



UNIVERSITA' DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

**CHEMORIFLESSO ED APNEE CENTRALI NELLO  
SCOMPENSO CARDIACO:  
INFLUENZA SULL'IPERTENSIONE POLMONARE**

Candidato:

Valentina Raglianti

Relatore:

Dr. Michele Emdin

Anno Accademico 2013/2014



## Riassunto

**Introduzione:** Nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico è frequente il riscontro di apnee centrali (respiro di Cheyne-Stokes, RCS) non solamente durante la notte (*sleep apnea*) ma anche durante il giorno, correlato con la severità della malattia e con la prognosi. Anche l'ipertensione arteriosa polmonare è riconosciuta come un fattore prognostico indipendente nei pazienti con scompenso cardiaco. Essa, oltre a una componente definita passiva relativa all'aumento della pressione nel ventricolo sinistro, ha una componente legata alla vasocostrizione arteriosa polmonare, i cui meccanismi non sono stati completamente chiariti. Abbiamo ipotizzato che le apnee centrali, con il tramite della stimolazione del chemoriflesso, possano contribuire all'entità dell'ipertensione arteriosa polmonare nello scompenso sistolico. Questa ipotesi è stata confrontata con l'analisi di dati relativi alle apnee, alla sensibilità chemocettiva e all'ipertensione polmonare in una popolazione di pazienti con scompenso sistolico.

**Metodi:** In questo studio sono stati arruolati prospetticamente 54 pazienti (43 maschi, 80%, età  $64 \pm 13$  anni, frazione d'eiezione del ventricolo sinistro  $< 50\%$ ), in trattamento farmacologico ottimale, in assenza di insufficienza mitralica e disfunzione diastolica di grado severo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione del profilo neuroormonale, studio ecocardiografico-Doppler, monitoraggio cardiorespiratorio nelle 24 ore per l'identificazione di apnee e a test di chemosensibilità per valutazione della risposta ventilatoria all'ipossia (*Hypoxic Ventilatory Response*, HVR) e all'ipercapnia (*Hypercapnic Ventilatory Response*, HCVR) per mezzo della tecnica di *rebreathing*.

**Risultati:** Undici pazienti (20%) hanno presentato apnee significative, definite attraverso l'indice di apnea-ipopnea (*apnea-hypopnea index*, AHI)  $> 15$  eventi/ora, valore medio nel periodo delle 24 ore (mediana 24, *range* interquartile 16-40 eventi/ora). Nei pazienti con scompenso cardiaco e RCS significativo era presente una pressione arteriosa polmonare sistolica stimata -PAPs- all'ecocardiogramma più elevata (PAPs:  $40.1 \pm 7.6$  vs  $33.1 \pm 5.0$  mmHg,  $p < 0.01$ ). I due gruppi presentavano una funzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica e una funzione ventricolare destra sistolica simile. Inoltre nei pazienti con apnee centrali era presente un aumento dell'HVR (mediana 0.79, *range* interquartile -IR 0.62-1.27 vs 0.43, IR 0.19-0.69 L/min/%,  $p < 0.05$ ) e dell'HCVR (1.18, IR 1.10-1.31 vs 0.73, IR 0.51-0.95 L/min/mmHg,  $p < 0.01$ ), come anche dei livelli di noradrenalina plasmatica (559, IR 446-770 vs 367, IR 229-508.5 ng/L,  $p < 0.05$ ). Infine la PAPs era inoltre correlata con l'AHI (Spearman's Rho,  $R = 0.6$ ,

$p < 0.001$ ), HVR ( $R=0.497$ ,  $p < 0.001$ ), HCVR ( $R=0.479$ ,  $p < 0.001$ ) e con i livelli di noradrenalina ( $R=0.29$ ,  $p < 0.05$ ). All'analisi multivariata solo l'AHI manteneva il suo valore di predittività per la PAPs ( $p=0.014$ ).

**Conclusioni:** Nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico il RCS sembra responsabile di una cascata di eventi che attraverso l'alternarsi di cicli di ipossia e ipercapnia, l'attivazione del chemoriflesso, l'attivazione adrenergica e la vasocostrizione arteriosa polmonare contribuisce al determinismo e alla severità dell'ipertensione polmonare.

## Indice

|   |          |
|---|----------|
| <b>Scompenso cardiaco.....</b>  | <b>7</b> |
| Definizione.....  | 7        |
| Epidemiologia.....  | 7        |
| Eziologia.....  | 9        |
| Fisiopatologia.....   | 9        |
| <i>Modello cardiorenale</i> .....   | 10       |
| <i>Modello cardiocircolatorio</i> .....                                       | 10       |
| <i>Modello neuroormonale</i> .....  | 11       |
| Neuroormoni nello scompenso.....  | 14       |
| Catecolamine.....   | 15       |
| Sistema renina-angiotensina.....  | 16       |
| Aldosterone.....  | 16       |
| Endoteline.....   | 19       |
| Vasopressina.....   | 20       |
| Peptidi natriuretici cardiaci.....  | 22       |
| Funzione tiroidea.....  | 22       |
| Il controllo autonomico cardiovascolare: i riflessi viscerali.....            | 22       |
| Anatomia e fisiologia dei barocettori arteriosi.....                          | 23       |
| Anatomia e fisiologia dei chemocettori centrali e periferici.....             | 26       |
| Gli ergocettori.....  | 29       |
| Meccanismi di attivazione del sistema nervoso simpatico nello scompenso ..... | 30       |
| Il baroriflesso nello scompenso.....  | 31       |
| Il chemoriflesso nello scompenso.....   | 35       |
| Interazione tra chemoriflesso e baroriflesso.....                             | 36       |
| Diagnosi e trattamento.....   | 38       |
| Prognosi.....   | 40       |

|   |    |
|---|----|
| <b>Respiro periodico di Cheyne-Stokes</b> .....                                   | 41 |
| Cenni storici, definizione e terminologia.....                                    | 41 |
| Epidemiologia.....  | 44 |
| Fisiopatologia.....   | 45 |
| Fisiopatologia dell'alterazione chemocettiva nello scompenso cardiaco.....        | 48 |
| Significato prognostico.....  | 51 |
| Trattamento.....  | 53 |
| Trattamento farmacologico.....  | 53 |
| Trattamento non farmacologico.....  | 54 |
| <b>Ipertensione polmonare nello scompenso cardiaco</b> .....                      | 58 |
| Definizione.....  | 58 |
| Classificazione emodinamica e fisiopatologica dell'ipertensione polmonare....     | 59 |
| Gruppo 1: ipertensione arteriosa polmonare.....                                   | 63 |
| Gruppo 2: ipertensione polmonare secondaria a malattie del cuore<br>sinistro..... | 65 |
| Gruppo 3: ipertensione polmonare secondaria .....                                 | 66 |
| Gruppo 4: ipertensione polmonare su base tromboembolica.....                      | 66 |
| Gruppo 5: ipertensione polmonare a eziopatogenesi multifattoriale....             | 67 |
| Ipertensione polmonare nello scompenso cardiaco.....                              | 67 |
| Fisiopatologia dell'ipertensione polmonare nello scompenso cardiaco.....          | 68 |
| Diagnosi: l'ecocardiografia ed il cateterismo cardiaco.....                       | 71 |
| Significato prognostico.....  | 78 |
| Trattamento .....   | 80 |
| Apnee ostruttive e centrali e ipertensione polmonare.....                         | 82 |
| <b>Scopo della tesi</b> .....   | 87 |
| <b>Metodi</b> .....   | 87 |

|   |     |
|---|-----|
| Studio ecocardiografico.....  | 88  |
| Monitoraggio cardiorespiratorio nelle 24 ore.....   | 90  |
| Valutazione della sensibilità chemocettiva.....   | 91  |
| Profilo neuroormonale, test cardiopolmonare e monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore.....       | 92  |
| Cateterismo cardiaco.....   | 93  |
| Analisi statistica.....   | 94  |
| <b>Risultati</b> .....  | 94  |
| Respiro di Cheyne-Stokes e dati ecocardiografici.....   | 95  |
| Respiro di Cheyne-Stokes, chemosensibilità e profilo neuroormonale.....                                 | 96  |
| Determinanti dell'ipertensione arteriosa polmonare.....   | 96  |
| Confronto tra dati ecocardiografici e cateterismo destro.....   | 98  |
| Monitoraggio ecocardiografico durante respiro di Cheyne-Stokes.....                                     | 99  |
| <b>Discussione</b> .....  | 103 |
| Fisiopatologia dell'ipertensione polmonare nello scompenso: le conoscenze attuali e le prospettive..... | 103 |
| Apnee e ipertensione arteriosa polmonare.....   | 104 |
| Influenza delle apnee centrali sull'ipertensione arteriosa polmonare.....                               | 106 |
| <b>Conclusioni</b> .....  | 110 |

## **Scompenso cardiaco**

### **Definizione**

Le attuali linee guida dell'*American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) (2013) definiscono lo scompenso cardiaco una sindrome clinica complessa risultante da una ridotta capacità di eiezione del ventricolo sinistro e da un inadeguato riempimento ventricolare, i cui sintomi cardinali sono la dispnea e la "fatigue" e i segni correlati alla ritenzione di liquidi, gli edemi periferici, congestione splancnica o edema polmonare. Le manifestazioni cliniche possono essere presenti variamente in relazione al paziente, all'eziologia della malattia e al tipo di scompenso cardiaco (Yancy CW, 2013). Una definizione che tiene alla fisiopatologia del disturbo piuttosto che le sue conseguenze, attesta che l'insufficienza cardiaca è "quello stato fisiopatologico in cui qualunque anomalia nella funzione cardiaca è responsabile dell'incapacità del cuore di pompare in circolo una quantità di sangue commisurata alle esigenze perfusionali dei tessuti, se non con un aumento delle pressioni di riempimento o con un'attivazione dei sistemi di compenso neuroormonali" (Braunwald E, 1980). Infatti lo scompenso cardiaco ha origine da un evento scatenante di diverso tipo che determina il declino della capacità di pompa del cuore, a cui fanno seguito l'attivazione di meccanismi neuroendocrini compensatori che includono il sistema nervoso adrenergico e il sistema renina-angiotensina. Nel breve termine questi meccanismi tendono a ripristinare l'omeostasi della funzione cardiovascolare, nel tempo divengono maladattativi favorendo il rimodellamento ventricolare ovvero l'evoluzione verso l'apoptosi e la fibrosi miocardica con conseguente dilatazione ventricolare e comparsa del quadro clinico di scompenso clinicamente manifesto (Mann D, 1999).

### **Epidemiologia**

Le definizioni fisiopatologiche, per quanto accurate, si prestano poco ad essere utilizzate in studi epidemiologici. Le attuali linee guida dell'*European Society of Cardiology* e dell'ACC/AHA (McMurray JJ V, 2012; Yancy CW, 2013) per la diagnosi e il trattamento dello scompenso suggeriscono che per la diagnosi debbano essere presenti sintomi e segni tipici, assieme ad una evidenza oggettiva di disfunzione cardiaca, evidenziata preferenzialmente all'ecocardiografia. La misurazione delle

concentrazioni plasmatiche dei peptidi natriuretici di tipo B (*brain natriuretic peptide*, BNP e frammento N-terminale del proBNP, NT-proBNP) può essere utilizzata per confermare o rigettare la diagnosi (McMurray JJ V, 2012; Yancy CW, 2013).

Una definizione clinica operativa come questa è più complessa da implementare e solo recentemente è stata adottata negli studi di popolazione, come il *Bromley Heart Failure Study* (Fox KF, 2001; Mehta PA, 2006) di Londra, rimpiazzando i sistemi a punteggio come quello del *Framingham Heart Study* (Ho KKL, 1993; Ho K, 1993).

Gli studi di popolazione più recenti hanno evidenziato l'incidenza intorno a 5-10 nuovi casi per 1000 persone ogni anno, con un deciso aumento nell'età avanzata. L'età media di esordio è di circa 70 anni, con un'incidenza più alta negli uomini che nelle donne a tutte le età (Mendez GF, 2001; Fox KF, 2001; Mehta PA, 2006).

Si stima che la prevalenza dello scompenso sia in aumento in tutto il mondo, comportando un significativo aumento del numero di ricoveri ospedalieri, di mortalità e di costi, è stato calcolato che almeno 23 milioni di persone nel mondo siano affette da scompenso. Negli Stati Uniti d'America la prevalenza dello scompenso varia tra l'1,5% ed il 2%, ed in Europa tra lo 0,4% ed il 2%. La prevalenza aumenta esponenzialmente con l'età, raggiungendo valori compresi tra il 6% ed il 10% nella popolazione ultrasessantacinquenne (Hunt SA, 2005).

Negli Stati Uniti d'America lo scompenso rappresenta la causa più frequente di ricovero in ambiente ospedaliero negli ultrasessantacinquenni. Nonostante le terapie oggi disponibili abbiano migliorato la prognosi *quoad valetudinem* e *quoad vitam*, la mortalità rimane elevata: circa il 50% dei pazienti muore entro 5 anni dalla diagnosi (Roger VL, 2011).

Nonostante in passato si ritenesse che lo scompenso si manifestasse primariamente nel contesto della disfunzione ventricolare sinistra sistolica (scompenso cardiaco a funzione sistolica ridotta, *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*, HFrEF), gli studi epidemiologici più recenti studi hanno dimostrato che circa la metà dei pazienti che sviluppano scompenso hanno una frazione di eiezione ventricolare sinistra normale o lievemente depressa (superiore al 40%, scompenso a funzione sistolica preservata, *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*, HFpEF) (Mc Murray JJ V, 2012; Yancy CW, 2006). Lo scompenso a frazione d'eiezione preservata riflette una compromessa capacità di riempimento ventricolare (scompenso diastolico). Gli studi

suggeriscono che l'incidenza sia in aumento e che un numero sempre maggiore di pazienti ricoverati presenti disfunzione diastolica, con una prevalenza del genere femminile e dell'eziologia ipertensiva (*Lee DS, 2009; Owan TE, 2006*). Ai fini della presente trattazione, tuttavia, si farà riferimento alla categoria dei pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra sistolica.

### Fattori di rischio

La malattia coronarica, in associazione ad un pregresso episodio di infarto del miocardio, rappresenta la principale causa di scompenso cardiaco, arrivando a coprire circa due terzi dei casi (*Mc Murray JJ V, 2012*). L'ipertensione arteriosa sistemica, d'altro canto, pur determinando un rischio relativo di scompenso cardiaco minore rispetto all'infarto del miocardio, in virtù della sua maggiore prevalenza nella popolazione è all'origine di un numero maggiore di casi, configurandosi come il principale fattore di rischio per lo sviluppo di scompenso (*Levy D 1996; Wilhelmsen L, 2001*) e un trattamento di lunga durata dell'ipertensione arteriosa, riduce il rischio di scompenso di circa il 50% (*Kostis JB, 1999; Izzo JL 2004*). Anche l'obesità e l'insulino-resistenza sono riconosciuti essere importanti fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso (*Taegtmeyer H, 2002; Kenchaiah S, 2002*). Il diabete mellito è ad oggi ben noto essere un fattore di rischio per lo sviluppo di scompenso indipendentemente da età, ipertensione, obesità, ipercolesterolemia o malattia coronarica (*Aguilar D, 2009*). L'appropriato trattamento di ipertensione, diabete mellito e dislipidemia può ridurre significativamente l'incidenza di scompenso cardiaco (*Grundy SM, 2004*).

### Fisiopatologia

La base interpretativa dei processi fisiopatologici alla base dello scompenso sistolico ha visto nel corso del tempo un'evoluzione nei modelli interpretativi grazie all'integrazione tra le conoscenze sperimentali e cliniche.

Gli ultimi cinquanta anni hanno visto un fervido interesse per quanto concerne lo scompenso cardiaco. Inizialmente, tra il 1940 e il 1960, il primo tentativo di spiegare la ritenzione idrosalina in questi pazienti, portò alla formulazione di un modello fisiopatologico definito "modello cardiorenale" (*Packer M, 1993*).

### *Modello cardiorenale*

Questo modello si basava sull'ipotesi che gli edemi originassero dalla ridotta perfusione renale, con conseguente ritenzione idrosalina ed espansione del volume intravascolare ed interstiziale, aumento delle pressioni di riempimento ventricolare e congestione del circolo venoso renale. Infatti la ridotta capacità del cuore di pompare sangue nell'albero vascolare arterioso era ritenuta la causa della ridotta perfusione periferica da una parte (scompenso anterogrado), mentre la ridotta *compliance* ventricolare era causa della congestione venosa (scompenso retrogrado) dall'altra. Sulla base di questi due meccanismi fisiopatologici, ritenuti responsabili della genesi dello scompenso cardiaco, gli interventi terapeutici si concentrarono sul tentativo di aumentare la forza contrattile del cuore e sul tentativo di ridurre la ritenzione idrosalina. Questo modello ha portato quindi alla diffusione del paradigma terapeutico rappresentato dall'associazione digitale-diuretici.

### *Modello cardiocircolatorio*

Nel corso degli anni tra il 1970 e il 1980 l'attenzione si incentrò sull'evidenza che lo stato edematoso si associava a una ridotta gittata cardiaca ed eccessiva vasocostrizione periferica; per cui i medici cominciarono a ritenere lo scompenso cardiaco come un disturbo emodinamico e venne formulato il modello "cardiocircolatorio" (*Packer M, 1993*).

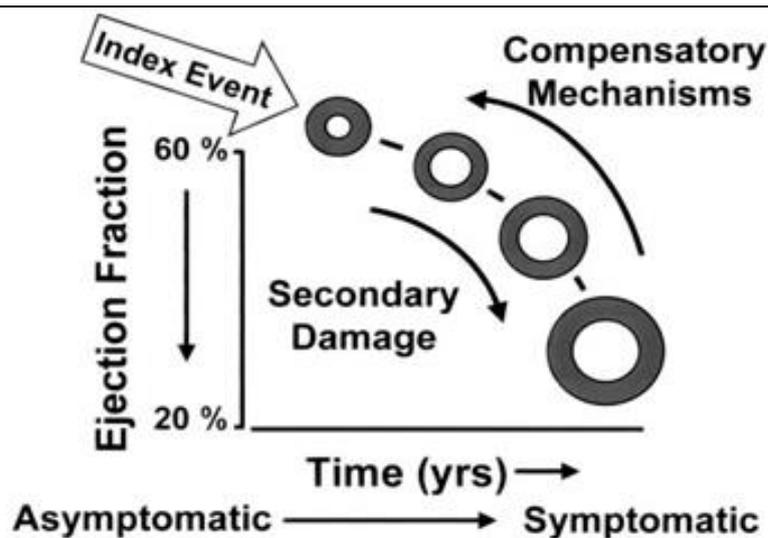
Nonostante la possibilità di eliminare gli edemi con i diuretici i pazienti con scompenso presentavano a distanza dalla fase acuta anomalie emodinamiche croniche che causavano una limitazione funzionale e persistente nell'attività lavorativa e nelle attività quotidiane. In particolare la vasocostrizione veniva riconosciuta come responsabile della riduzione della capacità contrattile del miocardio rispettivamente a causa dell'aumento del precarico e del postcarico (*Zelis R, 1982*). Infatti, mentre un cuore normale può utilizzare un aumento del precarico per aumentare l'eiezione sistolica (meccanismo di Frank-Starling) e possiede la capacità di aumentare il postcarico per incrementare la forza contrattile (*Samoff St. Mitchell JH, 1960*), un cuore scompensato vede la curva di Frank-Starling appiattita e depressa, come tale la risposta del miocardio

patologico all'aumento del precarico sarà un aumento dello stress di parete e non un aumento di contrattilità all'elevato postcarico (*Cohn JN, 1973*).

Questo modello ha portato all'impiego di vasodilatatori periferici e allo sviluppo di nuovi agenti inotropi positivi. In realtà l'utilizzo di tali farmaci non produceva sostanziali benefici clinici e una terapia di lunga durata era stata associata con un aumento piuttosto che con una riduzione della mortalità. Sebbene efficaci in fase di riacutizzazione, questi farmaci non risultarono capaci di impedire la progressione di malattia (*Packer M, 1992*) e di aumentare l'aspettativa di vita.

### *Modello neuroormonale*

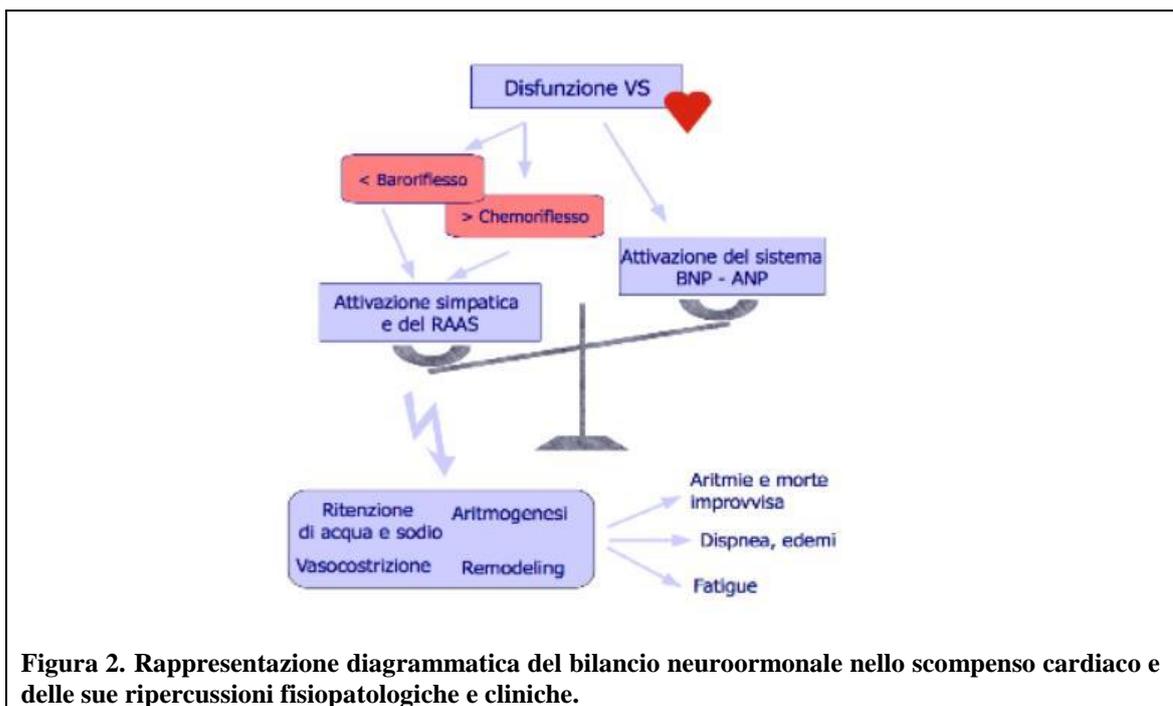
Il modello neuroormonale (*Massie BM, 1998*) assume come presupposto un diverso punto di vista nella concezione dello scompenso cardiaco; da malattia d'organo in senso stretto limitata al sistema cardiocircolatorio diviene malattia dei sistemi di controllo neuroormonali. Gli studi clinici suggerivano infatti che la progressione dello scompenso cardiaco fosse la risultante della sovraespressione di molecole biologicamente attive in grado di esercitare effetti tossici sul cuore e sulla circolazione (*Packer M, 1992*). La necessità di assumere questo nuovo modello di interpretazione derivava dall'osservazione che nella storia naturale della malattia vi era spesso una progressione dei disturbi che in ultima analisi diventavano indipendenti dal grado di disfunzione ventricolare. La concezione dello scompenso come disturbo progressivo è uno dei cardini di questo modello. L'insulto iniziale, che può essere un sovraccarico di volume o di pressione o la conseguenza della perdita di numero (infarto miocardico acuto) o di funzione (infiammazione, determinanti genetici) dei cardiomiociti, riduce la capacità del ventricolo di attendere ai propri compiti meccanici. La disfunzione che ne deriva, verosimilmente come conseguenza dell'*underfilling* dell'albero arterioso, rappresenta il movente per una reazione di adattamento, che mima la risposta allo stress nel corso di emorragia o sforzo fisico. Gli stessi meccanismi di compenso che entrano in gioco nella risposta acuta al danno, agiscono cronicamente e sono in grado di sostenere e modulare la funzione ventricolare sinistra per periodi variabili di tempo (fase pre-clinica, paucisintomatica).



**Figura 1. Patogenesi dello scompenso cardiaco.** Lo scompenso cardiaco ha origine da una causa scatenante di vario tipo che determina una incapacità nella funzione di pompa del ventricolo sinistro. Inizialmente questa disfunzione viene compensata da una serie di meccanismi adattativi che mantengono l'omeostasi cardiovascolare e limitano l'insorgenza della sintomatologia. A lungo termine questi stessi meccanismi si ripercuotono sulla funzione ventricolare determinandone un progressivo peggioramento e la comparsa della sintomatologia.

I primi meccanismi entrano in gioco nel breve termine da minuti a ore. Le afferenze barocettoriali e chemocettoriali attivano il sistema nervoso autonomo promuovendo un aumento del tono adrenergico e una deattivazione vagale in funzione cronotropa (l'aumento della frequenza sinusale che contribuisce al mantenimento della portata cardiaca in presenza di una riduzione del volume sistolico) ed inotropica positiva (Eisenhofer G, 1996). In risposta all'aumentata attività nervosa simpatica si ha l'aumento del tono arteriolare con lo scopo di sostenere la pressione arteriosa media (Emdin M, 2004). A questa reazione si può associare una ridotta concentrazione di triiodotironina, l'ormone tiroideo biologicamente attivo, con effetto inotropo e vasodilatatore ('sindrome da bassa T3', non correlata a malattia ghiandolare né alla somministrazione di farmaci specifici, ma ad un blocco della deiodinazione periferica cellulare del proormone T4) (Emdin M, 2004). Successivamente, nel corso di giorni o settimane, nella risposta all'attivazione adrenergica e alla ritenzione idrosalina entrano in gioco l'azione di angiotensina II, aldosterone, endoteline e vasopressina. La ritenzione idrosalina interessa i compartimenti vascolare ed interstiziale ed è il risultato della vasocostrizione dell'arteriola efferente, dell'aumento della filtrazione glomerulare

e riassorbimento di sodio da parte del tubulo prossimale angiotensina-mediate, del riassorbimento di sodio aldosterone-mediato, dello stimolo centrale della sete e della diminuzione dell'eliminazione dell'acqua libera vasopressina-mediata. Tutto questo ha lo scopo di sostenere il volume plasmatico, inizialmente con l'effetto di aumentare il precarico, in un secondo momento può portare allo sviluppo di edemi periferici, congestione polmonare ed anasarca. A questi sistemi si contrappongono altri sistemi endocrini controregolatori vasodilatatori e natriuretici, stimolati dall'aumento dello stress parietale e dal sovraccarico pressorio e volumetrico sulle camere cardiache, in particolare quello dei peptidi natriuretici atriale e cerebrale (*atrial natriuretic peptide* ANP e BNP) e in misura minore, i sistemi prostaglandinico e del nitrossido, i quali riescono a ripristinare una adeguata perfusione periferica grazie alla loro azione vasodilatatrice e natriuretica ma nel tempo vanno incontro a relativa inefficacia per sviluppo di resistenza o a riduzione della funzione (Packer M, 1992).



La conseguenza principale dell'assunzione di questo modello è che l'attivazione cronica di questi sistemi perde in efficienza fino a diventare essa stessa un fattore aggravante la malattia. I meccanismi di adattamento a lungo termine sono riconducibili al cosiddetto "rimodellamento cardiaco" o "remodeling" con o senza dilatazione ventricolare, con aumento della massa miocardica, legata ad iperplasia e ipertrofia dei cardiomiociti; variazione nel fenotipo dei cardiomiociti con riespressione dei programmi genetici fetali

e diminuita espressione di quelli propri della vita adulta; anomalie nell'utilizzo delle risorse energetiche; alterazione nella espressione e/o funzione di proteine coinvolte nell'accoppiamento eccitazione-contrazione e nella contrazione cellulare; morte cellulare per necrosi ed apoptosi; attivazione di collagenasi interstiziali; variazioni nella matrice extracellulare; conseguente dilatazione del cuore, peggioramento della disfunzione sia sistolica che diastolica e aggravamento clinico. Questi fenomeni spiegano anche la genesi dei sintomi dello scompenso, che invariabilmente compaiono dopo un periodo variabile di relativa paucisintomaticità (compenso di circolo): la predominanza adrenergica e dei sistemi vasocostrittori e sodioritenti sui sistemi controregolatori contribuisce ad una dilatazione ventricolare progressiva, che porta ad una evoluzione dei segni e sintomi di scompenso (dispnea, edemi declivi, astenia e intolleranza allo sforzo). L'attivazione adrenergica e l'iperaldosteronismo favoriscono le aritmie ventricolari e la morte improvvisa (*Bristow MR, 1990*). La transizione allo scompenso cardiaco sintomatico, non necessariamente legata al peggioramento della funzione ventricolare sinistra, è accompagnata da una sovraespressione di mediatori del sistema immunitario, oltre che neuroormonali (molte di queste molecole sono in realtà secrete anche dal miocardio e dall'endotelio vascolare, agendo quindi in modalità autocrina e paracrina) (*McDonald KM, 1992*).

Il risultato di questi eventi è quindi quello di una sindrome clinica evolutiva, nella quale la disfunzione cardiaca di qualunque origine rappresenta il *primum movens* che conduce verso una progressiva alterazione di diversi sistemi regolatori integrati, responsabili del progressivo deterioramento delle condizioni cliniche del soggetto e in ultima analisi del suo *exitus*.

La conferma nell'uomo della correttezza dei dati sperimentali deriva dall'osservazione che l'antagonismo farmacologico di questi mediatori ha effetti favorevoli sulle condizioni cliniche e sulla prognosi di questi pazienti (*The SOLVD Investigators, 1992; Bristow MR, 1996*).

### Neuro-ormoni nello scompenso

Cuore e vasi inoltre non sono solamente bersaglio del controllo neuroormonale, ma anche organi endocrini o paracrini (il cuore produce e secerne peptidi natriuretici cardiaci, aldosterone, angiotensina II, endoteline) con ruolo fondamentale nel controllo della vasoregolazione e del bilancio idrosalino. Molte sostanze dotate di attività

ormonale esercitano funzioni sia sul sistema cardiovascolare sia a livello dell'omeostasi idrosalina: tra queste ci sono gli ormoni del sistema renina-angiotensina, l'aldosterone, le catecolamine, la vasopressina, gli ormoni tiroidei, i peptidi natriuretici cardiaci. Altre sostanze, quali ormoni estrogeni, insulina ed endoteline, esercitano un'azione indiretta su cuore e vasi. Infine possono essere considerati altri fattori che sono indici d'infiammazione, a cachessia e stress come il cortisolo, l'interleuchina 6 (IL-6) e il *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF $\alpha$ ), perché modulano il rimodellamento ventricolare e hanno importante azione inotropica negativa e cardiotossica (*Mc Donald KM, 1992*).

### *Catecolamine*

Le catecolamine circolanti integrano il controllo mediato dalle terminazioni nervose simpatiche noradrenergiche sulle cellule muscolari lisce dei vasi e del cuore. Sono rappresentate dall'adrenalina, secreta dalle cellule cromaffini della midollare surrenalica, e dalla noradrenalina, secreta prevalentemente dalle terminazioni post-ganglionari simpatiche e in piccola parte dalla midollare surrenalica. Le catecolamine hanno in primo luogo un ruolo nella risposta da stress: hanno effetto cronotropo, dromotropo e inotropo positivo. La noradrenalina esplica un'azione diretta sodioritensiva sul tubulo renale, stimola la liberazione di renina e la produzione di angiotensina, di aldosterone e di vasopressina, con effetti sinergici.

La dopamina, precursore della noradrenalina, agisce come neurotrasmettitore nel sistema nervoso centrale, ma ha anche azioni su particolari recettori dopaminergici periferici. I recettori D1 provocano vasodilatazione nei letti vascolari cerebrale, renale, mesenterico, coronarico, mentre i D2 inibiscono il rilascio di noradrenalina dalle vescicole di deposito presinaptiche.

Lo scompenso cardiaco è caratterizzato da una precoce attivazione adrenergica e una contemporanea deattivazione parasimpatica (*Floras JS. 1993*). Dal punto di vista neuroendocrino questo si evidenzia con un aumento della noradrenalina plasmatica di circa il 30% già nelle fasi di disfunzione ventricolare asintomatica (*The SOLVD Investigators, 1991; Francis GS, 1990*). Nelle prime fasi della malattia questi meccanismi agiscono come compenso contribuendo alla fase di assenza di sintomi (pre-clinica), attraverso la vasocostrizione, l'effetto inotropo e cronotropo positivo e la sodioritenzione. Inizialmente la vasocostrizione, mediata oltre che dal sistema simpatico

anche dalle endoteline e dall'angiotensina II, è legata solo alle condizioni di stress; nel prosieguo della malattia compare anche a riposo, interessando il versante venoso con un effetto positivo sul pre-carico e causando una ridotta perfusione a livello renale con conseguente attivazione degli altri meccanismi sodio-ritentori. Nel tempo lo stimolo adrenergico continuo a livello miocardico è causa importante di peggioramento dell'efficienza cardiaca; infatti elevate quantità di catecolamine circolanti danno luogo ad uno stimolo intenso e prolungato, che nel lungo periodo provoca incremento del calcio intracellulare, maggiore eccitabilità, desensibilizzazione dei beta-recettori, maggior consumo di ossigeno e aumento del tono vasomotore coronarico. Questo rende ragione di un più elevato rischio di ischemia miocardica, di aritmie ventricolari e di morte improvvisa (*Kaye DM, 1995*) e del significato prognostico sfavorevole degli elevati livelli di noradrenalina plasmatica (*Cohn JN, 1984*). Alla luce di quanto esposto, risulta evidente come una strategia terapeutica razionale a lungo termine nello scompenso, per quanto riguarda il sistema adrenergico, sia il suo antagonismo. L'uso di farmaci simpaticomimetici è utile solo per superare le fasi acute, in quanto dopo poco tempo questi non solo perdono efficacia a causa della *down-regulation* recettoriale, ma possono addirittura indurre un peggioramento del quadro clinico con facilitazione di aritmie ventricolari e aggravamento prognostico (*Krell MJ, 1986*).

Negli ultimi anni si è andato quindi affermando l'impiego di farmaci bloccanti il sistema simpatico nei pazienti con scompenso. Le molecole utilizzate sono il metoprololo, il bisoprololo, ma soprattutto il carvedilolo, che associa al blocco dei recettori beta-1 e beta-2 anche quello degli alfa-1, con conseguente benefica vasodilatazione periferica (*Feuerstein GZ, 1996*) e possiede azione antiossidante: esso è in grado di prolungare la sopravvivenza in pazienti con scompenso cardiaco cronico stabile (*Packer M, 1996*), esercita un'attività antiproliferativa ed antagonizza il rimodellamento ventricolare (*Sung CP, 1993*).

### *Sistema renina-angiotensina*

Il sistema renina-angiotensina rappresenta un meccanismo endocrino di regolazione del tono vasomotore e del bilancio idrosalinico.

La renina è secreta nel plasma dall'apparato iuxtaglomerulare, mentre il suo substrato, l'angiotensinogeno, è prodotto dal fegato. Entrambi sono dunque direttamente immessi

nel plasma, ma hanno la capacità di diffondere nei vari tessuti (cute, miocardio, muscolo scheletrico, reni) dove avviene la reazione renina-angiotensinogeno e la formazione del decapeptide angiotensina I. Tramite l'enzima di conversione dell'angiotensina (*Angiotensin-Converting Enzyme*, ACE), ubiquitario ma presente in particolar modo sulla superficie endoluminale dei vasi polmonari, si ha la formazione di angiotensina II che esplica le maggiori attività biologiche.

Esistono quattro tipi di recettori dell'angiotensina II (AT-1, AT-2, AT-3, AT-4): il recettore AT1 media l'effetto vasocostrittivo. L'angiotensina II ha un ruolo fondamentale nel rilascio dell'aldosterone, nel riassorbimento renale del sodio, nell'attivazione del sistema nervoso simpatico (*Goldsmith SR, 1999*) e nel promuovere la proliferazione cellulare a livello cardiaco e vascolare (*Ardaillo R, 1999*). Quest'ultimo effetto è molto importante nella progressione dello scompenso, perché è uno dei fattori che influenzano negativamente il rimodellamento ventricolare (*Dzau VJ, 1984; Weber KT, 1997*). Il legame con il recettore AT-2 causa invece vasodilatazione ed effetti antiproliferativi. La secrezione renale di renina è stimolata fisiologicamente dalla pressione nell'arteriola afferente, dalla disponibilità di  $\text{Na}^+$  a livello della macula densa e dalla stimolazione adrenergica, mentre è inibita dall'angiotensina II con *feedback* negativo.

L'attivazione di quest'asse neuro-ormonale nello scompenso (misurabile come attività reninica plasmatica) è tardiva in assenza di terapia diuretica (*Francis GS, 1990*). Il sistema si attiva ciclicamente in risposta ad ogni riacutizzazione ed è fortemente stimolato dal trattamento diuretico. La riduzione della portata cardiaca, di concerto con lo stimolo adrenergico, provoca un aumento della renina plasmatica e dell'angiotensina II che raggiungono livelli molto elevati soprattutto nelle fasi conclamate della malattia (*Dzau VJ, 1981; Van Veldhuisen DJ, 2000*).

L'antagonismo del sistema renina-angiotensina tramite farmaci inibitori dell'enzima di conversione (ACE-inibitori), ha costituito una svolta nella terapia dello scompenso cardiaco per la sua efficacia clinica e prognostica (*Sinagra G, 2001*).

Questi farmaci, oltre a ridurre le resistenze vascolari, esercitano un effetto benefico sul rimodellamento ventricolare (*Konstam MA, 1993*).

In alternativa agli ACE-inibitori, è possibile bloccare direttamente il recettore AT1 tramite farmaci specifici: quest'approccio impedisce l'azione di quella quota di

angiotensina II che si forma attraverso vie alternative di sintesi; inoltre permette all'angiotensina II di agire sui recettori AT2, che inducono vasodilatazione (*Pitt B, Segal R, 1997; Pitt B. 2000*).

### *Aldosterone*

L'aldosterone è un ormone prodotto dalle cellule della zona glomerulare della corticale surrenalica ed è essenziale nell'omeostasi idrosalina. Nel rene, esso promuove il riassorbimento del sodio a livello del tubulo distale e del dotto collettore scambiandolo col potassio e in misura minore con magnesio e idrogenioni.

L'aldosterone ha anche azioni extrarenali, come suggerito dalla presenza di recettori nei vasi e nel miocardio (*Bonvalet JP, 1995*): in quest'ultimo induce fibrosi e proliferazione cellulare, contribuendo al processo di rimodellamento cardiaco (*Weber KT, 1991*) e aumenta la sensibilità alle catecolamine (*Delcayre C, 1999*). L'aldosterone è secreto anche a livello cardiaco e dei vasi. Nello scompenso non trattato, le concentrazioni di aldosterone sono molto elevate, tanto che si raggiungono valori fino a venti volte superiori al normale. Nelle fasi di scompenso avanzato l'incremento è dovuto principalmente all'attivazione del sistema renina-angiotensina, mentre precocemente il sistema simpatico ha un'importanza predominante (*Francis GS. 1990*).

L'iperaldosteronismo secondario allo scompenso cronico contribuisce alla formazione degli edemi, alla congestione degli organi e al verificarsi di aritmie fino al fenomeno della morte improvvisa (*Pitt B, 1999; Ramires FJ, 2000*), per lo stimolo eccitatorio diretto dell'ormone sul miocardio, per la facilitazione dell'azione delle catecolamine e per l'ipopotassiemia, tutte condizioni che favoriscono le turbe del ritmo.

L'aldosterone provoca anche vasocostrizione diretta agendo sulla muscolatura liscia dei vasi. Dato che esso è stato considerato parte integrante del sistema renina-angiotensina, si potrebbe pensare che sia sufficiente il blocco dell'angiotensina II tramite ACE-inibitori o AT1-bloccanti per ottenerne un buon controllo. In realtà, nel corso di terapia cronica con questi farmaci, si assiste al fenomeno chiamato "escape" dell'aldosterone (*Struthers AD, 1996*): venendo a mancare lo stimolo del sistema renina-angiotensina prendono il sopravvento altri due importanti meccanismi di regolazione, l'influenza dell'ACTH e la concentrazione del potassio plasmatico (*Okubo S, 1997*).

Alla luce di quanto detto, risulta chiara l'utilità di farmaci antialdosteronici nello scompenso, quali lo spironolattone e il canrenone. Questi non erano utilizzati frequentemente fino a pochi anni fa perché, a causa della blanda azione diuretica, venivano loro preferiti presidi diuretici più efficaci, come i tiazidici o i diuretici dell'ansa. Conoscendo l'azione diretta sul rimodellamento ventricolare dell'aldosterone, appare chiara l'importanza che questi farmaci possono avere nella terapia dello scompenso (Weber KT, 1991; Mac Fadyen RJ, 1997; Mugge A 1984): studi recenti hanno evidenziato l'efficacia che possiedono nel ridurre la mortalità cardiaca (Pitt B, 1999). Infine, gli antialdosteronici riducono le complicanze aritmiche dello scompenso (Ramires FJ, 2000; Barr CS, 1995) e sono in grado di prevenire anche la morte improvvisa in questi soggetti oltre a quella causata dall'aggravamento della malattia (Pitt B, 1999).

### *Endotelina*

L'endotelina (ET) è un peptide formato da 21 aminoacidi noto in tre isoforme (ET-1, ET-2, ET-3), di cui la prima è prevalente nell'uomo. E' tra i fattori vasocostrittivi noti più potente (Yanagisawa M, 1988): ha un effetto cronotropo e inotropo positivo (Haynes WG, 1998), è in grado di stimolare la crescita di miociti e fibroblasti (Ito H, 1997), interagisce con il sistema renina-angiotensina-aldosterone e con quello adrenergico (Rubany GM, 1994).

L'endotelina è prodotta principalmente dalle cellule endoteliali e la sua sintesi è stimolata da sostanze quali adrenalina, angiotensina II, vasopressina, insulina, cortisolo e citochine, oltre che da stimoli fisici come il freddo e lo stress, mentre risulta inibita da prostaglandine, NO e peptidi natriuretici (Rubany GM, 1994; Haynes WG, 1995).

