cranico, i cui corpi neuronali si trovano a livello del nucleo motore dorsale del vago o, in alcune specie, a livello del nucleo ambiguo, entrambi situati a livello bulbare. I prolungamenti di questi neuroni, una volta usciti dalla scatola cranica, decorrono nel collo all'interno della guaina carotidea. A livello cervicale, dal tronco vagale principale si staccano le fibre pregangliari dirette al cuore e quindi entrano nel mediastino, ove formano sinapsi con le cellule post-gangliari. Queste cellule sono situate nel cuore in gran parte vicino al nodo S-A e al tessuto di conduzione atrio-ventricolare (Berne e Levy, 2000).

Il vago destro e sinistro sono distribuiti in modo diverso nelle varie strutture cardiache: il primo influenza principalmente il nodo S-A e la sua stimolazione induce una diminuzione della FC (effetto cronotropo negativo), e quindi induce bradicardia e un rallentamento a livello della conduzione atrio-ventricolare (effetto dromotropo negativo). Il vago sinistro esercita il suo maggior effetto sul tessuto di conduzione atrio-ventricolare anche se esiste una notevole sovrapposizione di distribuzione (Berne e Levy, 2000). Il vago di destra ha effetto prevalentemente cronotropo, quello di sinistra è dotato soprattutto d'azione dromotropa (Guyton e Hall, 2000).

Il neurotrasmettitore rilasciato dalle fibre cardiache postgangliari è l'acetilcolina che attiva speciali canali al potassio delle cellule cardiache; andando ad interagire con il suo recettore (recettore M_2) determina un aumento della permeabilità della membrana cellulare al potassio, iperpolarizzando così le cellule del nodo S-A. Gli effetti provocati dagli impulsi vagali sono, una volta finita la stimolazione, di breve durata, in quanto l'acetilcolina liberata a livello delle terminazioni nervose viene

rapidamente idrolizzata grazie alla presenza dell'enzima acetilcolinesterasi; inoltre l'apertura dei canali è molto rapida poiché non richiede l'intervento di un secondo messaggero. La combinazione di una breve latenza e di un rapido esaurimento della risposta conferisce al nervo vago la capacità di controllare battito per battito il ritmo cardiaco (Berne e Levy, 2000).

Vie simpatiche

Le fibre simpatiche cardiache originano dalla colonna intermedio-laterale dei primi quattro o cinque segmenti toracici e dagli ultimi due segmenti cervicali del midollo spinale: gli assoni escono dal midollo spinale attraverso i rami comunicanti bianchi e si dirigono ai gangli paravertebrali dove alcune fibre pregangliari contraggono sinapsi con cellule postgangliari e i loro prolungamenti danno origine ai nervi cardiaci toracici che raggiungono il cuore (Riva Sanseverino, 1996; Berne e Levy, 2000). Altre fibre risalgono lungo la colonna paravertebrale raggiungendo i gangli cervicali superiore, medio, inferiore. Quest'ultimo risulta in molte specie fuso con il primo ganglio toracico andando a costituire il ganglio stellato. Dai gangli cervicali hanno origine le fibre postgangliari che vanno a formare i nervi cardiaci superiore, medio, inferiore che, dopo aver attraversato i plessi cardiaci superficiale e profondo, terminano a livello del nodo S-A, del nodo A-V, del fascio di His e delle fibre miocardiche ventricolari.

Come nel caso dell'innervazione vagale, esiste una certa distribuzione differenziale dalle fibre simpatiche: quelle del lato destro si dirigono prevalentemente al tessuto nodale e alle pareti atriali, quelle di sinistra innervano soprattutto il miocardio ventricolare (Berne e Levy, 2000).

Gli effetti della stimolazione simpatica cardiaca sono molteplici: aumento della FC (effetto cronotropo positivo), della forza di contrazione ventricolare (effetto isotropo positivo), della velocità di propagazione e d'invasione dell'eccitamento (effetto dromotropo positivo) e dell'eccitabilità delle fibre miocardiche (effetto batmotropo positivo) (Riva Sanseverino, 1996).

L'effetto del simpatico è legato all'azione della noradrenalina su diverse correnti ioniche in seguito al legame del neurotrasmettitore con recettori adrenergici tipo β_1 ; il legame tra il mediatore chimico e il recettore provoca un aumento dell'attività

dell'adenilatociclastasi e nei livelli dell'AMP ciclico che attiva delle chinasi che inducono una corrente al calcio di tipo L.

La noradrenalina facilita la depolarizzazione anche grazie ad un incremento della corrente al sodio I_f , con conseguente aumento della frequenza di scarica a livello del nodo S-A. Dopo ogni scarica simpatica si osserva un tempo di latenza di 1-2 secondi prima che a livello cardiaco compaia la risposta che poi raggiunge un plateau nel giro di 30-60 secondi.

Questo andamento temporale è legato in parte al coinvolgimento dell'adenilatociclastasi e quindi di un secondo messaggero, in parte al lento rilascio della noradrenalina a livello delle terminazioni simpatiche. Gli effetti dell'eccitamento simpatico scompaiono molto gradualmente dopo la fine della stimolazione in seguito al *re-uptake* della noradrenalina che in parte viene ricaptata dalle terminazioni assoniche e in parte minore viene diffusa nel circolo coronario (Berne e Levy, 2000). L'inizio della risposta cardiaca alla stimolazione simpatica è molto lenta e questo è dovuto principalmente a due motivi: la liberazione della noradrenalina a livello delle terminazioni nervose avviene a velocità relativamente bassa e i suoi effetti sono mediati dalla via relativamente lenta dei secondi messaggeri (Berne e Levy, 2000).

Le fibre postgangliari di entrambe le sezioni del SNA si trovano in prossimità delle fibrocellule miocardiche e i loro neuromodulatori possono agire contemporaneamente sulle proprietà di queste ultime (Berne e Levy, 2000). Le interazioni simpatico-vagali possono avvenire a livello pregiunzionale o postgiunzionale (Mace e Levy, 1983; Berne e Levy, 2000).

Le interazioni tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico a livello pregiunzionale sono legate alla presenza, sulle fibre postgangliari di ciascuna sezione del SNA, di recettori per il neurotrasmettitore rilasciato dai prolungamenti neuronali dell'altra branca. Infatti, a livello delle terminazioni delle fibre simpatiche dirette al miocardio, sono presenti recettori muscarinici colinergici che, se vengono attivati dal legame con l'acetilcolina, provocano un'inibizione del rilascio di noradrenalina. Viceversa, a livello delle terminazioni efferenti delle fibre parasimpatiche sono presenti sia recettori di tipo α per la noradrenalina che recettori specifici per il neuropeptide Y. Entrambi questi mediatori vengono liberati dalle fibre efferenti simpatiche.

Legandosi ai recettori sulle terminazioni efferenti vagali inibiscono il rilascio dell'acetilcolina (Berne e Levy, 2000).

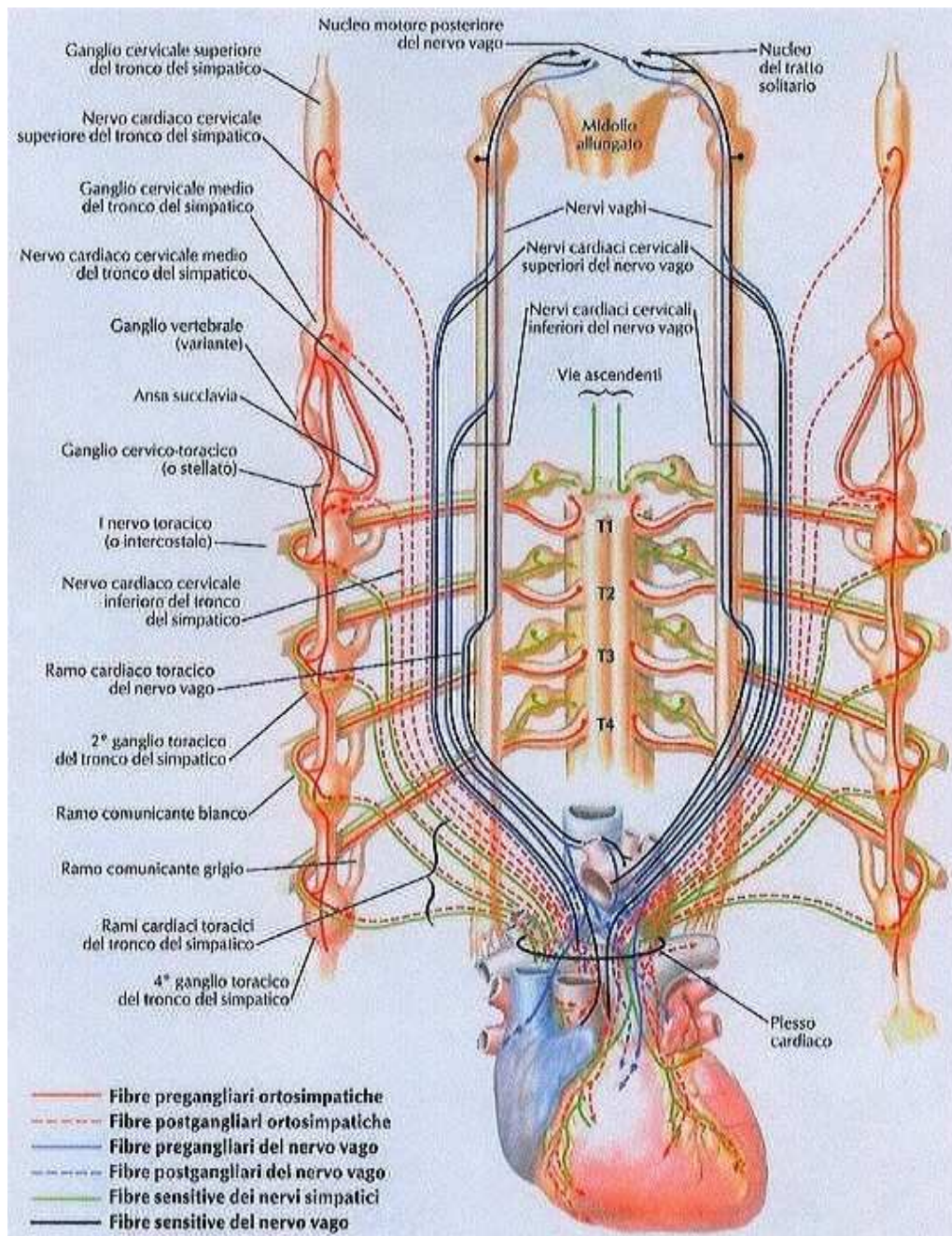


Figura 17. Innervazione parasimpatica e simpatica del cuore. Tratto da Netter (2004).

Le interazioni postgiunzionali riguardano, invece, la presenza, a livello del tessuto miocardico e quindi postsinaptico, di recettori sia muscarinici (M_2) che adrenergici (β_1).

Il loro legame con i rispettivi ligandi provoca, a livello cardiaco, la contemporanea azione di entrambe le branche del SNA (Mace e Levy, 1983).

Regolazione riflessa del sistema cardiovascolare

Alcuni dei parametri del sistema cardiovascolare, come la FC e la pressione arteriosa, sono regolati tramite un meccanismo riflesso dall'attivazione di specifici recettori localizzati a livello cardiaco, in periferia o a livello del SNC (Riva Sanseverino, 1996).

Di queste categorie fanno parte barocettori, meccanocettori e chemocettori.

BAROCETTORI

Sono situati in diversi punti del sistema cardiovascolare ed in modo particolare a livello dell'arco aortico, del seno carotideo e delle camere cardiache. I barocettori aortici e carotidei sono terminazioni amieliniche a forma di bottone o spirale; essi sono sensibili allo stiramento e pertanto alla sollecitazione meccanica della parete del vaso in cui si trovano: in condizioni fisiologiche tali stimoli derivano da un aumento della pressione sanguinea all'interno delle arterie.

Se si verifica un incremento della pressione arteriosa e, conseguentemente uno stiramento meccanico della parete del vaso, aumenta la frequenza di scarica dei barocettori e si innesca il riflesso barocettivo che permette di trasmettere

l'informazione alle strutture del SNC, situate a livello bulbare, coinvolte nel controllo cardiovascolare. La risposta riflessa consiste in un aumento dell'attività vagale diretta al cuore e un decremento di quella simpatica sull'intero sistema cardiovascolare. Di conseguenza si verificano diminuzione della frequenza e della gittata cardiaca, vasodilatazione, venodilatazione (Riva Sanseverino, 1996).

Le variazioni delle FC sono ottenute mediante variazioni reciproche dell'attività nervosa vagale e simpatica. Le relazioni inverse tra FC e pressione arteriosa sono di norma più evidenti per un ambito di valori intermedi della pressione arteriosa e grazie ad esperimenti cronici eseguiti su scimmie non anestetizzate questo ambito risulta tra 70 e 160 mmHg. Per valori inferiori a questo ambito l'elevata FC è accoppiata ad un'intensa attività simpatica mentre quella vagale è assente; viceversa per valori superiori a questa gamma di valori intermedi, la bassa frequenza cardiaca è

ottenuta da un'intensa attività vagale e l'attività simpatica rimane a valori molto ridotti (Berne e Levy, 2000).

MECCANOCETTORI

Nelle camere cardiache sono presenti recettori che, una volta attivati, determinano variazione di diversi parametri della funzione cardiovascolare per via riflessa. Attorno alle giunzioni tra le vene cave, a destra, le vene polmonari, a sinistra, e la parete atriale sono presenti i **meccanocettori delle giunzioni veno-atriali** che corrispondono a terminazioni di grosse fibre mieliniche vagali prive di capsula. Questi possono essere distinti in: recettori di tipo A, che scaricano durante la sistole atriale, quelli intermedi che presentano attività sia nella sistole che nella diastole, quelli di tipo B che si attivano in corrispondenza del riempimento atriale (Riva Sanseverino 1996). La distensione di questi recettori provoca l'insorgenza d'impulsi che raggiungono i centri attraverso i nervi vaghi; gli impulsi efferenti sono condotti al nodo S-A da fibre di entrambe le divisioni del SNA; la risposta cardiaca sembra essere molto selettiva. La stimolazione dei recettori atriali determina tachicardia e anche un aumento del volume delle urine (Berne e Levy, 2000).

Nelle camere cardiache sono, inoltre, presenti i **meccanocettori delle camere cardiache**, costituiti in prevalenza da fibre vagali ma anche qualche terminazione simpatica. Quelli atriali scaricano in corrispondenza del massimo riempimento atriale cioè in concomitanza con l'onda pressoria atriale v e, in particolare, durante la fase dell'inspirazione; quelli ventricolari, invece, si attivano nella sistole ventricolare durante la quale monitorizzano forza e velocità di contrazione. Diversamente da quelli delle giunzioni veno-atriali, quelli delle camere cardiache, inducono bradicardia e vasodilatazione. Dal momento che entrambi i tipi di recettori sono presenti a livello atriale e rispondono allo stesso stimolo (stiramento delle pareti atriali), questo evento può determinare sia bradicardia che tachicardia e persino caduta della pressione arteriosa (Riva Sanseverino, 1996).

CHEMOCETTORI

I chemocettori (vedi anche a pag. 30 – Controllo chemocettivo) sono recettori sensibili alla composizione chimica del mezzo che li circonda; essi si suddividono in centrali, localizzati a livello bulbare, e periferici, situati in corrispondenza dei glomi carotidei e dell'arco aortico. Quest'ultimi sono raggruppati in strutture dette glomi,

costituite da piccole masse di cellule epitelioidei circondate da un vasto numero di vasi; i glomi sono connessi ai centri respiratori bulbo-pontini tramite fibre nervose afferenti: per quelli carotidei queste fibre appartengono al nervo cardioaortico che è un ramo del nervo vago, per quelli carotidei appartengono al nervo del glomo che, dopo un breve percorso, si congiunge con il nervo glossofaringeo (IX nervo cranico). I chemocettori periferici incrementano la loro attività in caso di ipossiemia, ipercapnia, acidosi ma rispondono anche ad una serie di altri stimoli come il decremento del flusso a livello dei glomi, la caduta della pressione arteriosa, l'aumento della temperatura ematica, l'incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico (Riva Sanseverino, 1996).