Sono stati individuati due tipi di recettori per l'endotelina, ET-A e ET-B (Rubany GM, 1994): i primi sono localizzati sulle cellule muscolari lisce dei vasi, dove mediano la vasocostrizione, mentre i secondi si trovano sull'endotelio ed esercitano azione vasodilatante indiretta tramite la produzione di monossido d'azoto e prostaciline (Love PM, 2000).

Le concentrazioni plasmatiche d'endotelina aumentano sino a tre volte nei pazienti scompensati rispetto ai soggetti sani, salgono linearmente con la progressione della patologia e sono un indice prognostico, possedendo un'azione di stimolo della

proliferazione cellulare miocardica e nel processo di rimodellamento ventricolare (*Ito H, 1997*).

Anche questo sistema ha quindi la sua logica attivazione come meccanismo di compenso e di supporto inotropo positivo nelle fasi precoci di malattia, ma ancora una volta questa azione si risolve in un peggioramento della prognosi (*Zachary I, 1987*).

### *Vasopressina*

La vasopressina (ovvero arginina-vasopressina, AVP, ormone antidiuretico, ADH) viene rilasciata dalla neuroipofisi ed ha un ruolo fondamentale nella *clearance* dell'acqua libera. La sua secrezione è regolata principalmente dalla volemia, tramite gli osmocettori ipotalamici e i barocettori della giunzione della parete atriale con le grandi vene; la sua produzione è anche stimolata dall'angiotensina II e dal sistema nervoso simpatico (*Goldsmith SR, 1985*).

Agisce tramite tre tipi di recettori: V1 a distribuzione ubiquitaria che mediano vasocostrizione, V2 situati sui tubuli collettori dei reni che inducono riassorbimento d'acqua e V3 posti a livello adenoipofisario che modulano la secrezione di ACTH. Oltre alla vasocostrizione, la vasopressina può esercitare vasodilatazione tramite l'induzione della produzione di NO da parte dell'endotelio: ha inoltre azione mitogena ed iperplastica in vari tessuti (*Francis GS, 1990*).

Nello scompenso c'è un aumento paradossale dei livelli di vasopressina (che dovrebbe invece essere inibita a causa dell'aumentata volemia e dall'elevata pressione atriale). Evidentemente le afferenze dei volocettori e barocettori atriali sono sopravanzate dall'attivazione simpatica ed angiotensinica (*De Bold AJ, 1981; Clerico A, 1995*), contribuendo così a facilitare la ritenzione di liquidi.

### *Peptidi natriuretici cardiaci*

Fino agli anni '80 non si pensava che il cuore stesso potesse secernere sostanze in grado di modificare il bilancio idro-salino: dalla scoperta, nel 1980, che un estratto di cellule atriali iniettato nei ratti provocava una rapida e massiva diuresi (*Levin ER, 1998*), si sono moltiplicati una serie di studi che hanno condotto alla scoperta di una famiglia di peptidi con capacità diuretiche e vasorilassanti denominata "Atrial Natriuretic Peptides

o Factors” (ANP o ANF) (Clerico A, 2000; De Bold AJ, 2000; Yasue H, 1994). In seguito è stato visto che anche il tessuto ventricolare secrene un peptide di questa famiglia che è il BNP (Clerico A, 2000; De Bold AJ, 2000; Yasue H, 1994). Se ne sono aggiunti altri tipi quali il “C-type Natriuretic Peptide” (CNP) e l’urodilatina (Clerico A, 2000; De Bold AJ, 2000; Yasue H, 1994).

Questi ormoni sono immagazzinati come precursori nei granuli di secrezione e al momento dell’immissione in circolo vengono scissi nel pro-ormone, che poi va incontro ad un suo metabolismo e nell’ormone biologicamente attivo, che ha una emivita molto breve (3-5 minuti) (Kitashiro S, 1999); questo rende ragione del fatto che la concentrazione plasmatica dei pro-ormoni sia di circa 100 volte più elevata rispetto agli ormoni biologicamente attivi, pur essendo immessi nel torrente circolatorio in rapporto equimolare. Tale comportamento può essere sfruttato per evidenziare se l’innalzamento sia dovuto ad una transitoria e fugace attivazione per qualunque motivo (innalzamento del solo ormone) o se questa risalga ad uno stimolo protratto nel tempo (valori elevati anche per il pro-ormone) (Yasue H, 1994).

Si ritiene che l’ANP sia prodotto principalmente a livello atriale e quindi che i suoi valori s’innalzino in tutte quelle condizioni che provocano uno stiramento della parete atriale (Yasue H, 1994; Kitashiro S, 1999). Per questo motivo condizioni transitorie che causano un aumento del ritorno venoso (esercizio fisico, immersione in acqua) producono un brusco innalzamento della concentrazione dell’ANP ma non del BNP. Per contro tutte le condizioni di sovraccarico ventricolare provocano un aumento della concentrazione di BNP (Yasue H, 1994; Kitashiro S, 1999), che però non si verifica con un picco come per l’ANP, perché i miociti ventricolari sono privi di granuli di secrezione; inoltre, poiché la massa ventricolare è molto maggiore di quella atriale, l’aumento del BNP è più elevato ed il rapporto BNP/ANP (vicino all’unità in condizioni normali) nello scompenso cardiaco severo può arrivare fino a cinque (Cheung BMY, 1998).

I peptidi natriuretici cardiaci facilitano diuresi e natriuresi, inibiscono la secrezione d’aldosterone, angiotensina II, vasopressina, renina, facilitano la trasudazione dei liquidi nell’interstizio, diminuiscono la pressione arteriosa, tramite azione diretta vasorilassante e indirettamente, grazie alla diminuzione del volume circolante e per inibizione dei fattori neuroormonali con azione vasocostrittiva (Yasue H, 1994; Kitashiro S, 1999).

Gli ormoni natriuretici si pongono quindi in concorrenza con il sistema adrenergico e renina-angiotensina-aldosterone. In effetti, le concentrazioni di peptidi natriuretici sono elevate nello scompenso e nelle fasi terminali raggiungono una concentrazione anche 500 volte superiore al normale, a testimoniare un'attivazione massimale non sufficiente, peraltro, ad antagonizzare i meccanismi di ritenzione idrosalina e vasocostrittori (*Iervasi G, 1993; Iervasi G, 1995*). Ciò depone per una resistenza periferica all'azione di questi ormoni. Esiste una relazione stretta tra l'apporto di sodio con la dieta e la cinetica dell'ANP nei soggetti normali e nei pazienti scompensati (*Andreassi MG, 1999; Andreassi MG, 2000*). Tuttavia già in classe NYHA I è presente una resistenza all'attività biologica dell'ANP: infatti, a parità di sale introdotto con la dieta è necessario produrre una quantità di ormone sei volte maggiore per avere lo stesso effetto natriuretico (*Yasue H, 1994; Andreassi MG, 1999*). Ciò è dovuto sia ad una diminuzione dei recettori specifici legati all'azione dell'ormone (tipo A e tipo B) sia ad un contemporaneo aumento dell'attività di quelli deputati alla clearance dell'ormone (tipo C) (*Yasue H, 1994; Andreassi MG, 1999; Wallen T, 1997; Cheung BM, 1998*). In definitiva si osserva come con il progredire dello scompenso diminuisca l'attività dei peptidi natriuretici cardiaci e di conseguenza ne aumenti la concentrazione: quest'ultima è quindi un fedele indice di gravità della malattia ed un fattore prognostico indipendente negativo molto sensibile (*Yu CM, 1999*).

### *Funzione tiroidea*

Nella valutazione neuroendocrina del paziente scompensato è fondamentale prendere in considerazione gli ormoni tiroidei, in quanto alcune loro azioni si esplicano a livello cardiovascolare. Sono prodotti esclusivamente dalla tiroide ed elaborati da un complesso sistema di deiodasi che operano nei tessuti periferici (*Polikar R, 1993*). La ghiandola produce principalmente la tetraiodotironina (T4) che viene poi, tramite deiodazione sull'anello tirosinico esterno, degradata a triiodotironina (T3) (che è l'ormone biologicamente attivo con potenza dieci volte superiore a quella della T4) nel tessuto periferico: esiste anche la possibilità di una deiodazione dell'anello tirosinico interno con la formazione di "reverse T3" (rT3) biologicamente inerte.

Circa l'80% della T3 circolante è prodotta dalla conversione periferica della T4 (*Chopra IJ 1997*). Gli ormoni tiroidei agiscono aumentando la termogenesi tissutale,

riducendo le resistenze periferiche e di conseguenza la pressione diastolica, aumentando il volume ematico, la portata cardiaca, l'inotropismo e la frequenza (*Hamilton MA, 1998*). Il metabolismo tiroideo risulta essere alterato nello scompenso cardiaco: al pari di tutte le altre condizioni patologiche sistemiche gravi si può verificare la cosiddetta “*euthyroid sick syndrome*” o “sindrome da bassa T3”, termine che ne sottolinea l'alterazione principale (*Iervasi G. 2001*). In effetti, si realizza una riduzione della T3 con valori spesso normali di TSH e di T4, che a volte può ridursi nelle fasi avanzate.

Questa condizione, considerata come un adattamento dell'organismo ad una condizione sfavorevole, è tesa a preservare le riserve energetiche. In ogni caso, la situazione che si viene a creare non è fisiologica: in considerazione del fatto che la “sindrome da bassa T3” si può paragonare ad un ipotiroidismo e che l'ormone tiroideo svolge importanti funzioni inotrope positive e vasodilatatorie, i pazienti che soffrono di “sindrome da bassa T3” da tempo, risultano essere anche biochimicamente degli ipotiroidi e quindi possono beneficiare di un trattamento sostitutivo, considerando l'importanza dell'omeostasi tiroidea nel mantenimento funzionale del cardiomiocita (*Mc Murray JJ, 2012*). La terapia sostitutiva con T3 può costituire un approccio valido al paziente con scompenso cardiaco severo.

## Il controllo autonomico cardiovascolare: i riflessi viscerali

### *Anatomia e fisiologia dei barocettori arteriosi*

La regolazione della pressione arteriosa viene ottenuta tramite una complessa attività di integrazione di diversi meccanismi, ognuno capace di influenzare i determinanti della pressione arteriosa in tempi e modi diversi. Il sistema nervoso autonomo svolge un ruolo di primaria importanza: esso regola il contributo pressorio dovuto alle resistenze periferiche e quello dovuto alla gittata cardiaca con un tempo di latenza, rispetto agli stimoli, variabile a seconda che venga chiamato in causa il simpatico o il parasimpatico, comunque compreso nell'ambito dei secondi. Lo scopo precipuo di questi sistemi è di mantenere i valori pressori il più possibile stabili, garantendo comunque una distribuzione della perfusione che sia allo stesso tempo universale e differenziale rispetto alle esigenze dei singoli tessuti. Accettando la nota distinzione di stampo guytoniano tra meccanismi di regolazione a lungo termine e a breve termine della pressione (*Guyton AC, 1961*), i barocettori arteriosi appartengono classicamente alla seconda categoria.

Questi sono infatti rappresentati da fibre nervose dotate di organelli lamellati, situati diffusamente nel piano di clivaggio tra la tonaca avventizia e la tonaca media dei grossi vasi arteriosi del torace e del collo. Le due aree maggiormente dotate di queste strutture sono l'arco dell'aorta e il seno carotideo, struttura situata al passaggio tra il *carrefour* dell'arteria carotide comune e la carotide interna. Le fibre nervose che fanno capo a questi recettori di stiramento confluiscono all'interno del nervo del seno carotideo (nervo di Hering), confluyente a sua volta nel IX nervo cranico (nervo glossofaringeo). Le fibre sensitive viscerali di questo nervo convergono verso le regioni nervose del bulbo atte a regolare l'attività del respiro e della circolazione; in particolare, queste fibre raggiungono il nucleo del tratto solitario. Il percorso seguito da queste fibre all'interno del sistema nervoso centrale è stato ricostruito grazie a studi morfologici di *mapping* antidromico, nonché grazie a studi di stimolazione del nervo di Hering e valutazione delle risposte dei neuroni del nucleo del tratto solitario. La via anatomica seguita sembra far confluire gli assoni del nervo di Hering verso aree comprese nel midollo allungato ventrolaterale caudale, la cui funzione è di prendere rapporti inibitori con un'altra popolazione di neuroni compresa nel midollo allungato ventrolaterale rostrale, dotata di attività stimolatrice sulle fibre del sistema nervoso simpatico (*Spyer KM, 1994*).

Il ruolo fisiologico dei barocettori è di offrire all'organismo una sorta di meccanismo tampone alle oscillazioni fisiologiche che nella vita quotidiana la pressione subirebbe, in maniera tale da mantenerle all'interno di un *range* non troppo ampio. Cowley condusse nel 1973 una serie di osservazioni sul cane particolarmente illuminanti in proposito. Dall'analisi dell'andamento di diversi parametri cardiovascolari in cani sottoposti a denervazione sino-aortica, si notava come i valori medi delle variabili cardiovascolari risultavano essere tutte comparabili rispetto ai controlli sani, con una tendenza della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca ad avere valori più alti nei cani denervati. Tuttavia, l'osservazione più caratteristica che distingueva i due gruppi era la marcata labilità della pressione arteriosa nel gruppo dei denervati; l'analisi della distribuzione delle pressioni medie nel tempo di questi cani mostrava un sostanziale appiattimento delle curve di distribuzione, a testimoniare il maggior contributo fornito dagli estremi delle pressioni cui si arrivava in virtù della denervazione (*Cowley AR jr, 1973*).

Nell'uomo, le osservazioni sulle conseguenze della denervazione dei barocettori carotidei derivano da soggetti sottoposti a chirurgia nella regione cervicale a seguito di neoplasie o per endoarterectomie, oppure sottoposti a terapia radiante sul collo. Sia nelle denervazioni mono- o bilaterali, nonché in quelle acute o croniche, il risultato più frequente è lo sviluppo di quadri transitori di labilità emodinamica, variamente correlati nei casi più gravi a sintomi disautonomici come ipotensione ortostatica, inappropriata tachicardia ortostatica o forme di vagotonia maligna con bradicardia severa, a seconda dell'estensione delle lesioni a carico delle strutture autonome. Generalmente queste manifestazioni tendono tutte a mitigarsi nel lungo periodo (*Timmers H, 2003*).

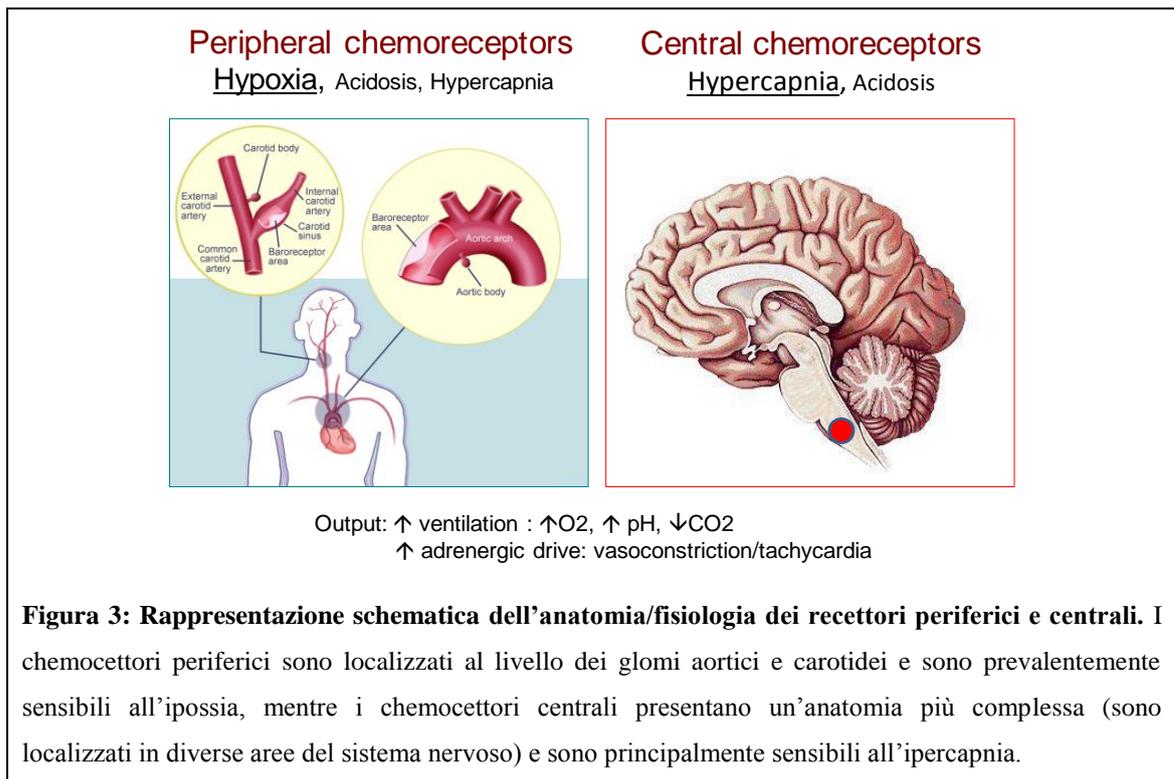
Le fibre presenti nelle pareti del seno carotideo e dell'arco dell'aorta rispondono a stiramenti della pareti stesse, prodotte in maniera ciclica dall'onda pressoria generata dalla rivoluzione cardiaca. I potenziali d'azione registrati in queste fibre mostrano frequenze di scarica in fase con l'onda pressoria, con un massimo durante il picco sistolico; il numero dei potenziali d'azione e la loro frequenza diminuiscono al diminuire della pressione media, con un limite inferiore di circa 50 mmHg; il limite superiore si attesta attorno a valori di 200 mmHg. La capacità dei barocettori di trasdurre il segnale è massima per pressioni variabili, mentre risultano andare incontro ad un certo "adattamento" per pressioni costanti. I barocettori mantengono comunque la loro capacità di rispondere a variazioni della pressione arteriosa, nonostante i valori medi possano essere più elevati; lo spostamento della soglia di stimolazione del recettore verso la direzione della pressione arteriosa media definisce il fenomeno del *resetting* (*Salgado HC, 1981*).

Il risultato dell'attivazione del baroriflesso da parte di un rialzo pressorio è una modulazione dell'attività vagale e di quella simpatica, rispettivamente aumentata ed inibita; questo conduce ad una riduzione della pressione arteriosa in seguito alla riduzione della frequenza cardiaca e della gittata sistolica, oltre che per mezzo di una riduzione delle resistenze arteriose periferiche. La latenza di risposta è variabile nella branca parasimpatica rispetto a quella simpatica, con la prima più rapida rispetto alla seconda; nel complesso, la capacità di regolazione del baroriflesso agisce nel modulare il sistema cardiovascolare virtualmente ad ogni battito (*Berne R, 2009*).

### *Anatomia e fisiologia dei chemocettori periferici e centrali*

L'apparato respiratorio svolge un ruolo cruciale nel regolare gli scambi gassosi, garantendo un adeguato apporto di ossigeno ed un efficiente meccanismo di smaltimento dell'anidride carbonica, entrambi necessari al funzionamento dei processi metabolici, in stretta collaborazione con l'apparato cardiovascolare che ha il compito di veicolare queste molecole in tutti i tessuti dell'organismo; la regolazione della ventilazione ha il compito di adattare l'efficienza di questi meccanismi alle esigenze metaboliche. L'organismo è dotato di diversi sensori della tensione dei gas ematici, a livello periferico tramite il sistema dei chemocettori del glomo carotideo e a livello centrale tramite le aree chemocettive della regione ventrale del bulbo.

Il glomo carotideo è una formazione posta nel collo, in corrispondenza del seno carotideo, dove contrae rapporto con i vasi arteriosi omonimi. La capsula che lo riveste emette dei setti che penetrano all'interno dell'organo suddividendolo in lobuli, ognuno dei quali contiene un certo numero di cellule epitelioidi del glomo, o cellule di I tipo, avvolte da cellule dette sustentacolari o di II tipo. L'organo risulta essere riccamente innervato da fibre amieliniche che traggono rapporti con le cellule di I e II tipo, svolgendo funzioni di fibre afferenti ed efferenti, queste ultime di natura sia simpatica che parasimpatica; in ogni caso, il tronco comune che le riceve o le invia è rappresentato dal ramo del seno carotideo o di Hering, collaterale del nervo glossofaringeo; dunque, le fibre del glomo decorrono insieme alle fibre nervose originanti dal barocettore arterioso posto nelle vicinanze. Le cellule glomerulari sono cellule dotate di fini granuli al loro interno, contenenti dopamina ed altri neurotrasmettitori. A seconda dei rapporti che contraggono con le fibre nervose sono state individuate due popolazioni di cellule glomerulari, il tipo A, che riceve un'innervazione più ricca, e il tipo B, in cui questa è meno rappresentata.



Sebbene esistano poche controversie sulla natura di chemocettore prevalentemente ipossico del glomo, ancora non è stato possibile individuare quale istotipo cellulare rappresenti il chemocettore, tanto che di volta in volta tutte le cellule del glomo sono state proposte per questo ruolo. Alcuni Autori (*Mitchell RA, 1972*) ritengono che i recettori siano le terminazioni nervose e che le cellule glomerulari svolgano il ruolo di modulatori di queste fibre. Tuttavia, in virtù dei dati anatomici si ritiene che le cellule di tipo I siano i chemocettori e che la dopamina sia il neurotrasmettitore che eccita le terminazioni nervose, insieme all'adenosina trifosfato (ATP); rispettivamente, questi due mediatori attiveranno i recettori D2 e i recettori ionotropi purinergici P2X. Il glomo risulta essere perfuso in maniera sovrabbondante rispetto alle sue esigenze metaboliche (circa 20 ml/min/g rispetto a 0.8 ml/min/g della corteccia cerebrale), rendendolo quindi capace di avvertire anche minime variazioni della tensione d'ossigeno al suo interno. Le vie di trasduzione del segnale ipossico coinvolgono due meccanismi:

- la presenza di un citocromo a<sub>3</sub>, sito nei mitocondri delle cellule di I tipo, relativamente poco affine all'O<sub>2</sub>; per riduzioni della tensione intracellulare del gas, lo stato redox della cellula cambia, riducendo il potenziale

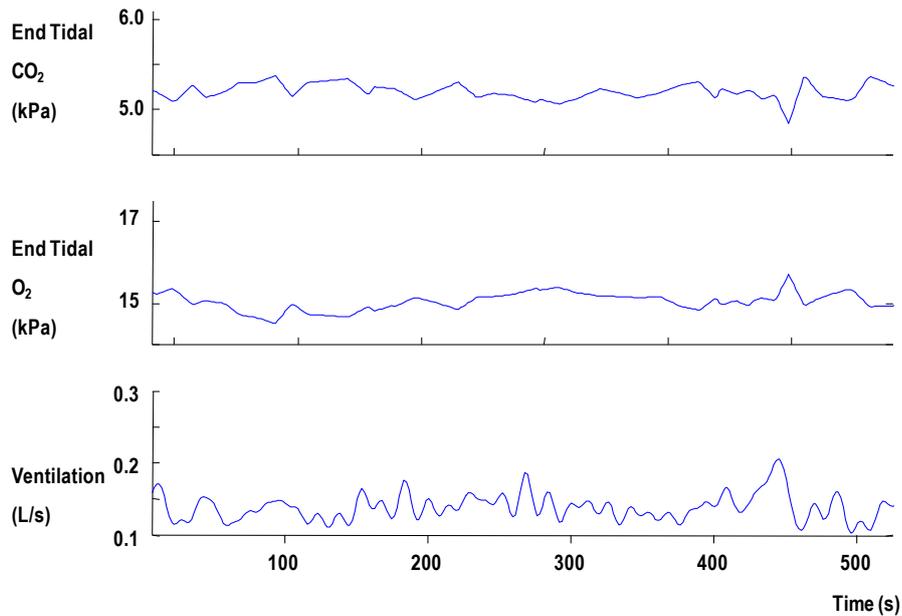
transmembrana dei mitocondri e quindi impedendo loro di fungere da tampone del  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare;

- la presenza di una NADPH-ossidasi che a basse tensioni d'ossigeno produce meno radicali d'ossigeno determinando depolarizzazione della cellula per effetto della chiusura dei canali del  $\text{K}^+$  attivati dall'ossigeno, con conseguente ingresso di calcio.

Il rilascio di neurotrasmettitori determina l'attivazione delle afferenze nervose che convogliano l'impulso elettrico al livello del tronco encefalico. Ancora una volta, metodiche di *mapping* antodromico hanno permesso di individuare nel nucleo del tratto solitario, in particolare nella sua regione mediale, la porzione del sistema nervoso centrale attivata dai chemocettori.

I chemocettori centrali si occupano invece di rispondere alle variazioni ematiche della tensione di  $\text{CO}_2$  e alle variazioni di pH; questo avviene perchè la  $\text{CO}_2$  diffonde facilmente attraverso la barriera ematoencefalica andando a determinare variazioni dirette del pH del liquido interstiziale che bagna direttamente le aree chemocettive del bulbo ventrale. Quali siano precisamente i neuroni responsabili della chemocizione centrale non è ancora chiaro; sono stati chiamati in causa anche i neuroni serotoninergici presenti sui vasi cerebrali, il *locus coeruleus* e i neuroni responsabili della ritmogenesi del respiro (*Schmidt R, 2008*).

La risposta del sistema nervoso centrale a modificazioni della  $\text{PO}_2$  o della  $\text{PCO}_2$  nel sangue producono caratteristiche modificazioni nel rapporto volume/minuto, dovuti a modificazioni sia nella frequenza ventilatoria che nel volume corrente.



**Figura 4: Comportamento dei gas respiratori e della ventilazione in soggetti sani.** In soggetti normali ogni variazione casuale in CO<sub>2</sub> o O<sub>2</sub> viene rilevata al momento giusto dai chemocettori e produce una risposta proporzionata della ventilazione, in modo che ogni variabile oscilli con valori intorno a uno stato stazionario.

Per progressivi incrementi della CO<sub>2</sub>, il volume/minuto respiratorio aumenta progressivamente fino a valori di 70-80 L/min ad una paO<sub>2</sub> di 60-70 mmHg; il rapporto PaCO<sub>2</sub>/volume minuto tende ad essere, entro questi limiti, lineare e la pendenza della retta prodotta esprime la sensibilità del chemocettore centrale. Associato a questa risposta, il soggetto avverte chiaramente un bisogno spasmodico di respirare. Per tensioni di anidride carbonica superiori, la ventilazione tende a ridursi per la comparsa di un effetto narcotico sul sistema nervoso centrale.

Per progressivi decrementi della PO<sub>2</sub>, la risposta ventilatoria è relativamente piatta, con un aumento brusco della ventilazione solo per PO<sub>2</sub> intorno ai 60-50 mmHg. Ciò è dovuto al fatto che diminuendo la PaO<sub>2</sub> viene meno il contributo della PaCO<sub>2</sub>, eliminata anche con lievi incrementi della ventilazione; mantenendo costante la PaCO<sub>2</sub> si osserva invece una curva molto più ripida (*Schmidt R, 2008*).

#### *Gli ergocettori*

L'esercizio dinamico produce un effetto vasodilatatore con una riduzione della pressione arteriosa ed un aumento della frequenza cardiaca, mentre l'esercizio

isometrico induce un aumento della frequenza cardiaca e della profondità degli atti respiratori e un aumento della pressione arteriosa, la cui funzione è di opporsi alla riduzione di flusso ematico dovuta alla compressione meccanica. Questo riflesso, proporzionale alla massa muscolare, è iniziato da prodotti del metabolismo muscolare che eccitano terminazioni chemosensibili nei muscoli, ed è mediato da un aumento nell'efflusso simpatico al circolo.

Stimoli chemocettivi sono rilevanti anche in corso di esercizio dinamico nel facilitare l'accoppiamento cardio-respiratorio con le domande metaboliche muscolari.

### Meccanismi di attivazione del sistema nervoso simpatico nello scompenso

Se è abbastanza chiaro il coinvolgimento del sistema nervoso simpatico nella progressione dello scompenso cardiaco, è tuttavia molto difficile comprendere completamente il motivo per cui esso è attivato nello scompenso. La nozione intuitiva secondo la quale la disfunzione sistolica sia responsabile, in virtù della riduzione della gittata cardiaca, dell'*unloading* dei barocettori arteriosi e quindi della riduzione del "freno" fisiologico all'attivazione del sistema simpatico ha subito negli ultimi anni considerevoli rimaneggiamenti.

L'omeostasi fisiologica mantenuta dall'apparato cardiovascolare nella vita quotidiana risiede nella sapiente gestione dell'equilibrio tra componente simpatica e parasimpatica del sistema nervoso autonomo; l'alterazione della bilancia simpato-vagale rappresenterebbe l'elemento basilare della sindrome dello scompenso cardiaco. A produrre questo sbilanciamento concorrono diverse componenti del sistema nervoso centrale, tra le quali le più importanti sono le componenti afferenti, divisibili in componenti barocettive e non barocettive, intendendo con questi termini i principali determinanti della stimolazione di queste branche, ovvero i cambiamenti delle pressioni o elementi diversi da esse. Le componenti barocettive sono rappresentate dal riflesso barocettivo propriamente detto e dai riflessi cardiopolmonari; quelle non barocettive sono composte dai chemocettori periferici e centrali e dagli ergocettori.

Il modello classico prevedeva che fosse la relativa riduzione della stimolazione barocettiva, con conseguente *withdrawal* vagale e predominanza dell'*output* simpatico, a innescare una risposta sistemica cui contribuivano a vario titolo le altre componenti.

Recentemente alcuni Autori (*Floras JS, 2009*) hanno proposto una diversa interpretazione, che si basa sulle evidenze derivanti da alcuni dati sperimentali:

- l'attivazione del sistema nervoso simpatico nello stato di compenso emodinamico, quando solo la disfunzione miocardica è segno di un probabile futuro decadimento dell'omeostasi fisiologica, non è mai omogenea e globale come ci si potrebbe aspettare. L'attenuazione dell'*heart rate variability* (HRV) e l'aumento dello *spillover* di noradrenalina cardiaco precedono l'aumento dello *spillover* noradrenergico sistemico e in altri distretti d'organo (rene, muscolo striato) (*Rundqvist B, 1997*);
- in alcuni individui l'attivazione è piuttosto moderata, fino al punto che l'MSNA risulta essere comparabile tra soggetti con disfunzione ventricolare e soggetti sani omogenei per sesso ed età (*Notarius CF, 2001*);
- è talvolta necessaria la compresenza di altre condizioni affinché si realizzi un'attivazione adrenergica: intolleranza all'esercizio fisico, ischemia miocardica, apnee del sonno (*Notarius CF, 1999; Spaak J, 2005; Notarius CF, 2007*);
- per frazioni d'eiezione ventricolari sinistre sotto il 35% viene persa la correlazione indiretta con il MSNA (*Roveda F, 2003*).

Il quadro che ne deriva sembra mostrare che non sia la bassa portata a determinare lo stimolo afferente, quanto piuttosto il sovraccarico emodinamico a carico delle sezioni cardiache in grado di stimolare i recettori cardiopolmonari a bassa pressione e dunque di determinare un'attivazione del sistema nervoso nelle sue proiezioni cardiache; questa attivazione, di converso, accentuerebbe il tono adrenergico globale compromettendo l'efficacia del baroriflesso. Oltre a ciò, si ipotizza un ruolo significativo per i sistemi di controllo centrale del tono adrenergico: da spettatori chiamati in causa dagli stimoli periferici, diventano attivi induttori dello stato di attivazione simpatica, aumentando il guadagno dell'intero sistema elevando il suo tono basale di scarica, verosimilmente sulla base dell'influenza dell'angiotensina II, i cui livelli aumentano cronicamente in queste condizioni.

#### *Il baroriflesso nello scompenso*

Secondo una visione consolidata nel tempo, la funzione del riflesso barocettivo nello scompenso cardiaco e più in generale nelle malattie cardiovascolari è stata considerata

ridotta (*Eckberg DL, 1971*). La ragione di questa osservazione risiede nel concetto per cui una riduzione della gittata cardiaca produce un'inefficace stimolazione sul barocettore che viene quindi disattivato, con conseguente riduzione della stimolazione vagale e riduzione dell'inibizione sul tono simpatico. Il risultato è una riduzione del tono parasimpatico e una cronica attivazione di quello simpatico, con l'aumento della frequenza cardiaca basale e una riduzione della sua variabilità circadiana. Lo studio *UK-Heart* ha mostrato il valore prognostico della riduzione della variabilità circadiana della frequenza, in particolare sotto forma di una riduzione dello SDNN. L'analisi degli indici dell'equilibrio simpato-vagale, derivati dall'analisi spettrale, nell'insufficienza cardiaca porta a evidenziare un aumento del rapporto LF/HF (un indice di equilibrio simpato-vagale), specialmente nei soggetti con cardiomiopatia post-ischemica. Per quanto riguarda più specificamente il baroriflesso, nel cane con scompenso cardiaco indotto da pacing, *Zucker et. al* hanno dimostrato la presenza di una riduzione della sensibilità barocettiva misurata aumentando la pressione arteriosa all'interno del seno carotideo e contemporaneamente misurando l'attività di scarica delle fibre afferenti barocettive; in particolare, dimostravano lo spostamento della soglia di stimolazione del barocettore verso valori pressori più alti (*Wang W, 1990*). Nell'uomo, esistono evidenze di una riduzione marcata della sensibilità barocettiva; in uno studio condotto su soggetti con scompenso cardiaco studiati prima e dopo il trapianto cardiaco, la sensibilità barocettiva, misurata con il metodo della fenilefrina, risultava essere in media  $2.0 \pm 0.3$  msec/mmHg, rispetto ai  $10 \pm 1.2$  dei soggetti sani; la frazione d'eiezione media era del  $16 \pm 2\%$ , i livelli di catecolamine circolanti si attestavano a valori medi di  $1.9 \pm 0.1$  nmol/l e  $306 \pm 27$  pmol/l, rispettivamente per noradrenalina ed adrenalina. Sebbene non specificato, è ragionevole pensare che questi soggetti non fossero trattati con  $\beta$ -bloccanti e che fossero clinicamente in uno stadio avanzato di malattia (*Ellenbogen KA, 1989*). Mortara descriveva più recentemente una coorte di 282 pazienti con scompenso in cui la sensibilità barocettiva, in media  $3.9 \pm 4.0$  msec/mmHg, correlava con parametri emodinamici di gravità della condizione, con un valore prognostico indipendente rispetto a questi (*Mortara A, 1997*). La valutazione della sensibilità barocettiva con la fenilefrina e durante la manovra di Valsalva in soggetti con pregresso infarto miocardico portava ad evidenziare una sua riduzione nei soggetti con funzione ventricolare residua ridotta (*Raczac G, 2001*). Un'analisi prospettica di pazienti con scompenso prevalentemente non ischemico e non trattati con beta-bloccanti portava ad osservare che nei pazienti che non sopravvivevano si osservava un baroriflesso

deattivato (metodo della *neck suction*, valore medio 1.3 msec/mmHg), pressione arteriosa più bassa, frequenza cardiaca più alta, attività reninica aumentata, in presenza di valori normali di catecolamine (*Osterziel KJ, 1995*). D'altra parte, anche in soggetti trattati con  $\beta$ -bloccanti il baroriflesso mantiene un valore prognostico importante, nonostante assuma valori più alti per effetto della modulazione autonoma del farmaco (*La Rovere MT, 2009*).

Tuttavia è necessario considerare alcuni punti cruciali nella comprensione di questi dati. Tutte le misurazioni della sensibilità barocettiva ed in particolare i metodi farmacologici, forniscono delle informazioni comparando la risposta della frequenza cardiaca alla perturbazione controllata della pressione arteriosa. Se però si considera che nello scompenso cardiaco esiste una marcata alterazione dell'innervazione cardiaca e della funzione ed espressione dei recettori adrenergici miocardici, si comprende che questi test misurino soltanto la risposta del nodo seno-atriale alle modificazioni del tono autonomico, e non la funzionalità globale del riflesso, che media i suoi effetti anche con meccanismi non cardiaci; difatti, dall'analisi della variabilità della pressione arteriosa nello scompenso cardiaco, si evidenzia che questa non cambia rispetto ai controlli (*Butler GC, 1997*). Diverse linee di pensiero affermano quindi che l'attività barocettiva, nell'insufficienza cardiaca, sia almeno in parte conservata, e che quindi l'attivazione della branca simpatica del SNA debba essere fatta derivare da altri meccanismi, come l'attivazione dei barorecettori cardiopolmonari a bassa pressione, l'interazione dell'angiotensina e dell'aldosterone con i centri nervosi di integrazione dell'attività autonoma, l'alterazione di altri riflessi non barocettivi, come il chemoriflesso o l'influenza di fattori non neuroendocrini come i disturbi del *pattern* respiratorio (*Floras J, 2009*).

Nonostante ciò, le informazioni fornite dalla valutazione della sensibilità barocettiva sono diverse. Lo studio ATRAMI (*Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*) ha seguito per una media di 21 mesi 1284 pazienti inclusi nello studio qualora fossero andati incontro al loro primo infarto del miocardio. In questi individui la misura della sensibilità del baroriflesso (metodo della fenilefrina) ha portato ad osservare una aumentata mortalità totale e cardiaca nei soggetti con attività barocettiva ridotta (<3 msec/mmHg), sia all'analisi univariata che multivariata; questo dato era tanto più evidente nei pazienti con funzione ventricolare depressa (frazione d'eiezione <35%), dove un riflesso barocettivo depresso si associava ad un aumento della mortalità

a due anni dall'8% al 18% (*La Rovere MT, 1998*). In una analisi di sottogruppo dello stesso studio, la riduzione del baroriflesso era capace di prevedere quali soggetti sarebbero andati incontro a morte aritmica, a dispetto della presenza o meno di evidenza di aritmie ventricolari (*La Rovere MT, 2001*). Quest'ultimo dato è stato confermato anche in soggetti con cardiomiopatia non ischemica; in 114 pazienti con cardiomiopatia dilatativa primitiva, la disfunzione barorecettoriale risultava essere un buon predittore di rischio aritmico sia all'analisi univariata che multivariata (*Klingenheben T, 2008*). Questo dato è ribadito dall'analisi effettuata su 25 pazienti sottoposti ad impianto ICD in cui insieme al baroriflesso sono stati studiati il *wash-out* della MetaIodoBenzilGuanidina (MIBG) e l'HRV; la disfunzione barorecettoriale e l'aumentato WO correlavano con la frequenza di eventi tachiaritmici, nonostante una sostanziale indipendenza degli indici studiati gli uni dagli altri (*Koutelou M, 2009*).

Il baroriflesso è dunque un importante mezzo di inquadramento e stratificazione prognostica nello scompenso cardiaco. Tuttavia, diverse evidenze sembrano suggerire (*La Rovere MT, 2009*) che il baroriflesso possa dare un contributo indipendente alla storia naturale e alla progressione della malattia. In quest'ottica, la possibilità di individuare in questo riflesso un bersaglio terapeutico sta venendo sondata presso la comunità scientifica. In particolare, il sistema Rheos System (CVRx Inc, Minneapolis, Minnesota) rappresenta un *device* capace di fornire una cronica stimolazione elettrica pulsatoria a carico del seno carotideo, stimolando in questa maniera la sua attività; è attualmente in corso uno studio randomizzato per il suo possibile utilizzo nello scompenso a frazione d'eiezione preservata (*Georgakopoulos D, 2011*). La possibilità, nello scompenso, di stimolare il vago attivando il baroriflesso e riducendo l'attivazione adrenergica cronica nasce dalle evidenze sull'animale: in cani in cui veniva indotto scompenso tramite microembolizzazione coronarica, l'utilizzo di un *device* di stimolazione vagale (*CardioFit™ system, BioControl Medical Ltd., Yehud, Israel*) si è dimostrato in grado di migliorare la frazione d'eiezione e ridurre il diametro telesistolico, riducendo al contempo la pressione ventricolare telediastolica, i livelli plasmatici di noradrenalina; inoltre, si otteneva una normalizzazione dell'espressione miocardica dei recettori  $\beta$ 1-adrenergici, della chinasi associata al recettore  $\beta$ 1-adrenergico, della fibrosi interstiziale e del grado di ipertrofia cardiomiocitaria (*Sabbah H, 2011*). Sono inoltre disponibili dati preliminari sull'applicabilità di questo sistema di stimolazione vagale anche nell'uomo: una prova di principio di questa possibilità e della

sua sicurezza nell'uomo è difatti già stata pubblicata e documentata, oltre alla sicurezza e tollerabilità del sistema, anche un miglioramento della classe funzionale dei soggetti, della frazione d'eiezione ventricolare (dal  $22\pm 7$  al  $29\pm 8\%$ ) e del diametro telesistolico, anche dopo un anno (*De Ferrari GM, 2011*).

### *Il chemoriflesso nello scompenso*

Il riflesso chemocettivo esercita vari effetti sull'omeostasi del sistema cardiocircolatorio, così che ogni sua attivazione è accompagnata da cambiamenti dello *status* dei parametri cardiovascolari. L'aumento della PO<sub>2</sub> nel sangue produce una riduzione dell'attività della branca simpatica, come dimostra una riduzione dell'attività nervosa simpatica muscolare –MSNA– e della frequenza cardiaca misurate a riposo, senza alterare la concentrazione di noradrenalina nel sangue (*Seals DR, 1991*).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca il quadro è variegato. Il gruppo di Somers ha dimostrato che in una coorte di nove pazienti con scompenso non ischemico la funzione dei chemocettori periferici non è alterata, a differenza dei chemocettori centrali, per i quali la risposta ventilatoria è esaltata rispetto ai controlli; tuttavia, il campione studiato non era rappresentativo della popolazione generale dei pazienti scompensati per eziologia, età (in media 43 anni) e per la prevalenza di classi funzionali NYHA non avanzate (*Narkiewicz K, 1999*). Altri studi avevano tuttavia documentato la presenza di un aumento della sensibilità chemocettiva all'ipossia (*Chua T, 1996, 1997*) soprattutto nei pazienti con un quadro clinico più avanzato. Inoltre il reperto di una aumentata chemosensibilità all'ipossia è stata associato ad alterazioni della modulazione autonoma, come testimoniato dall'analisi della variabilità della frequenza cardiaca, che mostra una riduzione della componenti a bassa frequenza (*low frequencies, LF*) oltre che ad alta frequenza (*high frequencies, HF*) dello spettro della frequenza e dall'analisi della sensibilità barocettiva, particolarmente ridotta nei soggetti con aumentata chemosensibilità (*Ponikowski P, 1997*). L'aumentata sensibilità chemocettiva è inoltre un potente predittore di prognosi nei pazienti con scompenso cardiaco e probabilmente esercita effetti inibitori sull'attività barocettiva, chiarendo uno dei motivi per cui questa è associata ad una prognosi peggiore perdendo però la propria capacità predittiva se si eliminano altri parametri (*Ponikowski P, 2001*). I pazienti con aumentata chemosensibilità sia all'ipossia che all'ipercapnia mostrano quadri di attivazione neuro-

ormonale maggiore rispetto ai soggetti con normale sensibilità chemocettiva o con aumentata sensibilità chemocettiva all'ipercapnia. Sono soggetti con quadri di malattia più avanzata, mostrano un'incidenza più alta di fibrillazione atriale e di episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta, più frequente RCS e mostrano un'esacerbata risposta ventilatoria all'esercizio fisico (Giannoni A, 2008). Questi dati sono confermati dall'osservazione che la combinazione di aumentata sensibilità chemocettiva sia all'ipercapnia che all'ipossia si associa ad una sopravvivenza dimezzata rispetto ai soggetti con normale sensibilità chemocettiva (Giannoni A, 2009).

Il motivo per cui il chemoriflesso è iperattivato nei pazienti con scompenso non è noto. Almeno inizialmente questo potrebbe rappresentare un meccanismo di compenso sviluppato nell'organismo per mantenere un'adeguata tensione dei gas ematici nei confronti della destabilizzazione sistemica che si produce nell'insufficienza cardiaca, come conseguenza della ridotta perfusione tissutale e della congestione polmonare; i suoi effetti a lungo termine sarebbero però rappresentati da uno stimolo all'attivazione adrenergica e da una deattivazione del baroriflesso, contribuendo ad una alterata risposta ventilatoria all'esercizio, all'intolleranza allo sforzo e alla dispnea. Le ipotesi che spiegano la natura dello stimolo che attiva il chemocettore periferico sono diverse: l'aumento del tempo di circolo con conseguente riduzione dell'apporto ematico al glomo e accumulo di metaboliti in grado di attivarlo (Coats AJ, 1997), un aumento del tono vasocostrittore conseguente all'aumentato *drive* adrenergico (Chugh SS, 1996), l'aumento dei livelli di catecolamine circolanti, la riduzione della disponibilità tissutale di NO nel glomo (Schultz HD, 2000). Per quanto riguarda l'attivazione del chemocettore centrale, alcuni hanno ipotizzato un possibile ruolo della leptina (Narkiewicz K, 1999), i cui livelli sono aumentati nei pazienti con insufficienza cardiaca (Levy F, 1998).

#### *Interazioni tra baroriflesso e chemoriflesso*

Esistono diverse evidenze di una continua interazione tra baro- e chemoriflesso. La prima consiste nella convergenza delle fibre nervose attivate da questi recettori verso le stesse regioni del sistema nervoso centrale (nucleo del tratto solitario). Nel gatto la stimolazione del baroriflesso induce una riduzione della risposta all'attivazione chemocettiva e viceversa, stimolando il chemoriflesso si aumenta la soglia di

stimolazione del baroriflesso (*Wennergren G, 1976*). Inoltre, nell'uomo l'attivazione del baroriflesso tramite infusione di fenilefrina durante uno stimolo ipossico riduce l'entità della risposta ventilatoria tramite meccanismi verosimilmente di integrazione centrale (*Somers VK, 1991*).

Nei pazienti con scompenso vi sono pochi studi che analizzano in contemporanea la sensibilità chemocettiva e quella barocettiva. In uno di questi, alla sensibilità chemocettiva periferica è stato affiancato lo studio della sensibilità barocettiva tramite l'utilizzo dell'analisi spettrale della variabilità pressoria e dell'intervallo RR, nonché tramite il metodo della fenilefrina. Nei 55 soggetti analizzati, il valore medio della sensibilità barocettiva era  $3.4 \pm 3.1$  msec/mmHg per il test alla fenilefrina e  $4.3 \pm 3.9$  msec/mmHg per l'indice alfa delle basse frequenze ( $\alpha$ LF). Globalmente, questi valori indicano una sensibilità barocettiva ridotta, ma non propriamente disfunzionante in accordo con i valori di riferimento dell'ATRAMI per la definizione di ridotta sensibilità barocettiva ( $<3$  msec/mmHg); nei 19 pazienti in cui il baroriflesso risultava essere disfunzionante, la capacità funzionale di questi pazienti risultava essere marcatamente ridotta, con preponderanza delle classi NYHA più avanzate, riduzione del consumo d'ossigeno al picco e più elevata *slope* della relazione VE/VCO<sub>2</sub> (*Ponikowski P, 2001*). All'analisi del valore prognostico di questi dati, il baroriflesso aveva una scarsa correlazione con sopravvivenza, a differenza del chemoriflesso che invece manteneva il suo potere predittivo indipendente dalle altre potenziali variabili correlate con la prognosi; inoltre, non si osservava nessuna interazione tra i due riflessi. Questi dati contraddicono uno studio precedente degli stessi Autori, che aveva lo scopo più preciso di indagare le correlazioni tra sensibilità chemocettiva e alterazioni autonome in soggetti scompensati. Nel lavoro si mostrava come l'attivazione del chemoriflesso si riflettesse in una diminuzione della potenza della banda LF ed in un aumento della potenza di quella *very low frequencies* VLF all'analisi spettrale, nonché in una correlazione inversa con la sensibilità barocettiva al metodo farmacologico (*Ponikowski P, 1997*). L'ipotesi degli Autori era dunque che la riduzione della sensibilità barocettiva fosse la conseguenza della perturbazione centrale operata dall'*input* fornito dal chemoriflesso, integrando precedenti osservazioni (*Grassi G, 1995*) che attestavano la possibilità della presenza di un alterato meccanismo di integrazione centrale del baroriflesso, la cui causa non era però chiara. Dalla lettura di questi dati, ne deriva un quadro che, seppur in maniera incompleta, getta luce sui meccanismi di attivazione

simpatica nel contesto dell'insufficienza cardiaca, dove ad una riduzione della funzione di pompa corrisponde un'attivazione dei riflessi chemocettivi sia centrali che periferici, i quali conducono ad un'alterata integrazione centrale dell'impulso barocettivo in concerto probabilmente con altri meccanismi, come gli aumentati livelli di angiotensina II o aldosterone (Monahan K, 2006).

### Diagnosi e trattamento

La diagnosi dello scompenso si basa ancora in primo luogo su parametri di tipo clinico. La dispnea da sforzo o notturna, l'affaticamento cronico, l'intolleranza allo sforzo, la tosse, l'ortopnea sono i sintomi più comuni di questa condizione, variamente associati a segni clinici come gli edemi declivi e l'aumento di peso. Sono strumenti diagnostici comunemente utilizzati la radiografia del torace con la valutazione delle dimensioni del peduncolo vascolare, degli ili vascolari polmonari e dei segni di edema interstiziale polmonare (Pistolesi, M, 1985), gli esami bioumorali con particolare attenzione agli elettroliti serici ed urinari, alla funzione renale (creatininemia e *clearance* della creatinina). Quest'ultima, nello scompenso avanzato, costituisce un predittore di mortalità potente ed indipendente dalla severità della disfunzione cardiaca (Hillege HL, 2000).

La determinazione della tolleranza allo sforzo può essere valutata in modo soggettivo o oggettivo. La valutazione soggettiva viene effettuata tramite la classificazione New York Heart Association NYHA; si tratta di un metodo clinico per suddividere i pazienti con scompenso in base alla sintomatologia (intesa come comparsa di dispnea). Esistono quattro classi in ordine crescente di gravità: i pazienti in classe I sono asintomatici, non avvertono dispnea anche nel compiere anche le normali attività; quelli in classe II accusano difficoltà respiratoria per sforzi di entità superiore all'ordinario e sono ulteriormente suddivisi, a seconda della soglia di comparsa della sintomatologia, in IIa e IIb; i pazienti in classe III provano difficoltà respiratoria anche nel compiere i normali gesti quotidiani (lavarsi e vestirsi); infine i pazienti in classe NYHA IV hanno dispnea anche a riposo (Williams JF, 1995). La limitazione oggettiva può essere valutata per mezzo del *six minute walking test* o del test da sforzo cardiopolmonare, con particolare attenzione alla valutazione del consumo d'ossigeno al picco (*peak VO2*) e del rapporto della ventilazione (*slope* della relazione VE/VCO2). In numerosi studi il *peak VO2* ha mostrato un valore prognostico (Cohn JN, 1993), permettendo inoltre di individuare

valori soglia per caratterizzare quella categoria di soggetti che necessitano di trapianto cardiaco con più urgenza. Weber e Janicki (*Weber KT, 1987*), misurando la VO<sub>2</sub> al massimo dello sforzo, hanno proposto un valore soglia di normalità pari a 20 ml/min/kg, con una stratificazione dei pazienti in cinque classi di gravità crescente: A (>20 ml/min/kg), B (16-20 ml/min/kg), C (10-16 ml/min/kg), D (6-10 ml/min/kg) ed E (<6 ml/min/kg). Anche la *slope* della ventilazione (VE) rispetto all'emissione di CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2</sub>), si è dimostrato capace di predire la prognosi in questi soggetti (*Balady GJ, 2010*).

La valutazione funzionale con l'ecocardiografia transtoracica è utile nella valutazione iniziale dei pazienti con scompenso cardiaco per stabilire la massa ventricolare, le dimensioni delle camere, la funzione sistolica e diastolica e per ricercare le cause correggibili con specifiche terapie (stenosi aortica, anomalie segmentarie indicative di coronaropatia occlusiva). La determinazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra, il corrispettivo clinico del rimodellamento ventricolare, inversamente correlata con la mortalità nei pazienti con scompenso è fondamentale nella caratterizzazione dello scompenso (*Cintron G, 1993*). L'esame ecocardiografico può inoltre fornire altri indici utili emodinamici di funzione sistolica, diastolica e di stato funzionale del circolo sistemico e polmonare, sottraendo il paziente alla necessità di esami invasivi. La disfunzione diastolica (secondaria a ischemia, ipertrofia e fibrosi, con una varietà di manifestazioni cliniche che vanno dall'assenza di sintomi, alla dispnea e all'intolleranza allo sforzo) compromette il riempimento ventricolare diminuendo il rilasciamento e/o riducendo la *compliance* del ventricolo (*Goldsmith SR, 1993*). L'esame eco-Doppler bidimensionale transtoracico e transesofageo (per la valutazione in particolare dell'insufficienza mitralica) è utile al fine di definire la necessità di intervento di correzione valvolare. I test di riserva coronarica e di vitalità miocardica (determinate con test di funzione ventricolare con ultrasuoni – test eco-dobutamina – o metodiche nucleari – PET, scintigrafia con 99mTecnecio sestaMibi – associate a stimoli farmacologici o fisici) e l'eventuale cateterismo cardiaco e studio angiografico sono utili al fine di individuare la possibilità di una rivascolarizzazione coronarica in base al rilievo di ischemia inducibile o di vitalità miocardica.

Infine si può inoltre affermare che la caratterizzazione del controllo autonomico, endocrino e paracrino del sistema cardiovascolare attraverso indici non invasivi derivanti dal monitoraggio di segnali biologici e attraverso indici umorali (da un singolo

prelievo plasmatico in clinostatismo), può fornire informazioni sul grado di attivazione del sistema nervoso autonomo e dei vari assi neuroendocrini e può dare indicazioni cliniche e prognostiche al fine di guidare la scelta e il dosaggio dei farmaci impiegati, come testimoniato dall'inserimento nelle più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia e di altre società, del dosaggio dei peptidi natriuretici cardiaci, in particolare del BNP nel primo gradino dell'iter diagnostico (*Clerico A e Emdin M, 2004*).

L'utilizzo di questi strumenti ha migliorato la gestione della malattia notevolmente, ma nonostante ciò la malattia vede ancora una prognosi infausta: da qui gli sforzi volti ad aggiornare le scelte terapeutiche e a individuare le strategie migliori per il singolo paziente. Ad oggi i farmaci più utilizzati in terapia sono rappresentati dai beta-bloccanti, dagli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE-inibitori), dagli antagonisti dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II, dagli antialdosteronici e dai diuretici mentre dal punto di vista dei dispositivi è cruciale l'utilizzo in questi pazienti dei defibrillatori impiantabili (*implantable cardioverter-defibrillator, ICD*) e dei *pacemaker* biventricolari per la stimolazione sincrona dei due ventricoli (*cardiac resynchronization therapy, CRT*). L'impiego di questi mezzi, sebbene pensati e sviluppati secondo l'ottica di contrastare le alterazioni fisiopatologiche della sindrome, è ad oggi ancora guidato dallo stadio di progressione di malattia ed in parte dall'eziologia dello scompenso. In conseguenza di ciò, la popolazione di soggetti scompensati è ancora oggi trattata in maniera omogenea a seconda della classe NYHA o di disfunzione ventricolare stimata con la frazione di eiezione; tuttavia, il verosimile sviluppo futuro della terapia sarà quello di orientare le scelte sulla base del fenotipo individuale della malattia.

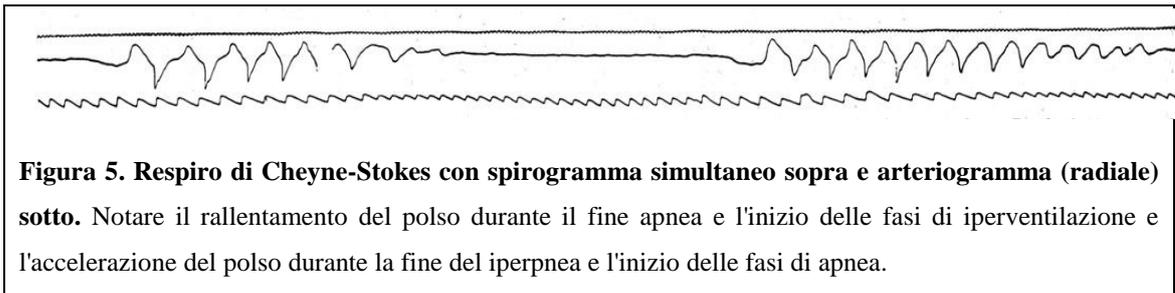
### Prognosi

La prognosi dello scompenso cardiaco è mutata nel corso del tempo ma nonostante ciò si attesta ancora a livelli inaccettabili. Nel 1950 la mortalità a tre e a cinque anni era del 30% e 75%, mentre nel 1990 si attestava a valori di poco differenti, rispettivamente 28% e 59% (*Levy D, 2002*). Nel complesso, la mortalità della patologia si attesta su valori analoghi a quella di molte comuni neoplasie, sebbene la sua prevalenza possa essere maggiore (*Thom T, 2006*).

## Respiro periodico di Cheyne-Stokes

### Cenni storici, definizione e terminologia

Nel 1818 John Cheyne descriveva un riscontro obiettivo di un paziente la cui respirazione "sarebbe del tutto sospesa per un quarto di un minuto, poi diventerebbe percepibile, anche se molto lieve, poi a poco pesante e veloce, e quindi gradualmente cesserebbe di nuovo: questa rivoluzione, nello stato del respiro occupava circa un minuto, durante il quale vi erano una trentina di atti di respirazione" (Lorenz R, 1978). Circa trentasei anni più tardi William Stokes parlava di "un sintomo che sembra appartenere a uno stato indebolito del cuore, rappresentato dalla presenza di una serie di ispirazioni, in crescendo fino a un massimo, per poi avere un declino in vigore e lunghezza, fino al raggiungimento di uno stato di apnea apparente" (Gibson GA, 1982).



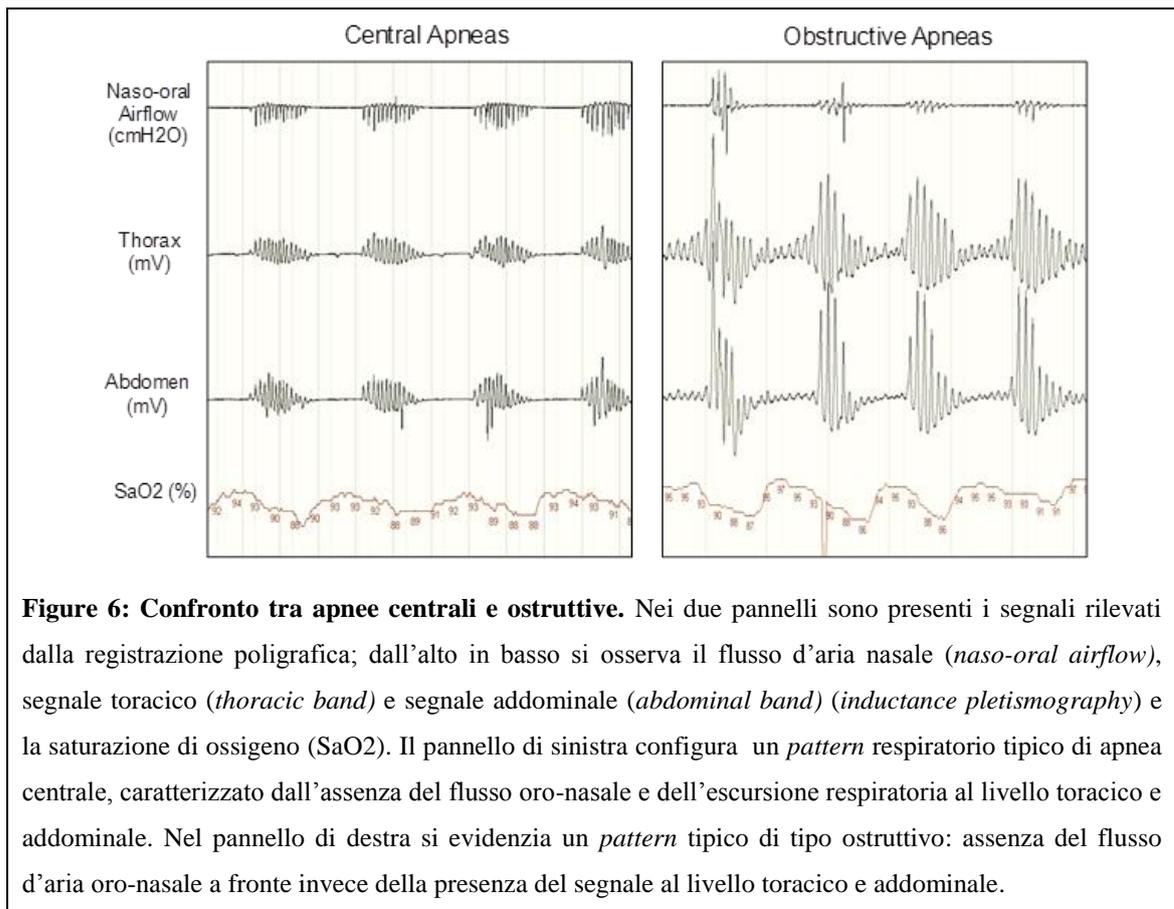
Sulla base di queste descrizioni venne definito quello che oggi è conosciuto come respiro periodico di Cheyne-Stokes (RCS). *L'American Academy of Sleep Medicine* considera il RCS come una specifica forma di respiro periodico (*waxing* e *waning*, aumento e diminuzione dell'ampiezza del flusso o del volume corrente) caratterizzato da un pattern crescendo-decrescendo nella respirazione, dove periodi di apnee centrali o ipopnee si alternano a periodi di iperperipnea (Berry RB, 2012). L'apnea viene definita come un evento respiratorio in cui sono soddisfatti entrambi i seguenti criteri:

- Una riduzione nell'escursione del segnale di picco di più del 90% rispetto alla linea di base prima dell'evento documentato mediante un sensore termico oronasale, un dispositivo a pressione positiva delle vie aeree o un sensore alternativo.
- La durata della riduzione maggiore o uguale del 90% nel segnale sia maggiore o uguale a 10 secondi.

L'ipopnea è una diminuzione dell'ampiezza del flusso d'aria inspiratorio oronasale rispetto alla linea di base maggiore o uguale del 30%, della durata di 10 secondi o più, accompagnato da una desaturazione dell'ossigeno arterioso maggiore o uguale del 3% rispetto al valore basale (Berry RB, 2012).

I tipi di apnea/ipopnea riconosciuti sono di tipo centrale, ostruttivo o misto e la loro distinzione si basa sulla presenza dello sforzo respiratorio. Si considera un'apnea centrale la condizione in cui si ha un indebolimento del segnale respiratorio centrale, per cui non vengono inviati segnali ai muscoli inspiratori e il risultato è l'assenza del flusso d'aria al livello oro-nasale e la contemporanea assenza dei movimenti respiratori toracici e addominali. L'apnea ostruttiva invece vede mantenuto il segnale centrale, per cui si registrano movimenti respiratori, continui e non in fase, al livello toraco-addominale, in assenza di flusso d'aria al livello oro-nasale a causa dell'ostruzione al livello delle vie aeree superiori, che è la causa stessa dell'apnea. L'apnea mista è un evento respiratorio caratterizzato dalla contemporanea presenza di un *pattern* di movimento toraco-addominale di un'apnea centrale e una ostruttiva, tipicamente in sequenza e in tale ordine, con la curva che registra il flusso oronasale che rimane piatta (Bordier P, 2009).

Il termine apnee del sonno o disturbo respiratorio del sonno è un termine generico che si riferisce a entrambi i tipi di fenomeni. Nel caso di apnee ostruttive viene molto frequentemente utilizzato il termine apnee ostruttive del sonno (*obstructive sleep apnea* OSA). Poiché il RCS si presenta preferenzialmente durante la notte, comunemente si parla anche apnee centrali del sonno (*central sleep apnea* CSA); in realtà tale disturbo può essere presente anche durante la veglia e l'attività fisica e in questi casi associato a prognosi peggiore (Brack T, 2007; Poletti R, 2008).



Il RCS è stato descritto prevalentemente in pazienti con scompenso ma lo si può riscontrare in altre condizioni come l'edema polmonare acuto, l'insufficienza renale in stato avanzato, le lesioni acute del sistema nervoso centrale e in individui sani ad alta quota se raggiunta in tempi rapidi (*Tremel F, 1999; Hanly P, 2004; Siccoli MM, 2008; Khoo MC, 1996*). Comunque nei pazienti con scompenso la presenza di RCS o CSA è associata a aumento di morbilità, mortalità e ridotta qualità di vita (*Brack T, 2007; Carmona-Bernal C, 2008*). Questo dato risulta di fondamentale importanza al fine di gestire al meglio la terapia dei pazienti con scompenso: il medico deve ricercare i sintomi e i segni del disturbo respiratorio, che spesso si sovrappongono a quelli di uno scompenso non adeguatamente controllato con la terapia medica. Questi sintomi comprendono l'astenia e l'intolleranza allo sforzo, la sonnolenza diurna, la dispnea parossistica notturna, l'interruzione del sonno per nicturia; per tale ragione saper diagnosticare il RCS può evitare l'inadeguata titolazione della terapia dello scompenso (*Al Dabal L, 2009*). Oltre a ciò il riconoscimento del disturbo deve portare a mettere in atto strategie adeguate, quali l'ossigeno terapia e l'utilizzo di ventilazione a pressione

positiva, al fine di contrastare gli effetti sul sistema cardiovascolare responsabili della prognosi peggiore e della progressione di malattia.

## Epidemiologia

Gli studi di popolazione sui disturbi respiratori del sonno, siano essi CSA o OSA, forniscono dati piuttosto variabili a causa della selezione dei pazienti e della metodica utilizzata. Infatti la diagnosi di apnea del sonno è basata sul valore dell'indice apnea-ipopnea (*apnea-hypopnea index* AHI) che viene calcolato dividendo tutti gli episodi di apnea e ipopnea per il numero di ore di sonno durante la polisonnografia o per la durata della registrazione poligrafica e fornisce una stima della severità della sindrome: assente se  $AHI < 5$ , lieve se AHI tra 5 e 15, moderata se AHI tra 15 e 30 e grave quando AHI è maggiore o uguale a 30 (Berry RB, 2012; Lanfranchi PA, 1999). Per questa ragione i dati di prevalenza differiscono tra i vari studi in relazione alla popolazione studiata e al *cut-off* utilizzato nei singoli lavori. Per citare alcuni studi, Sin et al. su una popolazione di 450 pazienti con frazione d'eiezione del ventricolo sinistro  $< 27\%$  hanno trovato una prevalenza del 38% di OSA e del 33% di CSA utilizzando come *cut-off* un AHI maggiore o uguale di 10, mentre utilizzando un *cut-off* maggiore uguale a 15 i valori erano del 32% e del 29% rispettivamente per OSA e CSA. Shultz et al. su una popolazione simile utilizzando un *cut-off* AHI di 10 trovavano valori del 43% per OSA e del 28% per CSA (Schulz R, 2007). Lanfranchi et al. su una popolazione di 47 pazienti con FE media 27%, con un *cut-off* di AHI uguale a 15, riportano un valore del 55% per CSA e dell'11% per OSA (Lanfranchi PA, 2003). Oldenburg riporta una prevalenza dei disturbi del sonno superiore al 70% e del 76%, che si tratti di apnee prevalentemente ostruttive e prevalentemente centrali rispettivamente, in pazienti con scompenso sistolico e diastolico (Oldenburg O, 2009). È interessante notare che mentre le apnee ostruttive si ritrovano con una certa prevalenza anche nella popolazione generale (4% negli uomini, 2% nelle donne) (Young T, 2002); le apnee centrali sono più frequentemente secondarie a scompenso. Nei pazienti con scompenso le apnee centrali si presentano comunemente come respiro periodico di Cheyne-Stokes e, al pari delle OSA, sono associate a un insieme di risposte neuromonali e emodinamiche che hanno conseguenze dannose sul cuore scompensato (Costanzo MR, 2015). A differenza delle apnee ostruttive la cui patogenesi è di tipo meccanico, la recente comprensione e riconoscimento della fisiopatologia delle CSA nello scompenso suggeriscono un'attenzione per la loro diagnostica ma soprattutto per il loro trattamento al fine di

migliorare la qualità di vita dei pazienti, ridurre la progressione di malattia e migliorare la prognosi.

## Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo delle apnee centrali nello scompenso sono complessi e ancora non del tutto chiariti; tuttavia, il denominatore comune che è riconosciuto essere alla base dell'insorgenza del respiro periodico di Cheyne-Stokes sembra essere un inadeguato controllo dei meccanismi respiratori (*Oldenburg O, 2010*). Il sistema di controllo della respirazione consiste in una complessa e continua interazione tra recettori periferici, centrali, bulbari e generatori del ritmo respiratorio e il contenuto di gas nel sangue arterioso (*Quaranta AJ, 1997; Lorenzi-Filho G, 2005*). Si tratta di un sistema a *feedback* il cui compito è mantenere strettamente controllati i livelli di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>. Durante la veglia, la respirazione normale è influenzata da fattori metabolici (acidosi indotta da esercizio, alcalosi indotta da diuretici) e comportamentali (attività fisica e stimoli emotivi); sulla base degli *input* dei chemocettori centrali e periferici, il volume corrente e la frequenza respiratoria sono modificati per mantenere costante la CO<sub>2</sub>. Durante il sonno invece i fattori comportamentali sono assenti e la concentrazione di anidride carbonica diviene il principale stimolo per la ventilazione. L'aumento della PCO<sub>2</sub> stimolerà la ventilazione, mentre la diminuzione tende a sopprimerla. La respirazione cessa del tutto se la PCO<sub>2</sub> scende sotto la soglia di apnea, normalmente durante il sonno la ventilazione è ridotta e questo determina un aumento della PCO<sub>2</sub> che mantiene il ritmo del respiro impedendo di raggiungere la soglia di apnea (*Costanzo MR, 2015*).

Sulla base dei dati clinici è stata formulata la teoria del *plant/controller gain*, il cui modello matematico prevede un sistema di controllo, un sistema controllato e un circuito a *feedback* (*Lorenzi-Filho G, 2005*).

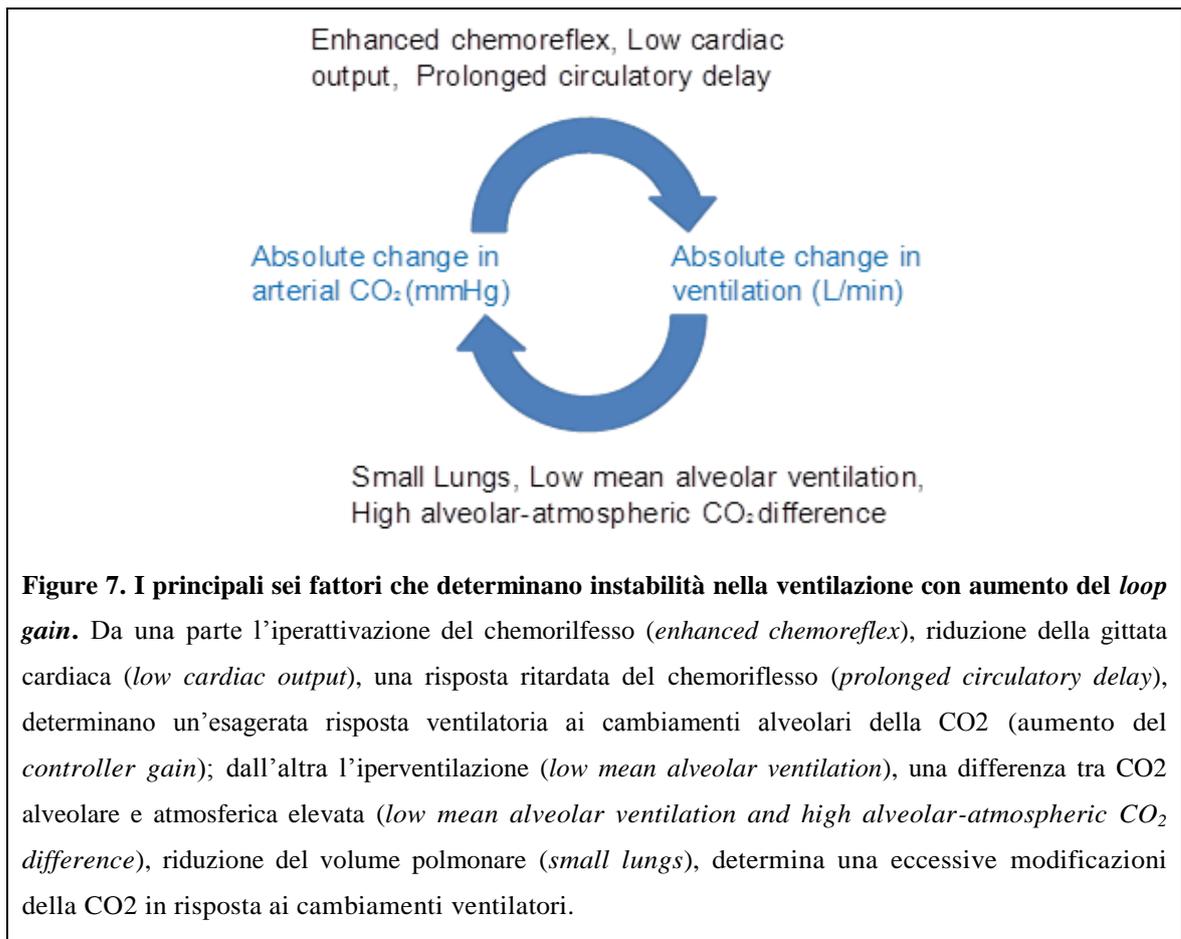
In particolare i chemocettori rappresentano il sistema di controllo, i polmoni il sistema controllato e l'anello di unione tra i sistemi corrisponde ai gas disciolti nel sangue arterioso. Nel soggetto sano questo sistema è in equilibrio poiché qualsiasi variazione alveolare di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> (variabile indipendente), corrisponde a una risposta ventilatoria proporzionale (variabile dipendente) tale da mantenere O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> (e quindi anche il pH) costanti: il sistema è stabile. Nei pazienti con scompenso ci sono diversi fattori che concorrono a determinare una inadeguata risposta ventilatoria e quindi un'instabilità del

sistema: l'aumento del tempo di circolo, l'iperventilazione e l'alterazione della chemosensibilità.

I pazienti con scompenso hanno la tendenza a iperventilare in modo cronico; non tutti i meccanismi coinvolti sono perfettamente chiariti ma è noto che lo stiramento dei recettori J polmonari, a seguito della congestione polmonare che si realizza nei pazienti con scompenso, ha un ruolo predominante nello stimolare la ventilazione (*Yu J, 1998; Solin P, 1999; Lorenzi-Filho G, 2002*).

Oltre a questo nei pazienti con scompenso la riduzione della gittata cardiaca aumenta il tempo di circolo e determina un allungamento del tempo impiegato dai chemocettori centrali e periferici a intercettare le variazioni nei gas respiratori. Anche questo fattore contribuisce all'instabilità ventilatoria ed è stato messo in correlazione con la durata dei cicli di apnea-iperventilazione nei pazienti con scompenso e RCS (*Hall MJ, 1996*).

E' stato in definitiva proposto un modello matematico che prevede sei variabili fisiopatologiche responsabili dell'instabilità ventilatoria nei pazienti con scompenso: iperattivazione del chemoriflesso, riduzione della gittata cardiaca, una risposta ritardata del chemoriflesso, iperventilazione, una differenza tra CO<sub>2</sub> alveolare e atmosferica elevata, riduzione del volume polmonare. Questi fattori agiscono aumentando la risposta ventilatoria alla CO<sub>2</sub> (*controller gain*) o aumentando la ventilazione in risposta alla CO<sub>2</sub> (*plant gain*). Tra questi fattori l'iperattivazione chemocettiva (*Javaheri S, 1999; Ponikowski P, 1999; Solin P, 2000*) e il prolungamento del tempo di circolo (*Hall MJ, 1996*) rappresentano i principali determinanti dell'instabilità respiratoria nei pazienti con scompenso cardiaco.



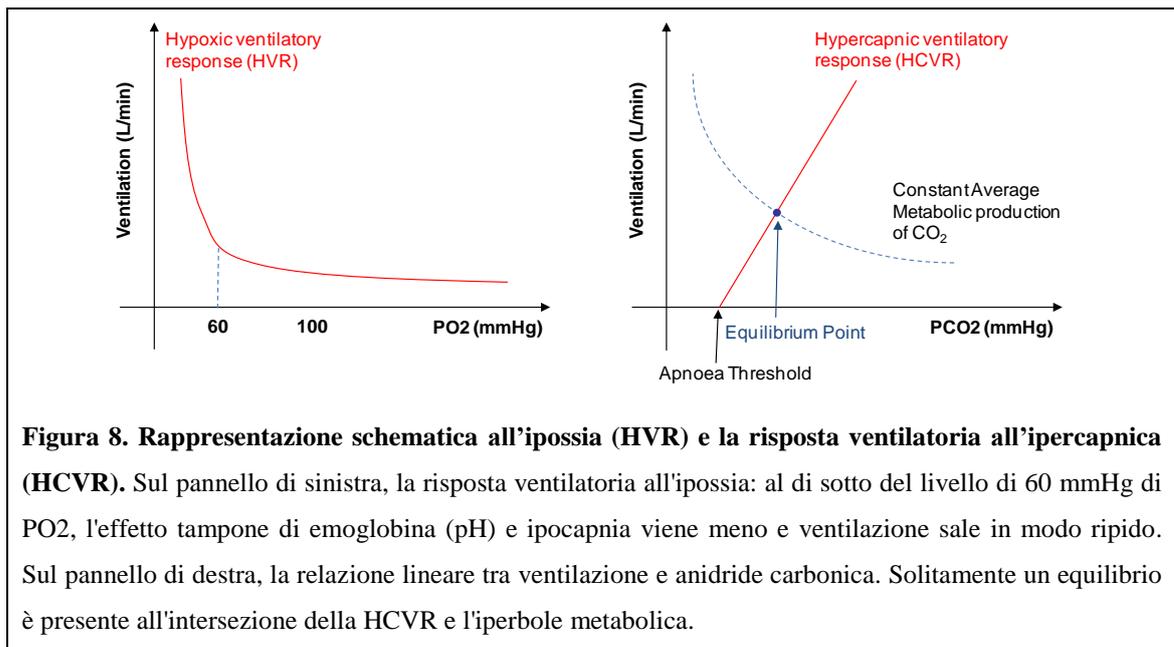
Sulla base del modello neuroormonale un punto chiave nella progressione dello scompenso cardiaco è riconosciuto essere il *resetting* dei sistemi di *feed-back*, in particolare una riduzione della sensibilità barocettiva e aumento della sensibilità chemocettiva ed ergocettiva, fin dalle fasi precoci di malattia, che determinano un aumento dell'attività adrenergica con conseguenze emodinamiche sfavorevoli e sensibile aumento di incidenza di aritmie (Florás JS. 2008; Florás JS., 2009).

Non sorprende quindi come un'aumentata sensibilità chemocettiva sia riconosciuta essere un fattore di rischio indipendente nella progressione di malattia (Giannoni A, 2009; Ponikowski P, 2001) e sia considerata avere un ruolo fondamentale nella genesi delle apnee centrali, causa l'aumento dell'attività adrenergica (van de Borne P, 1998; Morgan BJ, 1975).

### *Fisiopatologia dell'alterazione chemocettiva nello scompenso cardiaco*

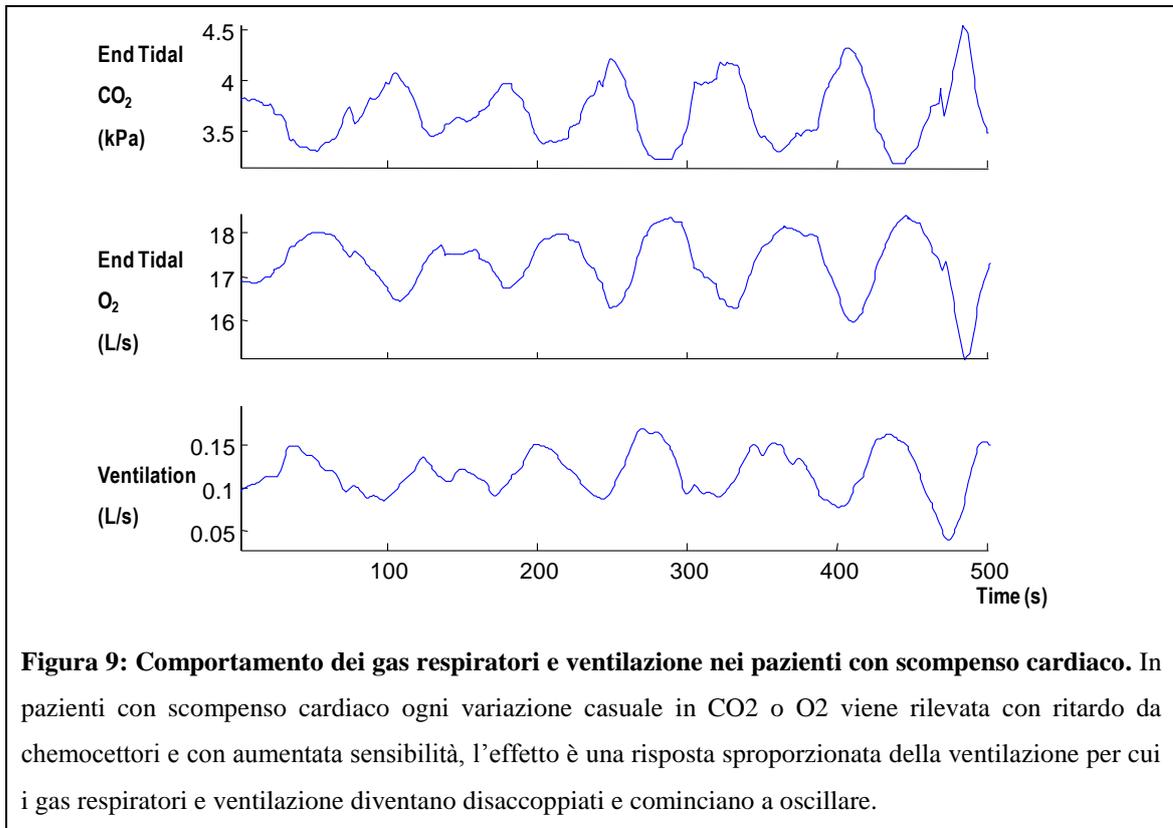
Il ruolo dei chemocettori risulta di fondamentale importanza nella fisiologia dell'adattamento a condizioni ambientali estreme (ad esempio l'alta quota) e come risposta fisiopatologica di compenso in condizioni di malattia ma una risposta alterata è responsabile di fenomeni di maladattamento (il respiro periodico nello scompenso cardiaco) che possono portare a peggioramento e progressione di malattia. Secondo l'ipotesi neuroormonale, il punto cruciale nella progressione di malattia è rappresentato dalla disregolazione dei sistemi a *feed-back*: una riduzione della sensibilità dei barocettori e un aumento della sensibilità dei chemocettori e degli ergocettori sin dagli stadi precoci di malattia, che sarebbero responsabili della perdita di equilibrio tra il sistema nervoso simpatico e parasimpatico con conseguente iperattivazione adrenergica. I meccanismi che portano a questi fenomeni sono stati approfonditamente studiati nell'animale (Schultz HD, 2007). In una recente revisione della letteratura Schultz et al. riportano che il *primum movens* della disregolazione chemocettiva sia al livello dei chemocettori periferici, in particolare una riduzione progressiva e cronica del flusso al glomo carotideo, come si osserva nei pazienti con scompenso, potrebbe essere responsabile dell'inizio della risposta maladattativa. In alcuni modelli sperimentali animali, in particolare il modello di scompenso indotto da *pacing* nel coniglio, hanno permesso di delucidare alcuni meccanismi responsabili dell'aumentata sensibilità periferica all'ipossia. I canali del potassio *voltage-gated* delle cellule glomiche mostrano un'attività aumentata come conseguenza della riduzione dell'attività della via di segnale dell'ossido nitrico/ossido nitrico sintetasi nonché dell'aumentata attività della via di segnale che fa capo ai recettori dell'angiotensina di tipo I (AT-R1). Verosimilmente, queste alterazioni trovano il loro movente nella riduzione cronica della perfusione del glomo. Oltre a questi meccanismi periferici, è possibile ipotizzare anche un'alterata risposta dei centri integrativi del tronco encefalico, in particolare del nucleo del tratto solitario, la cui attività può essere influenzata anche dalle alterazioni delle afferenze provenienti dal sistema barocettivo ed ergocettivo. Il risultato è un'aumentata sensibilità all'ipossia che contribuisce all'aumento del tono dell'attività del sistema nervoso simpatico (*sympathetic nerve activity, SNA*) (Ding Y, 2011). Sono disponibili molte meno informazioni riguardo alla genesi dell'aumentata chemosensibilità all'ipercapnia; sono, infatti, disponibili dati originati da studi fisiologici o da *trial* sull'uomo, per cui sembra che al livello del sistema nervoso centrale le interazioni dei chemocettori con le

alterate afferenze barocettoriali, le vie afferenti cardiache e, anche a questo livello, con l'angiotensina II abbiamo un ruolo nell'incremento dell'attività simpatica ma mancano dati provenienti da modelli animali di scompenso che potrebbero gettare luce sui meccanismi responsabili dell'alterazione. In condizioni normali l'effetto dell'ipossia sulla ventilazione è un effetto di tipo eccitatorio, ovvero incremento della risposta ventilatoria per minuto (*hypoxic ventilatory response* HVR). In realtà questo tipo di effetto dipende dalla PO<sub>2</sub> nel sangue arterioso, poiché sarà di intensità minima fino a che la PO<sub>2</sub> dell'aria inspirata non scende al di sotto dei 60 mmHg mentre una stimolazione della ventilazione di tipo più intenso si verifica per valori inferiori. L'effetto stimolatorio dell'ipossia si realizza anche per valori di PO<sub>2</sub> compresi tra 60 e 100 mmHg, i chemocettori aortici e carotidei sono infatti adeguatamente stimolati, ma l'effetto inibitorio sulla ventilazione prodotto dall'acidità indotta dalla desaturazione dell'emoglobina prevarica l'effetto stimolatorio dalla caduta della PO<sub>2</sub>. Pertanto l'effetto dell'ipossia si manifesta solo quando controbilancia e supera l'effetto indotto dall'aumento del pH e dalla caduta della CO<sub>2</sub> indotta dalla desaturazione dell'emoglobina, quindi per valori di PO<sub>2</sub> al di sotto di 60 mmHg. Il principale stimolo chimico al controllo della ventilazione è dato dalla PCO<sub>2</sub> arteriosa, che normalmente risulta intorno a 40 mmHg. Un aumento della PCO<sub>2</sub> stimola la ventilazione e l'estrazione della PCO<sub>2</sub> dall'aria alveolare fino a che i valori non tornano nel range di normalità e lo stimolo rientra (*hypercapnic ventilatory response* HCVR). Si realizza una relazione lineare tra la PCO<sub>2</sub> alveolare e la ventilazione minuto, il cui limite superiore è dato dalla condizione in cui il contenuto di CO<sub>2</sub> inspirato è simile a quello della PCO<sub>2</sub> alveolare; questo si realizza quando il contenuto di PCO<sub>2</sub> nel gas inspirato è superiore al 7%, l'eliminazione della CO<sub>2</sub> diventa difficoltosa, la PCO<sub>2</sub> arteriosa sale bruscamente nonostante l'iperventilazione, con ipercapnia fino a livelli in grado di deprimere il sistema nervoso centrale con narcosi.