La risposta cardiaca alla stimolazione dei chemocettori periferici spiega la complessità degli effetti provocati da uno stimolo che influenza contemporaneamente due apparati; negli animali una stimolazione dei chemocettori carotidei provoca un notevole aumento della frequenza e della profondità degli atti respiratori ma di norma evoca solo lievi variazioni della FC. L'ampiezza della risposta ventilatoria determina se la FC incrementa o decrementa quale risultato della stimolazione dei recettori carotidei; quando la stimolazione respiratoria è moderata la FC di norma si riduce, quando l'aumento della ventilazione polmonare è più pronunciato la frequenza cardiaca aumenta solo lievemente.

La risposta cardiaca alla stimolazione dei chemocettori periferici rappresenta il risultato di meccanismi riflessi che possono essere suddivisi in primari e secondari. L'effetto riflesso primario dell'eccitazione dei chemocettori carotidei è quello di eccitare il centro bulbare del vago e, quindi, di ridurre la FC; quelli secondari sono mediati dal sistema respiratorio: la stimolazione respiratoria da parte dei chemocettori arteriosi tende ad inibire il centro bulbare del vago e questo effetto varia con la concomitante stimolazione del respiro (Berne e Levy, 2000).

I chemocettori centrali sono sensibili a diminuzioni del pH del liquido cefalo-rachidiano, che è correlato con la $p\text{CO}_2$ del sangue arterioso (Riva Sanseverino, 1996). Questi chemocettori determinano un aumento della ventilazione ma, contemporaneamente, inducono modificazioni a livello cardiaco e vascolare che consistono prevalentemente in una diminuzione della FC che riduce il consumo di ossigeno da parte del cuore, e in un aumento delle resistenze vascolari periferiche

che previene la caduta della pressione arteriosa media che sarebbe conseguenza del rallentamento del ritmo cardiaco. L'aumento delle resistenze periferiche, infatti, inibisce la vasodilatazione massiccia e la caduta di pressione, eventi che accadono nei vasi ematici quando il tessuto da loro irrorato diventa ipossico (Germann e Stanfield, 2004).

Le vie afferenti sensitive coinvolte nella regolazione riflessa della funzione cardiovascolare fanno tappa nel nucleo del tratto solitario (NTS) localizzato nella porzione dorsomediale del midollo allungato che presenta, a livello intermedio-caudale, dei subnuclei coinvolti nella regolazione cardiovascolare. L'NTS contrae delle connessioni eccitatorie con la *caudal ventrolateral medulla* (CVLM) situata nel bulbo a livello ventrolaterale. Essa inibisce i neuroni simpatico-eccitatori situati nella *rostral ventrolateral medulla* (RVLM) connessi con quelli presenti nelle colonne intermediolaterali del midollo spinale.

L'eccitazione dell'NTS provoca pertanto una diminuzione del tono simpatico diretto a cuore e vasi e, attraverso le sue connessioni eccitatorie con il nucleo ambiguo, determina bradicardia. Esso è anche collegato con i nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamo che rappresentano la sede in cui viene sintetizzato l'ormone antidiuretico (ADH) la cui secrezione è mediata dal controllo barocettivo dell'NTS; è collegato anche con l'area depressoria ipotalamica la cui stimolazione genera ipotensione e bradicardia (Riva Sanseverino, 1996).

ARITMIA SINUSALE RESPIRATORIA

Variazioni ritmiche della FC, che si verificano con la stessa frequenza del respiro, sono apprezzabili in gran parte degli individui e sono particolarmente evidenti nei bambini. In modo tipico, la FC accelera durante l'inspirazione e si riduce durante l'espirazione (Berne e Levy, 2000)

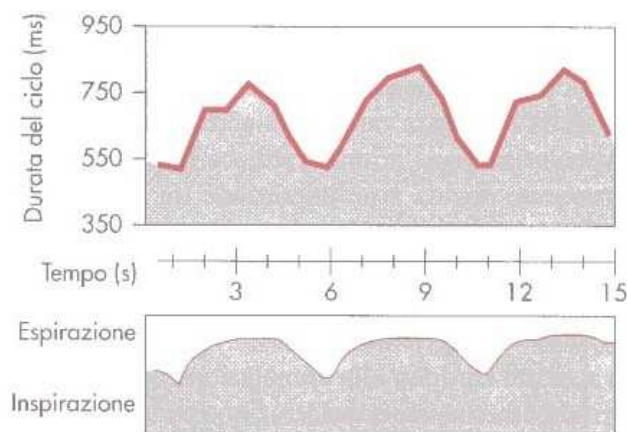


Figura 18. Aritmia sinusale respiratoria in un cane non anestetizzato a riposo. Tratto da Berne e Levy (2000).

Infatti l'intervallo R-R dell'elettrocardiogramma, che corrisponde all'intervallo tra due battiti cardiaci successivi, risulta più breve nell'inspirazione che durante l'espirazione (Ludwin, 1874). Questo fenomeno è definito aritmia sinusale respiratoria (*respiratory sinus arrhythmia* - RSA). La registrazione dai nervi autonomi del cuore mostra che l'attività incrementa nelle fibre simpatiche durante l'inspirazione mentre l'attività nelle fibre parasimpatiche aumenta durante l'espirazione (Spyer, 1994). La variazione della FC in risposta alla stimolazione vagale cessa molto rapidamente dopo la fine di questa stimolazione in quanto l'acetilcolina liberata dalle terminazioni nervose vagali viene rapidamente idrolizzata dall'acetilcolinesterasi; a causa di questa breve latenza variazioni ritmiche dell'attività respiratoria provocano variazioni altrettanto ritmiche della FC.

Viceversa, la noradrenalina liberata dai terminali simpatici viene rimossa più lentamente smorzando così gli effetti sulla FC delle variazioni ritmiche dell'attività simpatica. L'aritmia sinusale respiratoria risulta più accentuata quando il tono vagale è più elevato.

L'aritmia è più spiccata a basse che ad alte frequenze respiratorie (Angelone e Coulter, 1964), scompare in seguito a vagotomia cervicale (Ludwig, 1847; Brown-Séguard, 1858; Einbrodt, 1970) e, in caso di trapianto cardiaco, può essere riosservata solo dopo il ripristino dell'innervazione parasimpatica cardiaca (Thames et al., 1969).

Pertanto, queste osservazioni suggeriscono che l'RSA sia legata alla frequenza respiratoria e precisamente a cambiamenti ritmici nell'attività delle fibre vagali cardiache efferenti in concomitanza con le fasi del respiro; tale attività sembra, infatti, diminuire con gli aumenti della frequenza di scarica del nervo frenico che caratterizzano la fase dell'inspirazione (Rijlant, 1933; Rijlant, 1936; Iriuchjima e Kumada, 1938; Katona et al., 1970; Kunze, 1972).

Sono stati proposti diversi meccanismi che spiegano dettagliatamente quali variazioni della FC si registrano in sincronia con il respiro. Sia fattori centrali che riflessi contribuiscono alla genesi della RSA. Nelle fasi iniziali dell'inspirazione si attivano i neuroni del centro inspiratorio che esercitano un'azione inibitoria sul nucleo motore dorsale del vago provocando quindi tachicardia. Man mano che l'inspirazione procede, i meccanocettori polmonari vanno incontro a stiramento e, agendo per via riflessa, determinano un'ulteriore diminuzione del tono vagale cardiaco (De Burgh Daly, 1986).

Al momento della transizione tra l'inspirazione e l'espiazione interviene il cosiddetto riflesso di Hering-Breuer che provoca un decremento nell'attività dei neuroni inspiratori e, di conseguenza, diminuisce l'inibizione che questi ultimi esercitano sul vago cardiaco.

Durante l'espiazione la progressiva diminuzione del volume polmonare fa scendere il livello dell'attività dei meccanocettori polmonari con conseguente incremento della durata dell'intervallo R-R e quindi una diminuzione della frequenza cardiaca (De Burgh Daly, 1986).

Alla base dell'RSA ci potrebbe essere anche l'aumento di volume ematico che si osserva nell'atrio destro durante l'inspirazione a seguito di un aumento del ritorno venoso. L'aumento del volume ematico sarebbe percepito dai meccanoettori delle giunzioni veno-atriali, le quali medierebbero quindi la tachicardia riscontrata in corrispondenza di questa fase del ciclo respiratorio (Bainbridge e Hilton, 1919; Bainbridge, 1920), ma questa ipotesi non ha ancora trovato opportune conferme (Coleridge e Linden, 1955; Linden e Kappagoda, 1982). Un contributo all'RSA potrebbe derivare pure dallo stiramento delle cellule del *pacemaker* primario (nodo S-A) durante l'inspirazione (Keatinge, 1959), ma il ruolo di questo meccanismo potrebbe essere solo marginale in quanto l'RSA è pressoché assente dopo vagotomia bilaterale (Anrep et al., 1936; Hamlin et al., 1966; Levy et al., 1966; Katona e Jih, 1975), e quindi in presenza di miocardio privato della componente parasimpatica.

Anche l'ipotesi di un coinvolgimento dei barocettori arteriosi aortici e carotidei nella genesi dell'RSA non appare verosimile, infatti, se questi recettori percepissero variazioni di pressione arteriosa in concomitanza con le fasi respiratorie e in seguito a queste promuovessero modificazioni della FC, si osserverebbe una precisa corrispondenza tra modificazioni della pressione arteriosa e FC durante il ciclo respiratorio (Koepchen et al., 1961; Katona et al., 1970; Haymet e McClosky, 1975; Eckberg et al., 1980).

Si è anche pensato ad un ruolo dei chemocettori nella genesi dell'RSA: essi risentirebbero della maggiore $p\text{CO}_2$ nel sangue arterioso che si registra durante l'espiazione; ne conseguirebbe un aumento della loro frequenza di scarica che porterebbe ad una stimolazione vagale i cui meccanismi non sono stati ancora chiariti (Haymey e McCloskey, 1975)

CENTRI NERVOSI SUPERIORI COINVOLTI NELLA FUNZIONE CARIOVASCOLARE

L'attività dei centri bulbari che controllano il sistema cardiovascolare è modulata anche da regioni dei centri cerebrali superiori.

A livello ipotalamico è presente l'area di difesa o di all'erta, che, una volta attivata dall'amigdala o da altre strutture del sistema limbico, provoca la "reazione di difesa o all'erta" in cui si riscontrano tachicardia, ipertensione, vasodilatazione a livello dei

muscoli scheletrici, vasocostrizione a livello cutaneo e midriasi. In alcuni animali, come coniglio e opossum, la risposta davanti al pericolo si manifesta in maniera opposta con bradicardia e ipotensione; questo tipo di risposta origina dal giro del cingolo e può essere paragonata a quanto si verifica talvolta anche nell'uomo, che può andare incontro a svenimento in seguito ad esposizione a stimoli psicologici intollerabili (Spyer, 1990).

Altre formazioni che partecipano alla regolazione dell'attività cardiaca e vascolare sono le aree sensitivo-motoria, orbitale e temporale della corteccia cerebrale; il loro ruolo è importante nelle modificazioni del sistema cardiovascolare all'inizio dell'esercizio fisico.

Sono anche coinvolte la regione subtalamica e alcune porzioni cerebellari, come la corteccia vermiana e il nucleo del fastigio; la stimolazione della prima induce vasocostrizione renale e vasodilatazione muscolare, quella del secondo determina tachicardia e ipertensione (Riva Sanseverino, 1996).

VARIABILITA' DELLA FREQUENZA CARDIACA

Come conseguenza dei meccanismi nervosi diretti e riflessi che sono coinvolti nella regolazione della FC, precedentemente riassunti, la FC, anche in condizioni di riposo, non risulta costante ma presenta continue oscillazioni ritmiche.

Queste oscillazioni vanno a costituire la cosiddetta variabilità della frequenza cardiaca (*heart rate variability* - HRV) e dipendono, istante per istante, dall'interazione, a livello del miocardio, delle due sezioni del sistema nervoso vegetativo e dalle proprietà *pacemaker* del miocardio (Akselrod et al., 1981; Malliani et al., 1991).

L'HRV può modificarsi in diverse condizioni fisiologiche tra cui l'esercizio fisico (Perini e Veicsteinas, 2003), l'ipossia (Buchheit et al., 2004), l'invecchiamento (Acharya et al., 2004), nonché patologiche come l'ipertensione arteriosa (Guzzetti et al., 1988), l'infarto miocardico (Kleiger et al., 1987), la depressione (Bar et al., 2004), l'ansia (Friedman e Thayer, 1998), il diabete mellito (Bellavere et al., 1992) e

diverse altre patologie neurovegetative tra cui va annoverata la sindrome da ipoventilazione centrale congenita (Haddad et al., 1978; Woo et al., 1992; Silvestri et al., 2000; Macey et al., 2004; Trang et al., 2005).

Di particolare interesse è risultato lo studio dell'HRV a seguito della scoperta della correlazione tra bassa HRV e rischio di morte improvvisa (Tsuji et al., 1996; Wichterle, 2004)

La possibilità di utilizzare l'HRV come fattore prognostico ha promosso lo studio della variabilità della frequenza cardiaca considerando diversi fattori, endogeni ed esogeni, potenzialmente in grado di influenzare la funzione cardiovascolare.

L'approccio più semplice nello studio dell'HRV consiste nel calcolo di alcuni indici statistici nel dominio del tempo ma si può considerare anche la periodicità nelle oscillazioni della durata dell'intervallo R-R effettuando quindi un'analisi nel dominio delle frequenze (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

SCOPO DELLA RICERCA

La sindrome da ipoventilazione centrale congenita (*Congenital Central Hypoventilation Syndrome* - CCHS) è una rara malattia di origine genetica, caratterizzata da una severa ipoventilazione durante il sonno, a seguito di un'alterata risposta chemocettiva all'ipercapnia e all'ipossia (van de Borne, 2005). Insufficiente funzionalità del riflesso chemocettivo e non normale controllo della respirazione, soprattutto durante il sonno, costituiscono le più importanti caratteristiche di tale sindrome.

Alcuni pazienti presentano pure altre modificazioni patologiche a carico del SNA, quali il malassorbimento intestinale presente nel morbo di Hirschsprung (Haddad et al., 1978; Weese-Mayer et al., 1992), dismotilità esofagea (Faure et al., 2002), difetti nella termoregolazione (Marazita et al., 2001), aritmie cardiache, pause di asistolia, bradicardia sinusale (Silvestri et al., 2000), diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca (Woo et al., 1992; Ogawa et al., 1993; Silvestri et al., 2000). Recentemente, Trang e coll. (2005) hanno evidenziato in giovani soggetti, affetti da CCHS, non solo una diminuzione dell'HRV ed in particolare una diminuzione dell'attività vagale a livello cardiaco, ma altresì una depressione del riflesso barocettivo. Tali risultati confermano pertanto la molteplicità e la complessità delle disfunzioni neurovegetative nei pazienti affetti da CCHS. Infatti, anche secondo Macey e coll. (2004) la CCHS non può essere interpretata come semplice disfunzione della regolazione chemocettiva centrale o periferica.

Le ricerche sulla sindrome da ipoventilazione centrale congenita hanno suscitato particolare interesse dopo la scoperta da parte di Amiel e coll. (2003) della mutazione genetica del gene PHOX2B nel 67% dei pazienti affetti da CCHS. Successivamente nello stesso anno 2003 il gruppo di Weese-Mayer scoprì la stessa mutazione genetica nel 97% di pazienti con CCHS. Diversi Autori (Dauger et al., 2003; Chen et al., 2004; Weese-Mayer et al., 2004) hanno riconosciuto tale gene come fattore di cruciale importanza per il corretto sviluppo del sistema di controllo riflesso del respiro.

Pertanto, il presente studio si propone di:

- Analizzare, mediante la valutazione dell'HRV, la funzione del SNA a livello cardiaco in due soggetti, una femmina e un maschio, entrambi affetti da CCHS, con necessità di ventilazione assistita durante il sonno, ma caratterizzati da una differente mutazione genetica e differente situazione clinica.
- Valutare in questi due pazienti le modificazioni, a livello cardiaco, della componente simpatica e di quella parasimpatica (vagale) a seguito del passaggio dalla posizione supina a quella seduta.
- Confrontare i risultati ottenuti nei due soggetti ammalati con i risultati ottenuti in soggetti di controllo (8 femmine e 6 maschi), dello stesso sesso e della stessa fascia di età.

METODI

SOGGETTI

A questo studio hanno partecipato 16 soggetti, di cui 2 affetti da CCHS (una femmina e un maschio) e 14 soggetti sani (8 femmine e 6 maschi) di età compresa tra 14-16 anni (femmine) e 16-21 anni (maschi).

Prima della firma per il consenso informato da parte dei soggetti partecipanti allo studio o, qualora minorenni, dei loro genitori, ogni soggetto è venuto a conoscenza delle procedure sperimentali e dello scopo di tale ricerca.

Tutti i soggetti risultavano non fumatori, non dediti ad alcol o a droghe e nessuno era soprappeso. Nessun soggetto sano era affetto da malattie intercorrenti e nemmeno assumeva farmaci nel periodo in cui si è svolto lo studio sperimentale.

Nessun soggetto (sani e malati) stava svolgendo attività sportiva a livello agonistico nel periodo del presente studio.

Ad ogni soggetto sono stati rilevati dei parametri antropometrici (prima dell'inizio della procedura sperimentale: età, altezza, peso) e fisiologici (durante la procedura sperimentale: frequenza cardiaca a riposo e frequenza respiratoria) (vedi Risultati-Tabella 1 e Tabella 2).

Al soggetto femmina la sindrome da ipoventilazione centrale congenita (*Congenital Central Hypoventilation Syndrome-CCHS*) è stata diagnosticata, per esclusione, a 10 mesi dalla nascita nel 1990 presso la Clinica Universitaria di Padova-Dipartimento di Pediatria – Direttore: Dott. Zacchello. Come ultimo esame è stato eseguito un monitoraggio notturno presso il Reparto di Pneumologia della Clinica Universitaria di Padova, da cui è risultata una grave depressione della respirazione durante il sonno, condizione che ha avvalorando la tesi sostenuta precedentemente. Tale diagnosi è stata confermata nel 1991 presso la Lachnerklinik, Monaco di Baviera, Germania.

Al soggetto maschio la CCHS è stata diagnosticata nel 1988, dopo poche settimane di vita, presso il reparto di Terapia Intensiva Neonatale dell'Ospedale Meyer di

Firenze – Direttore: Dott. Piomelli, in quanto il paziente presentava già dalla nascita i segni clinici di tale patologia cioè crisi di cianosi e attività respiratoria estremamente superficiale. La diagnosi è stata successivamente confermata presso la Lachnerklinik, Monaco di Baviera, Germania, nel 1988.

Il soggetto maschio con CCHS è risultato affetto a livello cardiaco da pause elettriche asintomatiche e pertanto risulta portatore di un pacemaker cardiaco che funziona in caso di necessità.

Il soggetto femmina affetto da CCHS non ha presentato all'esame clinico alterazioni della funzione cardiovascolare.

Entrambi i soggetti affetti da CCHS necessitano, durante il sonno, di una ventilazione assistita che viene fornita da un pacemaker diaframmatico (Modello Mark IV Avery Laboratories – Dobelle) (vedi Introduzione - Figura 13). L'operazione d'impianto dei quattro elettrodi, a cui è possibile collegare il pacemaker diaframmatici, è stata eseguita in entrambi i casi presso la Lachnerklinik, Monaco di Baviera, Germania (nel 1991-femmina, nel 1988-maschio). Durante il funzionamento, tale pacemaker è collegato con un saturimetro (BCI 3303), strumento che rileva per via transcutanea la concentrazione ematica dell'O₂ e la FC. Durante la veglia e quindi verosimilmente durante le ore diurne, i pazienti respirano spontaneamente senza l'assistenza di tale strumentazione, se non hanno problemi alle vie respiratorie.

Entrambi i pazienti sono risultati portatori di una mutazione in eterozigosi dell'esone 3 del gene PHOX2B. In particolare il soggetto femmina presenta una duplicazione *de novo* di 15 nucleotidi (c.751-765dup15) in un tratto dell'esone 3 codificante 20 alanine, che risulta quindi espanso a 25 alanine. Nel DNA del soggetto maschio si è evidenziata una duplicazione di 18 nucleotidi (c.739-756dup18) dello stesso tratto del gene PHOX2B, di cui la madre è risultata portatrice asintomatica. Queste analisi genetiche sono state eseguite nel 2004 presso il laboratorio di Genetica Molecolare dell'Istituto Gaslini di Genova.

ANALISI DELLA VARIABILITA' DELLA FREQUENZA CARDIACA

I due soggetti affetti da CCHS si sono sottoposti a 4 sedute di registrazione di FC praticate in giorni diversi. I soggetti sani (8 femmine e 6 maschi) si sono sottoposti, in giorni differenti, a 2 sedute di registrazione.

In tutti i soggetti che hanno preso parte al presente studio, le registrazioni effettuate durante la prima seduta hanno avuto lo scopo di familiarizzare i soggetti con la strumentazione e con la metodica di registrazione.

Tutte le registrazioni di FC ripetute nei 2 soggetti CCHS durante le 3 sedute successive hanno dimostrato analogo andamento nello stesso soggetto. Pertanto, per il presente studio sono stati scelti i valori dei parametri ricavati dalla registrazione con minor numero di artefatti.

Nel caso dei soggetti di controllo (sani) sono stati presi in considerazione i valori dei parametri ricavati dalla registrazione effettuata durante la seconda seduta.

Durante la medesima seduta in tutti i soggetti (affetti da CCHS e di controllo) le registrazioni sono state eseguite seguendo il protocollo sperimentale con i soggetti sia in posizione supina (*supine*) che in posizione seduta (*sitting*).

La FC è stata misurata con il cardiofrequenzimetro Polar S810 (Polar Electro Oy, Finlandia). Il cardiofrequenzimetro è costituito da una fascia toracica sulla quale sono posizionati due elettrodi che trasmettono le pulsazioni cardiache ad un orologio da polso. Questo lo registra ad intervalli prestabiliti dall'utilizzatore e le memorizza. Nel presente studio le registrazioni di FC sono state eseguite nel periodo gennaio-novembre 2005 tra le ore 15:00 e le ore 17:00.

Prima di iniziare le registrazioni di FC ogni soggetto rimaneva seduto per circa 15 minuti in condizione di riposo.

Le registrazioni sono state effettuate di continuo, cioè battito per battito, ai soggetti in posizione supina (15-20 minuti) e successivamente seduti (15-20 minuti), in un ambiente tranquillo (temperatura ambientale 22-25°C), in silenzio. I soggetti

respiravano a frequenza respiratoria (FR) spontanea (vedi Risultati Tabella 1-Tabella 2).

Finite le registrazioni l'orologio del cardiofrequenzimetro veniva connesso ad un PC tramite l'interfaccia Polar IR Interface e le registrazioni venivano scaricate nella memoria del computer. Successivamente si procedeva all'analisi dei dati memorizzati utilizzando il *software* Nevrokard vers.6.9.1.

Mediante l'estrazione delle serie di intervalli R-R in funzione del tempo, venivano elaborati i tacogrammi. Da questi venivano rimossi tutti gli artefatti passando le serie temporali R-R attraverso un filtro in grado di eliminare gli intervalli R-R di durata anomala, cioè quelli la cui durata si discostava da quella del precedente intervallo per più del doppio della deviazione standard. Il valore R-R di tali battiti veniva sostituito con un valore calcolato da un'interpolazione che teneva conto della durata dei dieci battiti vicini.

In corrispondenza di ogni tacogramma sono stati selezionati segmenti a decorso stazionario di lunghezza pari a 600 ms. Da questo segmento di tacogramma si procedeva all'analisi dell'HRV nel dominio del tempo e nel dominio delle frequenze. Nell'analisi relativa al **dominio del tempo** sono stati presi in considerazione i seguenti parametri:

- intervallo R-R (valore medio nell'ambito del segmento selezionato)
- SDNN (deviazione standard della durata dell'intervallo R-R nel segmento selezionato)
- SDSD (deviazione standard delle differenze nella durata degli intervalli R-R successivi nel segmento selezionato)
- r-MSSD (radice quadrata della media dei quadrati delle differenze nella durata degli intervalli R-R successivi nel segmento selezionato)
- pNN50 (percentuale dei battiti che differiscono, in termini assoluti, più di 50 ms rispetto al battito precedente nel segmento selezionato).

L'SDNN è legato a tutti quei fattori che nell'intervallo di tempo considerato determinano variazioni della FC, mentre i parametri SDSD, r-MSSD, pNN50 esprimono soltanto la variabilità a breve termine, legata alla componente

neurovegetativa vagale (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Nell'analisi relativa al **dominio delle frequenze** è stata effettuata l'analisi spettrale. E' stato, pertanto, elaborato lo spettro di potenza ricorrendo all'approccio matematico della Trasformata rapida di Fourier (FFT). Nell'analisi spettrale FFT le serie temporali degli intervalli R-R sono state interpolate linearmente e ricampionate alla frequenza di 2 Hz in modo da campionare ad intervalli di tempo regolari.

Successivamente è stato costruito lo spettro di potenza, calcolato su intervalli di 1024 punti utilizzando la finestra di Hanning.

Sono state analizzate le seguenti componenti spettrali:

–una componente a frequenze molto basse (*very low frequency* o VLF), nella banda spettrale compresa tra 0,001 e 0,04 Hz

–una componente bassa frequenza (*low frequency* o LF), nella banda spettrale compresa tra 0,04 e 0,15 Hz

–una componente ad alta frequenza (*high frequency* o HF), nella banda spettrale compresa tra 0,15 e 0,80 Hz.

La componente spettrale LF è determinata prevalentemente dall'attività simpatica.

La componente spettrale HF è determinata dall'attività vagale, correlata in particolare con la frequenza respiratoria.

Le componenti spettrali sono state valutate in unità assolute (ms^2) e unità normalizzate (n.u.). Per ogni registrazione sono stati calcolati il rapporto LF/HF che esprime il bilanciamento relativo all'attività delle due branche del SNA sul cuore nonché la potenza spettrale totale – *total power* (unità assolute- ms^2).

Dagli stessi segmenti selezionati per lo studio della variabilità nel dominio del tempo e per l'analisi spettrale, è stato costruito il diagramma di Poincaré (*Poincaré plot*).

Esso consiste in un insieme di punti, le cui coordinate sono costituite dai valori di ciascuna coppia di intervalli consecutivi (valore intervallo $R-R_{n+1}$ in funzione dell'intervallo precedente $R-R_n$). Se si considerano tutti i battiti cardiaci registrati nel segmento selezionato, si ottiene una figura che può essere approssimata ad un'ellisse, il cui semiasse minore, indicato con SD_1 , esprime la variabilità a breve termine della

frequenza cardiaca ed è quindi legato all'attività vagale sul cuore; il semiasse maggiore SD_2 , riflette, invece, una variabilità più a lungo termine e pare essere legato alla regolazione del battito cardiaco da parte del sistema nervoso simpatico (Tulppo, 1996). È stato valutato anche il rapporto vago-simpatico (SD_1/SD_2).

ANALISI STATISTICA

Per i soggetti di controllo, i parametri relativi all'analisi dell'HRV sono stati espressi come valori medi \pm deviazione standard (*standard deviation-SD*). Per l'analisi statistica è stato calcolato l'intervallo di confidenza al 95% e al 99%, utilizzando la distribuzione di Student con $n=8$ (femmine) e $n=6$ (maschi).

RISULTATI

Nella Tabella 1 sono riportate le caratteristiche antropometriche e fisiologiche delle femmine che hanno partecipato a questo studio. Nella Tabella 2 sono riportate le stesse caratteristiche per i maschi.

Tabella 1. Caratteristiche antropometriche e variabili fisiologiche di femmine sane (n=8) e della femmina CCHS. FC: frequenza cardiaca a riposo. FR: frequenza respiratoria.

PARAMETRI	FEMMINE SANE (media \pm SD)	FEMMINA CCHS
ETA' (anni)	15 \pm 0,63	16
ALTEZZA (cm)	165 \pm 6,63	164
PESO (Kg)	54,5 \pm 6,68	50
FC (bpm) (supino)	71,25 \pm 13,94	85
FR (atti resp./min) (supino)	14,75 \pm 0,5	14
FC (bpm) (seduto)	73 \pm 9,05	86
FR (atti resp./min) (seduto)	14 \pm 2,64	14

Tabella 2. Caratteristiche antropometriche e variabili fisiologiche di maschi sani (n=6) e del maschio CCHS. FC: frequenza cardiaca a riposo. FR: frequenza respiratoria.

PARAMETRI	MASCHI SANI (media \pm SD)	MASCHIO CCHS
ETA' (anni)	17,83 \pm 1,83	18
ALTEZZA (cm)	182 \pm 6,42	166
PESO (Kg)	71,83 \pm 12,07	58
FC (bpm) (supino)	67,67 \pm 13,29	77
FR (atti resp./min) (supino)	14,33 \pm 2,16	14
FC (bpm) (seduto)	73,83 \pm 12,14	74
FR (atti resp./min) (seduto)	14 \pm 1,90	14

Nelle pagine 58-63 sono riportati i risultati relativi l'analisi dell'HRV in soggetti sani (n=8) e in un soggetto affetto da CCHS, di sesso femminile.

Tabella 3. Parametri della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) nel dominio del tempo rilevati in femmine sane (n=8) e in una femmina CCHS, in posizione supina . * p<0,05 a confronto con il valore nei soggetti sani.

	FEMMINE SANE posizione supina (media \pm SD)	FEMMINA CCHS posizione supina
INTERVALLO R-R	831,42 \pm 118,97	699,45
SDNN	66,15 \pm 15,91	24,35*
SDSD	65,60 \pm 29,32	10,68*
r-MSSD	66,80 \pm 28,42	10,68*
pNN50 (%)	20,86 \pm 10,67	0,12*

Tabella 4. Parametri della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) nel dominio del tempo rilevati in femmine sane (n=8) e in una femmina CCHS, in posizione seduta.

	FEMMINE SANE posizione seduta (media \pm SD)	FEMMINA CCHS posizione seduta
INTERVALLO R-R	804,39 \pm 96,41	706,49
SDNN	61,26 \pm 15,90	26,77
SDSD	53,36 \pm 21,25	15,44
r-MSSD	53,32 \pm 21,23	15,43
pNN50 (%)	15,64 \pm 10,73	0,12

Nelle Tabelle 3 e 4 sono riportati gli intervalli R-R ed i parametri dell'HRV calcolati nel dominio del tempo, ricavati da segmenti di registrazioni continue della FC in 8 femmine sane di controllo e una femmina CCHS, in posizione supina (Tabella 3) ed in posizione seduta (Tabella 4). Nella femmina CCHS è stata registrata una maggiore FC sia nella posizione supina che nella posizione seduta rispetto ai controlli. I parametri dell'HRV calcolati nel dominio del tempo sono risultati più bassi nella paziente affetta da CCHS e tali differenze sono risultate statisticamente significative rispetto ai controlli, per quanto concerne la posizione supina.

Tabella 5. Parametri lineari dell'analisi spettrale (FFT) della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) rilevati in femmine sane (n=8) e in una femmina CCHS, in posizione supina. *p<0,05 a confronto con il valore nei soggetti sani; **p<0,01 a confronto con il valore nei soggetti sani.