Nei pazienti con scompenso circa il 60% presenta una esagerata risposta dei chemocettori all'ipossia e all'ipercapnia o a entrambe, l'iperattivazione chemocettiva è stata messa in relazione direttamente ed indirettamente, tramite la genesi di apnee centrali del sonno, con l'aumento dell'attività mediata dal simpatico (*Narkiewicz K, 1999*). Infatti al termine dell'apnea centrale, la contemporanea presenza di ipercapnia e ipossia, che stimolano un chemocettore iperattivo, è responsabile dell'incremento di attività del sistema simpatico che si osserva durante RCS nei pazienti con scompenso (*Spaak J, 2005*). I pazienti con scompenso che presentano RCS, rispetto ai pazienti senza disturbi respiratori del sonno, presentano una maggiore concentrazione di escrezione di noradrenalina urinaria durante la notte ed una concentrazione di noradrenalina plasmatica maggiore rispetto alla veglia (*van de Borne P, 1982; Shimizu T, 1997*). Questi dati possono in parte rendere ragione del fatto che i pazienti con aumentata chemosensibilità presentino aumentata incidenza di fibrillazione atriale e tachicardie ventricolari non sostenute (*Giannoni A, 2008*). L'iperattivazione chemocettiva rappresenta uno dei principali fattori che contribuiscono all'instabilità ventilatoria nei pazienti con scompenso, è infatti responsabile dell'esagerata risposta ai ridotti livelli di CO<sub>2</sub>, che si traduce in apnea. L'apnea ha lo scopo di aumentare i livelli di CO<sub>2</sub> ed esita in iperventilazione e quindi in un'altra esagerata risposta che mantiene il tipico pattern respiratorio di Cheyne-Stokes (*Solin P, 2000; Javaheri S, 1999*).

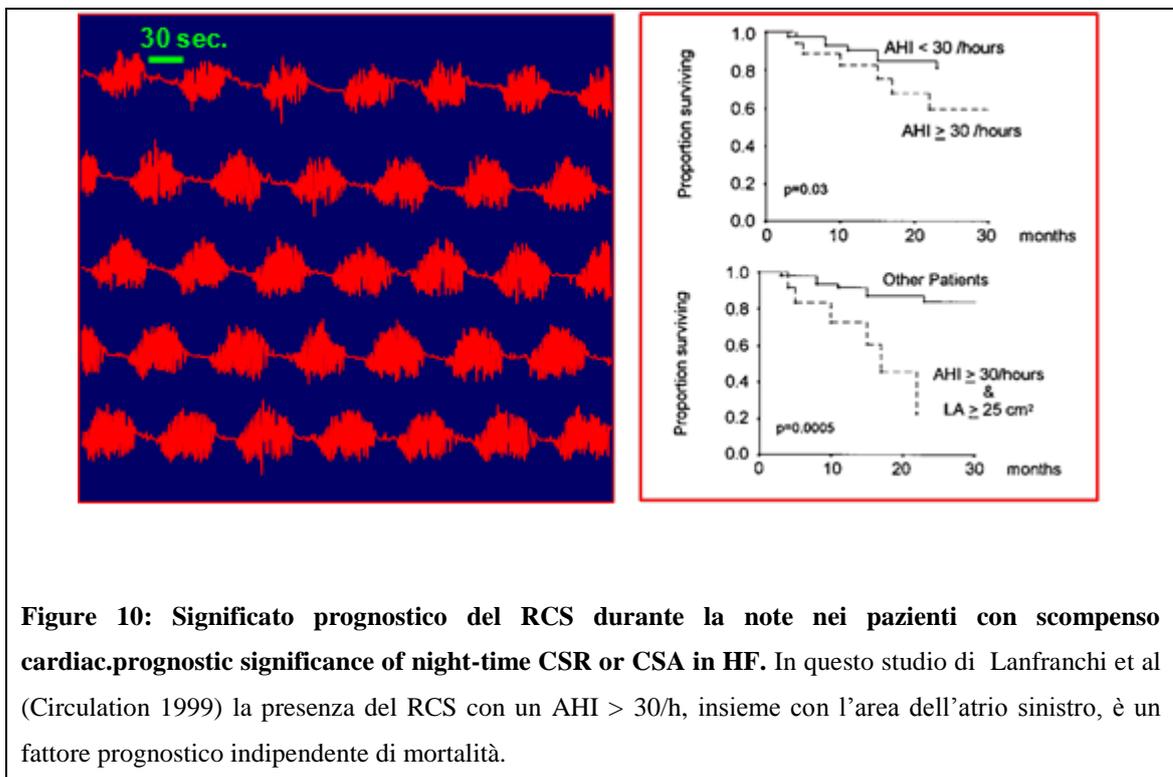
L'oscillazione dei livelli di PCO<sub>2</sub> intorno ai livelli della soglia di apnea rappresenta il punto chiave per lo sviluppo e il mantenimento del RCS (Costanzo MR, 2015).



### Significato prognostico

Oggi, si considera il respiro periodico un fenomeno molto comune nel soggetto con scompenso cardiaco, presente sia durante la notte che durante il giorno; la percentuale dei soggetti che lo presenta è di circa il 30% (Giannoni A, 2008), sebbene altri lavori siano riportate percentuali più alte (Javaheri S, 1998; Mortara A, 1997). Il RCS è caratterizzato da cicli di apnea, le cui conseguenze sono l'ipossia e l'ipercapnia, e di iperventilazione, che determina riossigenazione e ipercapnia. L'ipossia ha effetti negativi diretti, quali la riduzione di ossigeno al miocardio, e indiretti promuovendo la disfunzione delle cellule endoteliali, vasocostrizione arteriolare polmonare e l'attivazione del sistema nervoso simpatico. Questi fenomeni possono essere responsabili di conseguenze cliniche del fenomeno quali angina notturna, infarto del miocardio, aritmie nonché, a lungo termine, del peggioramento della contrattilità miocardica e funzione diastolica (Kusuoka H, 1989; Nakamura Y, 1986). Il RCS è responsabile inoltre di interruzione del sonno con risvegli frequenti e di sonno leggero.

Infine l'ipossia e l'ipercapnia, mediante stimolazione chemocettiva, determinano incremento del *drive* adrenergico (Morgan BJ, 1995). Questo ha come conseguenza un aumento delle resistenze vascolari periferiche e quindi del post-carico, oltre a venoconstrizione con aumento del precarico, aumento della contrattilità miocardica e della richiesta di ossigeno; il risultato finale è un aumento della pressione arteriosa sistemica e aumento della probabilità di aritmie (Mann DL, 1992). La prognosi dei soggetti scompensati che presentano respiro periodico è dunque peggiore. In una coorte di pazienti ad alta prevalenza di respiro periodico (globale 66%, respiro di Cheyne-Stokes 46%) questo correlava con una peggiore prognosi a due anni, anche quando il suo impatto veniva corretto per la presenza di ridotto consumo d'ossigeno al picco o per la classe NYHA (Ponikowski P, 1999). Lanfranchi ha descritto una coorte di pazienti in cui la presenza di respiro di Cheyne-Stokes notturno si associava ad una prognosi peggiore, correlando inoltre con evidenze di alterazione del controllo autonomico come la riduzione della sensibilità barocettiva e degli indici di variabilità della frequenza cardiaca (Lanfranchi P, 1999). Il respiro periodico o RCS è presente ed ha valore prognostico, però, sull'arco delle 24 ore anche nella veglia (Mortata A, 1997; Brack T, 2007) e in tale condizione associato a peggior condizione clinica e profilo neuroormonale, in particolare per quanto riguarda i livelli di NT-proBNP (Poletti R, 2008).



## Trattamento

L'ottimizzazione della terapia dello scompenso è il primo presidio terapeutico da attuare nei pazienti con RCS; è essenziale infatti agire in primo luogo sulla causa del fenomeno (Momomura S, 2012). La terapia ottimale include i beta-bloccanti per ridurre gli effetti dell'attivazione adrenergica e gli ACE inibitori, i sartani e gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone per ridurre il post-carico e migliorare la gittata cardiaca antagonizzando gli effetti del sistema renina-angiotensina-aldosterone e i diuretici per ridurre la congestione polmonare (Yancy CW, 2013).

### *Trattamento farmacologico*

#### **Acetazolamide**

L'acetazolamide è un farmaco classificato nella categoria dei diuretici e come tale ha effetto sulla riduzione della congestione polmonare e quindi agisce su uno dei fattori determinanti l'instabilità ventilatoria; ma non fa parte dei diuretici di prima linea da utilizzare nei pazienti con scompenso. La sua indicazione nell'utilizzo in pazienti con scompenso e RCS è l'azione al livello metabolico: inibendo il riassorbimento tubulare di  $\text{HCO}_3^-$ , è responsabile infatti dell'induzione di acidosi metabolica che stimola il *drive* ventilatorio indipendentemente dalla  $\text{PCO}_2$  (Nakayama H, 2002). L'uso di questo farmaco nei pazienti con scompenso può portare a ipopotassemia e aumentato rischio di aritmie; Javaheri ha dimostrato la sua efficacia nel ridurre gli eventi respiratori, ridurre la gravità della desaturazione notturna e migliorare la qualità soggettiva del sonno rispetto al placebo in uno studio prospettico in doppio cieco condotto su 20 pazienti con scompenso e apnee centrali per sei notti (Javaheri S, 2006). Questi dati sono stati confermati da Fontana et al. in uno studio su 12 pazienti con scompenso cardiaco e RCS il cui protocollo prevedeva l'assunzione di 250 mg di acetazolamide per quattro giorni. I pazienti studiati presentavano dopo il trattamento riduzione del RCS (AHI da  $23 \pm 13$  a  $15 \pm 9$ ,  $p=0,012$ ) e un miglioramento della saturazione di ossigeno (espressa come % di tempo con  $\text{SaO}_2 < 90\%$ , da  $16 \pm 23$  a  $10 \pm 18$ ,  $p=0.005$ ) effetti mediati verosimilmente da una riduzione della sensibilità all'ipossia. Tuttavia l'assunzione del farmaco risultava associata ad un aumento della sensibilità all'ipercapnia ed ad una riduzione del carico di lavoro massimo raggiunto e dell'efficienza ventilatoria (aumento della  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  slope)

al test cardiopolmonare (*Fontana et al, 2011*). Mancano studi prospettici e a lungo termine circa l'efficacia e la sicurezza del farmaco per questa indicazione.

### **Teofillina**

La teofillina è un antagonista adenosinergico che agisce stimolando la respirazione; migliora i disturbi respiratori del sonno, anche se non è stato appieno compreso il meccanismo farmacodinamico con cui agisce (*Momomura S, 2012*). Javaheri et al. in uno studio su pazienti con scompenso e RCS, osservavano che il farmaco riduceva la gravità delle apnee centrali del sonno e la desaturazione di ossigeno durante la notte (*Javaheri S, 1996*). Comunque dati gli effetti inotropi positivi della teofillina e il suo potenziale aritmogeno sono necessari studi in grado di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine nei pazienti con scompenso (*Costanzo MR, 2015*).

### *Trattamento non farmacologico*

E' stato visto che anche il trattamento non farmacologico dello scompenso ha effetto positivo sul RCS. Nel 2004 Sinha et al. hanno riportato che su 14 pazienti la terapia di resincronizzazione cardiaca ha determinato una significativa riduzione dell'AHI ( $10.4 \pm 1.6$  vs  $3.9 \pm 2.4$ ,  $p < 0.001$ ) e della qualità del sonno in assenza di RCS e un significativo incremento della saturazione minuto SaO<sub>2</sub> ( $84 \pm 5\%$  a  $89 \pm 2\%$ ,  $p < 0.001$ ); mentre i pazienti che non avevano RCS non mostravano modificazioni dell'indice apnea-ipopnea e della saturazione. Questi dati sono stati supportati da una meta-analisi condotta su 170 pazienti sulla base di sei studi ed effettuata da Lamba et al. nel 2011, per cui dopo trattamento con terapia di resincronizzazione cardiaca si aveva una riduzione media di 13.05 punti sull'AHI nei pazienti con RCS (da 16.74 a 9.36;  $p < 0.00001$ ), effetto che non si registrava invece nei pazienti con OSA.

Un altro approccio prevede la stimolazione elettrica atriale (*atrial overdrive pacing*). In una meta-analisi condotta da Weng et al. su 128 pazienti provenienti da otto *trials* diversi veniva dimostrato un effetto sulla riduzione dell'AHI nei pazienti con predominanti CSA (*Weng CL, 1992*). Comunque i dati che si riferiscono al trattamento nei pazienti con scompenso riportano una azione poco significativa se comparata a quella della CRT; inoltre l'azione combinata della terapia di resincronizzazione cardiaca

insieme con la stimolazione elettrica atriale migliora CSA riducendo di due eventi per ora l'AHI rispetto alla sola CRT (*Lüthje L, 2009*).

### **Ossigeno terapia**

Nel 1989 Hanly et al. riferirono l'effetto dell'ossigeno terapia notturna sul RCS nel correggere l'ipossiemia e un effetto positivo nella stabilità del sonno, con riduzione dei risvegli dovuti alla fase di ipercapnia del RCS. Circa un decennio dopo Javaheri osservava che l'inalazione di ossigeno nei pazienti con scompenso migliorava il RCS. Più recentemente sono stati pubblicati alcuni studi randomizzati provenienti dal Giappone. In uno studio condotto da Sasayama et al. nel 2006 (*Sasayama S, 2006*), l'inalazione di ossigeno durante la notte migliorava il RCS-CSA ma anche la funzione ventricolare e la qualità di vita, anche se si trattava di uno studio della durata di sole 12 settimane. Nello studio condotto da Toyama et al. nel 2009 su 51 pazienti per 52 settimane veniva osservato che l'inalazione di ossigeno durante la notte migliorava la capacità di esercizio, la funzione cardiaca sistolica e riduceva l'attività adrenergica cardiaca nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio e CSA (*Toyama T, 2009*). Questo ha portato all'approvazione dell'uso dell'ossigeno-terapia notturna in Giappone, con possibilità di rimborso dall'assicurazione sanitaria per pazienti in classe NYHA III e IV in terapia medica ottimale per scompenso e un AHI >20 documentato alla polisomnografia.

Il meccanismo con cui agisce l'ossigeno terapia non è pienamente compreso, comunque viene ipotizzato che mantenendo stabile il livello di PO<sub>2</sub> durante la notte sia ridotta l'attività adrenergica e possa essere normalizzato il rapporto VE/PCO<sub>2</sub> nel RCS (*Andreas S, 2003*).

### **Ventilazione a pressione positiva continua (Continuous Positive Airway Pressure CPAP)**

La CPAP era un trattamento progettato per le OSA, in quanto fornendo una pressione positiva nel circuito respiratorio aiutava a vincere l'ostruzione delle vie aeree prodotta durante la respirazione. In realtà ha un effetto positivo anche nei pazienti con RCS-CSA con scompenso, dato che fornendo una pressione positiva alla gabbia toracica migliora la congestione polmonare e riduce il precarico. In questo modo agisce attenuando

l'iperventilazione, che si realizza sulla base della stimolazione vagale indotta dai recettori di stiramento polmonare J e di conseguenza il RCS (*Momomura S, 2012*).

Nel 2009 Sin et al. hanno pubblicato i dati di uno studio randomizzato su 66 pazienti con scompenso, in questo studio si dimostrava come la CPAP migliorava la sopravvivenza e RCS-CSA (Sin DD, 2009). A questo studio fece seguito il *Canadian Positive Airway Pressure Trial for Patients with Congestive Heart Failure an Central Sleep Apnea* (CANPAP) che valutava il ruolo della CPAP nel trattamento di CSA. CANPAP è uno studio prospettico, controllato randomizzato, che includeva 258 pazienti in trattamento ottimale per scompenso con FE <40% e CSA con un AHI>15. I pazienti sono stati randomizzati in due bracci, uno di trattamento con ventilazione a pressione positiva continua e uno placebo e valutati utilizzando come end-point la sopravvivenza e il cambiamento della frazione d'eiezione ventricolare sistolica sinistra. Nel braccio di trattamento, l' AHI si riduceva da 40 a 19 eventi per ora dopo tre mesi di terapia con CPAP e questa riduzione era associata ad un miglioramento dell'ossigenazione notturna, della tolleranza all'esercizio, della frazione d'eiezione ventricolare sinistra e dei livelli di noradrenalina plasmatica tuttavia l'end-point primario, che era rappresentato dalla sopravvivenza in assenza di trapianto cardiaco non era stato raggiunto. Un'analisi *post-hoc* di CANPAP effettuata da Arzt (*Arzt M, 2007*) ha valutato il gruppo dei 110 pazienti trattati con CPAP nello studio CANPAP, questo studio ha evidenziato come ci fosse un miglioramento della sopravvivenza e della frazione d'eiezione sinistra nei pazienti definiti *responders* (ovvero coloro in cui dopo il trattamento l'AHI scendeva sotto 15, n=57). Nel gruppo rimanente, sottoposto a trattamento con CPAP ma in cui AHI era rimasto sopra 15, né la frazione d'eiezione, né la sopravvivenza risultavano migliorate. Per altro Javaheri et al. circa cinque anni prima avevano osservato che alcuni pazienti risultavano sensibili al trattamento con CPAP mentre altri non responsivi e questi ultimi avevano un AHI più alto e un CSA a componente quasi totalmente centrale (*Javaheri S, 2000*). Sulla base di questi dati si può concludere quindi che il trattamento con CPAP può avere un certo grado di utilità ma risulta comunque limitato nei pazienti con scompenso e RCS-CSA (*Momomura S, 2012*).

### **Servo-ventilazione (*Adaptive pressure support Servo-Ventilation ASV*)**

La servo-ventilazione è un dispositivo che, analogamente alla CPAP, fornisce una pressione di base continua alle vie aeree ma è dotato anche di un sensore in grado di

rilevare le apnee centrali e fornire in risposta a tale evento un flusso d'aria a volume corrente e frequenza respiratoria precedentemente determinata sulla frequenza respiratoria basale del paziente. L'obiettivo è quello di impedire l'aumento della PCO<sub>2</sub> durante l'apnea e l'iperventilazione che ne segue, interrompendo così il ciclo di respiro periodico (*Costanzo et al. 2015*).

Philippe et al. hanno condotto uno studio di confronto tra gli effetti della CPAP e della AVS in 25 pazienti con scompenso per un periodo di sei mesi. I risultati mostrano che la AVS è meglio tollerata rispetto alla CPAP, probabilmente in relazione al fatto che la quantità d'aria che viene fornita al paziente è regolata dall'algoritmo che ne rileva i disturbi respiratori e come tale più confortevole. In oltre in questo studio è stato osservato che, sia il gruppo dei pazienti trattato con CPAP che il gruppo trattato con AVS, mostravano una riduzione dell'AHI ma nel secondo gruppo il trattamento aveva portato alla remissione del disturbo respiratorio (AHI <10 eventi/ora). Inoltre l'AVS era risultata efficace nel migliorare la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, la qualità del sonno e la qualità della vita (*Philippe C, 2006*).

Attualmente risultano in corso due *trials* su scala internazionale con lo scopo di valutare l'impatto della AVS in termini di morbilità e mortalità, rispettivamente lo studio *Effect of adaptive servo ventilation (ASV) on survival and hospital admissions in heart failure (ADVENT-HF)* e lo studio di Cowie (*Cowie MR, 2013*).

## **Ipertensione polmonare nello scompenso cardiaco**

### Definizione

Secondo le linee guida 2009 della società europea di cardiologia e della società europea di pneumologia (*European Society of Cardiology/European Respiratory Society, ESC/ERS*) l'ipertensione polmonare è definita come una condizione emodinamica e fisiopatologica caratterizzata da una pressione arteriosa polmonare (PAP) media  $\geq 25$  mmHg a riposo misurata durante il cateterismo cardiaco destro.

Questo valore di riferimento, di cui la definizione si avvale come soglia, è stato largamente utilizzato negli studi randomizzati controllati ed in diversi registri nazionali sull'ipertensione arteriosa polmonare (*Peacock AJ, 2007; D'Alonzo GE, 1991*). Tuttavia nell'ambito delle medesime linee guida del 2009 si riporta come ad una rivalutazione dei dati disponibili, eseguita da *Kovacs et al.* in una *review* pubblicata nel 2009 sull'*European Respiration Journal* su 47 studi realizzati in 13 diversi paesi con una popolazione globale di 1187 individui, sia emerso che i valori normali della PAP media a riposo si attestino tra  $14 \pm 3$  mmHg e che raramente superino il valore di 20 mmHg. I valori di PAP media risultano inoltre indipendenti dal sesso e dall'origine geografica degli individui e solo minimamente influenzati dall'età e dalla postura (clino-ortostatismo). Questo configura un gruppo di pazienti, la cui rilevanza epidemiologica non è del tutto chiara, con valori di PAP media compresi tra 21 e 24 mmHg per cui è stato suggerito il termine di "ipertensione polmonare *borderline*". Da uno studio recentemente pubblicato su *Chest* in soggetti sottoposti al cateterismo per sintomi indicativi di ipertensione polmonare o per patologie sottostanti potenzialmente associate ad ipertensione polmonare, il 22% (32 su 141) dei soggetti aveva valori di pressione polmonare *borderline*: questi pazienti presentavano una maggiore incidenza di cardiopatia o pneumopatia associata, una peggiore capacità di esercizio ed una mortalità più elevata rispetto ai pazienti con PAP media  $< 20$  mmHg (mortalità 19% vs 4%, follow-up medio di  $4.4 \pm 1.4$  anni). Per questa categoria di soggetti, clinicamente di interesse, un codificato approccio diagnostico e terapeutico è tuttora da definire (*Hooper MM, 2013*).

Prima del quarto simposio mondiale sull'ipertensione polmonare (*World Symposium on Pulmonary Hypertension WSPH*) tenutosi in California nel 2008, l'ipertensione polmonare era anche definita da un valore della PAP media durante esercizio fisico

superiore a 30 mmHg. Tuttavia, la solidità dei dati raccolti sull'ipertensione polmonare da sforzo non è stata ritenuta soddisfacente in occasione del simposio al fine di introdurre nella definizione l'ipertensione polmonare indotta da esercizio. Infatti gli studi non presentavano accordo sul protocollo da utilizzare per definire l'esercizio (tipo di esercizio, livello di esercizio) e presentavano *cut-off* di normalità-patologia diversi. Nella stessa *review* di Kovacs del 2009 (Kovacs G, 2009) ad esempio, circa il 20% dei soggetti sani presenta valori di PAP media da sforzo che superano il *cut-off* di 30 mmHg. In questo caso, a differenza dei valori di PAP media a riposo, i valori di pressione misurata durante sforzo sono influenzati dall'età (sopra i 50 anni, il 47% supera il *cut-off* di 30 mmHg), ma anche dal tipo di esercizio (al *treadmill* valori > che al cicloergometro) e dal carico di lavoro raggiunto. Per questo motivo dal 2008 la WSPH ha stabilito che non è possibile stabilire un *cut-off* preciso per definire l'ipertensione polmonare indotta da esercizio e pertanto la PAP media da sforzo non è più considerata valida come criterio identificativo della patologia.

Ai fini della definizione e come vedremo in seguito anche della classificazione dell'ipertensione polmonare, risulta dunque fondamentale l'esecuzione del cateterismo cardiaco. Tuttavia il sospetto di ipertensione polmonare viene solitamente posto con l'ecocardiogramma, che soprattutto nelle forme di ipertensione polmonare su base cardiogena, presenta un'ottima corrispondenza con i dati del cateterismo cardiaco (Galiè N, 2009). In questo caso il *cut-off* per definire la presenza di un quadro di ipertensione polmonare fa riferimento non ai valori di pressione arteriosa polmonare media, quanto ai valori di pressione arteriosa polmonare sistolica. Il *cutoff* utilizzato nei laboratori di ecocardiografia è di 35 mmHg e viene solitamente calcolato dalla somma della differenza pressoria ventricolo-atriale destra stimata dalla velocità transtricuspidalica secondo la legge di Bernoulli modificata, sommata alla pressione atriale destra stimata dalle dimensioni e dalla collabilità della vena cava inferiore (Lawrence GR, 2010).

### Classificazione emodinamica e fisiopatologica dell'ipertensione polmonare

Dal punto di vista emodinamico l'ipertensione polmonare è classificata tenendo conto non solo della misura della pressione in arteria polmonare ma anche di altre misure ottenibili con il cateterismo cardiaco destro: la pressione di incuneamento del capillare

polmonare (*pulmonary wedge pressure, PWP*), la misura della portata cardiaca (*cardiac output, CO*) e la misura delle resistenze vascolari polmonari (*pulmonary vascular resistance, PVR*).

Il valore più rilevante relativamente alla classificazione su base emodinamica è rappresentato dalla PWP. La PWP indica la pressione misurata durante il cateterismo quando il palloncino sulla punta del catetere viene gonfiato e di conseguenza si arresta nelle diramazioni di uguale diametro al pallone. Questo consente di isolare il trasduttore di pressione dalle influenze pressorie situate a monte del pallone e di registrare con una buona approssimazione i valori di pressione del letto capillare polmonare. Questi valori vengono considerati una stima indiretta dei valori di pressione atriale sinistra e quindi, a meno di significative valvulopatie mitraliche, della pressione telediastolica ventricolare sinistra. Sempre nello studio di *Kovacs et al.* il valore medio di PWP in soggetti sani è risultato di  $9 \pm 2$  mmHg a riposo, indipendentemente dall'età. Sulla base di questi parametri emodinamici si può classificare l'ipertensione polmonare come ipertensione polmonare pre-capillare e post-capillare.

L'ipertensione polmonare pre-capillare si definisce quella condizione emodinamica dove:

- PAP media  $\geq 25$  mmHg
- PWP  $\leq 15$  mmHg
- CO normale o ridotto.

L'ipertensione polmonare è definita post-capillare in presenza delle seguenti variabili emodinamiche:

- PAP media  $\geq 25$  mmHg
- PWP  $> 15$  mmHg
- CO normale o ridotto.

Questo tipo di classificazione è utilizzata per distinguere le forme di ipertensione polmonare indipendenti dal cuore di sinistra (ipertensione pre-capillare) da quelle dipendenti dal cuore di sinistra (ipertensione post-capillare) e su questa si basano l'iter clinico e il trattamento delle diverse forme di ipertensione polmonare. Infatti in accordo con le variabili emodinamiche, questa classificazione viene integrata con la classificazione clinica riconoscendo che le forme di tipo pre-capillare comprendono il

gruppo I, III, IV e V (di seguito riportate) mentre le forme post-capillari sono solo quelle secondarie a malattie del cuore sinistro (gruppo II).

Nell'ambito delle patologie del cuore di sinistra, in base alle conoscenze di fisiopatologia classica, solo le condizioni che determinano un incremento della pressione atriale sinistra si associano a un aumento della pressione di incuneamento; ossia tutte le condizioni che sono associate a incremento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro e/o associate a compromissione della valvola mitralica (*Enriquez-Sarano MF, 1997*). Nell'ambito delle forme da ipertensione polmonare post-capillare viene fatta un'ulteriore classificazione che tiene conto delle modificazioni che si realizzano nel circolo polmonare in termini di vasoreattività e rimodellamento vascolare. Da un punto di vista emodinamico infatti si identificano due condizioni sulla base del gradiente transpolmonare, definito dalle differenze tra i valori di pressione polmonare media e i valori di pressione di incuneamento capillare (*Transpulmonary Pressure Gradient TPG: PAP media- PWP media*). Se il TPG è inferiore o uguale a 12 mmHg, l'ipertensione polmonare postcapillare viene definita "passiva", mentre nel caso in cui sia maggiore a 12 mmHg, viene definita "reattiva" o "*out-of-proportion*". Nel primo caso l'incremento della pressione registrata nel letto polmonare viene considerata espressione di un incremento necessario per garantire un flusso nei capillari polmonari a seguito dell'incremento pressorio verificatosi nell'atrio sinistro e quindi nelle vene polmonari (incremento passivo delle pressioni nelle sezioni destre, derivante dall'incremento delle pressioni nelle sezioni di sinistra). Nel caso dell'ipertensione reattiva o "*out of proportion*", la presenza di un gradiente transpolmonare rilevante, ovvero un TPG superiore a 12 mmHg, viene giustificato come una conseguenza diretta di una modificazione delle resistenze vascolari polmonari, che si verifica prevalentemente a livello arteriolare. Si ritiene inoltre che in prima battuta l'incremento delle resistenze vascolare sia legato ad una vasocostrizione arteriolare, fenomeno dunque reversibile, mentre con il tempo subentrano delle modificazioni strutturali organiche a livello sia del letto vascolare che del parenchima polmonare che rendano le resistenze polmonari irreversibilmente aumentate (*Hoeper M, 2009*).

Le resistenze vascolari polmonari sono una variabile che può essere calcolata indirettamente sulla base delle misure ottenute al cateterismo, ovvero dalla pressione arteriosa polmonare media, dalla pressione atriale sinistra media e dalla portata cardiaca, secondo la legge di Ohm:  $Q = \Delta P / R$ , dove Q rappresenta il flusso, ovvero la

portata cardiaca,  $\Delta P$  la differenza di pressione, in questo caso tra l'arteria polmonare e l'atrio sinistro (valori medi) ed R appunto le resistenze vascolari polmonari. Solitamente, a meno che non venga effettuato contestualmente il cateterismo cardiaco sinistro, si assume come equivalente della pressione atriale sinistra (non misurabile al cateterismo destro) la pressione di incuneamento o PWP (Mann DL, 2015). L'unità di misura comunemente utilizzata sono le unità Wood (o *Wood Units*, WU, espresse in mmHg/L/min) o come alternativa i dyne-sec/cm<sup>-5</sup> (in questo caso è necessario moltiplicare per 80 per convertire le due unità di misura). Le RVP essendo una variabile derivata hanno lo svantaggio di essere influenzata sia da variazioni pressorie che variazioni di flusso e quindi non devono essere utilizzate come valore isolato ma integrato con altri parametri emodinamici. Per queste ragioni il valore delle PVR, comunemente utilizzato nella pratica clinica, non viene per questo motivo riportato per la diagnosi di ipertensione polmonare nell'ambito delle linee guida della Società Europea di Cardiologia/Pneumologia del 2009. A differenza delle linee guida europee, le linee guida americane sempre pubblicate nel 2009, ritengono necessario il valore di PVR  $\geq 3$  WU (unità Wood) per la diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare (McLaughlin VV, 2009). Sulla base della revisione della letteratura di Hoeper et al., che è stata recentemente pubblicata sul *Journal of the American College of Cardiology*, nella popolazione generale il valore di RVP è considerato elevato quando maggiore di 2 WU (Kovacs G. 2011), ma il valore *cut-off* di 3 WU è stato così definito sulla base del fatto che livelli più bassi di PVR (tra 2 e 3 WU) risultano essere meno probabilmente associati a ipertensione arteriosa polmonare (sulla base del *cut-off* comunemente utilizzato di 25 mmHg). Allo stesso modo i medesimi autori ritengono sia più corretto non utilizzare il valore di RVP nella definizione generale di ipertensione polmonare, poiché alcune condizioni di ipertensione polmonare presentano aumento della PAP ma RVP normali (ad esempio pazienti con elevata PWP) (Hoeper MM, 2013). Per quanto riguarda le forme di ipertensione post-capillare, sulla base della revisione della letteratura Haddad et al. nel 2011, un suggerimento è quello di integrare i valori delle RVP alla misura del TPG in modo che la definizione di ipertensione polmonare post-capillare "passiva" sia descritta come TPG < 12-15 mmHg o RVP < 3 WU, mentre quella "reattiva" o "out of proportion" come TPG > 15 mmHg o RVP > 3 WU, in questo modo più completa (Haddad F, 2011).

Oltre alla classificazione emodinamica suddetta, esiste anche una seconda classificazione dell'ipertensione polmonare basata invece sulle caratteristiche fisiopatologiche, ovvero una classificazione dell'ipertensione polmonare di tipo clinico. Questo in ragione del fatto che anche se tutti i gruppi risultano accumulati da un aumento della PAP, i meccanismi che ne sono causa, l'approccio diagnostico, la prognosi e le implicazioni terapeutiche risultano differenti. Questa classificazione è stata sviluppata durante il quarto *World Symposium* sull'ipertensione polmonare nel 2008 a Dana Point (California) e prevede 5 gruppi di seguito riportati:

- Gruppo 1: ipertensione arteriosa polmonare primitiva
- Gruppo 2: ipertensione polmonare secondaria a malattie del cuore sinistro.
- Gruppo 3: ipertensione polmonare secondaria a malattie polmonari/ipossia.
- Gruppo 4: ipertensione polmonare su base tromboembolica.
- Gruppo 5: ipertensione polmonare a eziopatogenesi multifattoriale o i cui meccanismi non sono chiariti.

In relazione al soggetto di interesse di questa tesi, che è rappresentato dai pazienti con scompenso cardiaco, e vista la complessità del tema e le molteplici sfaccettature di ciascuna forma di ipertensione polmonare, verranno elencate di seguito esclusivamente le caratteristiche fisiopatologiche di ciascun sottogruppo, trascurando le specificità epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche, che verranno approfondite solo per la forma secondaria a malattie del cuore sinistro (gruppo 2).

#### *Gruppo 1 : ipertensione arteriosa polmonare*

Il termine ipertensione arteriosa polmonare (*pulmonary arterial hypertension*, PAH) è stato coniato per identificare il gruppo I della classificazione clinica dell'ipertensione polmonare. Il gruppo 1, ovvero la PAH, è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di ipertensione pre-capillare, in assenza di altre cause di ipertensione pre-capillare come le malattie polmonare, l'ipertensione polmonare tromboembolica cronica o altre malattie rare. Il termine PAH include diverse forme che hanno in comune un quadro clinico simile e virtualmente identici cambiamenti della microcircolazione polmonare.

Appartengono alle PAH le forme: idiopatiche; ereditabili, legate a mutazioni dei geni BMPR2 (*bone morphogenetic protein receptor type II*), ALK1 (*activin receptor-like kinase-1*) ed endogлина o a geni ignoti (*Trembath RC, 2001*); associate a droghe o tossine; le APAH (*associated with pulmonary arterial hypertension*), che comprendono malattie del connettivo, ipertensione portale, anemia emolitica cronica, le cardiopatie congenite, l'HIV, la schistosomiasi, l'ipertensione polmonare persistente del neonato (*Galiè N, 2009*).

Le lesioni vascolari nella PAH interessano le arterie polmonari distali (<500 mm di diametro) e sono caratterizzate da proliferazione intimale, ipertrofia della media, ispessimento dell'avventizia, fibrosi vascolare (concentrica ed eccentrica), con infiltrati perivascolari infiammatori e lesioni trombotiche; le vene polmonari sono di solito non interessate. La vasocostrizione, il rimodellamento su base ostruttiva e proliferativa della parete dei vasi polmonari, l'infiammazione, l'autoimmunità e la trombosi sono appunto tra i principali meccanismi fisiopatologici del complesso processo che determina l'incremento delle resistenze arteriose polmonari associate a questo tipo di ipertensione polmonare (*Tuder RM, 2013*).

La vasocostrizione sembra essere dovuta prevalentemente ad una disfunzione o alterata espressione dei canali del potassio nelle cellule muscolari lisce. Inoltre, in relazione ad una compresente disfunzione endoteliale sembra che sia cronicamente ridotta la produzione di sostanze vasodilatatrici come l'ossido nitrico e le prostaciline, a favore di una aumentata espressione di sostanze ad azione vasocostrittiva e proliferativa come il trombossano A<sub>2</sub> e l'endotelina-1. L'aumento del tono vascolare e il rimodellamento determinano modificazioni che coinvolgono diversi tipi cellulari quali cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce e fibroblasti. Inoltre, nell'avventizia c'è un incremento della produzione di matrice extracellulare, con produzione di collagene, elastina, fibronectina e tenascina. Alcuni fattori di crescita come il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), il fattore di crescita derivato dai fibroblasti (FGF), il TGF-beta e la proteina morfogenetica dell'osso (BMPs) sono stati identificati come fattori responsabili del rimodellamento delle arteriole polmonari distali. Le cellule infiammatorie e le piastrine (attraverso la via della serotonina) possono avere un ruolo significativo nello sviluppo della PAH. Anomalie dello stato coagulativo sono inoltre state dimostrate nei pazienti con PAH e fenomeni trombotici sono stati identificati sia nelle piccole arterie distali che nelle arterie elastiche prossimali (*Tuder RM, 2013*).

Nel gruppo 1 è stata inclusa anche la malattia veno-occlusiva o emangiomasiosi capillare polmonare, visto che condividono alcune caratteristiche con la forma idiopatica della PAH, mostrando tuttavia alcune differenze. Per questo motivo è stato coniato il gruppo 1' (*Galiè N, 2009*).

*Gruppo 2: ipertensione polmonare secondaria a malattie del cuore sinistro.*

Le lesioni patologiche tipiche di questo gruppo sono caratterizzate, a differenza del gruppo 1 in cui l'interessamento prevalente coinvolge il versante arterioso, da dilatazione ed ispessimento delle vene polmonari, con dilatazione dei capillari, edema interstiziale, emorragia alveolare (nei casi più gravi), dilatazione linfatica e linfonodale. Le arterie distali polmonari possono essere interessate in alcuni casi con ipertrofia della media e fibrosi dell'intima.

I meccanismi responsabili di un aumento della PAP nelle forme secondarie a malattie del cuore sinistro sono molteplici ed in parte non chiari. Sicuramente uno dei meccanismi fisiopatologici che guida lo sviluppo dell'ipertensione polmonare nel gruppo 2 è rappresentato dalla retro-trasmissione passiva dell'incremento pressorio che si verifica nel ventricolo sinistro secondariamente a patologie che interessano il cuore. In particolare risulta fondamentale l'incremento della pressione atriale sinistra, che si verifica o in seguito ad un incremento della pressione telediastolica ventricolare, che si riverbera nell'atrio per l'apertura della valvola mitralica durante la diastole ventricolare, o per patologie a carico della valvola mitralica (*Enriquez-Sarano MF, 1997*). Non esistendo barriere strutturali tra l'atrio sinistro e le vene polmonari, l'incremento della pressione in atrio si fa automaticamente risentire sul sistema venoso polmonare e quindi sul letto capillare, fino a trasmettersi al versante arterioso polmonare. In questi casi si parla di ipertensione polmonare post-capillare passiva, caratterizzata da un TPG ridotto e da resistenze vascolari nella norma. In altri casi, esiste una sproporzione tra i valori pressori riscontrati in arteria polmonare e quelli presenti in atrio sinistro (approssimati dalla PWP). In questo caso si verifica un incremento del TPG ed un incremento delle resistenze vascolari polmonari con valori simili alle forme pre-capillari. Queste forme vengono come già detto identificate nelle forme postcapillare reattiva o "out of proportion". L'incremento delle RVP è causato da un aumento del tono vascolare dell'arteria polmonare e/o da un rimodellamento strutturale ostruttivo a carico dei vasi di resistenza dell'albero arterioso polmonare (*Delgado JF, 2005*). La componente legata alla vasocostrizione è reversibile, come documentato dalla riduzione dei valori di

pressione polmonare dopo somministrazione di vasodilatatori polmonari soprattutto nelle prime fasi della malattia, mentre la componente legata al rimodellamento vascolare, che si verifica solitamente in una fase più avanzata della malattia, risulta imm modificabile, poiché è caratterizzata da alterazioni strutturali organiche, con ad esempio ipertrofia della media e proliferazione intimale (*Vachièry JL, 2013*).