	FEMMINE SANE posizione supina (media ± DS)	FEMMINA CCHS posizione supina
VLF (ms ²)	648,36 ± 543,94	134,66
LF (ms ²)	593,26 ± 263,88	97,00*
HF (ms ²)	1267,73 ± 815,12	37,82
Total Power (ms ²)	2509,34 ± 1316,64	269,48
VLF (n.u.)	36,00 ± 23,02	98,75*
LF (n.u.)	35,24 ± 14,08	71,14*
HF (n.u.)	64,46 ± 14,20	27,73*
LF/HF	0,62 ± 0,38	2,56**

Tabella 6. Parametri lineari dell'analisi spettrale (FFT) della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) rilevati in femmine sane (n=8) e in una femmina CCHS, in posizione seduta. *p<0,05 a confronto con il valore nei soggetti sani; **p<0,01 a confronto con il valore nei soggetti sani.

	FEMMINE SANE posizione seduta (media ± SD)	FEMMINA CCHS posizione seduta
VLF (ms ²)	798,01 ± 717,55	205,60
LF (ms ²)	538,22 ± 338,74	146,06
HF (ms ²)	890,55 ± 587,56	83,50
Total Power (ms ²)	2226,78 ± 1327,24	435,16
VLF (n.u.)	54,58 ± 36,82	85,89
LF (n.u.)	38,44 ± 12,89	61,01
HF (n.u.)	61,31 ± 12,84	34,88*
LF/HF	0,69 ± 0,36	1,75**

Nelle Tabelle 5 e 6 sono riportati i valori dei parametri lineari (unità assolute - ms², unità normalizzate - n.u.) dell'analisi spettrale (FFT) calcolati su segmenti di 600 s di registrazione continua di FC in 8 femmine sane di controllo ed una femmina affetta da CCHS. I valori di tutte le componenti spettrali e della potenza totale espressi in unità assolute, rilevati nella paziente in entrambe le posizioni, risultano essere inferiori rispetto ai valori dei corrispondenti parametri dei soggetti sani. In entrambe le posizioni, l'aumento del rapporto LF/HF, riscontrato nel soggetto CCHS, risulta essere statisticamente significativo rispetto al valore di LF/HF riscontrato nei controlli.

Tabella 7. Parametri lineari del *Poincaré plot* rilevati in femmine sane (n=8) e in una femmina CCHS in posizione supina. *p<0,05 a confronto con il valore nei soggetti sani; **p<0,01 a confronto con il valore nei soggetti sani.

	FEMMINE SANE posizione supina (media \pm SD)	FEMMINA CCHS posizione supina
SD ₁ (ms)	47,27 \pm 20,11	7,55
SD ₂ (ms)	79,90 \pm 15,91	33,61**
SD ₁ (n.u.)	5,53 \pm 1,81	1,08*
SD ₂ (n.u.)	9,64 \pm 1,70	4,81*
SD ₁ /SD ₂	0,58 \pm 0,17	0,22*

Tabella 8. Parametri lineari del *Poincaré plot* rilevati in femmine sane (n=8) e in una femmina CCHS, in posizione seduta. *p<0,05 a confronto con il valore nei soggetti sani.

	FEMMINE SANE posizione seduta (media \pm SD)	FEMMINA CCHS posizione seduta
SD ₁ (ms)	37,73 \pm 15,02	10,92
SD ₂ (ms)	77,56 \pm 25,59	36,25
SD ₁ (n.u.)	4,57 \pm 1,36	1,55*
SD ₂ (n.u.)	9,57 \pm 2,64	5,13
SD ₁ /SD ₂	0,49 \pm 0,12	0,30

Le Tabelle 7 e 8 riportano i valori dei parametri lineari (unità assolute - ms e unità normalizzate - n.u.) del *Poincaré plot*, calcolati da intervalli R-R ricavati da registrazioni continue di FC (segmenti di 600 s) in 8 femmine sane e in una femmina affetta da CCHS. In entrambe le posizioni, i valori dei parametri SD₁ e SD₂ come pure il rapporto SD₁/SD₂ risultano essere inferiori nella femmina ammalata rispetto ai controlli e le differenze sono statisticamente significative soprattutto per quanto concerne i valori rilevati dalle registrazioni nella posizione supina.

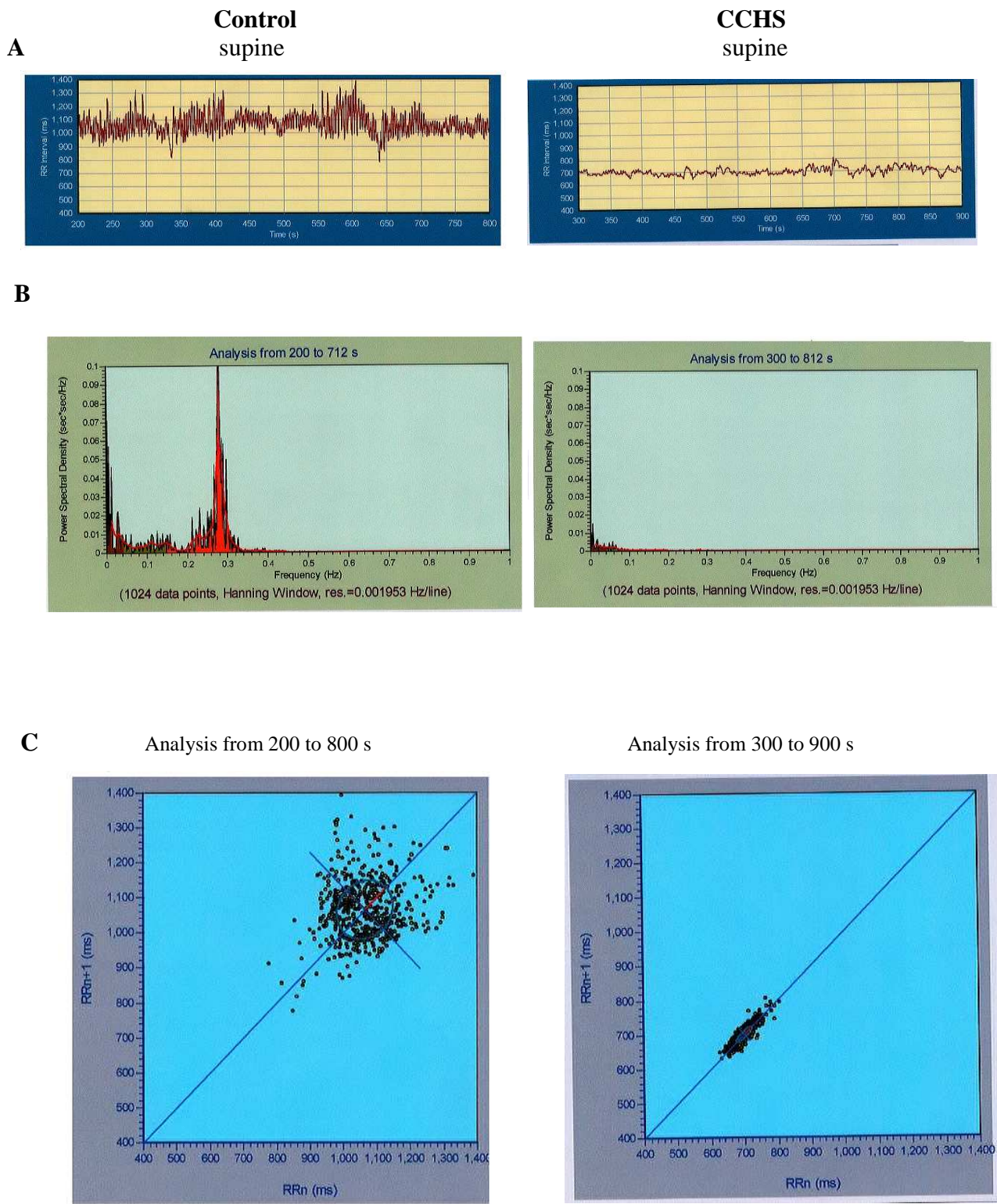


Figura 19. Tacogramma (A), spettro di potenza (B) e *Poincaré plot* (C) rilevati in una femmina sana (a sinistra) e nella femmina CCHS (a destra), in posizione supina.

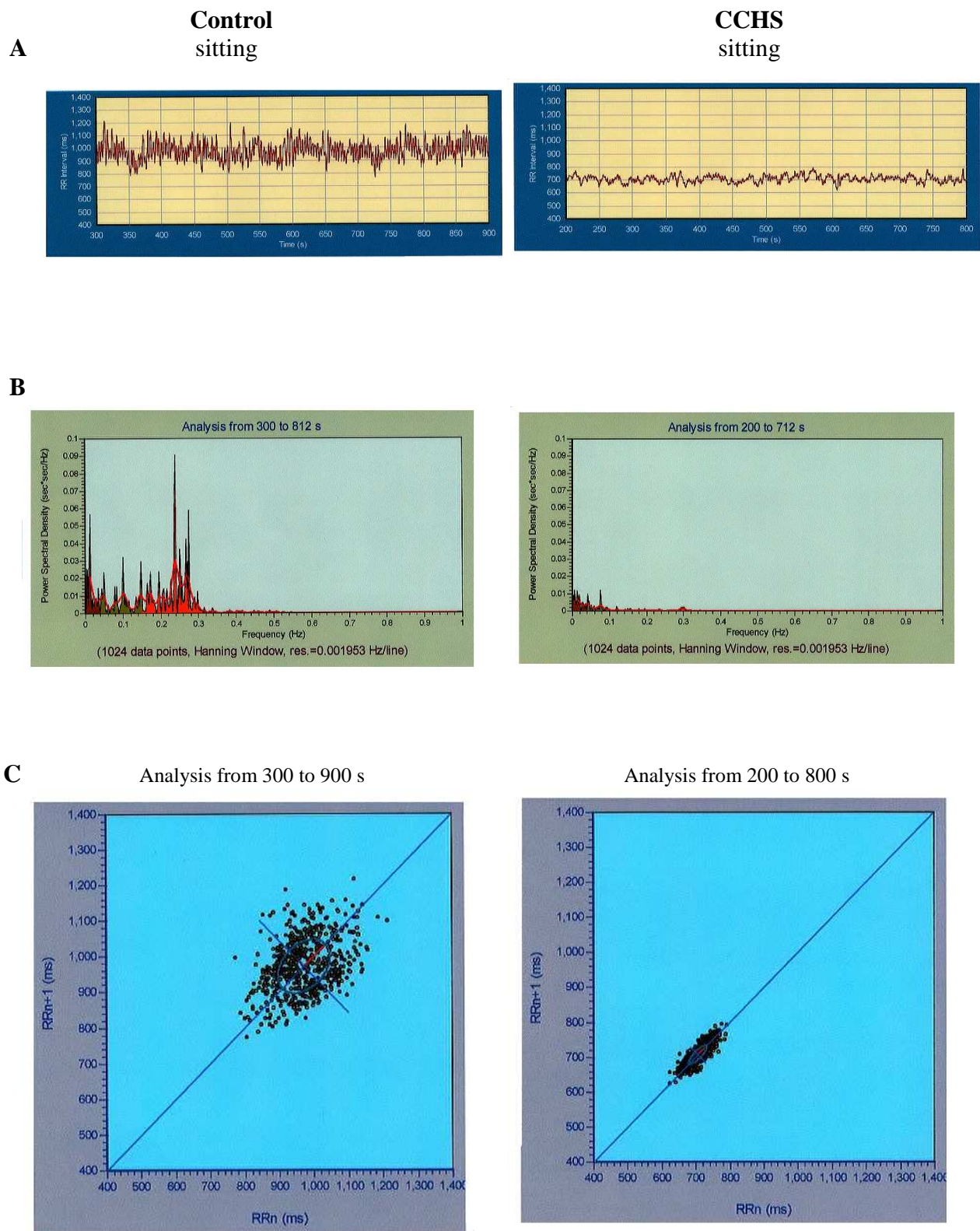


Figura 20. Tacogramma (A), spettro di potenza (B) e *Poincaré plot* (C) rilevati in una femmina sana (a sinistra) e nella femmina CCHS (a destra), in posizione seduta.

La Figura 19 illustra il tacogramma, lo spettro di potenza (FFT) e il *Poincaré plot* elaborati dalla registrazione continua della FC in una femmina sana (a sinistra) e nella femmina CCHS (a destra), in posizione supina. Confrontando i tacogrammi (A), si evince una maggiore FC nella femmina CCHS rispetto al soggetto di controllo. Nella femmina affetta da ipoventilazione centrale congenita risultano notevolmente depresse le componenti spettrali LF e HF (B - a destra). Il *Poincaré plot* del soggetto ammalato (C - a destra) risulta notevolmente differente rispetto a quello del soggetto sano (C - a sinistra) con una minore dispersione spaziale e valori più bassi dei semiassi SD_1 e SD_2 . La Figura 20 rappresenta il tacogramma, lo spettro di potenza (FFT) e il *Poincaré plot* elaborati dalla registrazione continua della FC in una femmina sana (a sinistra) e nella femmina CCHS (a destra), in posizione seduta. Anche in questa figura si notano le differenze di FC, delle componenti spettrali LF e HF, e dei parametri SD_1 e SD_2 fra il soggetto CCHS (a destra) e il soggetto di controllo (a sinistra).

Nelle pagine 64-69 sono riportati i risultati relativi l'analisi dell'HRV in soggetti sani (n=6) e in un soggetto affetto da CCHS, di sesso maschile.

Tabella 9. Parametri della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) nel dominio del tempo rilevati in maschi sani (n=6) e in un maschio CCHS, in posizione supina. *p<0,05 a confronto con il valore nei soggetti sani; **p<0,01 a confronto con il valore nei soggetti sani.

	MASCHI SANI posizione supina (media ± SD)	MASCHIO CCHS posizione supina
INTERVALLO R-R	891,01 ± 147,69	785,05
SDNN	60,35 ± 17,29	38,59
SDSD	52,93 ± 25,51	10,88
r-MSSD	52,89 ± 25,48	10,87
pNN50 (%)	13,1 ± 8,2	0,00**

Tabella 10. Parametri della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) nel dominio del tempo rilevati in maschi sani (n=6) e in un maschio CCHS, in posizione seduta.

	MASCHI SANI posizione seduta (media ± SD)	MASCHIO CCHS posizione seduta
INTERVALLO R-R	826,80 ± 45,72	813,44
SDNN	63,76 ± 15,71	61,68
SDSD	49,29 ± 25,95	17,51
r-MSSD	49,25 ± 25,92	17,50
pNN50 (%)	14,0 ± 12,0	0,68

Nelle Tabelle 9 e 10 sono riportati gli intervalli R-R ed i parametri dell'HRV calcolati nel dominio del tempo, ricavati da segmenti di registrazioni continue della FC in 6 maschi sani di controllo e in un maschio CCHS, in posizione supina (Tabella 9) ed in posizione seduta (Tabella 10). Il maschio CCHS presenta, in entrambe le posizioni, un valore più elevato di FC, peraltro statisticamente non significativo, rispetto ai soggetti di controllo.

Tabella 11. Parametri lineari dell'analisi spettrale (FFT) della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) rilevati in maschi sani (n=6) e in un maschio CCHS, in posizione supina. *p<0,05 a confronto con il valore nei soggetti sani; **p<0,01 a confronto con il valore nei soggetti sani.

	MASCHI SANI posizione supina (media ± SD)	MASCHIO CCHS posizione supina
VLF (ms ²)	880,00 ± 508,28	417,69
LF (ms ²)	868,97 ± 592,89	235,25
HF (ms ²)	727,02 ± 579,63	30,91
Total Power (ms ²)	2476,00 ± 1347,13	683,85
VLF(n.u.)	75,80 ± 62,50	155,29
LF (n.u.)	56,06 ± 16,50	87,46
HF (n.u.)	43,48 ± 16,75	11,49
LF/HF	1,54 ± 0,80	7,61**

Tabella 12. Parametri lineari dell'analisi spettrale (FFT) della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) rilevati in maschi sani (n=6) e in un maschio CCHS, in posizione seduta. *p<0,05 a confronto con il valore nei soggetti sani; **p<0,01 a confronto con il valore nei soggetti sani.

	MASCHI SANI posizione seduta (media ± SD)	MASCHIO CCHS posizione seduta
VLF (ms ²)	932,30 ± 478,77	1528,22
LF (ms ²)	819,18 ± 468,15	512,28
HF (ms ²)	689,82 ± 728,78	50,71
Total Power (ms ²)	2441,30 ± 110,11	2091,21
VLF (n.u.)	80,65 ± 60,66	262,17*
LF (n.u.)	57,16 ± 15,81	87,88*
HF (n.u.)	42,26 ± 16,10	8,70*
LF/HF	1,65 ± 1,02	10,10**

Nelle Tabelle 11 e 12 sono riportati i valori dei parametri lineari (unità assolute - ms², unità normalizzate - n.u.) dell'analisi spettrale (FFT) calcolati su segmenti di 600 s di registrazione continua di FC in 6 maschi sani di controllo ed un maschio affetto da CCHS. Il maschio CCHS presenta una minor variabilità totale espressa dalla potenza spettrale totale (unità assolute - ms²) in posizione supina, nonché in entrambe le posizioni una diminuzione del valore della componente spettrale HF. Il rapporto LF/HF è, viceversa, più elevato nel paziente, sia nella posizione supina che in quella seduta e l'aumento risulta essere statisticamente significativo.

Tabella 13. Parametri lineari del *Poincaré plot* rilevati in maschi sani (n=6) e in un maschio CCHS, in posizione supina

	MASCHI SANI posizione supina (media \pm SD)	MASCHIO CCHS posizione supina
SD ₁ (ms)	37,43 \pm 18,04	7,69
SD ₂ (ms)	75,75 \pm 21,18	53,93
SD ₁ (n.u.)	4,08 \pm 1,64	0,98
SD ₂ (n.u.)	8,67 \pm 2,77	6,87
SD ₁ /SD ₂	0,49 \pm 0,21	0,14

Tabella 14. Parametri lineari del *Poincaré plot* rilevati in maschi sani (n=6) e in un maschio CCHS, in posizione seduta.

	MASCHI SANI posizione seduta (media \pm SD)	MASCHIO CCHS posizione seduta
SD ₁ (ms)	34,72 \pm 18,07	12,38
SD ₂ (ms)	79,37 \pm 16,29	86,39
SD ₁ (n.u.)	3,99 \pm 1,39	1,52
SD ₂ (n.u.)	9,72 \pm 2,36	10,62
SD ₁ /SD ₂	0,46 \pm 0,21	0,14

Le Tabelle 13 e 14 riportano i valori dei parametri lineari (unità assolute - ms e unità normalizzate - n.u.) del *Poincaré plot*, calcolati da intervalli R-R ricavati da registrazioni continue di FC (segmenti di 600 s) in 6 maschi sani e in un maschio affetto da CCHS. In posizione supina, il soggetto CCHS presenta valori dei parametri SD₁ e SD₂ più bassi rispetto ai controlli. In posizione seduta, invece, il valore di SD₂, espresso sia in unità assolute che in unità normalizzate, risulta maggiore nel paziente. In entrambe le posizioni il rapporto SD₁/SD₂ assume valori inferiori nel malato rispetto ai controlli.

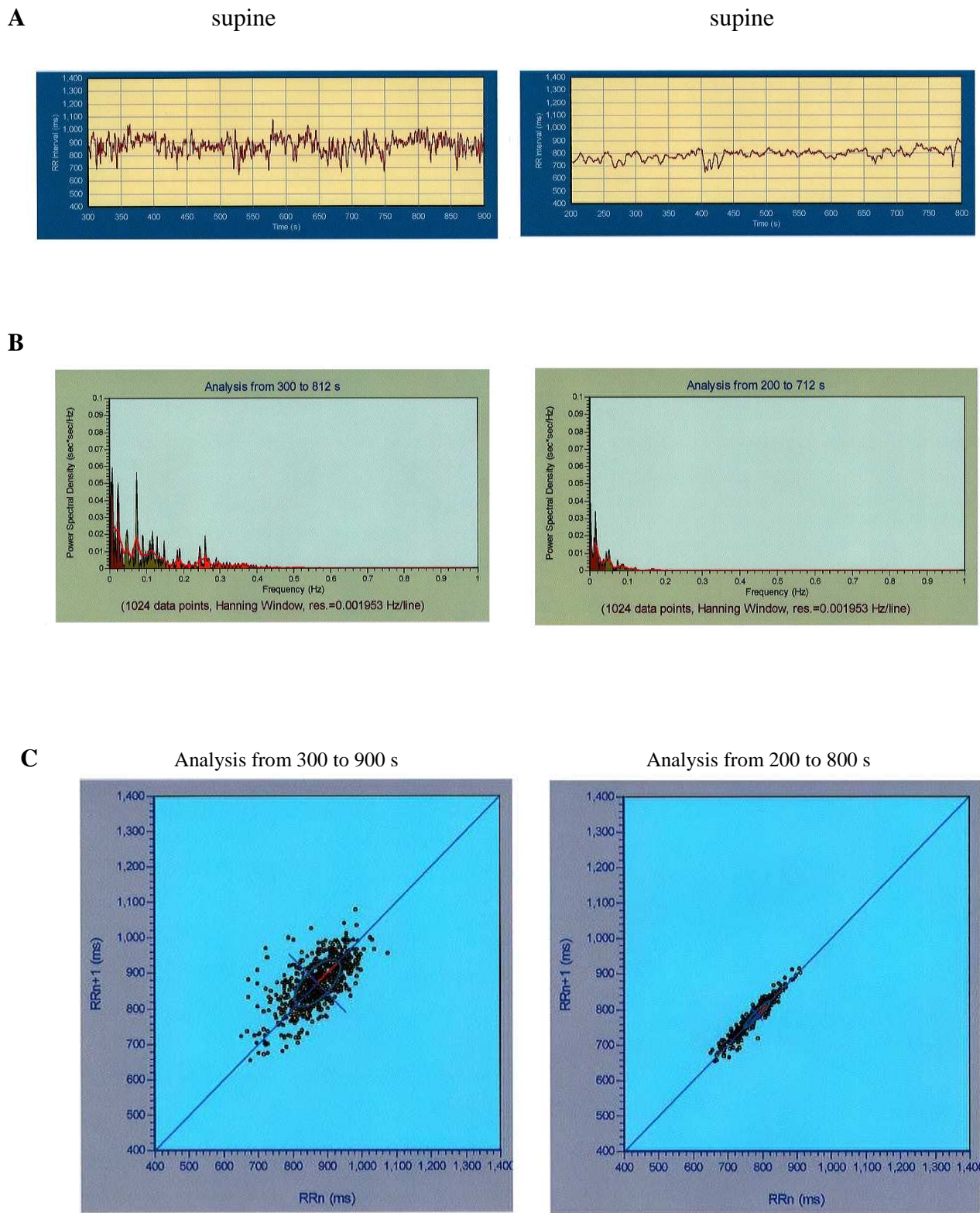


Figura 21. Tacogramma (A), spettro di potenza (B) e *Poincaré plot* (C) rilevati in un maschio sano (a sinistra) e nel maschio CCHS (a destra), in posizione supina.

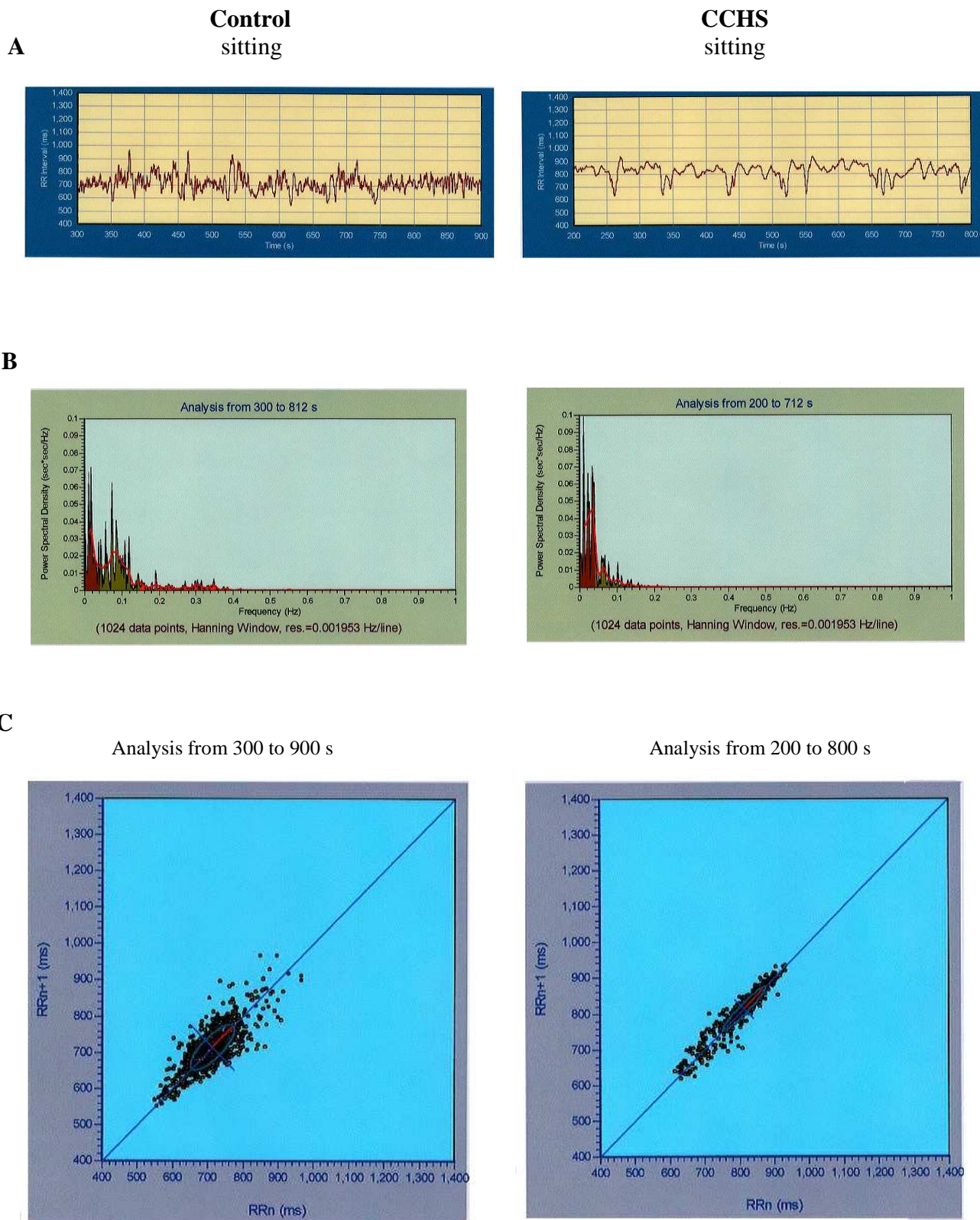


Figura 22. Tacogramma (A), spettro di potenza (B) e *Poincaré plot* (C) rilevati in un maschio sano (a sinistra) e nel maschio CCHS (a destra), in posizione seduta.

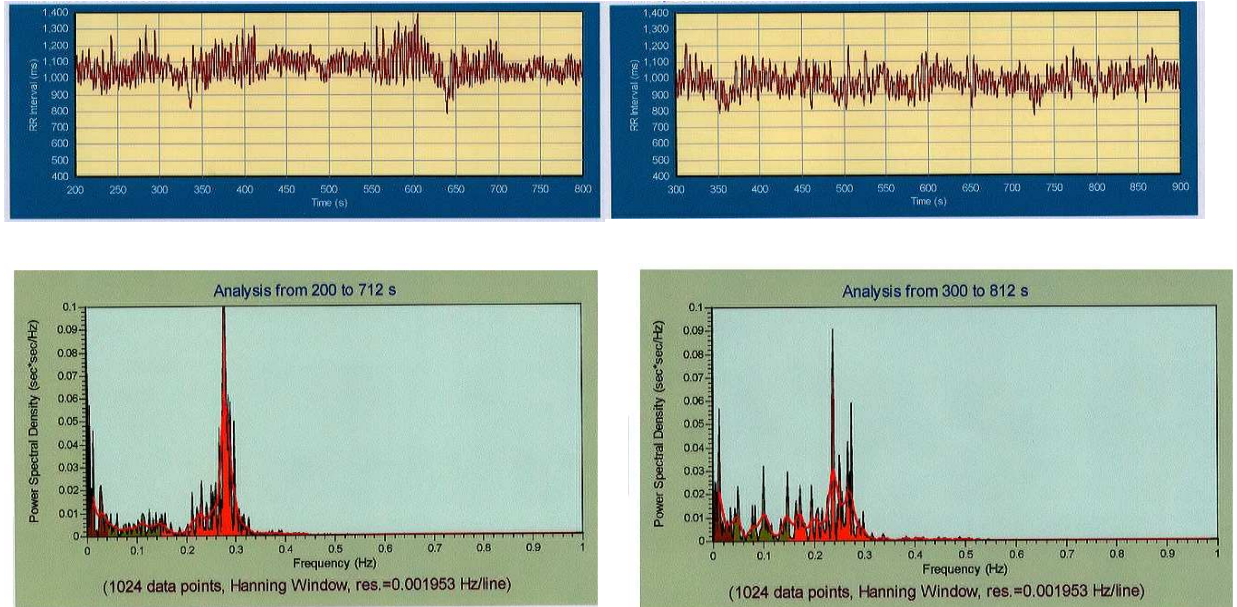
Le Figura 21 e 22 illustrano il tacogramma, lo spettro di potenza (FFT) e il *Poincaré plot* elaborati dalla registrazione continua della FC in un maschio sano (a sinistra) e nel maschio CCHS (a destra), in posizione supina (Figura 18) e in posizione seduta (Figura 19). Dal confronto fra i due tacogrammi (A) si nota che in entrambe le posizioni la FC del soggetto CCHS non presenta rilevanti differenze rispetto al controllo. Nel soggetto malato, le componenti spettrali LF e HF (B) risultano marcatamente depresse nella posizione supina, mentre nella posizione seduta la depressione riguarda soprattutto la componente HF. Il *Poincaré plot* del soggetto ammalato (C - a destra) risulta notevolmente differente rispetto a quello del soggetto sano (C - a sinistra) con una minore dispersione spaziale e valori più bassi dei semiassi SD_1 e SD_2 . Tali differenze sono più evidenti nella posizione supina.

Control

A

supine

sitting



CCHS

B

supine

sitting

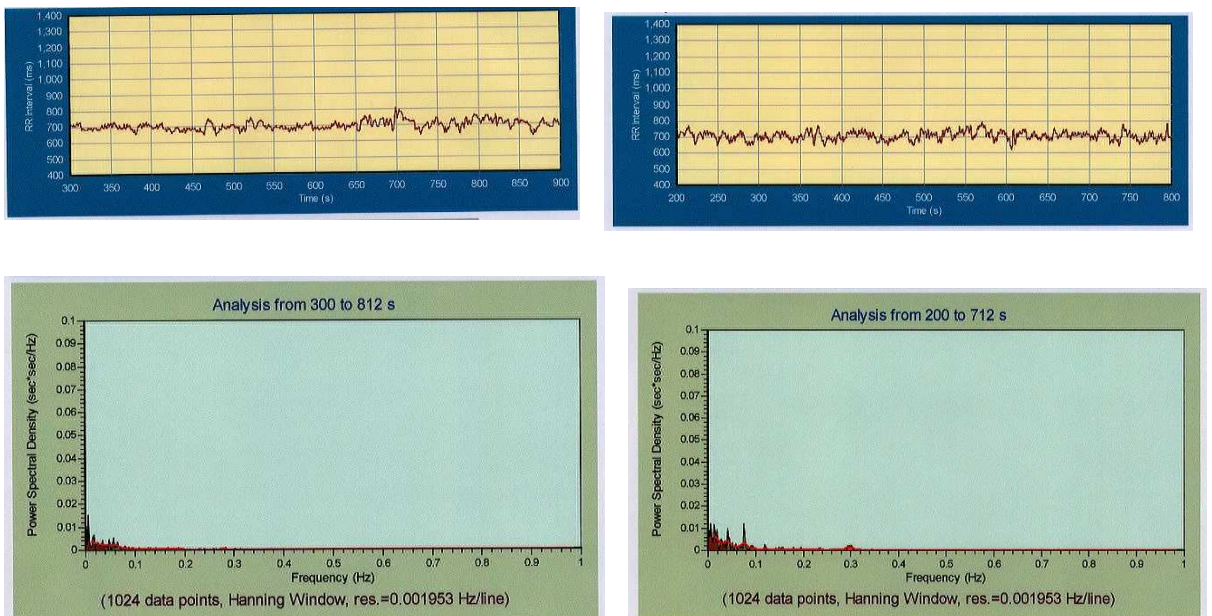


Figura 23. Tacogramma e spettro di potenza rilevati nella femmina sana (A), in posizione supina (a sinistra) e in posizione seduta (a destra). Tacogramma e spettro di potenza (B) rilevati nella femmina CCHS, in posizione supina (a sinistra) e in posizione seduta (a destra).