Quali fattori portano allo sviluppo dell'ipertensione polmonare reattiva o “*out of proportion*” e i motivi per cui alcuni pazienti sviluppano una componente vasocostrittiva reversibile o una componente ostruttiva fissa è attualmente oggetto di indagine. Sono stati attualmente solo ipotizzati meccanismi fisiopatologici che includono il riflesso di vasocostrizione mediato da recettori da stiramento localizzati nell'atrio sinistro e nelle vene polmonari, oltre al coinvolgimento dell'endotelio dell'albero arterioso polmonare (disfunzione endoteliale), ma il livello conoscitivo e l'estensione della ricerca di base ed in ambito clinico risulta significativamente meno avanzata rispetto allo studio della fisiopatologia del gruppo 1 dell'ipertensione polmonare (*Haddad F, 2011*).

#### *Gruppo 3: ipertensione polmonare secondaria a malattie polmonari/ipossia.*

Le lesioni tipiche sul versante anatomopatologico sono rappresentate ancora da proliferazione ostruttiva dell'intima e da ipertrofia della media; un grado variabile di impoverimento vascolare nei soggetti enfisematosi o di fibrosi interstiziale può essere osservato in base alla patologia di base. I meccanismi patogenetici e fisiopatologici anche in questo caso sono multipli. I principali processi coinvolti includono vasocostrizione mediata da ipossia, stress meccanico da iperinsufflazione polmonare, perdita dei capillari polmonari, infiammazione e effetto tossico del fumo di sigaretta. Ci sono inoltre dati che supportano un significato fisiopatologico della disfunzione endoteliale anche in questo ambito, con conseguente “*imbalance*” tra meccanismi vasocostrittivi e vasodilatatori (*Galiè N, 2009*).

#### *Gruppo 4: ipertensione polmonare su base tromboembolica*

Le lesioni tipiche del gruppo 4 sono caratterizzate da trombi organizzati che sostituiscono la normale intima vascolare, rimanendo adesi alla tonaca media delle arterie polmonari elastiche. Questi trombi possono occludere completamente il vaso, determinano in alcuni casi neoangiogenesi di vasi collaterali che riperfondono il vaso a valle, o determinare diversi gradi di stenosi. Una cosa interessante è il riscontro di

lesioni ostruttive nelle arterie polmonari distali di aree non interessate dal processo tromboembolico, con reperti del tutto indistinguibile da quelli osservati nei pazienti con PAH (*Galiè N, 2006*).

La mancata risoluzione di un'embolia acuta massiva può evolvere nel lungo tempo verso un processo fibrotico con conseguente ostruzione meccanica delle arterie polmonari. Questo sembra il principale meccanismo responsabile dell'ipertensione polmonare associata al gruppo 4. Infatti dai dati disponibili sembra che l'embolia polmonare possa essere seguita da processi che portano al rimodellamento vascolare come infezioni, fenomeni immunologici, infiammazione. Inoltre il rimodellamento con successiva obliterazione potrebbe essere causato da fattori plasmatici (ipercoagulabilità, una conta piastrinica alta, fibrinogeno insolubile). Solo pochi fattori specificatamente trombolitici sono associati statisticamente con ipertensione polmonare da tromboembolismo, come anticorpi antifosfolipidi, elevata concentrazione plasmatica del fattore VIII e lupus anticoagulant. Le lesioni riscontrate nei distretti non interessati dal processo tromboembolico, possono essere invece generate da diversi fattori legati ad esempio allo "shear stress", all'infiammazione ed al rilascio di citochine e mediatori con tropismo vascolare, solo per fare alcuni esempi (*Lang IM, 2004*).

*Gruppo 5: ipertensione polmonare a eziopatogenesi multifattoriale o i cui meccanismi non sono chiariti*

Questo gruppo non è caratterizzato da studi epidemiologici e fisiopatologici che ne uniformino le caratteristiche fisiopatologiche e consentano una prospettiva di inquadramento clinico e terapeutico (*Galiè N, 2009*).

### Ipertensione polmonare nello scompenso cardiaco

Vista la rilevanza epidemiologica delle cardiopatie del cuore sinistro, il gruppo 2 risulta essere in assoluto il più cospicuo delle cinque forme cliniche di ipertensione polmonare. Confrontando i dati epidemiologici di prevalenza dei diversi gruppi, l'ipertensione polmonare secondaria a malattie del cuore sinistro arriva a coprire circa il 70-80% dei casi di ipertensione polmonare, seguita dall'ipertensione polmonare determinata da disturbi respiratori e/o ipossia (gruppo 3), che rappresenta circa il 10% dei casi (*Chaouat A, 2005*). Anche se estesi studi comparativi non sono stati realizzati, un'idea

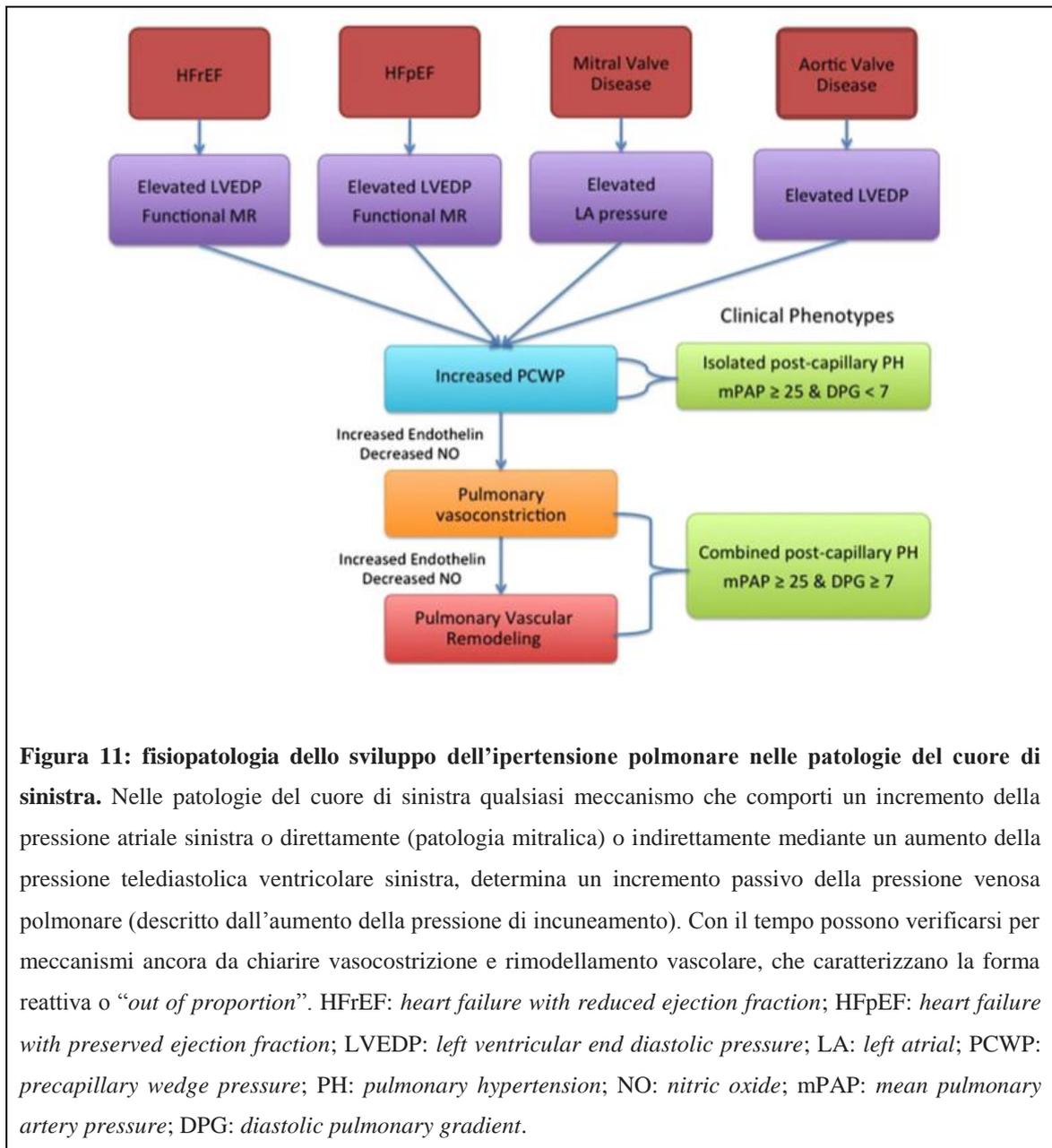
approssimativa può essere derivata da uno studio realizzato in un laboratorio di ecocardiografia su una popolazione non selezionata di 4579 pazienti in cui circa il 10% presentava ipertensione polmonare (definita da una PAP sistolica  $>40$  mmHg stimata all'ecocardiogramma): di questi pazienti la grande maggioranza apparteneva al gruppo 2 (78.7%), con al secondo posto in termini di prevalenza il gruppo 3 (9.7%) ed a seguire il gruppo 5 (6.8%), il gruppo 1 (4.2%) ed il gruppo 4 (0.6%) (*Gabbay E, 2007*). L'ipertensione polmonare nei pazienti con scompenso cardiaco cronico aumenta con la progressione della classe funzionale. I valori si attestano tra il 60% nei pazienti con severa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro a un 70% nei pazienti con disfunzione diastolica isolata (*Ghio S, 2001*). Nelle valvulopatie che interessano il cuore di sinistra la prevalenza dell'ipertensione polmonare incrementa con la severità del difetto e dei sintomi, essendo riscontrata virtualmente in tutti i pazienti con malattia mitralica severa sintomatica ed in circa il 65% dei pazienti con stenosi aortica (*Ghio S, 2001*).

#### *Fisiopatologia dell'ipertensione polmonare nello scompenso cardiaco*

Nei pazienti con malattie del cuore sinistro, sia l'insufficienza mitralica che la disfunzione diastolica possono essere responsabili di un aumento di pressione polmonare. Fino ad alcuni decenni fa la patologia mitralica ed in particolare la stenosi mitralica era la causa principale dello sviluppo di ipertensione polmonare in relazione all'elevata prevalenza della malattia reumatica (*Dalen JE, 1967; Magne J, 2010; Abramson SV, 1992*). Attualmente, la disfunzione diastolica isolata nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata e quella associata alla disfunzione sistolica nei pazienti con frazione di eiezione compromessa, risultano essere i determinanti principali di ipertensione polmonare secondaria a malattie del cuore sinistro (*Gavazzi A, 2003; Grigioni F, 2006; Khush KK, 2009; Paulus WJ, 2007*). L'entità dell'ipertensione polmonare può essere in parte aumentata dalla copresenza di un certo grado di insufficienza mitralica e dalla perdita della "compliance" atriale (*Vachiéry, 2013*). Il ruolo chiave della disfunzione diastolica è sottolineato da uno studio di Enriquez-Sarano et al., in cui si osserva come lo sviluppo di ipertensione polmonare sia strettamente associato con il pattern di riempimento restrittivo del ventricolo sinistro, che rappresenta il grado più avanzato di disfunzione diastolica (*Enriquez-Sarano, 1997*). In presenza di una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro si verifica infatti un aumento delle pressioni in atrio sinistro, che esita

invariabilmente in un aumento passivo della pressione polmonare venosa, vista l'assenza di dispositivi di filtro idraulico tra l'atrio sinistro e le vene polmonari (come ad esempio lo è la valvola mitralica tra il ventricolo sinistro e l'atrio sinistro in sistole) (Zile MR, 2009). Se le variazioni suddette si verificano acutamente il quadro clinico che si configura è quello dell'edema polmonare interstiziale o addirittura dell'edema polmonare alveolare, con l'incremento della componente pressoria venosa che determina a livello della membrana alveolo-capillare distensione delle strutture e frattura del capillare polmonare; questo evento patologico è noto come “*capillary stress failure*” (West JB, 2006). In condizioni di esposizione cronica del capillare polmonare all'incremento pressorio venoso, le componenti puramente meccaniche della congestione venosa polmonare possono in alcuni pazienti determinare la comparsa di una componente sovrapposta, caratterizzata da vasocostrizione polmonare, riduzione della disponibilità di ossido nitrico, incremento dell'endotelina e riduzione della vasodilatazione indotta dai peptidi natriuretici. L'aumento del tono vascolare basale delle arterie polmonari di piccolo calibro riscontrato in alcuni pazienti con scompenso sembra infatti essere imputabile a una perdita di equilibrio tra la produzione locale di ossido nitrico ed endotelina-1 sulla base di un'alterazione dell'endotelio (Cooper CJ, 1998; Ooi H, 2002). Sembra che una compromissione nella produzione dell'ossido nitrico, che ha azione vasodilatatoria, dovuta ad un'alterata risposta dell'endotelio vascolare polmonare, sia accompagnata da un aumento della vasocostrizione mediata dall'ET-1, prodotta anch'essa dall'endotelio. Questo rappresenterebbe inoltre uno stimolo alla crescita delle cellule muscolari ed alla produzione di collagene (Shahbaz AU, 2010; Tsutamoto T, 1994). Infatti, se nelle prime fasi sul versante arterioso polmonare prevale la vasocostrizione dei vasi di resistenza polmonare, nel tempo inizia a determinarsi un rimodellamento vascolare caratteristico, con produzione eccessiva e accumulo di collagene di tipo IV e matrice extracellulare (West JB, 2006; Negrini D, 2001). Queste modificazioni strutturali comportano un aumento di impedenza della barriera al trasferimento dei gas e sono caratterizzati da una ridotta capacità di diffusione del monossido di carbonio (Guazzi M, 2006). A queste alterazioni possono far seguito modificazioni di tipo morfologico che interessano l'albero arterioso polmonare, con un processo definito di “muscolarizzazione” delle arterie polmonari di piccolo calibro con ipertrofia della tonaca media e neoformazione di tonaca intima, in modo analogo a quanto si verifica nella PAH (gruppo 1) (Delgado JF, 2005; Rabinovitch M, 1999).

A questo stadio, la PAP media incrementa ulteriormente, risultando in eccesso rispetto ai valori pressori presenti nel comparto venoso polmonare (espressi dalla pressione atriale sinistra o dalla PWP) e si configura lo stato di ipertensione polmonare reattiva o *out of proportion*, in cui si sviluppa una vera e propria patologia vascolare polmonare, che nel tempo a sua volta determina sovraccarico pressorio (aumentato postcarico) sul ventricolo destro, fino allo scompenso destro (Vachiéry JL, 2013).



## Diagnosi: l'ecocardiografia ed il cateterismo cardiaco

L'approccio diagnostico all'ipertensione polmonare dovuta a malattie del cuore di sinistra non è dissimile da quello delle altre forme di ipertensione polmonare. L'ecocardiogramma rappresenta, secondo le linee guida europee, il migliore strumento per lo *screening* dell'ipertensione polmonare (*Galiè N, 2009*).

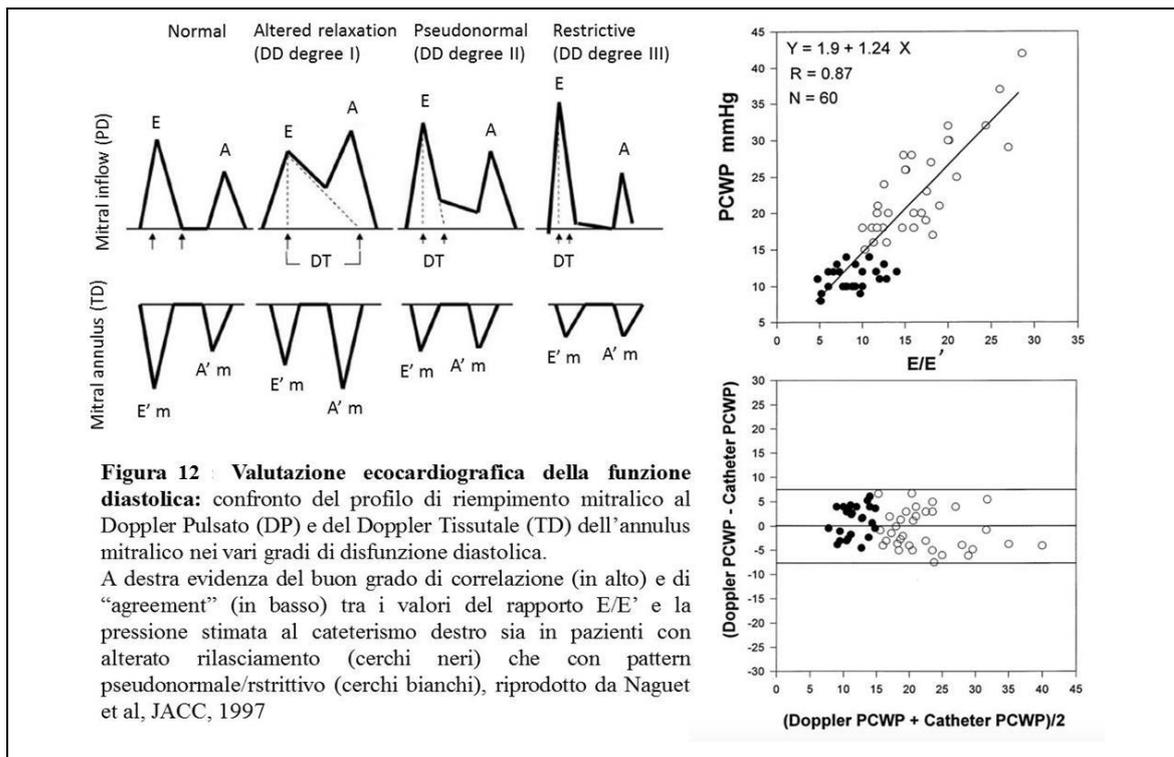
Da un punto di vista diagnostico gli strumenti che il clinico ha a disposizione per identificare la presenza di ipertensione polmonare in pazienti con scompenso sinistro sono rappresentati da: ECG, radiografia del torace, prove di funzione respiratoria ed emogasanalisi arteriosa, ma soprattutto l'ecocardiogramma e il cateterismo cardiaco.

L'elettrocardiogramma può mostrare segni suggestivi di ipertensione polmonare come l'ipertrofia del ventricolo destro, la deviazione assiale destra o segni di sovraccarico dell'atrio destro. La presenza di segni di ipertrofia del ventricolo destro e la deviazione assiale destra sono i reperti più frequentemente riscontrati (raggiungendo fino all'80% dei casi in alcune casistiche) ma la loro assenza non esclude la presenza di alterazioni emodinamiche significative a carico del circolo polmonare (*Lawrence GR, 2010*). Per quanto riguarda la radiografia del torace, il reperto principale consiste nella dilatazione dell'arteria polmonare, con dilatazione dell'atrio destro e del ventricolo destro nei casi più avanzati. Ovviamente nel caso specifico delle patologie del cuore di sinistra, anomalie del profilo cardiaco e della trama interstiziale possono essere allo stesso tempo evidenziate. Tuttavia, il grado di ipertensione polmonare misurato, in qualsiasi gruppo di pazienti (compreso il gruppo 2) non correla con l'estensione delle anomalie radiografiche. Da un punto di vista funzionale, i pazienti con ipertensione polmonare presentano come alterazione caratteristica una riduzione della diffusione del monossido di carbonio (tipicamente tra il 40 e l'80% del predetto), cosa che è presente fin dalle prime fasi nelle forme cardiogene, in relazione anche alla congestione interstiziale tipica delle patologie del cuore di sinistra. In alcuni casi può essere presente anche una riduzione lieve-moderata dei volumi polmonari. La pressione parziale di ossigeno è di solito normale o solo lievemente ridotta, mentre i valori di anidride carbonica sono ridotti per l'iperventilazione relativa (*Galiè N, 2009*).

Secondo le linee guida della Società Europea di Cardiologia e Pneumologia, la metodica diagnostica ritenuta fondamentale ogni volta in cui vi sia il sospetto di ipertensione polmonare è rappresentata dall'ecocardiogramma. Infatti, in particolare nel gruppo 2,

L'ecocardiogramma è in grado di fornire informazioni utili ed insostituibili riguardanti la diagnosi della cardiopatia sottostante, come il riscontro ad esempio di una disfunzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro, la presenza di segni di sovraccarico atriale sinistro, la presenza di significative valvulopatie mitraliche o aortiche, o l'interessamento pericardico, che possono già in parte indirizzare sulla verosimiglianza clinica e fisiopatologica di un quadro di ipertensione polmonare su base cardiogena (Galiè N, 2009). In particolare, essendo l'ipertensione polmonare in questo specifico caso una forma postcapillare, risulta di fondamentale importanza la valutazione della funzione diastolica e la stima delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro.

La valutazione della funzione diastolica (Nagueh SF, 2009) si basa anzitutto sull'analisi del pattern di riempimento mitralico valutato con il Doppler pulsato, in corrispondenza del punto di coaptazione della valvola. Dal Doppler pulsato è possibile derivare: la velocità dell'onda E e dell'onda A, il rapporto E/A, il tempo di decelerazione della mitrale (*deceleration time*, DT). Combinando i dati del Doppler pulsato in condizioni basali e dopo manovra di Valsalva ed eventualmente la valutazione del flusso nelle vene polmonari in sistole (onda S) ed in diastole (onda D) è possibile identificare, oltre ad un riempimento diastolico normale ( $E/A >1$  e  $<2$ ,  $E/A$  dopo Valsalva  $>1$  e  $<2$ ,  $DT >150$  ms,  $S > D$ ), tre gradi di disfunzione diastolica: il grado I o alterato rilasciamento ( $E/A <1$ ,  $E/A$  dopo Valsalva  $<1$ ,  $S > D$ ), il grado II o pattern pseudonormale ( $E/A >1$  e  $<2$ ,  $E/A$  dopo Valsalva  $<1$ ,  $S > D$ ) e il grado III o pattern restrittivo ( $E/A >2$ ,  $DT <150$  ms,  $S < D$ ). In alcuni casi viene contemplato un grado IV che viene attribuito alle forme irreversibili di disfunzione diastolica severa (mentre le forme reversibili costituiscono il grado III). Un limite della manovra di Valsalva, consiste nel fatto che non tutti i pazienti sono in grado di realizzare correttamente la manovra, peraltro non standardizzata, per cui nel tempo l'utilizzo di questa manovra è stato soppiantato dall'uso del Doppler tissutale (*tissue Doppler imaging*, TDI) a livello dell'annulus mitralico.



Questa misura è ottenibile in >95% dei pazienti. In particolare il rapporto tra l'onda E e la media dell'onda E' valutata con il Doppler tissutale a livello del setto interventricolare e della parete laterale (rapporto E/E') consente di avere una stima attendibile della pressione di riempimento del ventricolo sinistro (*Nagueh SF, 1997*).

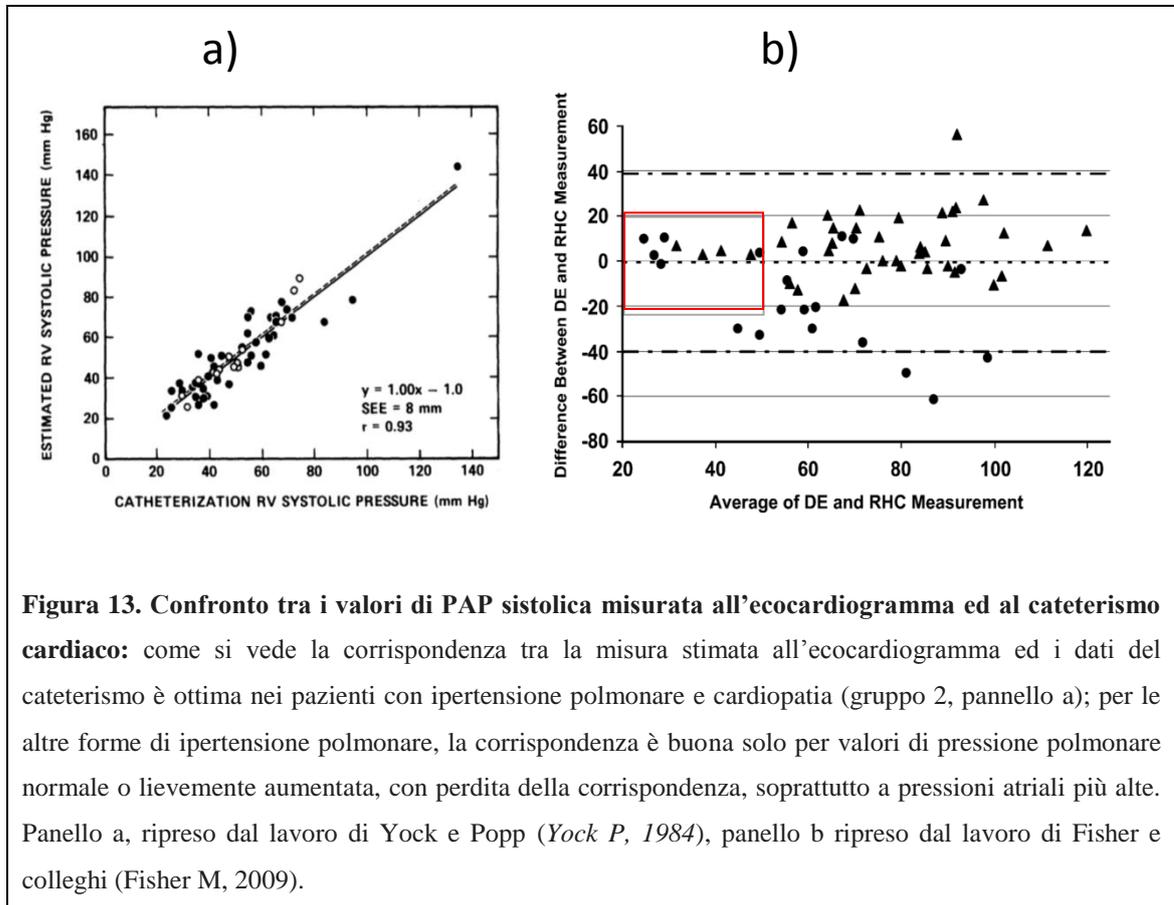
Un valore di  $E/E' \leq 8$  configura un quadro di normali valori di riempimento come nei casi di funzione diastolica normale o disfunzione di grado I, un valore di  $E/E' > 8$  e  $\leq 12$  è invece compatibile con iniziale incremento della pressione di riempimento come nella disfunzione diastolica di grado II, mentre valori  $> 12$  sono compatibili con un quadro di aumentate pressioni di riempimento come nel grado III. In particolare il rapporto E/E' ha mostrato un'ottima correlazione con i valori di pressione di incuneamento misurati al cateterismo destro.

La stima della PAPs è invece basata sulla velocità di picco del jet di rigurgito tricuspidalico (*Rudski LG, 2010*). La forma semplificata dell'equazione di Bernoulli,  $P=4V^2$ , descrive la relazione tra la velocità di rigurgito tricuspidalico e la pressione sistolica polmonare. In realtà per avere una stima corretta della pressione sistolica polmonare, va sommata alla pressione risultante il valore della pressione atriale destra, che è stimato dalla diametro della vena cava inferiore misurato a fine espirazione e dalla

presenza o meno di variazione del diametro stesso durante inspirazione. Un diametro della vena cava  $\leq 21$  mm, associato ad un collasso  $>50\%$  durante inspirazione, suggerisce una pressione atriale destra di 3 mmHg (range tra 0-5 mmHg), mentre un diametro  $>21$  mm, associato ad un collasso inspiratorio  $<50\%$  suggerisce una pressione atriale di 15 mmHg (range 10-20 mmHg). Nei casi in cui vi siano reperti discordanti, i valori di pressione atriale vengono considerati intermedi, corrispondendo a 8 mmHg (range tra 5-10 mmHg) (*Badesch DB, 2009*). Solitamente, come già riportato nell'ambito della definizione e della classificazione emodinamica dell'ipertensione polmonare, per parlare di ipertensione polmonare si utilizza un *cut-off* di PAP media di 25 mmHg. In ambito ecocardiografico invece ci si riferisce solitamente alla PAP sistolica (anche per la facilità con cui questa viene misurata) ed il *cut-off* di PAP sistolica riconosciuto dalle linee guida è di 35 mmHg (corrispondente ad una velocità di rigurgito tricuspidalico di 2.8 m/s, assumendo una pressione atriale di 3 mmHg) (*Rudski LG, 2010*). La determinazione della PAP sistolica come somma del gradiente ventricolo-atriale destro sommato alla pressione atriale destra, è stata identificata un metodo affidabile di stima della PAP sistolica al cateterismo fin dal primo studio di Yock e Popp pubblicato nel 1984 (*Yock PG, 1984*) e successivamente confermato da altri studi (*Currie PJ, 1985*). Recentemente la validità della stima ecocardiografica della pressione sistolica polmonare è stata messa in discussione da uno studio di Fischer e colleghi (*Fisher MR, 2009*), tuttavia mentre nei primi studi la popolazione in studio era composta da pazienti con malattia del cuore di sinistra in cui la corrispondenza delle misure era molto alta ( $R=0.93$  nello studio di Yock e Popp), nello studio di Fisher la popolazione in esame era composta prevalentemente da pazienti del gruppo 1 ed in parte minore dai gruppi 3, 4 e 5. Inoltre anche in quest'ultimo studio analizzando i grafici di Bland-Altman, la corrispondenza tra le misure era comunque buona per i valori di PAP sistolica  $<50$  mmHg, con divergenza delle misure per valori di più elevati.

Nei casi in cui sia presente anche un rigurgito a livello della valvola polmonare la misurazione della velocità del rigurgito a fine diastole consente di calcolare anche la PAP diastolica (PAPd) sempre attraverso la formula di Bernoulli modificata. In questo caso è dunque possibile anche calcolare la PAP media =  $(1/3 \text{ PAPs} + 2/3 \text{ PAPd})/2$ . Nel caso in cui non sia disponibile un significativo rigurgito polmonare è possibile determinare la pressione polmonare media utilizzando il tempo di accelerazione polmonare (*acceleration time, AT polmonare*). Anche in questo caso è stata proposta e

validata un'equazione per il calcolo:  $PAPm=79-(0.45 \times AT)$  (Mahan G, 1983). Un metodo recente che sembra avere una correlazione migliore con i dati del cateterismo per il calcolo della PAP media è basato sulla somma della pressione atriale destra all'integrale del profilo di velocità del rigurgito tricuspidalico (Aduen JF, 2009).



**Figura 13. Confronto tra i valori di PAP sistolica misurata all'ecocardiogramma ed al cateterismo cardiaco:** come si vede la corrispondenza tra la misura stimata all'ecocardiogramma ed i dati del cateterismo è ottima nei pazienti con ipertensione polmonare e cardiopatia (gruppo 2, pannello a); per le altre forme di ipertensione polmonare, la corrispondenza è buona solo per valori di pressione polmonare normale o lievemente aumentata, con perdita della corrispondenza, soprattutto a pressioni atriali più alte. Pannello a, ripreso dal lavoro di Yock e Popp (Yock P, 1984), pannello b ripreso dal lavoro di Fisher e colleghi (Fisher M, 2009).

L'ecocardiogramma dà inoltre informazioni molto utili su quelle che sono le conseguenze dello sviluppo di ipertensione polmonare sul ventricolo destro. Anzitutto è possibile valutare gli spessori del ventricolo destro, che solitamente in soggetti sani presentano valori  $<5$  mm. Questa informazione è rilevante in quanto le prime conseguenze di un incremento del postcarico si realizzano, come per il cuore di sinistra, con una variazione degli spessori di parete. Inoltre è mandatorio nei casi di ipertensione polmonare, riportare anche i diametri del ventricolo destro, sia in parasternale asse lungo (valori normali se  $<27$  mm) che in 4 camere apicale (in posizione basale, valori normali  $<42$  mm, in corrispondenza della porzione media valori normali  $<35$  mm). Non essendo possibile, per la complessa geometria del ventricolo destro, effettuare una ricostruzione tridimensionale partendo da immagini bidimensionali come per il ventricolo sinistro, solitamente all'ecocardiogramma non vengono calcolati i volumi. E'

tuttavia possibile ottenere l'area telediastolica (ATD) e telesistolica (ATS), utilizzando il profilo endocardico in 4 camere apicale (valori normali per l'area telediastolica <25 cm<sup>2</sup>, per l'area telesistolica <14 cm<sup>2</sup>). Attraverso le aree telediastolica e telesistolica è dunque possibile ottenere una stima della contrattilità del ventricolo destro denominata “*fractional area change*” o  $FAC=(ATD-ATS)/ATD$  che risulta essere normale per valori >35%. Esistono altri due indici che vengono comunemente utilizzati, come alternativa o come integrazione della FAC per la stima della funzione contrattile del ventricolo destro e sono entrambi basati sulla misurazione (in 4 camere apicale) della contrazione longitudinale del ventricolo destro con conseguente movimento sistolico dell'annulus mitralico: il TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) calcolato con l'M-mode, i cui valori risultano normali se > 16 mm, e l'S' calcolato con Doppler tissutale sull'annulus tricuspidalico, i cui valori risultano normali se >10 cm/s.

Seppur l'ecocardiogramma fornisca informazioni insostituibili per la diagnosi di ipertensione polmonare nei pazienti del gruppo 2, il ricorso al cateterismo viene comunque contemplato dalle linee guida sia per confermare il reperto di ipertensione polmonare, che per una misura accurata della pressione di incuneamento o della pressione atriale sinistra.

La definizione emodinamica di ipertensione polmonare secondaria a malattie del cuore sinistro è basata sul riscontro al cateterismo cardiaco dei seguenti reperti:

- PAP media  $\geq 25$  mmHg
- Pressione di incuneamento del capillare polmonare >15 mmHg
- Output cardiaco ridotto o normale.

Questa condizione come già specificato in precedenza configura il quadro della cosiddetta ipertensione polmonare post-capillare che è attribuibile esclusivamente al gruppo 2 dell'ipertensione polmonare, rientrando tutte le altre forme (gruppo 1, 3, 4, 5) nell'ambito dell'ipertensione polmonare pre-capillare.

Come già spiegato in precedenza, in presenza di un'ipertensione polmonare post-capillare viene solitamente preso in esame anche il gradiente di pressione transpolmonare (TPG), per distinguere la componente “passiva” dell'ipertensione polmonare dovuta semplicemente all'incremento della pressione venosa polmonare (per

l'aumento della pressione in atrio sinistro) che corrisponde ad un TPG  $\leq 12$  mmHg, da quella "reattiva" dovuta ad una modificazione delle resistenze vascolari polmonari, che corrisponde invece ad un TPG  $> 12$  mmHg. Questa componente reattiva, dovuta sia a vasocostrizione polmonare, che a rimodellamento vascolare sul versante arterioso polmonare, si associa ad una sproporzione tra la pressione misurata in arteria polmonare e quella identificata nelle sezioni sinistre del cuore per cui è stato coniato anche il termine "*out-of-proportion*" (Harvey RM, 1971; Naeije R, 2013). Solitamente nel caso di una forma passiva le RVP risultano nella norma, mentre nelle forme reattive risultano aumentate. Relativamente a questo si segnala una recente revisione critica dell'uso delle RVP, oltre che un suggerimento di modificazione terminologica. Infatti, il valore delle RVP, frequentemente utilizzato nella pratica clinica, è in realtà un dato derivato dal flusso e dalla pressione polmonare. In particolare le modificazioni del flusso possono incidere in modo duplice sul calcolo delle RVP, avendo anche influenze dirette sulla pressione polmonare, soprattutto sulla componente sistolica della pressione polmonare, che risente dalla gittata del ventricolo destro (a sua volta influenzata dal precarico in base alla legge di Frank-Starling e dalla contrattilità del ventricolo destro) (Hoepfer MM, 2013). Per lo stesso motivo anche lo stesso TPG può risultare influenzato dalle variazioni di *stroke volume* del ventricolo destro, basandosi in parte sulla pressione arteriosa media. Di conseguenza è stato proposto un nuovo parametro basato sulla misura della PAP diastolica, parametro più stabile e maggiormente influenzato dalle resistenze polmonari reali rispetto alla pressione polmonare media. Inoltre anche in condizioni di *stroke volume* stabili, le variazioni di PWP influenzano maggiormente i valori di PAP sistolica e media, rispetto alla pressione diastolica, consentendo dunque di valutare con maggiore difficoltà il contributo vascolare polmonare (vasocostrizione e rimodellamento), non dipendente dall'incremento della pressione venosa polmonare. In un recente studio (Vachiéry JL, 2013) la differenza di pressione diastolica (*diastolic pressure difference* -DPD- definito come la differenza tra la PAP diastolica e la PWP) è stata valutata in soggetti sani con valori misurati tra 1-3 mmHg. In uno studio retrospettivo recente realizzato su una corte di 3107 pazienti (studio monocentrico), pubblicato su Chest nel marzo 2013, il valore di DPD  $\geq 7$  mmHg è stato identificato come un indicatore di prognosi peggiore in quei pazienti con contestuale TPG  $> 12$  mmHg, per cui è stato suggerito di definire come affetti da ipertensione polmonare *out-of-proportion* quei pazienti con TPG  $> 12$  mmHg e DPD  $\geq 7$  mmHg. In un sottogruppo dei pazienti con DPD  $\geq 7$  mmHg lo studio biotico ha mostrato la presenza di

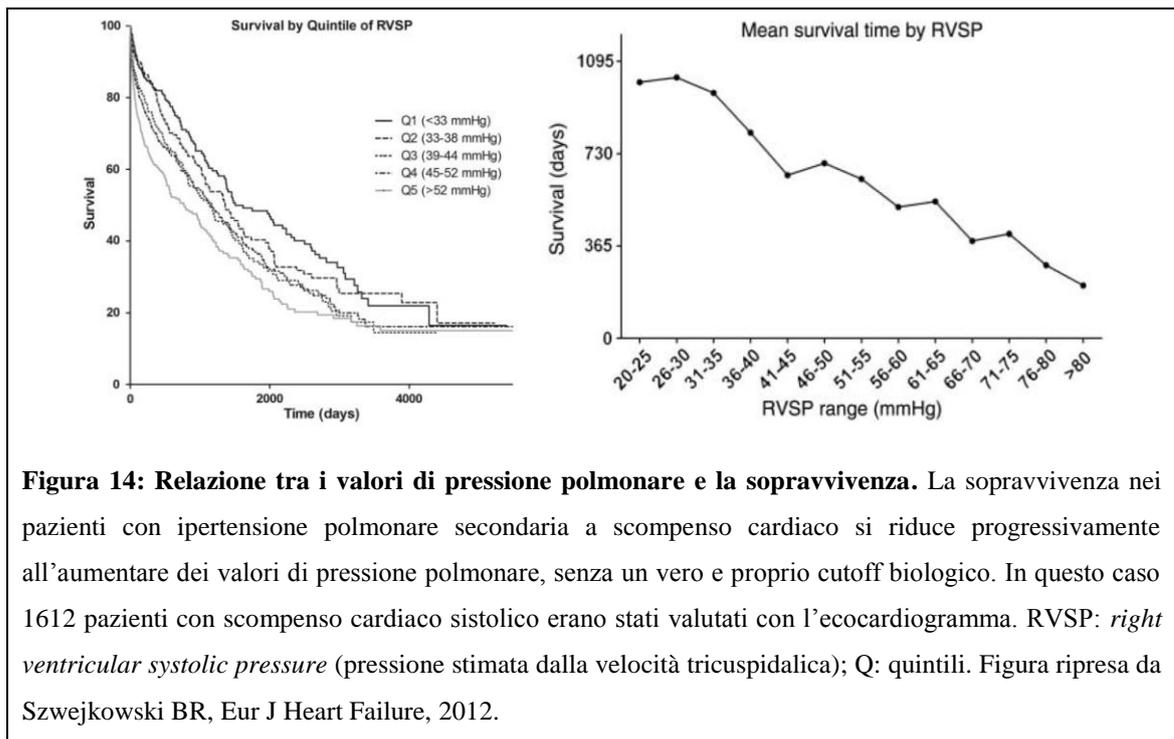
rimodellamento vascolare simile a quello documentato nella PAH (presentando tra l'altro curve di sopravvivenza analoghe). In una revisione della letteratura eseguita da *Vachièry et al.* pubblicata sul *Journal of the American Collage of Cardiology* nel 2013, gli autori suggerivano addirittura di abbandonare il termine *out-of-proportion*, per avere una maggiore chiarezza in termini classificativi e quindi distinguere su base emodinamica "ipertensione isolata post-capillare" (PWP >15 mmHg e DPD <7 mmHg) e "ipertensione postcapillare combinata ad ipertensione pre-capillare" (PWP >15 mmHg e DPD  $\geq$ 7 mmHg).

### Significato prognostico

Nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico severo, la presenza di ipertensione polmonare è stata precocemente riconosciuta come un predittore indipendente di morbidità e di mortalità, indipendentemente dall'eziologia. Nel 1992, in uno studio compiuto su 108 pazienti con cardiomiopatia dilatativa, la presenza di ipertensione polmonare definita ecocardiograficamente da una velocità tricuspidalica >2.5 m/s, identificava un gruppo ad alto rischio di morte o di ospedalizzazione per scompenso cardiaco con una differenza relativa di eventi del 57% ad un *follow-up* mediano di 28 mesi (*Abramson SV, 1992*). In un altro studio realizzato, più recentemente, su 196 pazienti con scompenso cardiaco (frazione di eiezione  $27 \pm 9\%$ ) in classe NYHA avanzata (III-IV), la documentazione al cateterismo cardiaco di una pressione polmonare media  $\geq 25$  mmHg al cateterismo (in condizioni di riposo) si associava ad un incremento di 2.3 volte del rischio di morte o ospedalizzazione in un follow-up di 24 mesi, anche dopo aggiustamento per altri predittori clinici o emodinamici. In particolare, nello stesso studio un incremento  $\geq 30\%$  della PAP media a cateterismi seriati identificava un sottogruppo con un rischio particolarmente elevato (*Grigioni F, 2006*). In uno studio pubblicato nel 2014 su 417 pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco (75,1% con FE compromessa, 24,9% con FE conservata), per ogni 10 mmHg di incremento della PAP sistolica stimata all'ecocardiogramma, si verificava un incremento del 37% del rischio di eventi maggiori (morte, trapianto urgente o impianto di assistenza ventricolare) ed un 11% di aumento del rischio di ricovero per scompenso (*Kalogeropoulos AP, 2014*). La presenza di ipertensione polmonare è in grado di predire l'*outcome* clinico anche in popolazioni particolari di pazienti con

scompenso cardiaco sistolico. Infatti, in pazienti sottoposti a resincronizzazione cardiaca, si associa nuovamente a peggioramento della mortalità e del numero di ospedalizzazioni; al contrario un decremento della pressione polmonare dopo resincronizzazione rappresenta un fattore prognostico positivo (*Shalaby A, 2008*). Anche nei casi di pazienti sottoposti ad annuloplastica restrittiva per insufficienza mitralica severa secondaria a cardiomiopatia, la presenza di ipertensione polmonare preoperatoria ha un significato prognostico negativo (*Kainuma S, 2011*). Lo stesso si applica ai pazienti sottoposti a cardiomioplastica palliativa (*Moreira LF, 2003*). La presenza di una reversibilità dell'ipertensione polmonare è associata ad una prognosi migliore nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato (*Levine TB, 1996*) ed influenza positivamente la candidabilità al trapianto cardiaco (*Mehra MR, 2006*). Infatti la presenza di ipertensione polmonare irreversibile, come indice di rimodellamento vascolare polmonare, rappresenta un fattore di rischio per la mortalità sia precoce che tardiva dopo trapianto cardiaco (*Ghio S, 2005*). Questo è da imputare all'elevata probabilità di scompenso del cuore destro che si realizza quando il cuore trapiantato si trova a fronteggiare la presenza di resistenze vascolari polmonari aumentate nel periodo post trapianto. Infatti, la mortalità incrementa in modo progressivo all'aumentare delle resistenze vascolari polmonari (*Mehra MR, 2006*). Anche se non esiste un *cut-off* biologico (rischio continuo) la presenza di RVP >5 WU, identifica un gruppo di pazienti da non candidare al trapianto, mentre la possibilità di ridurre le RVP <2.5 WU mediante vasodilatatore polmonare senza determinare ipotensione, garantisce una sopravvivenza post trapianto sovrapponibile a quella di pazienti senza ipertensione polmonare (*Ghio 2005*).

La disfunzione destra non si verifica solamente nel cuore trapiantato dei pazienti con ipertensione polmonare irreversibile. Infatti in pazienti con disfunzione sistolica e scompenso cardiaco cronico originariamente limitato al cuore di sinistra, la presenza di ipertensione polmonare ed il conseguente aumento del postcarico sul ventricolo destro, con il tempo può provocare un interessamento biventricolare. In questi casi, la presenza di una disfunzione destra comporta, come sottolineato da diversi studi, un peggioramento della prognosi, indipendentemente dai livelli di disfunzione sinistra ed anche al di là dei valori di pressione polmonare (*Gavazzi A, 2006; Field ME 2013; Ghio S, 2007*).



## Trattamento

Attualmente non esiste una specifica terapia per l'ipertensione polmonare secondaria a malattie del cuore sinistro (Kalogeropoulos AP, 2013). In primo luogo, secondo quanto codificato dalle linee guida è necessario un trattamento ottimale della patologia cardiaca sottostante in modo da cercare di ridurre la pressione di riempimento ventricolare sinistra e conseguentemente la pressione venosa polmonare. Diversi farmaci (diuretici, nitrati, idralazina, ACE-inibitori, beta-bloccanti e agenti inotropi) o interventi (correzione chirurgica di una patologia valvolare coesistente, resincronizzazione cardiaca, impianto di assistenza ventricolare sinistra o trapianto cardiaco) sono risultati efficaci nell'ottenere una riduzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra. Nessun farmaco utilizzato nella terapia dello scompenso presenta controindicazioni all'utilizzo nei casi di ipertensione polmonare coesistente (McMurray JJ V, 2012). L'abbassamento della pressione venosa polmonare così ottenuta è in grado di favorire anche la riduzione della pressione arteriosa polmonare, soprattutto nei casi in cui non si sia ancora verificata vasocostrizione/rimodellamento del letto arterioso polmonare (forme passive). Il problema principale della terapia dell'ipertensione polmonare legata allo scompenso cardiaco consiste appunto nel trattare la vasocostrizione polmonare nelle forme in cui una componente reattiva venga identificata. In questo ambito sono

infatti stati eseguiti alcuni studi che hanno tentato di estendere al contesto dello scompenso la terapia utilizzata nell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH, gruppo 1).

Nonostante alcuni risultati promettenti ottenuti su variabili intermedie derivanti principalmente dal cateterismo cardiaco (*Wimmer A, 1999; Pacher R, 1997; DiMarco J, 2001; Givertz MM, 2000*) l'utilizzo di antagonisti dell'endotelina e di analoghi delle prostacicline, alla prova dei *trial* randomizzati controllati, non ha mostrato benefici e addirittura sono emersi effetti negativi in termini di sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico (*Kaluski E, 2007; Califf RM, 1997*). Il limite dei suddetti studi è rappresentato dal fatto che nessuno studio ha stratificato i pazienti sulla base dei valori di pressione polmonare (anche se in alcuni casi i risultati del cateterismo venivano riportati) e che un trattamento di *unloading* (basato sul controllo del volume circolante e sulla riduzione delle pressioni venose polmonari) venisse praticato prima di somministrare il vasodilatatore polmonare (*Vachiéry, 2013*).

Un altro farmaco che è stato testato nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico è il riociguat, un nuovo stimolante solubile della guanilato ciclasi (*soluble guanylate-cyclase, sGC*) che sensibilizza la sGC all'ossido nitrico endogeno, con effetti vasodilatatori, antiproliferativi ed antifibrotici. In un recente studio multicentrico placebo controllo su 201 pazienti con ipertensione polmonare dovuta a scompenso sistolico nessun effetto sulla PAP media a 16 settimane è stato osservato rispetto al placebo (*Bonderman D, 2013*). Un piccolo studio ha suggerito che l'uso del sildenafil nei pazienti con scompenso sistolico può migliorare la capacità di esercizio e la qualità della vita, ma la prognosi non è stata valutata (*Lewis GD, 2007*). Attualmente due *trial* multicentrici randomizzati sull'uso di inibitori delle fosfodiesterasi sono in fase di reclutamento, uno basato sulla somministrazione di sildenafil (NCT01616381), uno basato sulla somministrazione di tadalafil (NCT01910389). I dati sull'uso di vasodilatatori polmonari in pazienti con scompenso cardiaco diastolico (a frazione di eiezione preservata) sono ancora più scarsi. Uno studio da intendere per la numerosità campionaria come "*proof of concept*" ha valutato l'effetto del riociguat in pazienti (n=10) con scompenso a frazione di eiezione controllata (versus placebo, n=11), con effetti neutri sulla PAP media (*Bonderman D, 2014*). L'effetto del sildenafil è stato studiato in uno studio di fase II in cui 216 pazienti con scompenso diastolico sono stati randomizzati a placebo (n=103) e a sildenafil 20 mg tid: nessuna differenza è stata tuttavia documentata in termini di effetti sull'*endpoint* primario, il consumo di ossigeno

al picco o su altri *endpoint* secondari, che comprendevano anche *outcome* clinici (morte, ospedalizzazione o cambiamento nella qualità della vita) (Redfield MM, 2013). Al contrario uno studio placebo controllo sempre nella stessa tipologia di pazienti con somministrazione di sildenafil 50 mg tid ha mostrato un miglioramento della capacità funzionale e dell'emodinamica a sei mesi con effetti benefici fino ad un anno (Guazzi M, 2011).

### Apnee ostruttive e centrali e ipertensione polmonare

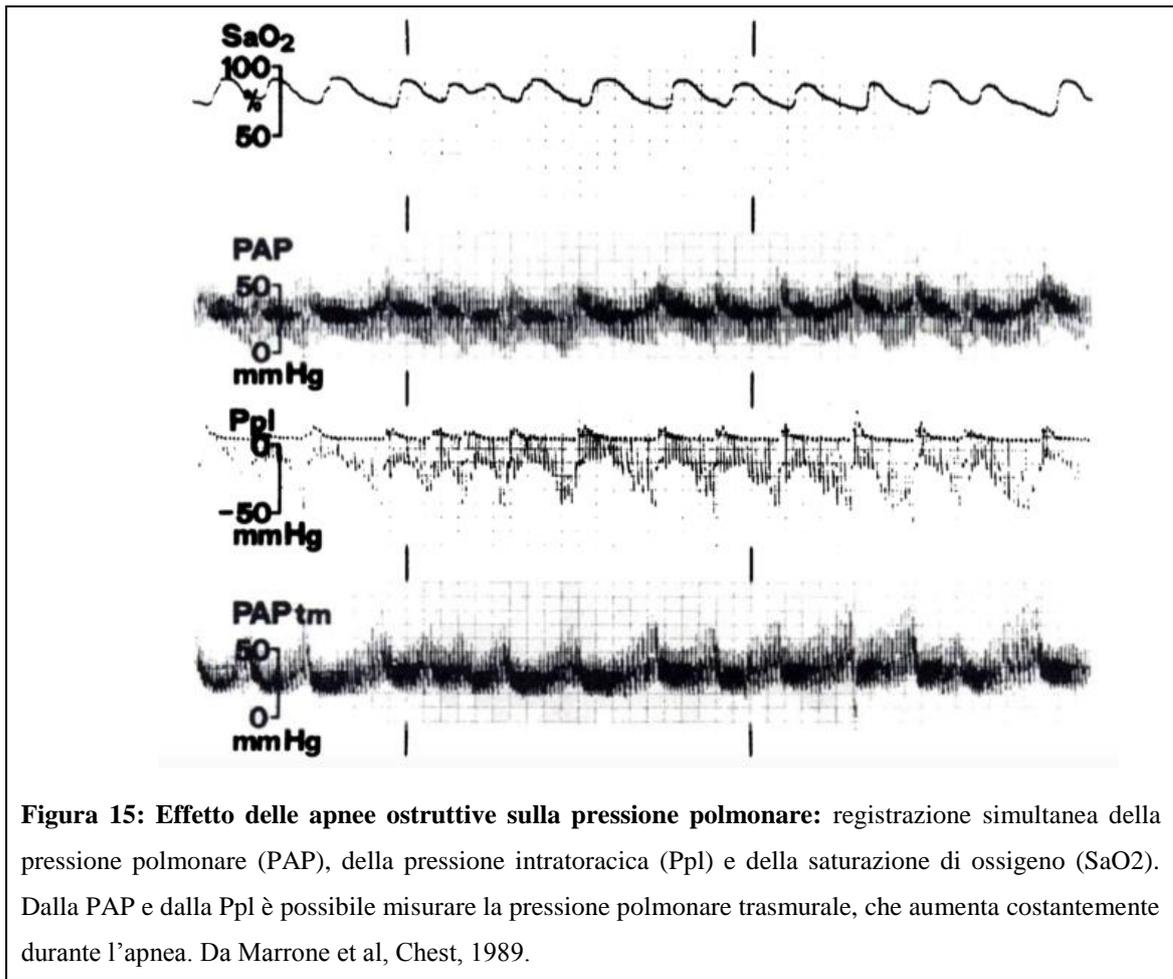
Secondo la classificazione clinica dell'ipertensione polmonare le apnee vengono comunemente considerate, insieme alla broncopneumopatia cronica ostruttiva ed alle interstiziopatie, quali condizioni determinanti l'ipertensione polmonare nel gruppo 3, legato a malattia polmonare e/o a ipossia. Nell'ambito delle linee guida ci si riferisce genericamente ai disturbi respiratori del sonno (Galiè N, 2009), tuttavia questa classificazione non consente di comprendere in modo adeguato i diversi meccanismi attraverso cui le apnee (ostruttive o centrali) possono determinare lo sviluppo di ipertensione polmonare.

In realtà il confine tra i disturbi respiratori del sonno e disturbi cardiocircolatori è sfumato. Infatti prendendo in considerazione le apnee ostruttive del sonno (OSAS: *obstructive sleep apnea syndrome*), è ben noto come queste siano in grado di favorire lo sviluppo di forme di ipertensione refrattaria al trattamento antipertensivo standard, con sviluppo di cardiopatia ipertensiva ed infine evoluzione verso forme di scompenso cardiaco sia a funzione ventricolare sistolica conservata che ridotta (fase dilatativa) (Gilat H, 2014). La comparsa di un quadro di scompenso può dunque contribuire allo sviluppo del quadro di ipertensione polmonare nei pazienti con OSAS. Inoltre, in presenza di un quadro di scompenso cardiaco (sia HF<sub>r</sub>REF che HF<sub>p</sub>EF), indipendentemente da quale sia l'eziologia, è noto che una elevata percentuale di pazienti sviluppa disturbi respiratori, prevalentemente rappresentati da apnee centrali (RCS) diurne/notturne ed in parte minore da OSAS o da forme miste. Quindi anche nel gruppo 2 dell'ipertensione polmonare, va presa in considerazione la possibilità che siano le apnee stesse, invero molto frequenti (circa 50% dei pazienti) un meccanismo verosimile di genesi dell'ipertensione polmonare.

I meccanismi attraverso cui le apnee possono determinare un incremento della pressione polmonare sono molteplici (Javaheri S, 2013). In primo luogo durante il passaggio dalla fase di apnea a quella di iperpnea, la comparsa di ampie oscillazioni della pressione intratoracica determina un aumento della pressione trasmurale del ventricolo sinistro e destro, oltre ad un aumento del postcarico che può favorire dilatazione atriale e congestione polmonare. Queste oscillazioni sono più marcate durante le apnee ostruttive, ma possono essere presenti anche durante le apnee centrali, seppur di minore entità. In realtà un meccanismo che appare di fondamentale rilevanza è caratterizzato dalle modificazioni dei gas respiratori durante le apnee. Come già descritto, durante l'apnea si verifica la contestuale comparsa di un quadro di ipossia ed ipercapnia. A livello del circolo polmonare, a differenza della circolazione sistemica, la riduzione della pressione parziale di ossigeno e l'incremento di quella di anidride carbonica hanno un effetto vasocostrittivo diretto. Inoltre l'ipossia e l'ipercapnia attraverso la stimolazione del sistema chemocettivo sono in grado di determinare attivazione adrenergica, che a sua volta può determinare incremento della vasocostrizione arteriolare polmonare. Questo meccanismo potrebbe essere più pronunciato nei pazienti con apnee centrali e scompenso cardiaco, vista la presenza di chemocettori ipersensibili. L'attivazione adrenergica è in parte anche sostenuta dalla comparsa di microrisvegli o "arousals" che si verificano durante il sonno. Infine la presenza di cicli frequenti di ipossia e riossigenazione, è in grado di determinare l'attivazione di specie reattive dell'ossigeno con stimolazione di citochine infiammatorie e favorire la comparsa di disfunzione endoteliale con conseguente rimodellamento vascolare (Javaheri S, 2013).

La maggior parte degli studi presenti in letteratura si è concentrata su pazienti con apnee ostruttive, verosimilmente in relazione alla più alta prevalenza di questa tipologia di apnee nella popolazione generale, mentre gli studi in pazienti con apnee centrali sono quasi praticamente assenti. In un gruppo di pazienti con OSAS è stato valutato l'effetto sulla pressione polmonare delle apnee, posizionando un catetere di Swan-Ganz durante il sonno e si è visto che la pressione polmonare media presenta delle oscillazioni associate al periodismo respiratorio, inizialmente associate alle variazioni della pressione trasmurale (Coccagna G, 1972). Inoltre in uno studio è stata documentata una piccola riduzione dello *stroke volume* del ventricolo destro alla fine delle apnee, cosa che suggerisce un incremento del postcarico sul ventricolo destro durante l'apnea (Bonsignore MR, 1994). In un altro lavoro è stata misurata, sempre in pazienti con

OSAS, in simultanea la pressione intratoracica e si è visto che l'incremento della pressione polmonare intravascolare si verifica alla fine dell'apnea/inizio dell'iperventilazione in concomitanza dei livelli massimi di desaturazione di ossigeno e di aumento della pressione trasmurale polmonare. Tuttavia vista l'esatta cinetica delle modificazioni pressorie e l'entità ridotta della pressione trasmurale sembra predominante l'effetto dell'ipossia sull'incremento della pressione polmonare (Marrone O, 1989).



Anche se le premesse fisiopatologiche sembrano avvalorare un ruolo delle apnee ostruttive nel determinare un aumento della pressione polmonare, la prevalenza e la severità clinica dell'ipertensione polmonare negli OSAS rimane incerta. Infatti, la presenza di forme di ipertensione polmonare severa sembra non comune nei pazienti con OSAS, in assenza di altre comorbidità quali l'obesità e la presenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Nello studio più ampio compiuto su 220 pazienti non selezionati con OSAS solo il 7% presentava un quadro di ipertensione polmonare al

cateterismo (con PAP media >25 mmHg) (*Chaouat A, 1996*). Combinando i dati di questo studio con altri 5 studi analoghi (popolazione totale di 519 pazienti) la prevalenza di ipertensione polmonare risulta solo del 10%; nella maggior parte di questi soggetti l'ipertensione risulta di grado moderato (*Bady E, 2000; Nijima M, 1999; Sanner B, 1997; Laks L, 1995; Weitzenblum E, 1888*).

In una popolazione selezionata di soggetti sottoposti a cateterismo cardiaco, la prevalenza è tuttavia più elevata raggiungendo il 70%. In questa popolazione selezionata (verosimilmente con un bias di selezione legato alla necessità del cateterismo), sono state identificate forme di ipertensione polmonare severa associate ad un'aumentata mortalità (*Minai OA, 2009*). L'associazione tra le apnee ostruttive e l'ipertensione polmonare è confermata anche dall'effetto sulla pressione polmonare del trattamento dell'OSAS. Infatti, seppur in piccoli studi, il trattamento con CPAP di pazienti con OSAS ha garantito una lieve riduzione della pressione polmonare all'ecocardiogramma (*Arias MA, 2006*) e delle resistenze vascolari polmonari al cateterismo cardiaco (*Sajkov D, 2002*).

La maggior parte degli studi sulle influenze delle apnee sull'ipertensione polmonare si è dunque concentrato su pazienti con apnee ostruttive, appartenenti a popolazioni non selezionate. Questo significa che nella maggior parte dei casi non erano presenti o non erano note alterazioni del cuore di sinistra. Tuttavia, come è invece noto, la forma più frequente di ipertensione polmonare si verifica in pazienti con malattie del cuore di sinistra (70-80% dei casi di ipertensione polmonare). In particolare è ben riconosciuto che la presenza di ipertensione polmonare associata ad un quadro di scompenso cardiaco sistolico (ma anche diastolico) ha un significato prognostico negativo e che attualmente non esistono dei trattamenti specifici per l'ipertensione polmonare in questo specifico *setting*. In parte questo è dovuto al fatto che, a differenza del gruppo 1 (ipertensione polmonare arteriosa, PAH), nel gruppo 2 gli studi di fisiopatologia hanno delle lacune conoscitive evidenti. Nei pazienti con scompenso cardiaco, come già descritto in precedenza, le apnee ostruttive rappresentano un fenomeno epidemiologicamente meno rappresentato, con netta prevalenza degli eventi centrali, che si verificano in circa il 30-70% dei pazienti (in media nel 50% dei casi). Inoltre le apnee centrali o RCS, a differenza delle apnee ostruttive, si verificano non solo durante la notte, ma anche durante il giorno, con un'estensione temporale che copre le 24 ore. In questo caso, dunque, i ripetuti cicli di apnea ed iperventilazione sono molto più

frequenti. Inoltre a differenza dei pazienti con apnee ostruttive in cui i chemocettori non sembrano avere un'iperattivazione (ma anzi in alcuni casi presentare una deattivazione), nei pazienti con RCS il chemoriflesso è francamente iperattivo. Questo potrebbe dunque giustificare una maggiore stimolazione adrenergica a carico dei vasi di resistenza polmonare durante le apnee e determinare un maggior grado di vasocostrizione polmonare indotta dal simpatico.

Nonostante queste premesse fisiopatologiche, attualmente gli studi che hanno valutato il ruolo delle apnee centrali nella genesi dell'ipertensione polmonare del gruppo 2 sono molto limitati.

In uno studio realizzato su 75 pazienti con scompenso cardiaco sistolico *end-stage*, l'effetto emodinamico sia delle apnee ostruttive (26% della popolazione) che di quelle centrali è stato studiato al cateterismo cardiaco (44% della popolazione). Anzitutto, confrontando i pazienti con OSAS con quelli con respirazione normale (30%), non si evidenziavano differenze nella PAP media (ma anche sistolica e diastolica) e nella PWP. Invece i pazienti con RCS (o apnee centrali) mostravano valori significativamente più alti di pressione polmonare e di PWP. Nel sottogruppo di pazienti con RCS il gradiente transpolmonare e le resistenze polmonari non risultavano tuttavia incrementate, configurando un quadro di incremento passivo. Infatti, in questo studio, una correlazione tra la PWP e l'indice di apnee ipopnee/ora era presente ( $R=0.46$ ,  $p=0.004$ ). Inoltre ad avvalorare la tesi di una componente puramente passiva alla base sia dell'ipertensione arteriosa polmonare che della genesi delle apnee centrali, in un sottogruppo di 7 pazienti veniva anche evidenziata una riduzione dei valori di PWP dopo terapia medica (prevalentemente diuretici ed ACE inibitori) e CPAP ( $n=3$ ), cui corrispondeva una equivalente riduzione dell'AHI (Solin P, 1999).

In una popolazione più stabile di 42 pazienti con scompenso cardiaco sistolico cronico, in cui verosimilmente il contributo determinato dall'ipertensione venosa polmonare risulta meno rappresentato, Christ e colleghi hanno comunque evidenziato segni indiretti di ipertensione polmonare ed indici di disfunzione del ventricolo destro associate alla presenza di RCS (presente nel 31% della popolazione) (Christ M, 2003). Tuttavia, in questa specifica popolazione, nessuna misura diretta (seppur ecocardiografica) della pressione arteriosa polmonare è stata riportata. Inoltre, nessun meccanismo fisiopatologico alla base dell'associazione tra RCS ed incremento della pressione polmonare è stato misurato o almeno ipotizzato.

## **Scopo della tesi**

L'obiettivo di questo studio è indagare la relazione tra il RCS e l'ipertensione arteriosa polmonare, in una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco cronico, in condizioni di stabilità clinica. Inoltre questo studio valuta un possibile meccanismo fisiopatologico alla base del determinismo e della progressione dell'ipertensione polmonare, mediante l'analisi del sistema chemocettivo e del profilo neuroormonale, ipotizzando un possibile effetto diretto dell'alternarsi dei cicli di ipossia e ipercapnia e dell'attivazione adrenergica sulla vasocostrizione arteriosa polmonare.

## **Metodi**

In questo studio sono stati arruolati prospetticamente pazienti con scompenso cardiaco sistolico cronico provenienti dal reparto e dagli ambulatori dell'U.O. di Cardiologia e Medicina Cardiovascolare della Fondazione Toscana Gabriele Monasterio.

I criteri di inclusione per essere arruolati nello studio erano: la presenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro valutata all'ecocardiogramma (frazione d'eiezione ventricolare sinistra <50%), la presenza di stabilità emodinamica e clinica e la presenza di una finestra ecocardiografica ottimale ed il rilievo di un'insufficienza tricuspidalica che consentisse la stima della pressione arteriosa polmonare all'ecocardiografia. Venivano esclusi i pazienti che mostravano sintomi e segni di instabilità emodinamica, quali la presenza di dispnea a riposo (classe *New York Heart Association*, NYHA IV), episodi di sindrome coronarica acuta o scompenso acuto negli ultimi tre mesi, insufficienza renale in stadio avanzato (clearance della creatinina <35 ml/min), patologie polmonari di grado avanzato (stimate da valori di capacità vitale e capacità polmonare totale <50% del valore predetto, FEV1<50% del predetto e FEV1/FVC<70%), sindrome delle apnee ostruttive del sonno (identificata al monitoraggio cardio-respiratorio nelle 24 ore da un numero di eventi ostruttivi >50% degli eventi totali) e la presenza di terapie in atto con farmaci quali morfina o derivati, teofillina, ossigeno, benzodiazepine e acetazolamide, per i possibili effetti su chemoriflesso e ventilazione, o l'impianto di *pacemaker* biventricolare negli ultimi sei mesi prima del reclutamento (per i potenziali effetti sulle apnee centrali). Erano inoltre esclusi i pazienti con valvulopatie mitraliche di grado severo, pregressa chirurgia e disfunzione diastolica di grado severo (pattern di riempimento restrittivo, grado III).

Sulla base di questi criteri sono stati infine arruolati 54 pazienti (tabella 1): tutti i pazienti erano in trattamento farmacologico ottimale, stabile da almeno 3 mesi, con restrizione dell'introito di sodio (4 g NaCl) e acqua (1 L/die). Lo studio prevedeva una caratterizzazione clinica completa basata sui seguenti esami:

- Valutazione bioumorale comprensiva di dosaggio neuroormonale
- Monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore.
- Test cardiopolmonare
- Studio ecocardiografico
- Monitoraggio cardiorespiratorio delle 24 ore per individuare la presenza di apnee centrali
- Valutazione della chemosensibilità all'ipossia e all'ipercapnia, attraverso la risposta ipossica-normocapnica (HVR) e normossica-ipercapnica (HCVR);

L'intero protocollo è stato completato in un intervallo massimo di tre giorni.

Un sottogruppo di 20 pazienti, tra i pazienti ricoverati, è stato inoltre sottoposto a cateterismo cardiaco destro, per decisioni cliniche indipendenti dal protocollo. Lo studio è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki (2000) dell'Associazione Medica Mondiale (*World Medical Association*) ed è stato approvato al comitato etico istituzionale; inoltre tutti i soggetti hanno firmato un consenso informato per l'arruolamento nello studio.

### Studio ecocardiografico

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a studio ecocardiografico transtoracico. Un medico (V.C.) si è occupato dell'esecuzione dell'esame, risultando inconsapevole sia del risultato sia del monitoraggio del respiro nelle 24 ore, che della valutazione del chemoriflesso. L'esame ecocardiografico è stato effettuato con un ecografo *Philips IE33 Ultrasound machine (Philips Medical Systems, Palo Alto, California, USA)*.

Gli spessori, le dimensioni e l'analisi della cinetica regionale e globale del ventricolo sinistro sono stati misurati utilizzando le procedure standard codificate dalle linee guida della società americana di ecocardiografia: in particolare la stima della frazione d'eiezione è stata condotta attraverso la stima dei volumi endoventricolari in 4 e 2 camere apicale, utilizzando il metodo del Simpson biplano. La funzione diastolica è

stata invece analizzata integrando i dati del Doppler pulsato della mitrale (onda E, onda A, tempo di decelerazione della mitrale) con i dati derivanti dal Doppler tissutale dell'annulus mitralico (E' settale e laterale) (Nagueh SF, 2009). Il rapporto tra la velocità dell'onda E e la media della velocità della E' (settale e laterale) è stato utilizzato come misura indiretta della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, secondo quanto riportato anche dalle linee guida europee sull'ipertensione polmonare. Infine le dimensioni dell'atrio sinistro sono state valutate tramite i diametri telesistolici acquisiti in parasternale asse lungo (L) ed in 4 camere apicale (D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>), da cui è stato derivato indirettamente il volume atriale, secondo l'equazione (Lang R, 2005):

$$\text{volume atriale: } 4\pi/3 (L/2) (D_1/2) (D_2/2)$$

e l'area dell'atrio sinistro in 4 camere apicale.

Il Doppler continuo posizionato, sulla base del color Doppler, sul jet di rigurgito della tricuspide è stato utilizzato per ottenere la velocità del jet di rigurgito della tricuspide (TVR), attraverso la quale è stimata la pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) utilizzando l'equazione di Bernoulli, con la stima della pressione dell'atrio destro a sua volta derivata dalla dimensione e collassabilità della vena cava inferiore (Rudski L, 2010). Come ulteriore stima indiretta dei valori di pressione polmonare è stato anche acquisito il tempo di accelerazione della polmonare, mediante Doppler pulsato nel tratto di efflusso ventricolare destro.

Per quanto concerne le sezioni destre, abbiamo registrato e analizzato:

- 1) le dimensioni telediastoliche del ventricolo destro in asse lungo parasternale e in 4 camere apicale (diametro di base e medio ventricolare);
- 2) lo spessore della parete libera del ventricolo destro in finestra sottocostale usando il metodo in 2D;
- 3) diametri telesistolici dell'atrio destro (mediale-laterale);
- 4) l'area dell'atrio destro in 4 camere con finestra apicale;
- 5) l'escursione sistolica sul piano dell'anello tricuspide (*tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE) per mezzo dell'M-mode;
- 6) la velocità sistolica sul piano dell'anello tricuspide (*tricuspid annular systolic motion*, TASM) per mezzo del Doppler tissutale;

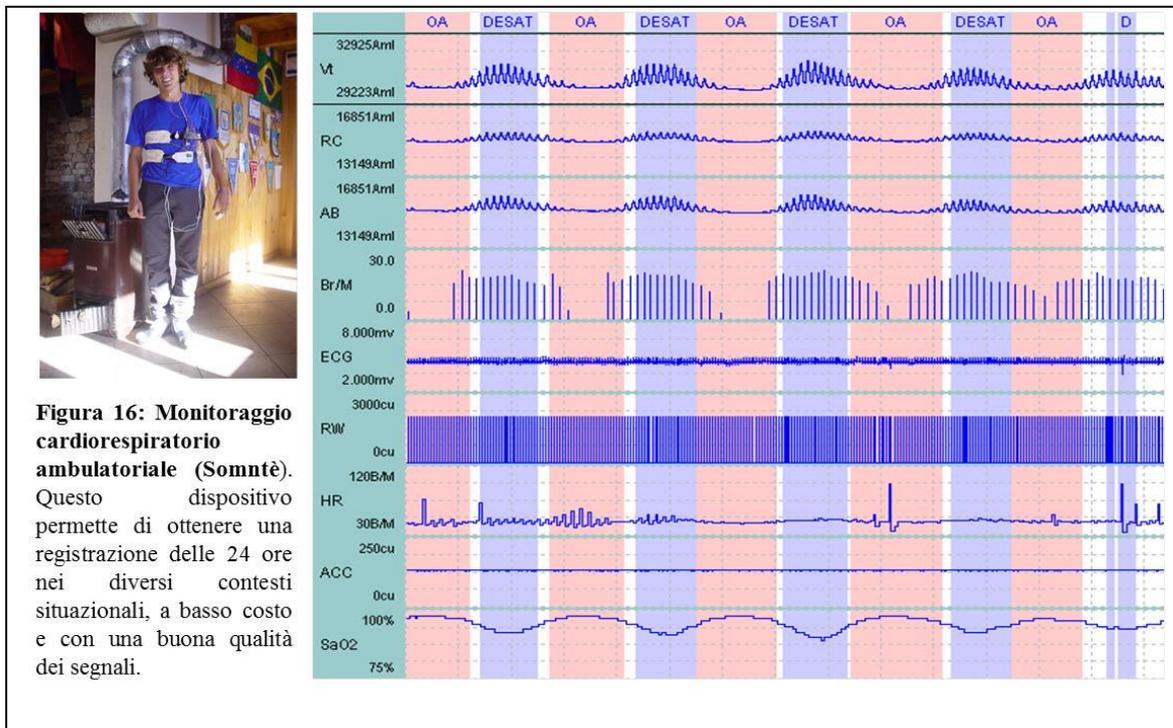
7) l'area di accorciamento frazionale del ventricolo destro (*Fractional Area Change*, FAC) è stata ottenuta dall'area telediastolica e telesistolica del ventricolo destro misurata in 4 camere apicale.

### Monitoraggio cardiorespiratorio nelle 24 ore

La registrazione cardiorespiratoria poligrafica è stata effettuata usando un monitoraggio ambulatoriale cardiorespiratorio denominato Somtè (Compumedics, Abbotsford, Australia), che registra in modo continuo i seguenti segnali: flusso nasale mediante un trasduttore di pressione, russamento mediante un sensore acustico, l'elettrocardiogramma (ECG), i movimenti addominali e toracici mediante due fasce che utilizzano la pletismografia ad induttanza e la saturazione di ossigeno (SaO<sub>2</sub>) mediante un saturimetro. Questo sistema permette effettuare un monitoraggio del respiro fino ad una durata massima di 24 ore, con il vantaggio di estendere la registrazione alla veglia, consentendo di identificare anche il RCS diurno. L'uso di un sistema ambulatoriale, peraltro contemplato nelle linee guida americane per lo studio del sonno, ha inoltre il vantaggio e di poter registrare il respiro in un ambiente naturale, senza le problematiche tecniche e le possibili interferenze sul sonno legate ad uno studio polisomnografico, realizzato in un ambiente dedicato (*Berry RB, 2012*).

Un tecnico del sonno, non a conoscenza dei risultati dello studio ecocardiografico, ha analizzato tutte le registrazioni poligrafiche. L'apnea è stata definita come la cessazione del flusso respiratorio per almeno 10 secondi, mentre un'ipopnea come una riduzione di oltre il 50% del volume respiratorio corrente, con una durata di almeno 10 secondi, accompagnata da una desaturazione del SaO<sub>2</sub>  $\geq 4\%$  (*Berry RB, 2012*). Il grado di severità del periodismo respiratorio è indicato dal numero di apnee-ipopnee/ora o *apnea-hypopnea index* (AHI) (*Yamashiro Y, 1993; AASMTF, 1999*). La simultanea assenza del flusso respiratorio e dei movimenti respiratori cardiotoracici indica la presenza di un'apnea centrale. Un'apnea ostruttiva si definisce invece come un'apnea caratterizzata da assenza del flusso d'aria in presenza dei movimenti toracici e addominali. Potendo coesistere i due fenomeni nello stesso paziente, le apnee vengono definite centrali, quando  $>50\%$  degli eventi sono centrali ed ostruttive quando  $>50\%$  degli eventi sono ostruttivi. Nel nostro studio sono state analizzate solo le apnee centrali costituendo la presenza di apnee ostruttive un criterio di esclusione. Anche se una certa variabilità nel cut-off decisionale per valutare la presenza assenza del RCS è presente in

letteratura, la maggior parte degli studi clinici considera un cut-off di 15/ora come riferimento per identificare la presenza di un RCS clinicamente significativo, utilizzato quindi nel presente studio. A differenza degli studi presenti in letteratura, considerando che l'estensione della nostra registrazione non era limitata al periodo notturno ma alle 24 ore, il *cut-off* si riferisce al valore medio di AHI nelle 24 ore.



## Valutazione della sensibilità chemocettiva

La chemosensibilità è stata valutata utilizzando la tecnica del “*rebreathing*”, come precedente descritto. L’elettrocardiogramma, il flusso delle vie aeree e i gas respiratori sono stati misurati in continuo attraverso un analizzatore di gas respiratori (Vmax, Sensormedics, Yorba Linda, CA, USA) e la saturazione di ossigeno attraverso un pulsossimetro (Masimo SET Radical). Tutti i segnali sono stati digitalizzati on-line (National Instruments, USA, 500 Hz come frequenza di campionamento) e analizzati utilizzando un *software* realizzato presso il nostro Istituto (Pulse Viewer) per derivare la frequenza respiratoria, volume corrente respiro per respiro, ventilazione minuto, SaO2 e pressione di fine espirazione di CO2. Dopo cinque minuti di registrazione basale, eseguita durante respiro spontaneo, sono state effettuate in ordine random le registrazioni normocapnica-ipossica e normossica-iperapnica. Durante la registrazione normocapnica-ipossica il soggetto in esame sviluppa progressivamente una condizione

di ipossia mediante consumo diretto dell'aria presente all'interno del circuito chiuso, fino a raggiungere valori di saturazione al termine della prova tra il 70 e l'80% in base alla tolleranza individuale; durante questa manovra la concentrazione di CO<sub>2</sub> viene mantenuta costante (utilizzando come riferimento il valore basale del paziente), facendo passare l'aria espirata attraverso un assorbitore in calce prima di raggiungere il contenitore di "rebreathing". Durante la manovra ipercapnico-normossica il paziente va incontro ad un incremento progressivo dei valori di anidride carbonica che si accumula nel circuito chiuso per produzione da parte del soggetto stesso, fino a raggiungere valori di CO<sub>2</sub> di fine espirazione di 50 mmHg o un aumento di almeno 10 mmHg dal valore basale, in relazione alla tolleranza individuale; durante questa manovra la pressione parziale di O<sub>2</sub> viene mantenuta costante aggiungendo ossigeno al circuito.

In seguito all'esecuzione delle manovre, attraverso il software dedicato, è possibile calcolare la risposta ventilatoria all'ipossia (HVR) come la pendenza della retta di regressione tra ventilazione/minuto e la SaO<sub>2</sub> calcolata durante la registrazione ipossica-normocapnica. Allo stesso modo, la risposta ventilatoria all'ipercapnia (HCVR) viene espressa come pendenza della retta di regressione tra la ventilazione minuto e la pressione di CO<sub>2</sub> a fine espirazione calcolata durante la registrazione ipercapnica-normossica.

### Profilo neuroormonale, test cardiopolmonare e monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore

I valori plasmatici del BNP, delle catecolamine, dell'aldosterone, l'attività reninica plasmatica (PRA) ed il profilo tiroideo sono stati analizzati come descritto in dettaglio in precedenza (*Emdin M, 2004*); i valori dell'NT-proBNP sono stati determinati attraverso un saggio immunologico con elettrochemiluminescenza (*Roche diagnostics, Germany*).

I pazienti sono stati inoltre sottoposti ad un test da sforzo cardiopolmonare su cicloergometro, seguendo un protocollo di incremento progressivo graduale del carico di lavoro, calcolato sulla base del soggetto in esame in modo da raggiungere il carico massimo tollerabile entro 10±2 minuti (*Vmax, Sensormedics, Yorba Linda, CA, USA*) (*Passino C, 2006*). Dai parametri derivati dal test cardiopolmonare è stato possibile calcolare: il consumo di ossigeno al picco (VO<sub>2</sub>/kg), il consumo di ossigeno per carico di lavoro (VO<sub>2</sub>/work slope), il polso di ossigeno (rapporto tra il consumo di ossigeno e

la frequenza cardiaca) e l'efficienza ventilatoria (espressa dalla pendenza della retta di regressione della ventilazione sulla produzione di CO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub> slope). La registrazione elettrocardiografica nelle 24 ore è stata ottenuta per mezzo di un dispositivo digitale Holter (*ELA Medical, Sorin, Arvada, CO, USA*) con la registrazione di tre derivazioni ECG (precordiale, posteriore, inferiore). Nei pazienti in ritmo sinusale, oltre all'analisi Holter standard, è stata anche analizzata la variabilità della frequenza cardiaca nel dominio del tempo, calcolando la deviazione standard di tutti gli intervalli RR (SDNN), la deviazione standard di 5 min dei valori medi degli intervalli RR (SDANN), la radice quadrata della media della somma dei quadrati delle differenze tra RR adiacente (RMSSD) e il numero di RR adiacenti che differiscono per più di 50 secondi, come percentuale del numero totale di RR (pNN50).

### Cateterismo cardiaco

Questa procedura è stata eseguita in un sottogruppo di 20 pazienti ricoverati per esigenze cliniche. Il cateterismo cardiaco destro è stato eseguito da un cardiologo interventista non a conoscenza dei risultati degli esami connessi con il protocollo in studio. Le misure di pressione sono state registrate mediante un catetere flottante a palloncino dotato di un trasduttore di pressione (6F Arrow, Arrow International), posizionato in corrispondenza delle sezioni destre del cuore ed in arteria polmonare mediante un accesso venoso realizzato in vena femorale destra o in vena antecubitale destra (pazienti in posizione supina).

La gittata cardiaca (*cardiac output*, CO) è stata misurata mediante la tecnica di termodiluizione, con posizione del termistore distale localizzato nella posizione dell'arteria polmonare ed è stata calcolata una media su 3 valori con una variazione massima  $\leq 10\%$ .

Il gradiente transpolmonare (TPG) è stato calcolato come differenza tra la pressione media dell'arteria polmonare (PAP) e pressione di incuneamento (*pulmonary wedge pressure*, PWP), mentre le resistenze polmonari infine sono state calcolate come il rapporto tra il gradiente pressorio transpolmonare e la gittata cardiaca (PAP media – PWP/CO).

## Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando SPSS 21.0 (1989-2012, LEAD technologies Inc., USA). Per le variabili con distribuzione normale i valori sono stati presentati come media  $\pm$  deviazione standard (SD) mentre per le variabili con distribuzione non normale i valori sono stati presentati come mediana e *range* interquartile (IR; un valore di  $P < 0.05$  è stato considerato significativo). Le differenze medie tra i gruppi sono state valutate attraverso il T Test di Student o il test di Mann-Whitney U, quando appropriato. Le variabili discrete sono state confrontate con il test del chi-quadro con correzione di Yates o il test di Fisher.

La correlazione di Spearman è stata utilizzata per determinare il rapporto diretto tra le diverse variabili numeriche. I valori di AHI, HVR, HCVR, noradrenalina, aldosterone, PRA, BNP e NT-proBNP sono stati trasformati nel corrispettivo logaritmico per correggere la distribuzione non normale, prima di procedere alla regressione logistica. Le regressioni logistiche bivariate e multiple sono state impiegate allo scopo di determinare i predittori dello sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare all'ecocardiogramma, definita utilizzando un *cut-off* di PAPs di 35 mmHg, in accordo con la letteratura (Rudski LG, 2010). Il potere predittivo delle variabili derivanti dalla regressione logistica multivariata è stato poi quantificato in termini di area sotto la curva ROC (*receiver operating characteristic*) e la significatività statistica della differenza nella area sotto la curva (AUC) rispetto alla linea di equivalenza è stata valutata per mezzo del test *Mann-Whitney U*. Per confrontare la corrispondenza tra i valori di pressione polmonare stimata all'ecocardiogramma ed i dati derivanti dal cateterismo (nei 20 soggetti sottoposti all'indagine invasiva) è stato effettuato diagramma di dispersione di Bland-Altman, confrontando la media delle due misure (asse x) con la loro differenza (asse y), mediante t test.