Control

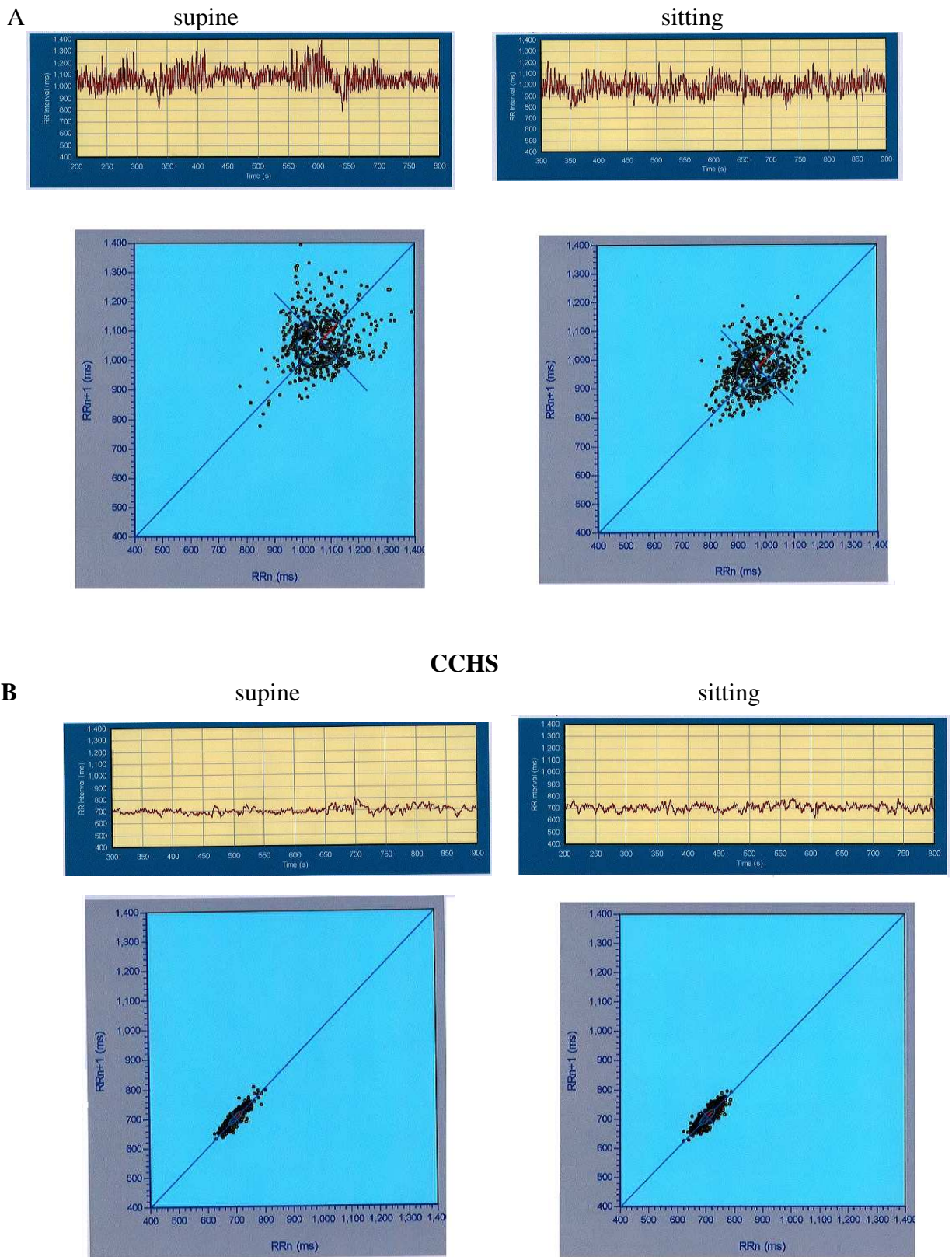


Figura 24. Tacogramma e *Poincaré plot* (A) rilevati in una femmina sana in posizione supina (a sinistra) e in posizione seduta (a destra). Tacogramma e *Poincaré plot* (B) rilevati nella femmina CCHS in posizione supina (a sinistra) e in posizione seduta (a destra).

Nella Figura 23 sono confrontati i tacogrammi e gli spettri di potenza , elaborati dalla registrazione continua della FC in un medesimo soggetto femmina di controllo (A), nella posizione supina (a sinistra) e nella posizione seduta (a destra), nonché i tacogrammi e gli spettri di potenza, elaborati dalla registrazione continua della FC nella femmina CCHS (B), nella posizione supina (a sinistra) e nella posizione seduta (a destra).

Nella Figura 24 sono confrontati i tacogrammi e *Poincaré plot* elaborati dalla registrazione continua della FC in un medesimo soggetto femmina di controllo (A), nella posizione supina (a sinistra) e nella posizione seduta (a destra), nonché i tacogrammi e *Poincaré plot*, elaborati dalla registrazione continua della FC nella femmina CCHS (B), nella posizione supina (a sinistra) e nella posizione seduta (a destra).

Nella Figura 25 sono confrontati i tacogrammi e gli spettri di potenza, elaborati dalla registrazione continua della FC in un medesimo soggetto maschio di controllo (A), nella posizione supina (a sinistra) e nella posizione seduta (a destra), nonché i tacogrammi e gli spettri di potenza, elaborati dalla registrazione continua della FC nel maschio CCHS (B), nella posizione supina (a sinistra) e nella posizione seduta (a destra).

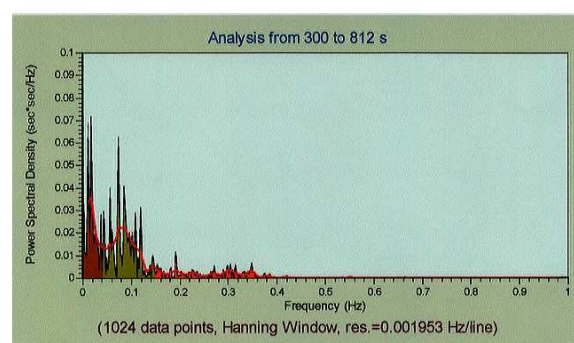
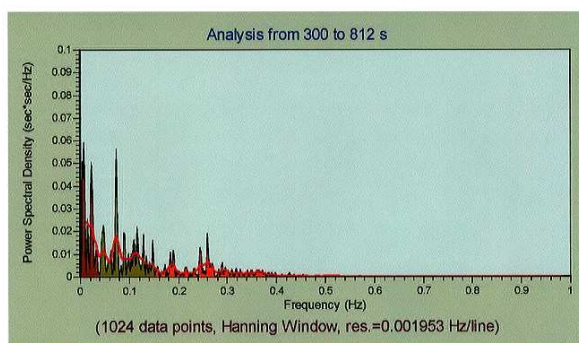
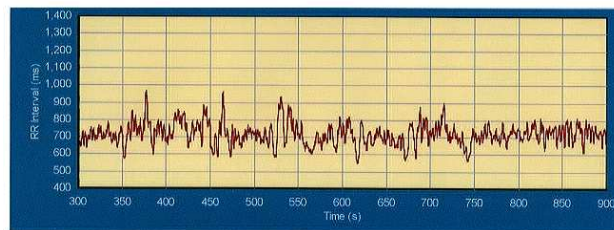
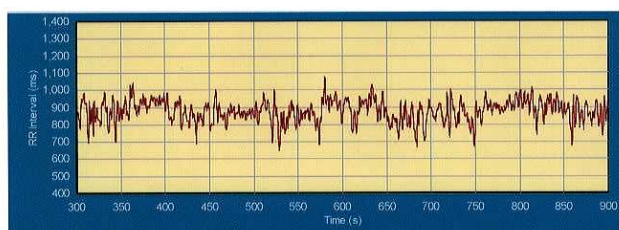
Nella Figura 26 sono confrontati i tacogrammi e *Poincaré plot*, elaborati dalla registrazione continua della FC in un medesimo soggetto maschio di controllo (A), nella posizione supina (a sinistra) e nella posizione seduta (a destra), nonché i tacogrammi e *Poincaré plot*, elaborati dalla registrazione continua della FC nel maschio CCHS (B), nella posizione supina (a sinistra) e nella posizione seduta (a destra).

Control

A

supine

sitting



CCHS

B

supine

sitting

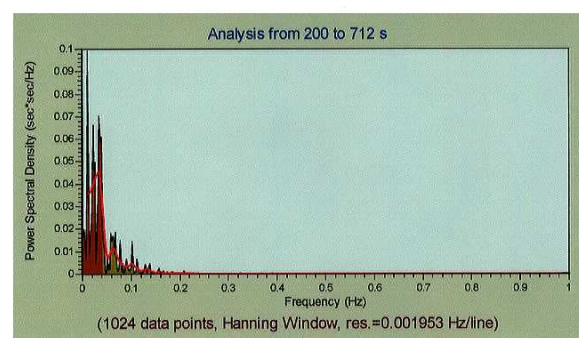
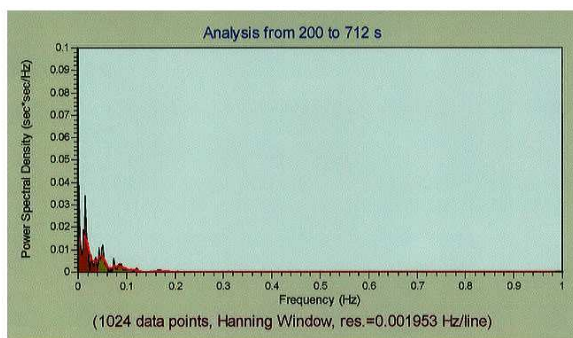
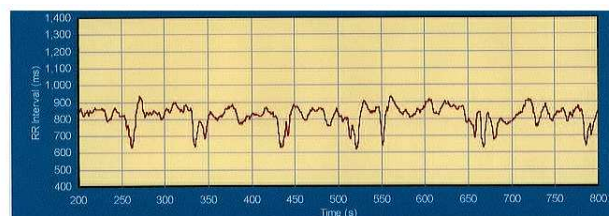
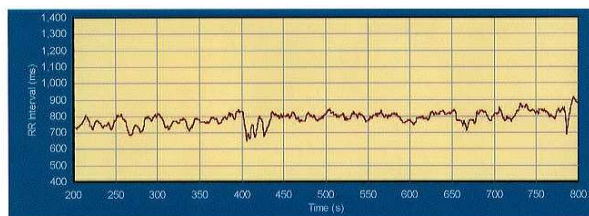
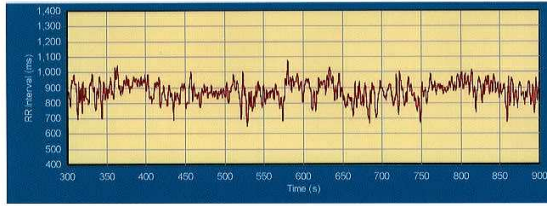


Figura 25. Tacogramma e spettro di potenza rilevati nel maschio sano (A), in posizione supina (a sinistra) e in posizione seduta (a destra). Tacogramma e spettro di potenza rilevati nel maschio CCHS (B), in posizione supina (a sinistra) e in posizione seduta (a destra).

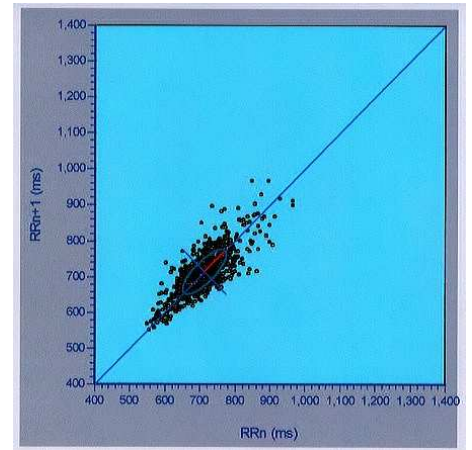
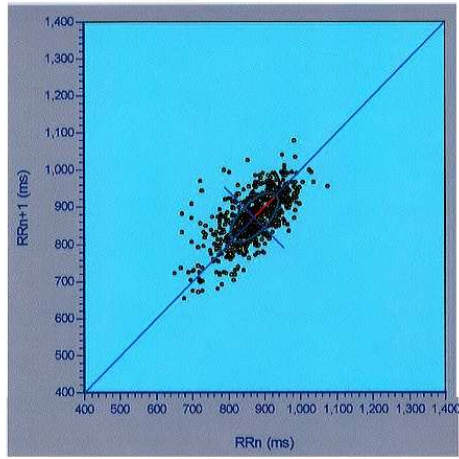
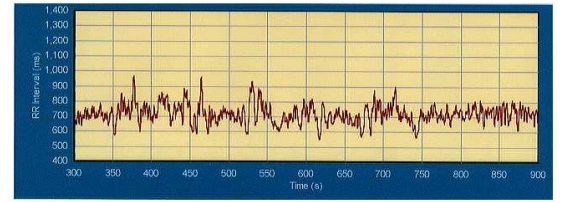
Control

A

supine



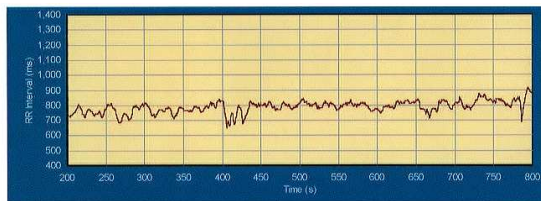
sitting



CCHS

B

supine



sitting

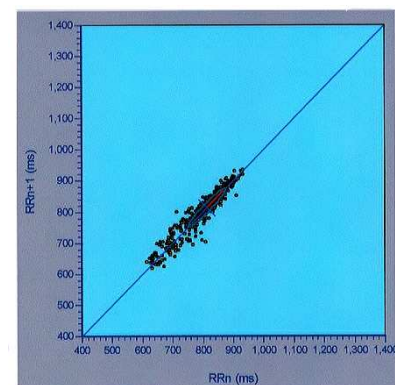
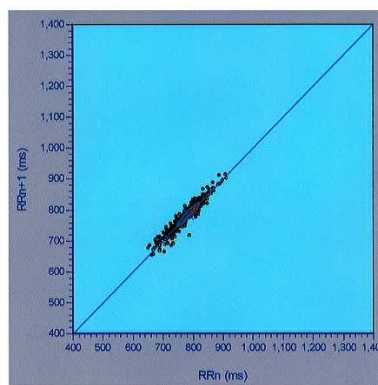
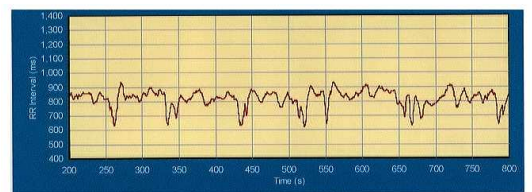


Figura 26. Tacogramma e *Poincaré plot* rilevati in un maschio sano (A) in posizione supina (a sinistra) e in posizione seduta (a destra). Tacogramma e *Poincaré plot* rilevati nel maschio CCHS (B) in posizione supina (a sinistra) e in posizione seduta (a destra).

DISCUSSIONE

Nel presente lavoro sono stati presi in considerazione due soggetti affetti da ipoventilazione centrale congenita (*Congenital Central Hypoventilation Syndrome – CCHS*), una femmina ed un maschio, entrambi con necessità di ventilazione assistita solo durante il sonno, ma caratterizzati da differente tipo di mutazione genetica. Infatti il soggetto femmina presenta una mutazione in eterozigosi dell'esone 3 del gene *PHOX2B* e una duplicazione *de novo* di 15 nucleotidi, mentre nel soggetto maschio si è evidenziata una duplicazione di 18 nucleotidi nello stesso tratto del gene *PHOX2B*, di cui la madre è risultata portatrice asintomatica.

Dagli studi presenti in letteratura (Marazita et al., 2001; Weese-Mayer et al., 2003) è possibile definire tale sindrome come malattia multisistemica con disfunzioni a carico del SNA. Sebbene a tutt'oggi non si conosca nel dettaglio il meccanismo patogenetico alla base di questa malattia, la CCHS rappresenta sicuramente un disordine del SNA.

Per analizzare nei due pazienti affetti da CCHS la funzione del SNA a livello cardiaco, è stata valutata nel presente studio l'HRV, considerando l'analisi sia nel dominio del tempo, sia nel dominio delle frequenze. I valori dei parametri sono stati confrontati con i corrispondenti parametri rilevati in soggetti sani. Inoltre, allo scopo di valutare la modulazione simpato-vagale correlata con il tipo di postura, è stata analizzata l'HRV sia nella posizione supina che nella posizione seduta. Durante le registrazioni della FC tutti i soggetti erano svegli e respiravano spontaneamente. Tutte le registrazioni di FC sono state effettuate nella stessa fascia oraria pomeridiana, per evitare le modificazioni esercitate sui parametri dell'HRV dal ciclo circadiano come riportato in letteratura (Malliani et al., 1991).

A riposo, la FC è risultata più alta nei due pazienti rispetto ai corrispondenti soggetti di controllo, in entrambe le posizioni (Tabelle 3-4, Tabelle 9-10). Tuttavia, nel soggetto maschio in posizione seduta il valore dell'intervallo R-R è molto simile al valore medio rilevato nei soggetti di controllo (Tabella 10). Soltanto Trang e coll. (2005) hanno riportato un aumento, statisticamente significativo, della FC in pazienti con CCHS rispetto a soggetti di controllo, considerando la posizione supina.

Viceversa, altri Autori (Woo et al., 1992; Silvestri et al., 2000; Macey et al., 2004) non hanno riscontrato sostanziali differenze di FC fra pazienti e controlli.

Tuttavia, tali differenze non sono state rilevate neppure dal gruppo di Trang (2005), considerando i soggetti analizzati in posizione ortostatica.

Dall'analisi dell'HRV nei due soggetti ammalati si evince una minore variabilità totale della FC, espressa sia dal fattore SDNN nel dominio del tempo sia dal valore della potenza spettrale totale (*Total Power*) nel dominio delle frequenze, per quanto concerne la femmina in entrambe le posizioni considerate (Tabelle 3-6), mentre per il maschio tale risultato si osserva in particolare nella posizione supina (Tabelle 9-12). Pure altri Autori (Silvestri et al., 2000; Macey et al., 2004; Trang et al., 2005) hanno evidenziato una minore variabilità totale della FC in pazienti CCHS rispetto ai controlli, sebbene i valori riportati da questi Autori sono stati ottenuti con approcci analitici diversi (Trang et al., 2005; Macey et al., 2004) oppure prendendo in considerazione soltanto parametri nel dominio del tempo (Silvestri et al., 2000).

Per quanto concerne la funzione simpatica e quella parasimpatica nei due soggetti CCHS considerati nel presente studio, è stata osservata una diminuzione di entrambe le componenti spettrali LF e HF, come riportato nelle Tabelle 5-6 e nelle Figure 19-20 – per la femmina, nonché nelle Tabelle 11-12 e nelle Figure 21-22 – per il maschio, a prescindere dalla posizione. Inoltre in entrambi i pazienti l'aumento del rapporto LF/HF risulta essere statisticamente significativo rispetto ai valori di tale rapporto nei controlli. Una diminuzione della funzione cardiaca vagale nei soggetti ammalati (femmina e maschio) è suggerita pure dal valore dei parametri nel dominio del tempo SDSD, r-MSSD e pNN50 (Tabelle 3-4, Tabelle 9-10), nonché dal valore del parametro SD_1 del diagramma di Poincaré (Tabelle 7-8 e Tabelle 13-14). Infatti i valori di tutti questi parametri risultano notevolmente inferiori in entrambi i soggetti CCHS rispetto ai valori rilevati nei controlli. Una minor dispersione dei punti nel *Poincaré plot* di soggetti con CCHS è stata peraltro già evidenziata dallo studio di Woo e coll. (1992), a testimonianza di una diminuzione soprattutto dell'attività vagale. Tuttavia, a differenza dei nostri risultati, questi Autori hanno riportato simili valori del rapporto LF/HF e pertanto simile valore della bilancia simpato-vagale in soggetti con CCHS e controlli, in condizione di veglia.

Nel presente studio, il cambiamento di posizione (*supine – sitting*) ha provocato nei soggetti sani in posizione seduta una diminuzione di entrambe le componenti spettrali rispetto alla posizione supina, con un bilanciamento simpato-vagale a favore della componente simpatica in posizione seduta (Figura 23 e Figura 25). Infatti, il rapporto LF/HF risulta in tutti i soggetti sani più alto nella posizione seduta rispetto a quella supina (Tabelle 5-6 e Tabelle 11-12). Tali nostri risultati concordano con i dati della letteratura a proposito della diversa modulazione simpato-vagale che accompagna il cambiamento di postura (Saeki et al., 1997).

Nella femmina, con CCHS sia nella posizione supina che nella posizione seduta la componente spettrale LF – indice della funzione simpatica e quella HF – indice della funzione vagale risultano marcatamente depresse rispetto ai valori riscontrati nei controlli (Tabelle 5-6, Figure 23-24). Sembra comunque interessante sottolineare, come la diminuzione della componente LF sia statisticamente significativa solo nella posizione supina. In questa femmina il passaggio dalla posizione supina a quella seduta ha provocato nella posizione seduta uno sbilanciamento del rapporto LF/HF a favore della componente vagale nella posizione seduta, come riportato nelle Tabelle 5-6 e nella Figura 15. Inoltre, il valore delle componenti LF e HF risulta, nella femmina CCHS, maggiore nella posizione seduta rispetto alla posizione supina, in netta contrapposizione con quanto rilevato da altri Autori in soggetti sani (Saeki et al., 1997) e confermato nei soggetti di controllo del presente studio (Tabelle 5-6).

I nostri risultati osservati nella femmina con CCHS durante le due diverse posizioni sono in accordo con quanto riportato da Trang e coll. (2005), i quali hanno parimenti evidenziato in pazienti CCHS un aumento delle componenti spettrali LF e HF a seguito dell'ortostatismo. Pure questi Autori hanno osservato nei soggetti sani un aumento del rapporto LF/HF a seguito del *head-up tilting* nonché a seguito del passaggio dalla posizione supina a quella ortostatica, mentre nei soggetti CCHS in posizione ortostatica tale rapporto si è abbassato considerevolmente a testimonianza di una alterata modulazione simpato-vagale in quest'ultima posizione. Trang e coll. (2005) hanno pertanto ipotizzato nei pazienti affetti da CCHS una depressione del

riflesso barocettivo, mentre l'attività efferente simpatica a livello cardiaco sarebbe rimasta inalterata, come dimostrato dall'aumento della FC osservato nei pazienti.

Anche per quanto riguarda il soggetto maschio, affetto da CCHS, il cambiamento di posizione ha provocato una differente modulazione simpato-vagale a livello cardiaco. Entrambe le componenti spettrali LF ed HF come pure il parametro SD_1 del diagramma di Poincaré sono risultate depresse per entrambe le posizioni rispetto ai maschi di controllo (Tabelle 11-14, Figure 25-26), ma la depressione di tali componenti e del parametro SD_1 è risultata maggiore nella posizione supina rispetto alla posizione seduta con uno sbilanciamento simpato-vagale a favore della componente simpatica nella posizione seduta. In questa posizione il parametro SD_2 del diagramma di Poincaré - indice dell'attività simpatica risulta essere peraltro superiore nel maschio malato rispetto ai controlli sani (Tabella 14).

Il rapporto LF/HF risulta essere nel maschio ammalato significativamente più alto rispetto ai controlli in entrambe le posizioni e, a differenza di quanto rilevato nella femmina CCHS, raggiunge il massimo valore nella posizione seduta (Tabelle 11-12). Pure il valore del rapporto vago-simpatico del diagramma di Poincaré (SD_1/SD_2) conferma, nel paziente maschio, una differente modulazione simpato-vagale che ha accompagnato il cambiamento di posizione (Tabelle 7-8 e Tabelle 13-14) sia rispetto ai soggetti di controllo che rispetto al paziente femmina.

In conclusione, il presente lavoro ha dimostrato, a livello cardiaco, in pazienti affetti da CCHS, un aumento di FC in condizioni di riposo, una minore variabilità totale della FC, una minore modulazione sia simpatica che parasimpatica (vagale) ed un alterato bilanciamento simpato-vagale, evidenziabile non solo nella posizione supina, ma soprattutto a seguito del cambiamento di postura.

A seguito della correlazione, riportata in letteratura, tra bassi valori di HRV e morte cardiaca improvvisa (Wichterle et al., 2004) è possibile imputare ai pazienti con

CCHS una maggiore vulnerabilità nei confronti di malattie cardiovascolari e morti improvvise.

Inoltre sembra importante sottolineare, come le differenze riscontrate tra i due soggetti ammalati ed i soggetti di controllo non siano dello stesso ordine di grandezza ed inoltre non seguano il medesimo andamento. E' pertanto verosimile ipotizzare, nei due casi di sindrome da ipoventilazione centrale congenita da noi presi

in considerazione, una correlazione tra alterazione a livello cardiaco della funzione nervosa autonoma e differente mutazione genetica a livello del gene PHOX2B.

Essendo verosimilmente il gene PHOX2B responsabile dello sviluppo dell'NTS (Dauger et al., 2003) la differente mutazione presente nei 2 soggetti esaminati potrebbe aver provocato una differente alterazione a livello dell'NTS con conseguente differente alterazione delle risposte inerenti i meccanismi riflessi che fanno tappa in tale nucleo.

I risultati del presente studio suggeriscono ulteriori indagini, possibilmente morfofunzionali, su un maggior numero di pazienti affetti da CCHS in modo da consentire non solo una più approfondita conoscenza della disfunzione simpato-vagale, ma altresì verificare l'eventuale rapporto tra alterata funzione dell'SNA e tipo di mutazione.

BIBLIOGRAFIA

Adachi M, Browne D, Lewis EJ. Paried-like homodomain proteins PHOX2A/Arix and PHOX2B/NBPHOX have similar genetic organization and independently regulate dopamine beta-hydroxylase gene transcription. *DNA Cell Biol* 2000; 19:539-554.

Albetrs B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Biologia molecolare della cellula*. 2000. Zanichelli.

Akselrod S, Gordon G, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Choen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213:220-222.

Ambrosi G, Inastasi G, Cantino D, Capitani S, Castano P, Donato RF, Franzi AT, Gaudio E, Geremia R, Gulisano M, Marcello MF, Martinelli AM, Mazzotti G, Paparelli A, Rende M, Zummo G. *Anatomia dell'uomo*. 2001. Edi-ermes, Milano.

America Thoracic Society. Care of the child with a chronic tracheostomy. *Am J Respir Care Med* 2000; 161:297-308.

Amiel J, Salomon R, Attié T, Pelet A, Trang H, Mokahtari M, Gaultier C, Munnich A, Lyonnet S. Mutations of the RET-GDNF signaling pathway in Ondine's curse. *Am J Hum Genet* 1998; 62:715-717.

Amiel J, Laudier B, Attiè-Bitach T, Trang H, De Pontual L, Gener B, Trochet D, Etchevers H, Ray P, Siminneau M et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paried-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33:459-461.

Amins RS, Fiton CM. Tracheostomy and home ventilation in children. *Semin Neonatal* 2003; 8(2):127-135.

Angelone A, Coulter JR. Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon. *J Appl Physiol* 1964; 19:479-482.

Anrep GV, Pascual W, Rosseler R. Respiratory variations of the heart rate. I. The reflex mechanism of the respiratory arrhythmia. *Proc R Soc London Ser B* 1936; 119:119-217.

Bachetti T, Matera I, Borghini S, Di Duca M, Ravazzolo R, Ceccherini I. Distinct pathogenetic mechanisms for PHOX2B associated polyalanine expansions and frameshift mutations in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Human Mol Genet* 2005; 14:1815-1824.

Bainbridge FA, Hilton R. The relation between respiration and the pulse-rate. *J Physiol London* 1919; 52:65P-66P.

Bainbridge FA. The relation between respiration and the pulse-rate. *J Physiol London*. 1920; 54:192-202.

Bar KJ, Greiner W, Jochum T, Friedrich M, Wangner G, Sauer H. The influence of major depression and its treatment on heart variability and pupillary light reflex parameters. *J Affect Disord* 2004; 82:245-252.

Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carezza P, Corbelli C, Tomaseth K. Power spectral analysis of heart rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992; 41:633-640.

Berne RM, Levy MN. *Fisiologia*. 2000. Casa Editrice Ambrosiana, Milano.

Bolande RP. The neurocristopathies: a unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. *Human Pathol* 1974; 5:409-429.

Bolk S, Angrist M, Xie J, Yanagisawa M, Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Chakravati A. Endothelin-3 frameshift mutation in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 1996; 395-396.

Bower RJ, Adkins JC. Ondine's curse and neurocristopathy. *Clin Pediatr* 1980; 19:665-668.

Brown-Séguard. Note sur l'association des efforts inspiratoires avec une diminution ou l'arrêt des mouvements du cœur. *J Physiol Paris* 1858 ; 1:512-518.

Brunet JF, Pattyn A. Phox2b genes from pattering to connectivity. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12:435-440.

Buchheit M, Richard R, Doutrleau S, Londonsdorfer-Wolff E, Branderberger G, Simon C. Effect of acute hypoxia on heart rate variability at rest and during exercise. *Int J Sports Med* 2004; 25:264-269.

Chakravarti A, Lyonnet S. Hirschsprung Disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Eight edn 2001; 4:6231-6255. International Edition, McGraw-Hill, New York.

Chen ML, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:182-189.

Coleman M, Boros SJ, Hisbeby TL, Brennon WS. Congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child*. 1980; 55:901-903.

Coleridge HM, Coleridge JCG. Pulmonary reflex: neural mechanisms of pulmonary defense. *Ann Rev Physiol*. 1994; 56:69.

Commare MC, Francois B, Estournet B, Barois A. Ondine's curse: a discussion of five cases. *Neuropediatrics* 1993; 24:313-318.

Dauger S, Pattyn A, Lofaso F, Gaultier C, Goridis C, Gallego J, Brunet JF. PHOX2B controls the development of peripheral chemoreceptors and afferent visceral pathways. *Development* 2003; 130:6635-6642.

De Burgh Daly M. Interactions between respiration and circulation. In: Cherniack NS, Widdicombe JG (eds) *Handbook of Physiology, Section 3: The respiratory system (vol.2): Control of breathing, Part 2*. Bethesda Md: American Physiology Society 1986; 529-594.

Dennis J. Central hypoventilation during quiet sleep in two infants. *Pediatrics* 1976; 57:342-346.

Deonna T, Arczynska W, Torrado A. Congenital failure of automatic ventilation (Ondine Course). *Pediatrics* 1974; 84:710-714.

Devriendt K, Fryns JP, Naulaser G, Devliger H, Alliet P. Neuroblastoma in a mother and congenital central hypoventilation in her daughter: variable expression of the same genetic disorder. *Am J Med Genet* 2000; 90:430-431.

Eckberg DL, Orsan CR. Respiratory and baroreceptor reflex interactions in man. *J Clin Invest* 1977; 59:780-785.