## Risultati

Sono stati arruolati nello studio 54 pazienti con scompenso cardiaco sistolico stabile (Tabella 1). I pazienti erano prevalentemente di sesso maschile, leggermente sovrappeso e privi di significative comorbidity polmonari e renali (funzione renale normale o lievemente compromessa) (Tabella 1). In accordo con i criteri di inclusione i pazienti presentavano una disfunzione ventricolare sinistra sistolica di grado moderato-severo,

con lieve prevalenza delle forme primitive (44%) su quelle ischemiche (41%). Nessun paziente presentava apnee ostruttive del sonno in misura significativa, in accordo con i criteri di esclusione.

In base al *cut-off* prescelto di AHI >15 nelle 24 ore, 11 pazienti presentavano RCS significativo (20% della popolazione). Pur mostrando lo stesso grado di severità della disfunzione ventricolare sinistra ed un trattamento analogo (medesimo utilizzo di terapia di antagonismo neurooromonale e uso di *device*) i pazienti con RCS mostravano una clinica peggiore come testimoniato da una classe NYHA più avanzata (Tabella 1). Inoltre, nel gruppo di pazienti con RCS l'eziologia ischemica risultava maggiormente rappresentata (64% vs. 35%,  $p=0.029$ ).

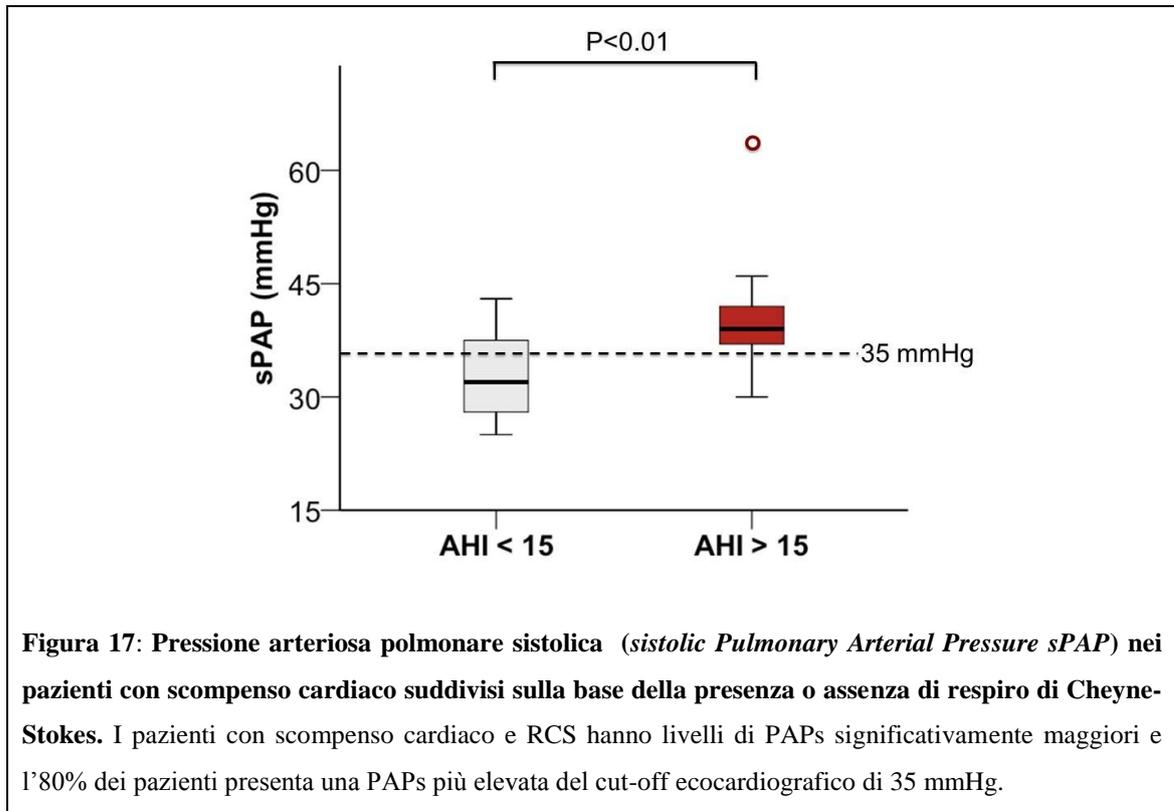
Mentre non veniva riscontrata alcuna differenza in termini di funzione renale tra i due gruppi, i pazienti con CSR mostravano invece una riduzione della capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio, sebbene di grado lieve (indice di Tiffenau e capacità polmonare totale analoghi). Al test da sforzo cardiopolmonare, i pazienti con RCS mostravano inoltre una tendenza verso un incremento della VEVCO<sub>2</sub> *slope* (espressione di ridotta efficienza ventilatoria da sforzo), molto vicino alla significatività statistica ( $p=0.056$ ), con nessuna differenza in termini di carico di lavoro nell'esercizio e al consumo di ossigeno al picco. Nessuna differenza veniva riscontrata infine al monitoraggio Holter ECG in termini di frequenza media, variabilità della frequenza cardiaca (indici nel dominio del tempo) o *trend* aritmico.

### Respiro di Cheyne-Stokes e dati ecocardiografici

I pazienti con RCS significativo hanno mostrato una PAPs stimata all'ecocardiografia significativamente maggiore rispetto ai pazienti con AHI <15 ( $40.1 \pm 7.6$  vs  $33.1 \pm 5.9$  mmHg,  $p < 0.01$ , Tabella 2 e Figura 10) in assenza di significative differenze negli spessori e dimensioni del ventricolo sinistro (diametri telediastolici e telesistolici), nella funzione sistolica e diastolica (rapporto E/A, tempo di decelerazione della valvola mitrale, media del rapporto E/E'), nelle dimensioni atriali sinistre ed in presenza dello stesso grado di rigurgito mitralico (Tabella 2).

I pazienti con RCS significativo presentavano comunque un incremento dello spessore della parete libera del ventricolo destro ( $8,0 \pm 1,1$  vs  $6,9 \pm 1,0$  mm,  $p=0.04$ ) in assenza di differenze significative nel diametro del VD (sia in finestra parasternale che apicale),

nelle dimensioni dell'atrio destro, nel diametro della vena cava inferiore e negli indici di funzione sistolica ventricolare destra, (TAPSE, S 'e FAC) (Tabella 2).



**Figura 17: Pressione arteriosa polmonare sistolica (systolic Pulmonary Arterial Pressure sPAP) nei pazienti con scompenso cardiaco suddivisi sulla base della presenza o assenza di respiro di Cheyne-Stokes.** I pazienti con scompenso cardiaco e RCS hanno livelli di PAPs significativamente maggiori e l'80% dei pazienti presenta una PAPs più elevata del cut-off ecocardiografico di 35 mmHg.

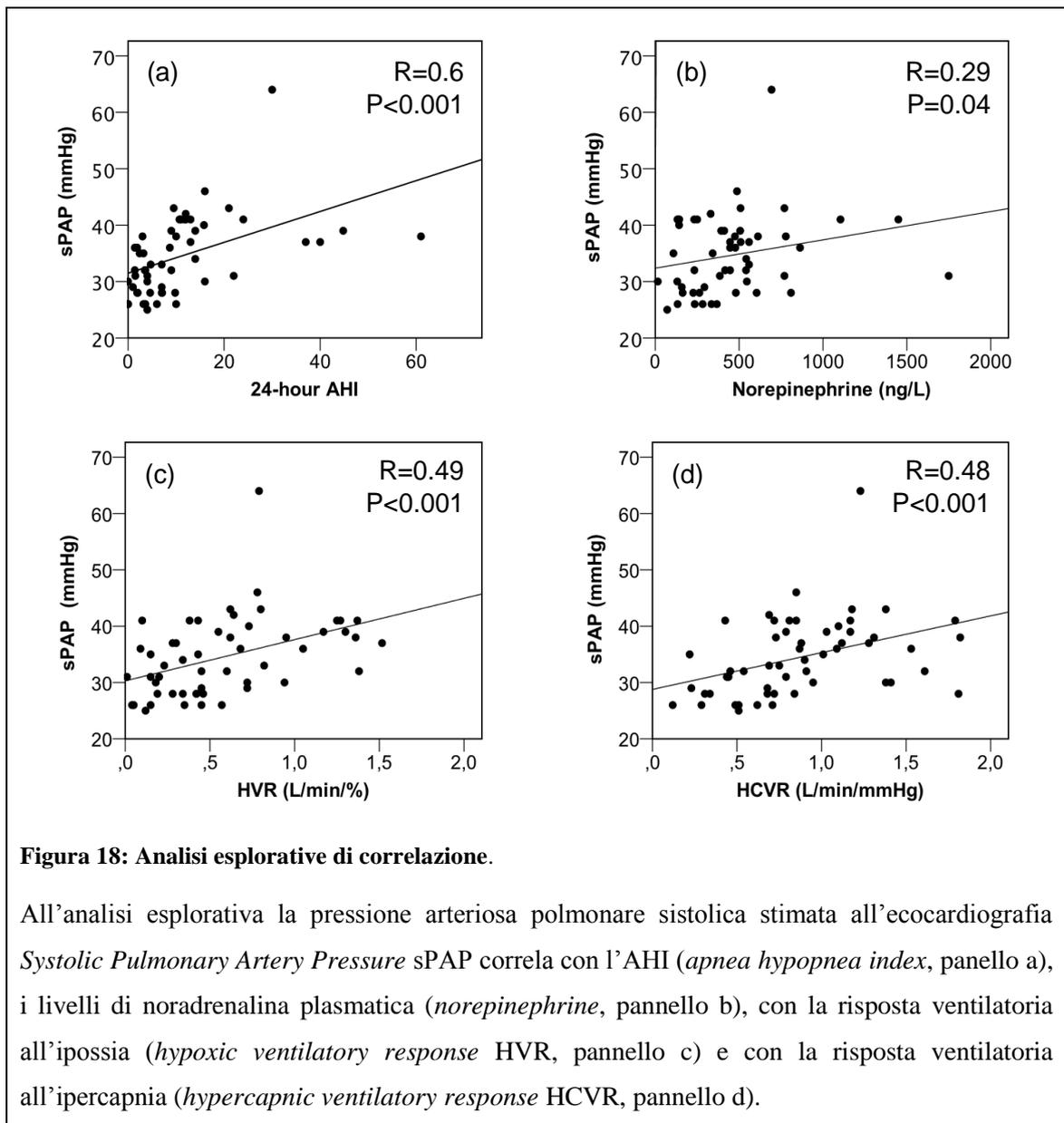
### Respiro di Cheyne-Stokes, chemosensibilità e profilo neuroormonale

I pazienti con RCS significativo presentavano anche una maggiore chemosensibilità all'ipossia (HVR=0.79, IR 0.62-1.27 vs. 0.43, IR 0.19-0.69 L/min/%,  $p < 0.05$ ) ed all'ipercapnia (HCVR=1.18, IR 1.10-1.31 vs. 0.73, IR 0.51-0.95 L/min/mmHg,  $p < 0.01$ ) e valori più elevati di noradrenalina plasmatica (559, IR 446-770 contro 367, IR 229-508 pg/mL,  $p < 0.05$ , Tabella 3), con livelli di NT-proBNP al limite della significatività statistica nei medesimi sottogruppi (1263, IR 573-4.370 vs 519, IR 228-1212 pg/mL,  $p = 0.05$ , Tabella 3).

### Determinanti dell'ipertensione arteriosa polmonare

Ad un'analisi esplorativa preliminare, la PAPs stimata allo studio ecocardiografico risultava fortemente correlata con la severità delle apnee centrali, come espresso dall'AHI (Rho di Spearman,  $R = 0.60$ ,  $p < 0.001$ , Figura 11, Pannello a). Allo stesso modo la PAPs risultava avere un buon grado di correlazione anche con lo spessore della parete libera del VD ( $R = 0.61$ ,  $p = 0.001$ ), ed i valori di HVR ( $R = 0.497$ ,  $p < 0.001$ , Figura 2 Pannello c), HCVR ( $R = 0.479$ ,  $p < 0.001$ , Figura 2, Pannello d), mentre una

debole correlazione si evidenziava con i livelli di noradrenalina ( $R = 0.29$ ,  $p=0.04$ , figura 2 pannello b) ed NT-proBNP ( $R = 0.316$ ,  $p=0.03$ ). Al contrario, la PAPs non risultava correlata con BMI, BSA, ventilazione basale, concentrazione di CO<sub>2</sub>, gli indici di funzionalità renale (*clearance* della creatinina), la funzione polmonare (Tiffeneau Index, DLCO), né con la morfologia e funzione sistolica del ventricolo sinistro (diametri VS, area AS, FE,) o destro (diametri VD, TAPSE, S', FAC). Verosimilmente anche in base ai criteri di esclusione riguardanti i pazienti con disfunzione diastolica severa e valvulopatia mitralica severa, nessuna correlazione veniva inoltre riscontrata tra la PAPs e la funzione diastolica del ventricolo sinistro (rapporto E/A, tempo di decelerazione della valvola mitrale, rapporto E/E') o tra la PAPs e le dimensioni dell'atrio sinistro (area o volume). All'analisi logistica univariata, l'ipertensione arteriosa polmonare (definita da una pressione sistolica PAP > 35 mmHg) è risultata associata con le seguenti covariate (Tabella 4): AHI, Exp (B) 1.09,  $p=0.023$ ; HVR, Exp(B) 12.54,  $p=0.004$ ; HCVR, Exp(B) 8.62,  $p=0.008$ ; noradrenalina plasmatica, Exp(B) 1.01,  $p=0.31$ ; NT-proBNP, Exp(B) 1.001,  $p=0.043$ . Tuttavia, all'analisi multivariata, l'AHI risultava il solo predittore indipendente della presenza di ipertensione arteriosa polmonare: AHI, Exp(B)=1.24,  $p=0,014$  (Tabella 4), con una ROC AUC di  $0.76 \pm 0.07$  (valore *cut-off* per AHI di 7.9, sensibilità =80%, specificità =76%,  $p=0.001$ ).

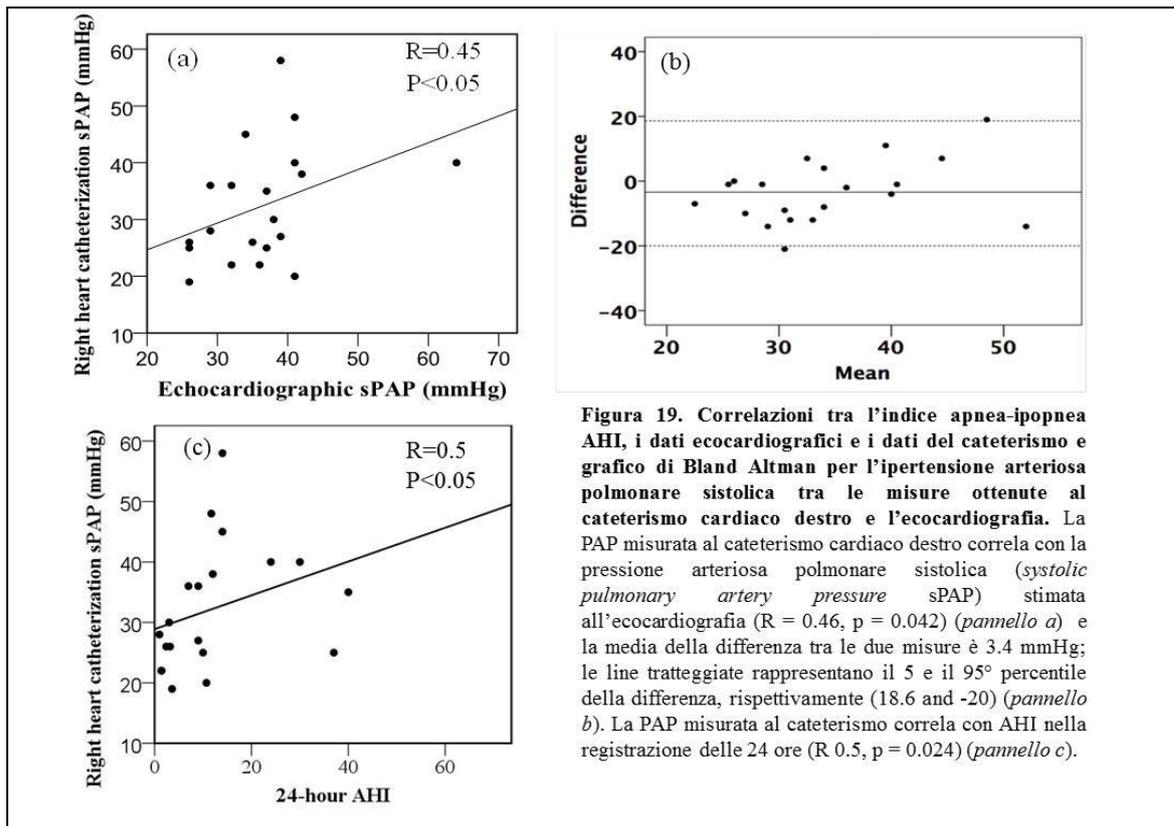


### Confronto tra dati ecocardiografici e cateterismo destro

Nel sottogruppo di 20 pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco destro, è stata riscontrata una pressione sistolica polmonare di 29 (25-40) mmHg, una pressione polmonare media di 19 (13-23) mmHg, resistenze vascolari polmonari di 1.4 (1.0-1.6) mmHg/L/min e una pressione di cuneo precapillare di 10 (8-18) mmHg. Nonostante la severità della disfunzione ventricolare sinistra stimata all'ecocardiografia, l'indice cardiaco è risultato solo lievemente compromesso, attestandosi su un valore di 2.6 (2.2-3.1) L/min/m<sup>2</sup>.

E' stato riscontrato un buon accordo tra la stima ecocardiografica della PAPs e la misura reale del cateterismo cardiaco, come confermato dalle analisi di Bland Altman

(Figura 12). In effetti, la differenza media tra le misure è risultata di solo di 3.4 mmHg (il 5° e 95° percentile erano -20 e 18.6 mmHg,  $p > 0.05$ ). Inoltre la misura reale della PAP sistolica in questo sottogruppo, presentava ancora una buona correlazione sia con la PAP sistolica stimata all'ecocardiografia ( $R = 0.46$ ,  $p = 0.042$ ) che con AHI nella registrazione delle 24 ore ( $R 0.5$ ,  $p = 0.024$ ).



**Figura 19.** Correlazioni tra l'indice apnea-ipopnea AHI, i dati ecocardiografici e i dati del cateterismo e grafico di Bland Altman per l'ipertensione arteriosa polmonare sistolica tra le misure ottenute al cateterismo cardiaco destro e l'ecocardiografia. La PAP misurata al cateterismo cardiaco destro correla con la pressione arteriosa polmonare sistolica (*systolic pulmonary artery pressure* sPAP) stimata all'ecocardiografia ( $R = 0.46$ ,  $p = 0.042$ ) (*pannello a*) e la media della differenza tra le due misure è 3.4 mmHg; le linee tratteggiate rappresentano il 5° e il 95° percentile della differenza, rispettivamente (18.6 and -20) (*pannello b*). La PAP misurata al cateterismo correla con AHI nella registrazione delle 24 ore ( $R 0.5$ ,  $p = 0.024$ ) (*pannello c*).

### Monitoraggio ecocardiografico durante respiro di Cheyne-Stokes

Sulla base dei dati acquisiti e del modello fisiopatologico ipotizzato è tuttora in corso un ulteriore studio con l'obiettivo di valutare in modo dinamico le variazioni dei parametri ecocardiografici acquisendoli in modo simultaneo al RCS, nelle fasi di iperpernea e apnea. Sono attualmente in fase di arruolamento, attraverso gli ambulatori e il reparto degenza dell'U.O. di Cardiologia e Medicina Cardiovascolare della Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, pazienti con scompenso cardiaco sistolico ed apnee centrali di severità tale da garantire la presenza di RCS diurno durante l'ecocardiogramma. Per questo motivo sono selezionati i pazienti con un RDI diurno

>15. Per ogni paziente è prevista una registrazione sincrona dei segnali ecocardiografici, elettrocardiografici e del segnale respiratorio. Il segnale respiratorio proveniente dalla fascia ad induttanza utilizzata per il monitoraggio cardiorespiratorio, per mezzo di un apposito adattatore, viene acquisito assieme al segnale ECG attraverso l'ecocardiografo (*Philips IE33 Ultrasound machine Philips Medical Systems, Palo Alto, California, USA*). Le immagini ecocardiografiche, elettrocardiografiche e respiratorie vengono trasferite durante l'acquisizione sul sistema video (*AVS Video Recorder, 2013*) in modo da consentire una registrazione simultanea di durata prolungata, necessaria in relazione alla durata dei cicli respiratori (circa 1 minuto). Ogni finestra acustica o parametro Doppler acquisito (analogamente a quanto già descritto nella sezione dei metodi) viene registrato per una durata di 5 minuti al fine di valutare le eventuali oscillazioni del parametro di interesse, in cicli multipli di apnea/iperventilazione.

Attualmente lo studio è in corso e sono stati arruolati cinque pazienti e vengono di seguito riportate le variazioni osservate in un paziente esemplificativo del campione finora studiato (Figura 18). A causa della numerosità campionaria non è stato possibile eseguire un'analisi statistica adeguata, che verrà effettuata al termine del reclutamento.

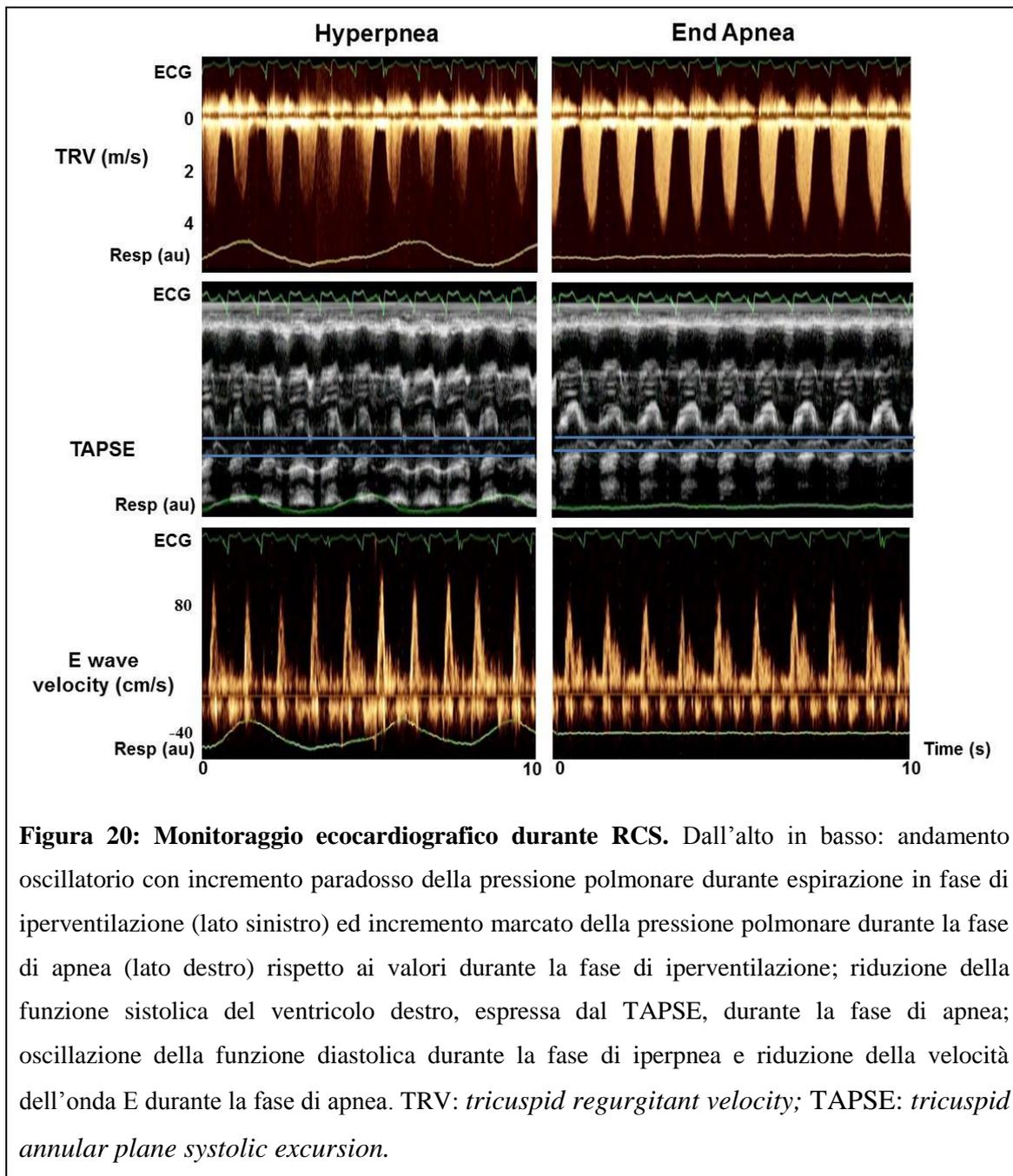
Il caso presentato è quello di un paziente (maschio) di 67 anni affetto da cardiomiopatia dilatativa post-ischemica. All'ecocardiogramma basale veniva evidenziata una disfunzione sistolica di grado severo (FE 25%), disfunzione diastolica di grado moderato (pattern pseudonormale, E/A>1, E/E' medio di 11), insufficienza mitralica di grado severo. La pressione polmonare sistolica stimata risultava 57 mmHg. Il profilo neuroormonale mostrava marcata attivazione adrenergica (2996 ng/L di noradrenalina) con valori di NT-proBNP di 3188 ng/L, nonostante la presenza di antagonismo neuroormonale farmacologico (Carvedilolo 12, 5 mg; Cardesartan 8 mg; Spironolattone 25 mg). Il paziente era inoltre portatore di ICD biventricolare (ritmo atrio guidato all'ECG). Al monitoraggio cardiorespiratorio presentava un AHI medio di 19, con un AHI diurno di 16 ed un AHI notturno di 25. L'emogasanalisi mostrava un quadro di alcalosi respiratoria con ipocapnia (30 mmHg). Il chemoriflesso mostrava una attivazione della sensibilità chemocettiva all'ipercapnia con una risposta ventilatoria HCVR di 1.13 L/min/mmHg (v.n. 0.79 L/min/mmHg).

L'ecocardiogramma effettuato durante il monitoraggio del RCS mostrava la presenza di variazioni significative a carico della pressione polmonare, della funzione del ventricolo destro e della funzione diastolica durante le varie fasi del ciclo dell'RCS. In particolare,

durante la fase di iperventilazione si assisteva ad una oscillazione della velocità transtricuspidalica, con incremento durante la fase di espirazione e riduzione durante la fase di inspirazione, speculare rispetto alle variazioni riscontrate comunemente in ambito fisiologico, ed in modo analogo a quello che si riscontra nei pazienti con disfunzione del ventricolo destro (*Zhang XY, 2014*).

In secondo luogo durante la fase di apnea, si assisteva ad un incremento della velocità transtricuspidalica, con valori più elevati rispetto alla fase di iperventilazione (Figura 18, pannello a). Sempre durante la fase di apnea, si osservava inoltre una riduzione della contrattilità del ventricolo destro, come evidenziato sia dall'andamento del TAPSE (Figura 18, pannello b), che dal Doppler tissutale sull'annulus tricuspidalico (S'). Infine, analizzando il profilo diastolico, una minima oscillazione della velocità dell'onda E veniva nuovamente riscontrata durante l'iperpnea, con riduzione dell'onda E durante inspirazione ed incremento durante espirazione (Figura 18, pannello c). Durante la fase di apnea la velocità dell'onda E risulta costantemente ridotta rispetto alla fase di iperventilazione.

Il comportamento descritto nel paziente a titolo di esempio è stato confermato anche negli altri soggetti finora studiati.



## **Discussione**

Il risultato principale di questa tesi è rappresentato dalla dimostrazione di una associazione tra la presenza di apnee centrali e l'evidenza di ipertensione polmonare in pazienti con scompenso cardiaco sistolico cronico. La selezione di una popolazione di pazienti stabili da un punto di vista emodinamico, in assenza di significativa disfunzione diastolica o di patologia mitralica, incrementa la possibilità che esista realmente un nesso di causa tra il RCS e lo sviluppo di un quadro di ipertensione polmonare, riducendo la componente passiva legata all'incremento della pressione venosa polmonare, che è in grado di determinare entrambi i fenomeni. La forza dell'associazione è inoltre confermata dalla presenza di una correlazione significativa tra l'AHI e la PAP sistolica, oltre che dall'identificazione dell'AHI come unico predittore indipendente dell'insorgenza di un quadro di ipertensione polmonare. Infine, l'evidenza di un incremento della PAP sistolica durante la fase di apnea, nel sottogruppo di soggetti sottoposti a monitoraggio sincronizzato ecocardiografico e respiratorio supporta, seppur in una fase preliminare, la rilevanza fisiopatologica di questa associazione. Un risultato secondario dello studio è rappresentato infine dall'evidenza di un incremento degli spessori del ventricolo destro nei soggetti con RCS, verosimile espressione di un rimodellamento lieve legato all'aumento del postcarico sul ventricolo destro.

### **Fisiopatologia dell'ipertensione polmonare nello scompenso: le conoscenze attuali e le prospettive.**

La riduzione della frazione d'eiezione ventricolare sinistra è un riconosciuto fattore prognostico nei pazienti con scompenso cardiaco nelle prime fasi di malattia mentre nei pazienti con malattia avanzata perde gran parte della sua capacità discriminativa (*Mudge GH, 1993*). Al contrario, altri parametri ecocardiografici, quali la PAPs stimata e la morfologia e funzione del ventricolo destro, sono riportati in letteratura come fattori prognostici indipendenti anche in pazienti con malattia avanzata (*Kjaergaard J, 2007; Damy T, 2010*).

L'ipertensione arteriosa polmonare è di frequente riscontro nei pazienti con scompenso cardiaco ed è associata a riduzione della capacità funzionale e dell'efficienza ventilatoria durante lo sforzo; tali alterazioni si manifestano clinicamente con un aumento della dispnea da sforzo (*Reindl I, 1998; Heresi GA, 2007*). In questa tipologia

di pazienti l'ipertensione arteriosa polmonare è in una relazione inversa e tempo dipendente, con lo sviluppo di disfunzione ventricolare destra (Ghio S, 2001). È interessante notare che lo sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare nello scompenso è correlato con aumento di morbilità e mortalità, indipendentemente dall'eziologia (Abramson SV, 1992), dal grado di severità della disfunzione sistolica (Kjaergaard J, 2007) e dalla classe NYHA (Grigioni F, 2006). La presenza di ipertensione polmonare è inoltre in grado di stratificare il rischio di eventi avversi in pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca (Wang J, 2014), a correzione chirurgica di patologia mitralica funzionale secondaria allo scompenso (Kainuma S, 2011) o ad intervento di rimodellamento ventricolare (Lawrence GR, 2010). Questi dati sottolineano l'importanza di individuare i meccanismi fisiopatologici che portano allo sviluppo di ipertensione polmonare nei pazienti con scompenso, anche in considerazione della scarsa efficacia che hanno dimostrato avere i farmaci utilizzati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare in questo contesto clinico. Infatti, la comprensione della fisiopatologia dovrebbe rappresentare uno degli obiettivi principali nello studio dell'ipertensione polmonare, nell'ottica di prevenirne lo sviluppo, piuttosto che trattarne le conseguenze, spesso irreversibili.

### Apnee e ipertensione arteriosa polmonare

Le malattie del cuore sinistro sono la prima causa di ipertensione polmonare rappresentando circa il 70-80% dei casi. Tra queste, in particolare dopo la significativa riduzione della patologia reumatica (e della stenosi mitralica), lo scompenso cardiaco ha assunto il ruolo di principale responsabile (Haddad F, 2011). Nella maggior parte dei pazienti è riconoscibile un aumento della PAPs come manifestazione dell'aumento della pressione venosa polmonare, a sua volta determinato da un aumento della pressione telediastolica ventricolare. Il grado della disfunzione ventricolare diastolica, in special modo il *pattern* di riempimento restrittivo, e l'entità dell'insufficienza mitralica sono ritenuti cruciali nell'incremento della PAPs. Questa componente dell'ipertensione polmonare, definita *passiva*, è associata a un gradiente transpolmonare di ridotta entità (Drazner MH, 1997). In circa un quarto dei casi, il gradiente transpolmonare risulta essere sproporzionato all'incremento della PAPs e si accompagna a una componente *reattiva*, i cui meccanismi patogenetici sono ancora materia di dibattito (Atwood CW, 2004).

L'ipertensione arteriosa polmonare è stata riscontrata in pazienti con sindrome delle apnee del sonno. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha incluso l'ipertensione polmonare associata a disturbi respiratori del sonno nel terzo gruppo della classificazione clinica dell'ipertensione polmonare questa condizione (*McLaughlin VV, 2009*). In particolare sono stati effettuati studi sulle apnee ostruttive del sonno che possono essere riscontrate con una certa frequenza nella popolazione generale (*Ryan CM, 2005*). L'*American College of Chest Physician* riporta una prevalenza di ipertensione polmonare nei pazienti con OSA dal 17 al 53% (*Atwood CW, 2004*). Dalla letteratura emerge che in questi pazienti il grado di ipertensione polmonare è generalmente di entità moderata (PAPs 30 mmHg) e i predittori di aumento della PAPs sono l'AHI, la saturazione di ossigeno durante il sonno e la presenza di anomalie spirometriche.

Le relazioni tra ipertensione polmonare e apnee centrali sono invece poco investigate, soprattutto in una popolazione come quella dei pazienti affetti da scompenso cardiaco dove, sotto forma di RCS, esse rappresentano il disturbo respiratorio più frequente (prevalenza fino al 70%) (*Javaheri S, 2004*). Inoltre a differenza delle apnee ostruttive, le apnee centrali non si verificano solo durante il periodo notturno, ma anche durante il periodo diurno, rappresentando un fenomeno che si realizza nelle 24 ore (*Brack T, 2007; Poletti R, 2008; La Rovere MT, 2007*). Il RCS nei pazienti con scompenso, si accompagna ad una maggiore attivazione adrenergica, aumentata probabilità di aritmie, peggiore capacità funzionale e un aumento della mortalità (*van de Borne P, 1998; Ponikowski P, 1999; Lanfranchi PA, 1999; Javaheri, S, 2006; Brack T, 2007*).

Solin et al. hanno effettuato uno studio che analizzava una coorte di pazienti con scompenso cardiaco in fase avanzata in attesa di trapianto cardiaco e sottolineava come la presenza di una aumentata pressione telediastolica in quei soggetti che presentavano apnee centrali fosse associata con PAPs più elevata. Per questa popolazione era stato ipotizzato che l'aumento della PAPs fosse da riferire alla componente *passiva*, in quanto le resistenze vascolari erano relativamente basse come anche il gradiente transpolmonare (*Solin P, 1999*).

In uno studio su una popolazione in fase di malattia più precoce e meno selezionata, che meglio rispecchia uno scenario di scompenso cronico, è stata riscontrata un'associazione tra gli indici di disfunzione del ventricolo destro nei pazienti con CRS e l'*acceleration time* dell'arteria polmonare, segno indiretto di ipertensione polmonare

(Christ M, 2003). Comunque, nessuna misura diretta di PAPs o un preciso meccanismo fisiopatologico che colleghi il RCS e l'ipertensione arteriosa polmonare è stato mai approfondito.

### Influenza delle apnee centrali sull'ipertensione arteriosa polmonare

Nonostante il respiro di Cheyne-Stokes sia stato a lungo considerato un disturbo limitato al periodo notturno, tanto che si parlava di apnee centrali del sonno, molti degli studi più recenti pongono l'accento sulla frequenza con cui questo fenomeno si presenta anche durante il giorno/la veglia nei pazienti con scompenso cardiaco. Per tale ragione, essendo un fenomeno che si presenta nelle 24 ore, è in grado di determinare conseguenze dannose per tutto l'arco della giornata. Sulla base di queste considerazioni in questo studio è stato usato un indice apnea-ipopnea (AHI) medio che riflette la registrazione polisunnografica delle 24 ore. Questo in parte giustifica la relativa bassa prevalenza (20%) di RCS nella popolazione in studio; infatti, utilizzando un *cut-off* di 15 eventi/ora su una registrazione di 24 ore, parte della popolazione che sviluppa il fenomeno prevalentemente durante le ore notturne potrebbe risultare dispersa. Inoltre la scelta di non includere pazienti con disfunzione diastolica di grado III e insufficienza mitralica severa, al fine di ridurre l'elemento rappresentato dallo stiramento dei recettori J polmonari, può avere ulteriormente ridotto la prevalenza di RCS e in particolare di pazienti con RCS severo (solo il 9% dei pazienti nella popolazione studiata presenta un AHI > 30 eventi/ora).

In questo studio i pazienti sono stati caratterizzati come pazienti con quadro clinico peggiore, soggettivamente espresso dalla maggiore percezione della dispnea e oggettivamente da un trend di ridotta efficienza ventilatoria al test cardiopolmonare ( $p=0,056$ ). Questa limitazione funzionale può essere in parte spiegata dalla riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio, recentemente identificato come potenziale meccanismo fisiopatologico nello sviluppo di RCS (Naughton MT, 2010). Tuttavia il principale determinante della compromissione ventilatoria nei pazienti con RCS sembra essere rappresentato dall'ipertensione polmonare. Infatti, circa l'82% dei pazienti con RCS presenta all'ecocardiogramma ipertensione polmonare sistolica sulla base del *cut-off* di 35 mmHg), a differenza dell'altro gruppo di pazienti dove tale reperto si ritrova solo nel 39% dei casi. Nei pazienti con RCS, l'ipertensione polmonare appare tuttavia di grado lieve (PAPs media di circa 40 mmHg) con differenze rispetto ai

soggetti con respiro normale < 10 mmHg. Tuttavia, nonostante un parziale “*overlap*” tra i due sottogruppi, la forza dell’associazione è confermata anche dall’evidenza di una relazione lineare tra la severità delle apnee e i valori di pressione polmonare, con una correlazione significativa tra l’AHI e la PAPs. Il legame tra le apnee centrali e la PAPs sembra meno vincolato nella nostra casistica a fattori di natura emodinamica. Infatti, in relazione ai criteri di inclusione/esclusione, la componente emodinamica passiva che può contribuire ad entrambe le anomalie (RCS ed ipertensione polmonare) è stata in parte eliminata. Una conferma di ciò è rappresentata da valori di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro sovrapponibili tra i due gruppi, oltre che da livelli sovrapponibili di insufficienza mitralica e dilatazione atriale. I bassi valori di pressione telediastolica ventricolare sinistra sono inoltre confermati dai dati emodinamici raccolti nel gruppo campione che è stato sottoposto a cateterismo cardiaco.

Per quanto concerne le sezioni destre, nei pazienti con RCS, in relazione ad un incremento di grado lieve della pressione polmonare, è stato osservato solo un incremento dello spessore della parete libera del ventricolo destro, indice di un rimodellamento iniziale legato all’incremento del postcarico. Inoltre, è stato anche osservato un trend verso un peggioramento del grado di insufficienza tricuspoidale (seppur non statisticamente significativo). Al contrario, nessuna differenza è stata evidenziata nei pazienti con RCS relativamente ai diametri ed agli indici di funzione sistolica del ventricolo destro (FAC, TAPSE, S’). L’aumento dello spessore della parete libera del ventricolo destro risulta essere in linea con i risultati Christ et al. (Christ M, 2003). Per quanto riguarda invece i risultati osservati sui tradizionali indici di funzione del ventricolo destro, i medesimi autori descrivono una riduzione del TAPSE e della FAC; la discrepanza con i dati di questo studio può essere in parte spiegata sulla base degli elevati valori di PAPs della popolazione da loro studiata (non riportati, ma comunque derivabili dalla misura della pressione diastolica del ventricolo sinistro) o dall’effetto di una ipertensione arteriosa di lunga durata sul ventricolo destro (Christ M, 2003). Queste osservazioni potrebbero far ipotizzare che il ventricolo destro risponda al carico pressorio in modo analogo a quanto avviene con il sinistro per l’ipertensione sistemica, ossia in primo luogo con ipertrofia e in una seconda fase con dilatazione e disfunzione sistolica.

Per quanto concerne i meccanismi con cui il RCS è in grado di produrre un aumento della PAPs, in questo studio è stato osservato che i pazienti con apnee centrali

presentano un significativo incremento della chemosensibilità sia all'ipossia che all'ipercapnia. L'iperattivazione di questi due riflessi nei pazienti con RCS è stata ben studiata in letteratura, partendo da modelli matematici e da osservazioni in studi compiuti sia su animali che sull'uomo. È ormai ben noto che un aumento e un ritardo nella risposta chemocettiva sono i principali responsabili dell'instabilità del sistema ventilatorio alla base della comparsa del RCS (*Francis D, 2000; Javaheri S, 1998; Giannoni A, 2008*). In tale contesto, si producono cicli periodici dove *overshoot* ventilatori, conseguenti all'aumento della CO<sub>2</sub> e alla riduzione dell'O<sub>2</sub>, si alternano ad apnee dovute alla soppressione del *drive* respiratorio causate dalla riduzione della CO<sub>2</sub> al di sotto della soglia apneica; tali oscillazioni, mancando di un adeguato meccanismo di *buffer* perpetuano in questo modo il ciclo. I risultati osservati nella nostra popolazione sono in accordo con questo modello. La conseguenza dell'alterata regolazione chemocettiva però non si realizza solo al livello della ventilazione ma anche al livello dell'attivazione adrenergica; infatti in questo studio si evidenzia un'attività aumentata della branca del simpatico espressa dai più alti livelli di noradrenalina plasmatica nei pazienti con RCS. Quindi durante l'apnea l'effetto simultaneo della vasocostrizione mediata dai cicli di ipossia/ipercapnia sulla circolazione polmonare si accompagna all'aumento dell'attività adrenergica mediata dall'iperattività dei chemocettori. Può inoltre essere ipotizzato un effetto dose/dipendente della noradrenalina circolante sull'albero vascolare polmonare (*Currihan DA, 2014*).

In questo studio un limite è rappresentato dalla misura indiretta della pressione polmonare attraverso l'ecocardiogramma. Pur esistendo un'ottima correlazione tra i dati dell'ecocardiogramma e del cateterismo nel gruppo 2 dell'ipertensione polmonare (*Rudski LG, 2010*) non si può escludere che in alcuni casi esistano incongruenze tra le due misure. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti (n=20) che hanno effettuato il cateterismo la PAPS ecocardiografica risulta in buon accordo con le misure evidenziate al cateterismo, come evidenziato dall'analisi di Bland-Altman. Inoltre, i livelli di PAPS misurati rispettivamente nei pazienti con RCS e respiro normale sono simili a quelli riscontrati in altre popolazioni di pazienti con scompenso cardiaco dove è stata eseguita la misura invasiva delle pressioni polmonari (*Oldenburg O, 2009*).

Altro limite è rappresentato dalla mancanza di una valutazione completa dei gas respiratori sia al livello sistemico che al livello dell'arteria polmonare. Infatti durante il monitoraggio respiratorio è possibile avere a disposizione solo la saturazione di

ossigeno a livello arterioso periferico e mancano informazioni circa i livelli di CO<sub>2</sub> raggiunti durante l'apnea sia a livello sistemico che al livello polmonare. Comunque, nella popolazione studiata l'analisi multivariata mostra che il RCS è un forte predittore della presenza di ipertensione arteriosa polmonare, aprendo a un potenziale ruolo fisiopatologico diretto dei livelli di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> nello sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare.

Pur in presenza dei limiti suddetti, una conferma della bontà delle ipotesi fisiopatologiche che emergono da questa tesi, è rappresentata dai dati preliminari dello studio basato sul monitoraggio contemporaneo dell'ecocardiogramma e del respiro. Infatti come mostrato nel caso riportato al termine della sezione dei risultati (vedi figura 18), si verifica un incremento della pressione polmonare di grado rilevante (circa 20-30 mmHg) durante la fase di apnea, rispetto alla fase di iperventilazione. Questo sottolinea la possibilità che vi sia un nesso di causa più che una semplice associazione tra i due fenomeni. E' possibile infatti che, al termine dell'apnea, l'azione diretta dell'ipossia e dell'ipercapnia, di concerto con l'attivazione adrenergica indotta dall'attivazione chemocettiva, favorisca uno stato di vasocostrizione arteriolare polmonare con incremento della pressione polmonare (espresso dall'aumento della velocità del rigurgito tricuspidalico). Come conseguenza dell'incremento del post-carico sul ventricolo destro, in questi soggetti si potrebbe realizzare inoltre una transitoria riduzione della capacità contrattile del ventricolo, indirettamente evidenziata dalla riduzione dell'escursione sistolica dell'anulus tricuspidalico. La vasocostrizione arteriosa polmonare potrebbe inoltre spiegare l'apparente miglioramento della funzione diastolica prodotta dalla riduzione del flusso transmitralico (misurato come velocità massima dell'onda E) durante l'apnea, che potrebbe esprimere il barrage arteriolare, con riduzione del ritorno venoso verso le sezioni sinistre prodotto dalla vasocostrizione.

## **Conclusioni**

Nei pazienti con scompenso sistolico, il respiro di Cheyne- Stokes, per effetto diretto dei cicli di ipossia e ipercapnia, ma anche per l'incremento dell'attività adrenergica mediata dal chemoriflesso, potrebbe essere un determinante della vasocostrizione arteriolare polmonare e dello sviluppo di ipertensione polmonare. Questo a sua volta potrebbe nel tempo determinare ipertrofia, dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo destro. Se questi risultati fossero confermati da studi successivi, sarebbe ulteriormente avvalorata la necessità di introdurre uno screening sistematico del RCS nel work-up diagnostico dello scompenso cardiaco. Infatti, il riconoscimento precoce del RCS potrebbe portare ad un trattamento delle apnee, consentendo di prevenire almeno in parte, lo sviluppo dell'ipertensione polmonare e della disfunzione ventricolare destra, con ovvi benefici sulla prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco.

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche, funzione cardiaca renale e polmonare in relazione al *pattern* respiratorio.

|                                     | Popolazione    | AHI<15       | AHI>15          | Valore P |
|-------------------------------------|----------------|--------------|-----------------|----------|
| N (%)                               | 54 (100)       | 43 (80)      | 11 (20)         | /        |
| Età (anni)                          | 63.9±13.3      | 62.4±13.9    | 70.3±8.4        | 0.024    |
| Maschi (n, %)                       | 43 (80%)       | 32 (74)      | 11 (100)        | 0.06     |
| BMI (kg·m <sup>-2</sup> )           | 27.1±3.7       | 27.4±4.0     | 26.6±2.2        | 0.37     |
| FGR (ml·min <sup>-1</sup> )         | 75.9±29.1      | 77.4±29.8    | 70.3±26.6       | 0.47     |
| Ischemica/Idiopatica/Secondaria (%) | 41/44/15       | 35/54/11     | 64/9/27         | 0.029    |
| FEV1/VC                             | 72.8±8.0       | 73.2±7.5     | 71.6±10.1       | 0.62     |
| DLCO (%)                            | 20.9±6.0       | 21.9±5.7     | 17.0±5.8        | 0.048    |
| NYHA classe III (%)                 | 10 (18)        | 4 (9)        | 6 (55)          | 0.003    |
| FE (%)                              | 34.4±7.7       | 35.1±8.1     | 31.8±5.7        | 0.20     |
| AHI diurno (n/ora)                  | 2.5 (0-6.9)    | 2 (0-4.3)    | 10.6 (4.3-25.3) | 0.021    |
| AHI notturno (n/ora)                | 8.4 (4-19)     | 7.5 (4-14.1) | 33.5 (28.8-7.2) | <0.0001  |
| AHI (n/ora)                         | 7.9 (3.2-13.3) | 4.7 (2.4-10) | 24 (16-40)      | <0.0001  |
| Beta-bloccanti (%)                  | 4 (82)         | 34 (79)      | 10 (91)         | 0.66     |
| ACE inibitori-ARBs (%)              | 39 (72)        | 30 (70)      | 9 (81)          | 0.46     |
| Antialdosteronici (%)               | 16 (30)        | 10 (23)      | 6 (55)          | 0.065    |
| Diuretici (%)                       | 44 (81)        | 34 (79)      | 10 (91)         | 0.66     |
| Digossina (%)                       | 13 (24)        | 10 (23)      | 3 (27)          | 0.99     |
| CRT-ICD (%)                         | 17 (32)        | 13 (30)      | 4 (36)          | 0.72     |

AHI: *apnea hypopnea index*; BMI: *body mass index*; FGR: Filtrato glomerulare renale ((140-età)\*Massa(Kg)\*(0.85 se donne)/72\*Creatinina sierica(mg/dL) secondoCockcroft-Gault); FEV1/VC (*Tiffeneau Index*): FEV<sub>1</sub> = *Forced expiratory volume in the 1st second*/VC = *Vital Capacity* (Indice di Tiffeneau: Volume espiratorio massimo nel I secondo/capacità vitale); DLCO: *Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide* (capacità di diffusione del monossido di carbonio); NYHA: *New York Heart Association*; FE: frazione d'eiezione; CRT-ICD: *Cardiac resynchronization therapy-implantable cardioverter defibrillators*.

**Tabella 2.** Parametri ecocardiografici in relazione al *pattern* respiratorio.

|  | <b>Popolazione</b> | <b>AHI&lt;15</b> | <b>AHI&gt;15</b> | <b>Valore P</b> |
|--|--------------------|------------------|------------------|-----------------|
| N (%)  | 54 (100)           | 43 (80)          | 11 (20)          | /               |
| Diametro telediastolico del VS (mm)                | 60.7±7.2           | 60.2±7.8         | 62.5±3.2         | 0.13            |
| Diametro telesistolico del VS (mm)                 | 48.6±8.0           | 48.5±8.7         | 49±4.6           | 0.87            |
| LVMI (mm/m <sup>2</sup> )                          | 142± 32            | 139±33           | 153±29           | 0.24            |
| E/A ratio  | 0.8±0.3            | 0.79±0.35        | 0.66±0.2         | 0.4             |
| Area atrio sinistro (cm <sup>2</sup> )             | 25.4±5.6           | 25.2±5.4         | 26.4±7.3         | 0.7             |
| DT (ms)  | 218.7±61.7         | 214.6±62.4       | 245.4±55.2       | 0.31            |
| E/E' ratio   | 11.3(7.2-13.3)     | 11.5 (7.3-14.3)  | 8.5 (7.2-12.01)  | 0.42            |
| Insufficienza mitralica di grado moderato (%)      | 37                 | 33               | 54               | 0.29            |
| Diametro VD (parasternale, mm)                     | 27.2±2.6           | 27.1±2.7         | 27.4±2.6         | 0.74            |
| Diametro basale del VD (apicale, mm)               | 39.3±4.5           | 39.8±4.7         | 37±3.3           | 0.21            |
| Diametro medio ventricolare del VD (apicale, mm)   | 28.6±5.1           | 29.1±5.5         | 26.2±6.2         | 0.3             |
| Area atrio destro (cm <sup>2</sup> )               | 19.5±5.1           | 19.4±5.1         | 20.4±5.6         | 0.7             |
| FAC (%)  | 42.7±10.7          | 41.2±10.5        | 49.2±10.2        | 0.14            |
| Spessore della parete libera del VD (mm)           | 7.2±1.1            | 6.9±1.02         | 8±1.1            | 0.039           |
| Vena cava inferiore (mm)                           | 15.5±4.4           | 14.9±4.6         | 17.6±2.9         | 0.16            |
| Insufficienza tricuspidalica di grado moderato (%) | 13(24)             | 8 (18.6)         | 5 (45.5)         | 0.06            |
| TAPSE (mm)   | 18.7±4.3           | 18.5±4.4         | 19.5±4.1         | 0.5             |
| RV S' (mm)   | 11.5±3.3           | 11.6±3.6         | 11±2             | 0.8             |

|             |          |            |          |       |
|-------------|----------|------------|----------|-------|
| PAPs (mmHg) | 34.5±7   | 32.9±5.4   | 40.5±9.1 | 0.001 |
| AT (ms)     | 125±51.5 | 129.3±59.2 | 112±12.6 | 0.58  |

---

VS: ventricolo sinistro; LVMI: *Left Ventricular Mass Index*; VD: ventricolo destro; FAC: RV *fractional area change*; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*; RV S': *systolic excursion velocity*; PAPs: pressione arteriosa polmonare sistolica; AT: *acceleration time*.

**Tabella 3.** *Pattern* respiratorio, chemosensibilità e profilo neuroormonale.

|  | <b>Popolazione</b> | <b>AHI&lt;15</b>   | <b>AHI&gt;15</b>   | <b>Valore P</b> |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| N (%)                                  | 54 (100)           | 43 (80)            | 11 (20)            | /               |
| Ventilazione basale (L/min)            | 13.1±3.9           | 13.3±4.1           | 12.2±3.5           | 0.42            |
| End tidal CO <sub>2</sub> (mmHg)       | 35.9±5.3           | 36.3±5.5           | 34.5±4.2           | 0.31            |
| SaO <sub>2</sub> basale (%)            | 96.6± 1.9          | 96.7±1.2           | 96.1±1.3           | 0.32            |
| SaO <sub>2</sub> minima (%)            | 85.1±5.2           | 85.3±5.8           | 84.8±3.6           | 0.42            |
| HVR (L/min/%)                          | 0.45 (0.25-0.79)   | 0.43 (0.19-0.69)   | 0.79 (0.62-1.27)   | 0.008           |
| HCVR (L/min/mmHg)                      | 0.83 (0.53-1.17)   | 0.73 (0.51-0.95)   | 1.18 (1.10-1.31)   | 0.004           |
| Noradrenalina (ng/L)                   | 431 (234-556)      | 367 (229-509)      | 559 (446-770)      | 0.009           |
| Attività plasmatica reninica (ng/ml/h) | 0.8 (0.3-2.2)      | 0.7 (0.2-2.2)      | 0.8 (0.3-2.9)      | 0.93            |
| Aldosterone (ng/L)                     | 138 (72-231)       | 140.5 (73-250.7)   | 113.2 (68.7-227.1) | 0.56            |
| BNP (ng/L)                             | 153 (44-274)       | 117.5 (42-271)     | 224 (201-554)      | 0.029           |
| NT-proBNP (ng/L)                       | 716 (245-1617)     | 519 (228.5-1212.2) | 1263 (573.5-4370)  | 0.052           |

SaO<sub>2</sub>= *arterial oxygen saturation*; HVR: *chemosensitivity to hypoxia*; HCVR: *chemosensitivity to hypercapnia*; BNP: *brain natriuretic peptide*; NT-proBNP: *N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide*.

**Table 4:** Analisi univariata e multivariata per la determinazione dei livelli di PAPS.

|                     | Analisi univariata |         | Analisi multivariata |         |
|---------------------|--------------------|---------|----------------------|---------|
|                     | Exp(B)             | P value | Exp(B)               | P value |
| AHI (eventi/h)      | 1.1                | 0.023   | 1.24                 | 0.014   |
| HVR (L/min/%)       | 12.6               | 0.004   | 1.15                 | 0.69    |
| HCVR (L/min/mmHg)   | 8.6                | 0.008   | 1.22                 | 0.87    |
| Noradrenalina(ng/L) | 1.01               | 0.31    | -                    | -       |
| NT-proBNP (ng/L)    | 1.001              | 0.043   | 1.00                 | 0.47    |

AHI: *apnea-hypopnea index*; HVR: *hypoxia ventilatory response*; HCVR: *hypercapnia ventilatory response*; NT-proBNP: *N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide*

## **Bibliografia**

Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ Jr, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 1992;116:888-95.

Aduen JF, Castello R, Lozano MM et al. An alternative echocardiographic method to estimate mean pulmonary artery pressure: diagnostic and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:814-9.

Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:422–8.

Al Dabal L, BaHammam AS. Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Lung.* 2010;188:5-14.

Andreas S, Bingeli C, Mohacsi P, Lüscher TF, Noll G. Nasal oxygen and muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Chest* 2003;123:366-71.

Appenzeller O, Oribe E. *The Autonomic Nervous System*, 5th Edition, Elsevier, 1997.

Ardaillo R, Michel JB. The relative roles of circulating and tissue renin-angiotensin systems. *Nephron Dial Transplant* 1999;14:283-286.

Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled crossover study. *Eur Heart J.* 2006; 27:1106–1113.

Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 007;115:3173-80.

Atwood CW Jr, McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS. American College of Chest Physicians. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:72S-7S.

Atwood CW Jr, McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS; American College of Chest Physicians. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Atwood CW Jr1, McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS; American College of Chest Physicians. *Chest.* 2004;126:72S-77S.

Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-66.

- Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban J-P. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 2000;55:934–939
- Berne R, Levy M, *Physiology*, VI ed., Elsevier, 2009.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:597-619.
- Böhm M, Ettlbrück S, Flesch M, van Gilst WH, Knorr A, Maack C, Pinto YM, Paul M, Teisman AC, Zolk O.  $\beta$ -adrenergic signal transduction following carvedilol treatment in hypertensive cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 1998;40:146-55.
- Bonsignore MR, Marrone O, Romano S, Pieri D. Time course of right ventricular stroke volume and output in obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:155–159.
- Bonvalet JP, Alfady N, Farman N, Lombes M. Aldosterone: intracellular receptors in human heart. *Eur Heart J* 1995;16:92-97.
- Bordier P. Sleep apnoea in patients with heart failure. Part I: diagnosis, definitions, prevalence, pathophysiology and haemodynamic consequences. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102:651-61.
- Brack T, Thuer I, Clarenbach CF et al. Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest* 2007;132:1463–1471.
- Brack T. Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure: ominous sign or innocent bystander? *Swiss Med Wkly*. 2007;137:133–138.
- Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W et al. Decreased catecholamine sensitivity and  $\beta$ -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med*. 1982;307:205- 11
- Bristow MR, Hershberger RE, Port JD. Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 1990;83(suppl 1):12-25.
- Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:222–231.
- Butler GC, Ando S, Floras JS. Fractal component of variability of heart rate and systolic blood pressure in congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 1997;92:543-50.
- Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1997;134:44–54.

- Carmona-Bernal C, Ruiz-Garcia A, Villa-Gil M, Sanchez-Armengol A, Quintana-Gallego E, Ortega-Ruiz F et al. Quality of life in patients with congestive heart failure and central sleep apnea. *Sleep Med* 2006;9:646–651.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:189–194.
- Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest*. 1996; 109:380–386.
- Cheung BMY, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 280:1983-1984.
- Chopra IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrin Metab* 1997;82:329-334.
- Christ M, Grimm W, Rostig S, Klima T, Fenske H, Becker HF, Vogelmeier C, Maisch B. Association of right ventricular dysfunction and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Sleep Res*. 2003;12:161-7.
- Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Piepoli M, Coats AJ. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J*. 1997;18:480-6.
- Chua TP, Ponikowski PP, Harrington D, Chambers J, Coats AJ. Contribution of peripheral chemoreceptors to ventilation and the effects of their suppression on exercise tolerance in chronic heart failure. *Heart*. 1996;76:483-9.
- Chugh SS, Chua TP, Coats AJ. Peripheral chemoreflex in chronic heart failure: friend and foe. *Am Heart J*. 1996;132:900-4.
- Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*;87:17-23.
- Clerico A, Iervasi G. Alterations in metabolic clearance of atrial natriuretic peptides in heart failure: how do they relate to the resistance to atrial natriuretic peptides? *J Cardiac Failure* 1995;1:323-328.
- Coats AJ. Origins of symptoms in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997 May; 11 Suppl 1:265-72.
- Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)*. 1972;8:1159-72.

Cohn JN. Vasodilator therapy for heart failure: the influence of impedance on left ventricular performance. *Circulation* 1973;48:5-8.

Cooper CJ, Jevnikar FW, Walsh T, Dickinson J, Mouhaffel A, Selwyn AP. The influence of basal nitric oxide activity on pulmonary vascular resistance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;82:609-14.

Costanzo MR, Khayat R, Ponikowski P et al. Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:72-84.

Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev*. 1992;72:231-300.

Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:750-6.

Currigan DA, Hughes RJ, Wright CE, Angus JA, Soeding PF. Vasoconstrictor responses to vasopressor agents in human pulmonary and radial arteries: an in vitro study. *Anesthesiology*. 2014;121:930-6.

Dalen JE, Matloff JM, Evans GL, et al. Early reduction of pulmonary vascular resistance after mitral-valve replacement. *N Engl J Med*. 1967;277:387-94.

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 199;115:343-9.

Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31:2280-2290.

De Bold AJ, Borenstein HB, Verres AT, Sonnenberg H. A rapid and important natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Science* 1981;28:89-94.

De Ferrari GM, Crijns HJ et al. CardioFit Multicenter Trial Investigators. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2011;32:847-55.

Delcayre C, Sylvestre JS. Aldosterone and the heart. *J Cardiovasc Res* 1999;43:7.

Delgado JF, Conde E, Sanchez V, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1011–1016.

DiMarco J. Results from late-breaking clinical trials sessions at ACC 2001. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:595–612.

- Ding Y, Li YL, Schultz HD. Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure. *J Physiol*. 2011;589:245-58.
- Dodge-Kafka KL, Soughayer J, Pare GC, Carlisle Michel JJ, Langeberg LK, Kapiloff MS, Scott JD. The protein kinase A anchoring protein mAKAP coordinates two integrated cAMP effector pathways. *Nature*. 2005;437:574-8.
- Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, Creaser J, Flavell C, Stevenson LW. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 1999;18:1126-32.
- Dzau VJ, Packer M, Lilly LS Prostaglandins in severe heart failure: relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984;310:347-352.
- Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971;285:877-83.
- Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 1996;93:1677-1676.
- Ellenbogen KA, Mohanty PK, Szentpetery S, Thames MD. Arterial baroreflex abnormalities in heart failure Reversal after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1989;79:51-8.
- Emdin M, Claudio Passino C, Prontera C, Iervasi A, Ripoli R, Silvano Masini S, Gian Carlo Zucchelli GC, Clerico A. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:627-636.
- Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:627-636.
- Engelhardt S, Böhm M, Erdmann E, Lohse MJ. Analysis of  $\beta$ -adrenergic receptor mRNA levels in human ventricular biopsy specimens by quantitative polymerase chain reactions: progressive reduction of  $\beta$  1-adrenergic receptor mRNA in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27 :146-54.
- Enriquez-Sarano MF, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:153-9.
- Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, Anderson W, Lambert G. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11:3-20.

- Feuerstein GZ, Ruffolo RR Jr. Carvedilol, a novel vasodilating beta-blocker with the potential for cardiovascular organ protection. *Eur Heart J* 1996;17B, 24-29.
- Field ME, Solomon SD, Lewis EF et al. Right ventricular dysfunction and adverse outcome in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:408-14.
- Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615-21.
- Floras JS. Alteration in the sympathetic and parasympathetic nervous system in heart failure. In Mann DL. *Heart failure - A companion to Braunwald's Heart disease.* 2th edition. 2008. Saunders (Elsevier), Philadelphia, Pennsylvania, USA.
- Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;4:72-84.
- Fontana M, Emdin M, Giannoni A, Iudice G, Baruah R, Passino C. Effect of acetazolamide on chemosensitivity, Cheyne-Stokes respiration, and response to effort in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 201;107:1675-80.
- Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart journal* 2001;22:228–36.
- Francis DP, Willson K, Davies LC, Coats AJ, Piepoli M. Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications. *Circulation.* 2000;102:2214-21.
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990;82:1724-1729.
- Francis GS, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984;101:370-7.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.
- Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571-576.

- Gavazzi A, Berzuini C, Campana C et al. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:616-20.
- Gavazzi A, Ghio S, Scelsi L, et al.. Response of the right ventricle to acute pulmonary vasodilation predicts the outcome in patients with advanced heart failure and pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2003;145:310-6.
- Georgakopoulos D, Little WC, Abraham WT, Weaver FA, Zile MR. Chronic barore- flex activation: a potential therapeutic approach to heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail.* 2011;17 :167-78.
- Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–902.
- Ghio S, Temporelli PL, Klersy C et al. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. Levine TB, Levine AB, Goldberg D, Narins B, Goldstein S, Lesch M. Impact of medical therapy on pulmonary hypertension in patients with congestive heart failure awaiting cardiac transplantation. 1996;78:440-3.
- Giannoni A, Emdin M, Bramanti F et al. Combined increased chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia as a prognosticator in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1975-80.
- Giannoni A, Emdin M, Poletti R, Bramanti F, Prontera C, Piepoli M, Passino C. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clin Sci (Lond).* 2008;114:489-97.
- Gibson GA. Cheyne-Stokes respiration. Edinburgh;Oliver and Boyd, p.S., 1982.
- Gilat H, Vinker S, Buda I, Soudry E, Shani M, Bachar G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e45.
- Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH, et al. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101:2922–2927.
- Goldsmith SR, Francis GS, Cowley A. Increased plasma arginin vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *JACC* 1983;1: 1385-1390. *Am J Cardiol* 55: 1354-1985.
- Goldsmith SR. Angiotensin II and sympathoactivation in heart failure. *J Cardiol Fail* 1999;5:139-145.

Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, Del Bo A, Sala C, Bolla GB, Pozzi M. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation*. 1995;92:3206-11.

Grigioni F, Potena L, Galie N, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1241-1246.

Grigioni F, Potena L, Galiè N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, Magnani G, Manes A, Barbieri A, Fucili A, Magelli C, Branzi A. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1241-6.

Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:720–32.

Guazzi M. Alveolar gas diffusion abnormalities in heart failure. *J Card Fail*. 2008;14:695-702.

Guyton AC. Physiologic regulation of arterial pressure. *Am J Cardiol*. 1961 Sep;8:401-7.

Haddad F, Kudelko K, Mercier O, Vrtovec B, Zamanian RT, de Jesus Perez V. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: characteristics, emerging concepts, and treatment strategies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54:154-67.

Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:376–381.

Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004;17:109–114.

Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest*. 1971;59:82-94.

Heresi GA1, Dweik RA. Pulmonary hypertension: evaluation and management. *Compr Ther*. 2007;33:150-61.

Hillege HL, Girbes AR, de Kamp PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102: 203-210.

Himura Y, Felten SY, Kashiki M, Lewandowski TJ, Delehanty JM, Liang CS. Cardiac noradrenergic nerve terminal abnormalities in dogs with experimental congestive heart failure. *Circulation*. 1993;88:1299-309.

Ho K, Anderson K, Kannel W, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107–115.

Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:A6–A13.

Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:85-96.

Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:42-50.

Hunt SA. Pulmonary hypertension in severe congestive heart failure: how important is it? *J Heart Lung Transplant*. 1997;16:13-5.

Izzo JL Jr, Gradman AH. Mechanisms and management of hypertensive heart disease: from left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am*. 2004;88:1257–7.

Javaheri S, Javaheri S, Javaheri A. Sleep apnea, heart failure, and pulmonary hypertension. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:315-20.

Javaheri S, T.J. Parker, L. Wexler, et al. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335:562–567.

Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:949–954.

Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure. A double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:234–237

Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000;101:392-7.

Javaheri S. Sleep-Related Breathing Disorders in Heart Failure. In Mann. *Heart Failure. A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2004. Saunders, Elsevier, Philadelphia, Pennsylvania.

Javaheri, S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients: the final report. *Int J Cardiol* 2006;106:21-28.

Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, et al. Pulmonary hypertension predicts adverse cardiac events after restrictive mitral annuloplasty for severe functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:783-92.

- Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, Funatsu T, Kondoh H, Nishino M, Daimon T, Sawa Y. Pulmonary hypertension predicts adverse cardiac events after restrictive mitral annuloplasty for severe functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:783-92.
- Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Borlaug BA, Gheorghide M, Butler J Left ventricular dysfunction with pulmonary hypertension: part 2: prognosis, noninvasive evaluation, treatment, and future research. *Circ Heart Fail.* 2013;6:584-93.
- Kalogeropoulos AP, Siwamogsatham S, Hayek S, Li S, Deka A, Marti CN, Georgiopoulou VV, Butler J. Echocardiographic assessment of pulmonary artery systolic pressure and outcomes in ambulatory heart failure patients. *J Am Heart Assoc.* 2014 3;3.
- Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol.* 2002;85:195–197.
- Kaluski E, Kobrin I, Zimlichman R, et al. RITZ-5: randomized intravenous TeZosentan (an endothelin-A/B antagonist) for the treatment of pulmonary edema: a prospective, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:204–210.
- Kaye D, Esler M. Sympathetic neuronal regulation of the heart in aging and heart failure. *Cardiovasc Res.* 2005;66:256-64.
- Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257-1263.
- Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305–13.
- Khoo MC, Anholm JD, Ko SW, Downey R 3rd, Powles AC, Sutton JR et al. Dynamics of periodic breathing and arousal during sleep at extreme altitude. *Respir Physiol* 1996;103:33–43.
- Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De Marco T;ESCAPE Investigators. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J.* 2009;157:1026-34.
- Kiowski W, Sütsch G, Hunziker P, et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet.* 1995;346:732–736.
- Kitashiro S, Sugiura T, Takayama Y. Long-term administration of atrial natriuretic peptides in patients with acute heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:948-952.

- Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2007;99:1146-1150.
- Klingenheben T, Ptaszynski P, Hohnloser SH. Heart rate turbulence and other autonomic risk markers for arrhythmia risk stratification in dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2008;41:306-11.
- Konstam MA, Kronenberg MW, Rousseau MF Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. *Circulation* 1993;88:2277-2283.
- Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1997;278:212–6.
- Koutelou M, Katsikis A, Flevari P, Theodorakis G, Livanis E, Georgiadis M, Voudris V, Kremastinos D. Predictive value of cardiac autonomic indexes and MIBG washout in ICD recipients with mild to moderate heart failure. *Ann Nucl Med.* 2009;23:677-84.
- Kovacs G, Olschewski A, Berghold A, Olschewski H. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2012;39:319-28.
- Krell MJ, Kline EM, Bates ER, Hodgson JM, Dilworth LR, Laufer N, Vogel RA, Pitt B. Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1986;112:787-791.
- Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, Jacobus WE, Marban E. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: evidence for modulation of maximal Ca<sup>2+</sup>-activated force by inorganic phosphate. *Circ Res.* 1986;59:270-82.
- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998;351:478-84.
- La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ, ATRAMI Investigators. Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation.* 2001;103:2072-7.
- La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Robbi E, Caporotondi A, Guazzotti G, Sleight P, Febo O. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the  $\beta$ -blocking era. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:193-9.

- Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1995;8:537–541.
- Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1119–1126.
- Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999;99:1435-40.
- Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*. 1999;99:1435-1440.
- Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003;107:727-32.
- Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236-2238.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-63.
- Langley JN. Observations on the physiological action of extracts of the supra-renal bodies. *J Physiol*. 1901;27:237-56.
- Lawrence GR, Wyman WL, Jonathan A et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
- Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2009;119:3070–7.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557–62.

- Leyva F, Anker SD, Egerer K, Stevenson JC, Kox WJ, Coats AJ. Hyperleptinaemia in chronic heart failure. Relationships with insulin. *Eur Heart J.* 1998 ;19:1547-51.
- Lorenz R. The definition of Cheyne-Stokes rhythms. *Acta Neurochirurgica.* 1978;43:61-76.
- Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, Bradle DT. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J.* 2002;19:37–40.
- Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. *Clinics (Sao Paulo).* 2005;60:333-44.
- Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, et al. Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation.* 2002;106:2666–2672.
- Lüthje L, Renner B, Kessels R, et al. Cardiac resynchronization therapy and atrial overdrive pacing for the treatment of central sleep apnoea. *Eur J Heart Fail* 2009;11:273-80.
- Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54;Suppl. 1, S32-S42.
- Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:300-9.
- Mahan G, Dabestani A, Gardin J et al. Estimation of pulmonary artery pressure by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1983;68:367.
- Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation.* 1992;85:790-804
- Mann DL, Zipes D, Libby P, Bonow RO. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 2015.
- Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation.* 1999;100:999-1008.
- Marrone O, Bellia V, Ferrara G et al. Transmural pressure measurements. Importance in the assessment of pulmonary hypertension in obstructive sleep apneas. *Chest.* 1989;95:338-42.
- Massie BM. 15 years of heart-failure trials: what have we learned? *Lancet.* 1998;352 (Suppl.1):SI29-SI33.

McDonald KM, Francis GS, Carlyle PF, Hauer K, Matthews J, Hunter DW, Cohn JN. Hemodynamic, left ventricular structural and hormonal changes after discrete myocardial damage in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:460-467.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-619.

McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *European heart journal* 2012;33:1787–847.

Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024-42.

Mehta PA, Cowie MR. Gender and heart failure: a population perspective. *Heart (British Cardiac Society)* 2006;92:14–8.

Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. *Int J Cardiol*. 2001;80:213–9.

Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104:1300–1306.

Mitchell RA, Sinha AK, McDonald DM. Chemoreceptive properties of regenerated endings of the carotid sinus nerve. *Brain Res*. 1972;43:681-5.

Momomura S. Treatment of Cheyne-Stokes respiration-central sleep apnea in patients with heart failure. *J Cardiol*. 2012;59:110-6.

Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Aldosterone impairs baroreflex sensitivity in healthy adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292 :H190-7.

Moniotte S, Kobzik L, Feron O, Trochu JN, Gauthier C, Balligand JL. Upregulation of  $\beta(3)$ -adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation*. 2001;103:1649-55.

- Moreira LF, Benício A, Bacal F, Bocchi EA, Stolf NA, Oliveira SA .Determinants of long-term mortality of current palliative surgical treatment for dilated cardiomyopathy.. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16:774-85.
- Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud JB. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol*. 1995;79:205-13.
- Morrell NW. Pulmonary hypertension due to BMPR2 mutation: a new paradigm for tissue remodeling? *Proc Am Thorac Soc* 2006;3: 680-686.
- Morris MJ, Cox HS, Lambert GW, Kaye DM, Jennings GL, Meredith IT, Esler MD. Region-specific neuropeptide Y overflows at rest and during sympathetic activation in humans. *Hypertension*. 1997;29 (1 Pt 1) :137-43.
- Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, Prpa A, Maestri R, Febo O, Pozzoli M, Opasich C, Tavazzi L. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure: clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation*. 1997;96:3450-8.
- Mortara A, Sleight P, Pinna GD et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation*. 1997;97:246-52.
- Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:21-31.
- Mylona P, Cleland JG. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. Cardio.net Editorial Team. *Eur J Heart Fail*. 1999;1:197–200.
- Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*. 2013;41:217-23.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:165-93.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-33.
- Nakamura Y, Wiegner AW, Bing OH. Measurement of relaxation in isolated rat ventricular myocardium during hypoxia and reoxygenation. *Cardiovasc Res*. 1986;20:690-7.

- Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;196:1251–1259.
- Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJ, Kato M, Somers VK. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation.* 1999;100:262-7.
- Negrini D, Candiani A, Boschetti F, et al. Pulmonary microvascular and perivascular interstitial geometry during development of mild hydraulic edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281:1464-71.
- Niiijima M, Kimura H, Edo H, Shinozaki T, Kang J, Masuyama S, et al. Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1766–1772.
- Notarius CF, Ando S, Rongen GA, Floras JS. Resting muscle sympathetic nerve activity and peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects. *Eur Heart J.* 1999;20:880-7.
- Notarius CF, Atchison DJ, Floras JS. Impact of heart failure and exercise capacity on sympathetic response to handgrip exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H969-76.
- Notarius CF, Spaak J, Morris BL, Floras JS. Comparison of muscle sympathetic activity in ischemic and nonischemic heart failure. *J Card Fail.* 2007;13:470-5.
- Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Treatment with adaptive servoventilation therapy. *Circ J.* 2012;76:2305-17.
- Ooi H, Colucci WS, Givertz MM. Endothelin mediates increased pulmonary vascular tone in patients with heart failure: demonstration by direct intrapulmonary infusion of sitaxsentan. *Circulation.* 2002;106:1618-21.
- Opie LH, Knuuti J. The adrenergic-fatty acid load in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1637-46.
- Osterziel KJ, Hänlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J.* 1995;73:517-22.
- Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007;28:233–241.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251–9.

- Pacher R, Globits S, Wutte M, et al. Beneficial hemodynamic effects of rostaglandin E1 infusion in catecholamine-dependent heart failure: results of a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med*. 1994;22:1084–1090.
- Pacher R, Stanek B, Hülsmann M, et al. Prostaglandin E1 infusion compared with prostacyclin infusion in patients with refractory heart failure: effects on hemodynamics and neurohumoral variables. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16:878–881.
- Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. *Am J Cardiol*. 1993;71:3C-11C.
- Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:248-54.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-50.
- Peacock AJ1, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104-9.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–2264.
- Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart*. 2006;92;337–342.
- Pistolesi M, Miniati M, Milne EN, Giuntini C. The chest roentgenogram in pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985:315-44.
- Pitt B, Segal R, Martinez FA, on behalf of ELITE Study investigator. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997;349:747-752.
- Poletti R, Passino C, Giannoni A et al. Risk factors and prognostic value of daytime Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009;137:47-53.
- Ponikowski P, Anker SD, Chua TP et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1997;79:1645-50.

- Ponikowski P, Anker SD, Chua TP et al. Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 1999;100:2418-24.
- Ponikowski P, Chua TP, Anker SD et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;104:544-9.
- Ponikowski P, Chua TP, Anker SD et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;104:544-9.
- Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation* 1997;96:2586-94.
- Provencher S, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:393-398
- Quaranta AJ, D'Alonzo GE, Krachman SL. Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest*. 1997;111:467-73.
- Rabinovitch M. EVE and beyond, retro and prospective insights. *Am J Physiol*. 1999;277:5-12.
- Raczak G, la Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Swiatecka G. Assessment of baroreflex sensitivity in patients with preserved and impaired left ventricular function by means of the Valsalva manoeuvre and the phenylephrine test. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:33-41.
- Regitz V, Leuchs B, Bossaller C, Sehested J, Rappolder M, Fleck E. Myocardial catecholamine concentrations in dilated cardiomyopathy and heart failure of different origins. *Eur Heart J*. 1992;12 Suppl D:171-4.
- Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J*. 1998;136:778-785.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18–e209.
- Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:854-60.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of

- Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713.
- Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, Eisenhofer G, Friberg P. Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation.* 1997;95:169-75.
- Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 2005;99:2440-50.
- Sabbah HN, Gupta RC, Imai M, Irwin ED, Rastogi S, Rossing MA, Kieval RS. Chronic electrical stimulation of the carotid sinus baroreflex improves left ventricular function and promotes reversal of ventricular remodeling in dogs with advanced heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;4:65-70.
- Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:152–158.
- Salgado HC, Krieger EM. Baroreceptor resetting during pressure recovery from hypotension. *Hypertension.* 1981;3:II-147-50.
- Samoff St. Mitchell JH. Glimore JP. Remesnyder JP. Homeometric autoregulation of the heart. *Circ Res* 1960;8:1077-91.
- Sanner B, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med.* 1997;157:2483–2487.
- Sasayama S, Izumi T, Seino Y. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Circ J* 2006;70:1-7.
- Schmidt R, Lang F, Thews G, *Fisiologia Umana*, V ed., Idelson-Gnocchi, 2008.
- Schultz HD, Li YL. Carotid body function in heart failure. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;157:171-85.
- Schultz HD, Sun SY. Chemoreflex function in heart failure. *Heart Fail Rev* 2000;5:45-56.
- Schulz R, Blau A, Borgel J, et al. Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J* 2007;29:1201-5.
- Seals DR, Johnson DG, Fregosi RF. Hyperoxia lowers sympathetic activity at rest but not during exercise in humans. *Am J Physiol.* 1991;260 (5 Pt 2) :R873-8.
- Shahbaz AU, Sun Y, Bhattacharya SK, et al. Fibrosis in hypertensive heart disease: molecular pathways and cardioprotective strategies. *J Hypertens.* 2010;28:25-32.

- Shalaby A, Voigt A, El-Saed A, Saba S. Usefulness of pulmonary artery pressure by echocardiography to predict outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101:238–241.
- Shimizu T, Takahashi Y, Kogawa S, Takahashi K, Saito Y, Hishikawa Y, Broughton RJ. Muscle sympathetic nerve activity during central, mixed and obstructive apnea: are there any differences? *Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;51:397-403.
- Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke: neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol* 2008;255:1687–1692.
- Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-6.
- Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-6.
- Sinagra G, Sabbadini G, Di Lenarda A. Come è cambiata la terapia medica dello scompenso alla luce dei grandi trials clinici *Ital Heart J Suppl* 2001;2:97-115.
- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22:667-89.
- Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation.* 1999;99:1574-9.
- Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999;1574–1579.
- Solin P, Roebuck T, Johns DP, et al. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2194-2200.
- Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest.* 1991;87:1953-7.
- Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension.* 2005;46:1327-32.

- Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, Yu E, Ando S, Kaneko Y, Usui K, Bradley TD, Floras JS. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension*. 2005;46:1327-32.
- Spyer KM. Annual review prize lecture Central nervous mechanisms contributing to cardiovascular control. *J Physiol*. 1994;474:1-19.
- Sung CP, Arleth AJ, Ohlstein EH. Carvedilol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:221-227.
- Sütsch G, Kiowski W, Yan XW et al. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:2262–2268.
- Szwejkowski BR, Elder DH, Shearer F et al. Pulmonary hypertension predicts all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:162–167.
- Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: part I: general concepts. *Circulation*. 2002;105:1727–33.
- Thabut G, Dauriat G, Stern JB et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–1536.
- The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left-ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
- Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, Lenders JW. Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans. *J Physiol*. 2003;553:3-11.
- Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis II Temporal development of isoproterenol-induced contraction band lesions correlated with ECG, hemodynamic and biochemical changes. *J Mol Cell Cardiol*. 1985;17:647-56.
- Toyama T, Seki R, Kasama S, Isobe N et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2009;73:299-304.
- Trembath RC, Thomson JR, Machado RD et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2001;345:325-34.

- Tremel F, Pepin JL, Veale D, Wuyam B, Siche JP, Mallion JM et al. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months. *Eur Heart J* 1999;20:1201–1209.
- Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, Adachi T, Kinoshita M. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1427-33.
- Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D4-12.
- Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:100-8.
- van de Borne P, Oren R, Abouassaly C, Anderson E, Somers VK. Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998;81:432-6.
- Van Veldhuisen DJ, Voors AA. Blockade of the renin-angiotensin system in heart failure: the potential place of angiotensin II receptor blockers. *Eur Heart J* 2000;21:14-16.
- Viquerat CE, Daly P, Swedberg K, Evers C, Curran D, Parmley WW, Chatterjee K. Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure Relation to the severity of hemodynamic abnormalities. *Am J Med*. 1985;78:455-60.
- Wang J, Su Y, Bai J, Wang W, Qin S, Ge J. Elevated pulmonary artery pressure predicts poor outcome after cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;40:171-8 .
- Wang W, Chen JS, Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation*. 1990;8:1959-66.
- Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1846-1865.
- Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure: a role for de novo angiotensin II generation. *Circulation* 1997;96:4065-4082.
- Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Herhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:345–349.
- Weng CL, Chen Q, Ma YL, He QY. A meta-analysis of the effects of atrial overdrive pacing on sleep apnea syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:1434-43.

- Wennergren G, Little R, Oberg B. Studies on the central integration of excitatory chemoreceptor influences and inhibitory baroreceptor and cardiac receptor influences. *Acta Physiol Scand.* 1976;96:1-18.
- West JB. Vulnerability of pulmonary capillaries during severe exercise. *Br J Sports Med.* 2006;40:821.
- Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, et al. Heart failure in the general population of men: morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med.* 2001;249:253–61.
- Williams JF, Bristow MR, Fowler MB, et al. Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure: Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 1995;92:2764–2784.
- Wimmer A, Stanek B, Kubecova L et al. Effects of prostaglandin E1, dobutamine and placebo on hemodynamic, renal and neurohumoral variables in patients with advanced heart failure. *Jpn Heart J.* 1999;40:321–334.
- Yamashiro Y and Kryger MH. Sleep in heart failure. *Sleep.*1993;16:513-523.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013 ;62:147-239.
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
- Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-62
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1217-39.
- Yu J, Zhang F, Fletcher EC. Stimulation of breathing by activation of pulmonary peripheral afferents in rabbits. *J Appl Physiol.* 1998;85:1485–1492.
- Zhang XY, Ding YZ. Effects of respiration on the velocity of tricuspid regurgitation and estimation of systolic pulmonary artery pressure in patients with right ventricle systolic dysfunction. *Scand Cardiovasc J.* 2014;48:79-84.

Zelis R and Fliam SF. Alteration in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1982;24:437-459.

Zile MR. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004.