Eckberg DL, Kifle YT, Roberts VL. Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. *J Physiol London* 1980; 304:489-502.

Einbrodt M. Über den Einfluss der Athembewegungen auf herzsclialg und Blutdruck. *Sitzungsberg Akad Wiss Wien* 1960; 40:345-360.

Faure C, Viarme F, Cargill G, Navarro J, Gaultier C, Trang H. Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122:1258-1263.

Flemming PJ, Cade D, Bryan MH, Bryan AC. Congenital central Hypoventilation and sleep state. *Pediatrics* 1980; 66:425-428.

Flora A, Luchetti H, Benfante R, Gordis C, Clementi F, Fornasari D. Sp proteins and PHOX2B regulate the expression of the human PHOX2A gene. *J Neurosci* 2001; 21:7037-7045.

Friedman BH, Thayer JF. Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res* 1998; 44:133-151.

Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerruti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81:537-547.

Gaultier C, Amiel J, Dagers, Trang H.A., Lyonnet S, Gallego J, Simonneau M. Genetics and Early Disturbances of Breathing Control: The Genetics of Childhood Disease and Development: A Series of Review Articles. *Pediatr Res* 2004; 55(5):729-733.

Germann WJ, Stanfield CL. *Fisiologia umana*. 2004. EdiSES s.r.l., Napoli.

Goldberg DS, Ludwing IH. Congenital central hypoventilation syndrome: Ocular findings in 37 children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33:176-181.

Gozal D. Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmon* 1998; 26:273-282.

Guazzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens* 1988; 6:711-717.

Guilleminault C, McQuitty J, Ariagno RL, Challaman MJ, Korobkin R, McClead RE. Congenital central alveolar Hypoventilation Syndrome in six infants. *Pediatrics* 1982; 70:684-694.

Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia Medica*. 2002. EdiSES s.r.l., Napoli.

Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, Blanc WA, Driscoll JM, Epstein MF, Epstein RA, Mellins RB. Congenital failure of autonomic control of ventilation, gastroenterical motility and heart rate. *Medicine* 1978; 57:517-526.

Hamilton J, Bodurtha JN. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirsprung's diseases in half sibs. *J Med Genet* 1989; 26:272-274.

Hamlin RL, Smith CR, Smetzer DL. Sinus arrhythmia in the dog. *Am J Physiol* 1966; 210:321-328.

Haymet BT, McCloskey DI. Baroreceptor and chemoreceptor influences on heart rate during the respiratory cycle in the dog. *J Physiol London* 1975; 245:699-712.

Hunt CE, Matalon SV, Thompson TR, Deumuth S, Loew JM, Liu HM, Mastri A, Burke B. Central Hypoventilation syndrome. Experience with bilateral phrenic nerve pacing in 3 neonates. *Rev Respir Dis* 1978; 118:23-28.

Hurst JW, Schalant RC, Rackley CE, Sonnenblick EH, Kass Wenger N. *The heart*. 1990. Mc Graw-Hill, New York.

Iriuchijima J, Kumada M. Activity of single vagal fibres efferent to the heart. *Jpn J Physiol* 1964; 14:479-487.

Katona PG, Poitras JW, Barnett GO, Terry BS. Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex. *Am J Physiol* 1970; 218:1030-1037.

Katona PJ, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: non-invasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975; 39:801-805.

Keatinge WR. The effect of increased filling pressure on rhythmicity and atrio-ventricular conduction in isolated hearts. *J Physiol London* 1959; 149:193-208.

Kijma K, Sasaki A, Niki T, Umetsu K, Sawa M, Matoba R, Hayasaka K. Sudden infant death syndrome is not associated with the mutation of PHOX2B gene, a major causative gene of congenital central hypoventilation syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203:65-68.

Kumar R, Macey PM, Woo MA, Alger JR, Keens TG, Harper RM. Neuroanatomic deficits in congenital central hypoventilation syndrome. *J Comp Neurol* 2005; 487(4):361-371.

Kunze DL. Reflex discharge patterns of cardiac vagal efferents fibres. *J Physiol London* 1972; 221:1-15.

Lo L, Morin X, Brunet JF, Anderson DJ. Specification of neurotransmitter identity by PHOX2 proteins in neural crest stem cells. *Neuron* 1999; 22:693-705.

Macey PM, Valderama C, Kim Amy H, Woo MA, Gozal D, Keens TG, Harper RK, Harper RM. Temporal Trends of Cardiac and Respiratory Responses to Ventilatory Challenges in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Pediatr Res* 2004; 55:953-959.

Mackenna BR, Callander R. *Fisiologia illustrata*. 2001. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma.

Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerruti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84:482-492.

Marazita ML, Maher BS, Cooper ME, Silvestri JM, Huffman AD, Smok-Pearsall SM, Kowal MH, Weese-Mayer DE. Genetic segregation analysis of autonomic nervous system dysfunction in families of probands with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 3:229-236.

Marcus CL, Jansen MK, Poulsen SE, Keens TA, Nield LE, Lipsker LE, Keens TG. Medical and psychosocial outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 1991; 119:888-895.

Marcus CL, Livingstone FR, Wood Se, Keens TG. Hypercapnic and hypoxic ventilatory responses in parents and siblings of children with congenital central hypoventilation syndrome. *American Review of Respiratory Disease* 1991; 144:136-140.

Matera I, Bachetti T, Cinti R, Lerone M, Gagliardi L, Morandi F, Motta M, Mosca F, Ottonello G, Piumelli R, Schober JG, Ravazzolo R, Ceccherini I. Mutational analysis of the RNX gene in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 113:178-182.

Matera I, Bachetti T, Puppo F, Di Duca M, Morandi F, Casiraghi GM, Cilio MR, Hennekan R, Hofsta R, Schober JG, Ravazzolo R, Ottonello G, Ceccherini I. PHOX2B mutations and polyalanine expansion correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both Congenital and late onset Central Hypoventilation Syndrome. *J Med Gen* 2004; 41:373-380.

Mellins RB, Balfour HH jr, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's course). *Medicine* 1970; 49:487-504.

Migliori C, Cavazza A, Motta M, Bottino R, Chirico G. Early use of nasal BiPAP in two infants with congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Paediatr* 2003; 92(7):827-835.

Millhorn DE, Eldridge FL. Role of ventrolateral medulla in regulation of respiratory and cardiovascular system. *J Appl Physiol* 1986; 61:1249-1263.

Minutillo C, Pemberton PJ, Goldblatt J. Hirschsprung's diseases and Ondine's curse: further evidence for a distinct syndrome. *Clin Genet* 1989; 36:200-203.

Mitchell RA, Burger AJ. Neural regulation of respiration. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:206.

Netter FH. *Atlante di Anatomia Umana*. 2004. Masson S.p.A., Milano.

Nunn FJ. *Applied respiratory physiology*, ed. 3 1987. Butterworths, London.

O'Brein LM, Holbrook CR, Vanderlaan M, Amiel J, Gozal D. Autonomic function in children with congenital central hypoventilation syndrome and their families. *Chest* 2005; 128:2478-2484.

O'Dell K, Staren E, Bassuk A. Total colonic aganglios (Zuelzer-Wilson syndrome) and congenital failure of automatic control of ventilation. *J Pediatr Surg* 1978; 22:1019-1020.

Ogawa T, Kojo M, Fukushima N, Sonoda H, Goto K, Ishiwa S, Ishiguro M. Cardio-respiratory control in an infant with Ondine's curse: a multivariate autoregressive modelling approach. *J Auton Nerv Syst* 1993; 42(1):41-52.

Pattyn A, Morin X, Cremer H, Goridis C, Brunet JF. The homeobox gene PHOX2B is essential for the development of autonomic neural crest derivatives. *Nature* 1999; 399:366-370.

Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Keens TG. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in awake children with congenital central hypoventilation syndrome. *Amer Rev Respir Dis* 1989; 140:368-372.

Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and automatic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J appl Physiol* 2003; 90:317-325.

Pine DS, Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Davies M, Whitaker AH, Klein DF. Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Psychiatry* 1994; 151:864-870.

Piumelli R, Donzelli GP, Ernst CM, Moroni M, Profeti C, Scarano E, Vecchi C, Schober JG, Meisner H. Diaphragmatic “pacing” in the treatment of congenital central hypoventilation syndrome (Ondine’s Curse): first case in Italy. *Riv Ital Pediatr* 1990; 16:735-738.

Rijilant P. Courants d’action du nerf pneumogastrique. *C.R. Seances Soc Biol Paris* 1933; 112:1225-1229.

Rijilant P. Le controle extrinsèque de la fréquence du battement cardiaque. *C.R. Seances Soc Biol Paris* 1936; 123:99-101.

Riva Sanseverino E. *Fisiologia* (vol.2).1996. Casa Editrice Ambrosiana, Milano.

Saeki Y, Atogami F, Takahashi K, Yoshizawa T. Reflex control of autonomic function induced by posture changing during the menstrual cycle. *J Auton Nerv Syst* 1997; 66:69-74.

Sasaki A, Kanay M, Kijima K, Akaba K, Hashimoto M, Hasegawa H, Otaky S, Koizumi T, Kusada S, Ogawa Y, Tuchiya K, Yamamoto W, Nakamura T, Hayasaka K. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003;114 :22-26.

Schiaefke ME. Central chemosensitivity: a respiratory drive. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1981; 90:171.

Severinghaus J, Mitchell RA. Ondine's course-failure of respiratory center automaticity while awake. *Clin Res* 1962; 10:122.

Shannon DC, Marsland DW, Gould JB, Callahan B, Todres ID, Dennis J. Central hypoventilation during quiet sleep in two infants. *Pediatrics* 1976; 57:342-346.

Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Flanagan EA. Congenital central hypoventilation syndrome: Cardiorespiratory responses to moderate exercise, simulating daily activity. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:89-93.

Silvestri JM, Hanna BD, Volgman AS, Jones JP, Barnes SD, Weese-Mayer DE. Cardiac rhythm disturbances among children with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29:351-35.

Silvestri JM, Chen ML, Weese-Mayer DE, McQuitty JM, Caraveth HJ, Nielson DW, Borowitz D, Cerny F. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: the next generation. *Am J Med Genet* 2002;112:46-50.

Spengler CM, Gozal D, Shea S. Chemoreceptive mechanisms elucidated by studies of congenital central hypoventilation syndrome. *Res Physiol* 2001; 129:247-255.

Spyer KM, Paton JF, Silva-Carvalho L, Thompson CS. Nucleus tractus solitarius as a mediator of evoked parabrachial cardiovascular responses in the decerebrate rabbit. *J Physiol* 1990; 428:693-705.

Spyer KM. Vagal control of heart: experimental basis and clinical implication. Armonk 1994. Futura Publishing, New York.

Sritippayawan S, Hamutctu R, Kun SS, Ner Z, Ponce M, Keens TG. Mother-daughter transmission of congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:367-369.

Staub NC. Basic respiratory physiology. Churchill Livingstone 1991. New York.

Stern M, Erttmann R, Hellwege HH, Kuhn N. Total aganglionosis of the colon and Ondine's course. *Lancet* 1980; 877-878.

Swaminathan S, Gilsanz V, Atkinson J, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome associated with multiple ganglioneuromas. *Chest* 1989; 96:423-424.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-1065.

Tibbals J, Henning RD. Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr pulmonol* 2003; 36(6):544-548.

Tiveron MC, Hirsch MR, Brunet JF. The expression pattern of the transcript factor PHOX2 delineates synaptic pathways of the autonomic nervous system. *J Neurosci* 1996; 16:7649-7660.

Trang H, Dehan M, Beaufils F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry. *Chest* 2005; 127:72-79.

Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL. Short-term blood pressure and heart variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *Clin Science* 2005; 108:225-230.

Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL. Impact of reduce heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94:2850-2855.

Tulppo MP, Makikallio TH, Takala TE, Seppanen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate during exercise. *Am J Physiol* 1996; 271:H244-252.

Van de Borne. New evidence of baroreflex dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *Clin Science* 2005; 108:215-216.

Vanderlaan M, Holbrook C, Wang M, Tuell J, Gozal D. Caring of children with congenital central hypoventilation syndrome: a multinational family survey of medical conditions and homecare of CCHS children. *Proceedings of the Second International Symposium of CCHS* 2002, February, Paris, France.

Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, Morrow-Kenny AS, Hunt CE, Hauptman SA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr* 1992; 120:381-387.

Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Marazita ML, Hoo JJ. Congenital central hypoventilation syndrome: inheritance and relation to sudden infant death syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 47:360-367.

Weese-Mayer DE, Shannon DC, Keens TG, Silvestri JM. American Thoracic Society statement on the diagnosis and management of idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Res Crit Care Med* 1999; 160:368-373.

Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Huffman AD, Smok-Pearsall SM, Kowal MH, Maher B, Cooper ME, Marazita ML. Case/control family study of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 100:237-245.

Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri J.M, Curran ME, Marazita ML. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2B. *Am J Med Genet* 2003; 123:267-278.

Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM. Genetics of congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Res Crit Care Med* 2004; 170:16-21.

Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Curran ME, Silvestri JM, Marazita ML. Sudden infant death syndrome: case-control frequency differences at genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development. *Pediatr Res* 2004; 56:391-395.

Wells HH, Kattwinkel S, Morrow ID. Control of ventilation in Ondine's course. *J Pediatr* 1980; 96:865-867.

Woo MS, Woo MA, Gozal D, Jansen MT, Keens TG, Harper RM. Heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res* 1992; 31:291-296.

RINGRAZIAMENTI

Il primo ringraziamento va a mamma e papà per avermi sempre sostenuto, supportato e sopportato, in modo particolare in quest'ultimo periodo. Spero, oggi, di avervi resi orgogliosi di me.

Un grazie particolare ai miei nonni, Delfina e Angelo, Marisa e Ultimo, per il loro continuo sostegno.

Ringrazio la Prof. Tanja Trinci per la Sua disponibilità e la Dott. Isabella Ceccherini per la Sua gentile collaborazione.

Grazie a tutte le ragazze e i ragazzi che hanno preso parte a questo studio, in modo particolare a mia cugina.

Grazie Jeppy, l'Amico della vita (come dici tu).

Grazie alla mia "seconda famiglia" per il sostegno morale prima e dopo ogni esame.

Ringrazio tutte le persone che hanno reso più piacevole la mia vita triestina, in modo particolare le mie coinquiline Chiara e Rita, Cinzia e le nostre "pausa caffè", Paola, Sara e il Tiz.

Ringrazio tutti quelli che ho dimenticato ma che mi sono stati vicini nei momenti difficili.

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TRIESTE

FACOLTA' DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE

Dipartimento di Fisiologia e Patologia

TESI SPERIMENTALE IN FISIOLOGIA GENERALE

SINDROME DA IPOVENTILAZIONE CENTRALE
CONGENITA E FUNZIONE NEUROVEGETATIVA A
LIVELLO CARDIACO

Laureanda:
Annalisa Da Re

Relatore:
Chiar.ma Prof. Tanja Princi

Correlatore:
Dott. Isabella Ceccherini

Anno Accademico 2004-2005

*Ai miei genitori,
ai miei nonni,
a Francesco*

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 5
Sindrome da ipoventilazione centrale congenita	pag. 5
Aspetti genetici	pag. 12
Metodiche di ventilazione	pag. 20
Sistema respiratorio	pag. 24
Controllo nervoso del respiro	pag. 26
Controllo chemocettivo	pag. 30
Controllo meccanico	pag. 31
Regolazione della frequenza cardiaca	pag. 33
Generazione del battito cardiaco	pag. 33
Controllo nervoso della frequenza cardiaca	pag. 35
Aritmia sinusale respiratoria	pag. 44
Centri nervosi superiori coinvolti nella funzione cardiovascolare	pag. 46
Variabilità della frequenza cardiaca	pag. 47
SCOPO DELLA RICERCA	pag. 49

METODI

pag. 51

Soggetti

pag. 51

Analisi della variabilità della frequenza cardiaca

pag. 53

Analisi statistica

pag. 56

RISULTATI

pag. 57

DISCUSSIONE

pag. 75

BIBLIOGRAFIA

pag. 80