

## **AOOI**

### **Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani**

#### **I Meccanismi di Difesa non Immunologica**

#### **Delle Prime Vie Aero-Digestive**

	<b>Introduzione</b>
	<b>Filogenesi ed Ontogenesi delle Prime Vie Aero-Digestive</b>
	<b>Fisiopatologia dello Starnuto</b>
	<b>I Riflessi Faringo-Esofago-Glottici</b>
	<b>Il Riflesso della Tosse</b>
	<b>I Riflessi Polmonari Profondi</b>
	<b>I Meccanismi di Difesa della Tuba di Eustachio</b>
	<b>Il Riflesso del Vomito</b>
	<b>Quando i Meccanismi di Difesa delle Vie Aero-Digestive Superiori Entrano in Crisi</b>



**Tutti i Diritti Riservati**





**XVIII GIORNATE ITALIANE DI OTONEUROLOGIA  
MANIFESTAZIONE UFFICIALE DELL'A.O.O.I.**

CON IL PATROCINIO DI  
**SOCIETÀ ITALIANA DI OTORINOLARINGOIATRIA  
E CHIRURGIA CERVICO-FACCIALE (S.I.O. Ch. C.F.)**

**Tema:**

---

**I MECCANISMI DI DIFESA  
NON IMMUNOLOGICA  
DELLE PRIME VIE  
AERO-DIGESTIVE**

---

a cura di A. CAMAIONI

**Palermo**  
31 Marzo 2001





# Indice



# Introduzione

A. CAMIONI

La protezione delle prime vie aereodigestive è affidata ad una serie di meccanismi di difesa immunologici e non immunologici, che cooperano tra di loro creando un mirabile sistema integrato di difesa.

Il tradizionale approccio a questo così delicato argomento ha, però, sempre focalizzato l'interesse su quel gruppo di meccanismi di difesa che faceva esclusivo riferimento al sistema immunitario (vedi sistema immunitario mucosale, immunoglobuline secretorie, etc).

Purtroppo questo tipo di impostazione ha fatto sì che i meccanismi di difesa meccanici delle prime vie aereodigestive, seppur importantissimi, stanno lentamente uscendo dal campo d'interesse della comunità scientifica e, specificamente, del mondo otorinolaringoiatrico.

Nella realtà lavorativa di tutti i giorni, tutti noi otorinolaringoiatri, ma molto spesso anche gli specialisti di altre discipline mediche, ci troviamo, invece, a dover fronteggiare e risolvere problematiche cliniche che trovano la loro eziopatogenesi in un malfunzionamento di questi quasi dimenticati meccanismi non immunologici di difesa; basti a questo proposito citare gli episodi di laringospasmo, il vastissimo ambito della patologia da inalazione, o l'ancora enigmatica entità nosologica della Sindrome da morte nella culla.

Diviene però estremamente problematico confrontarsi con queste realtà se non si ha ben chiaro il substrato anatomico-funzionale da cui prendono origine.

Non a caso il primo capitolo tratta di ontogenesi e filogenesi, un argomento che, apparentemente, poco ha in comune con la problematiche diagnostico-terapeutiche cui noi tutti siamo abituati, ma non si poteva, a nostro giudizio, parlare dei meccanismi di difesa delle vie aereodigestive senza chiarire perché il processo evolutivo li abbia prodotti.



Lo sforzo comune che ha animato la stesura degli altri capitoli della relazione è stato quello di fornire le coordinate essenziali per la comprensione delle modalità di attivazione dei meccanismi di difesa non immunologici nei vari distretti corporei analizzati (rinofaringe, laringe, trachea, etc).

Si è cercato, in altre parole, di fondere le nozioni dell'anatomia funzionale classica con le evidenze neurofisiologiche degli ultimi anni, dando un particolare peso all'analisi delle modalità di funzionamento degli archi riflessi (riflessi faringo-esofago-glottici, della tosse, dello starnuto, etc) preposti al controllo degli apparati muscolo-tendinei effettori.

## **Filogenesi ed ontogenesi delle prime vie aereo-digestive**

C. VITI, P. MONTESI, V. DAMIANI

*Ospedale Belcolle Viterbo Unità Operativa di Otorinolaringoiatria  
(Primario: Dott. A. Camaioni)*

### **Introduzione**

Il tratto respiratorio superiore, definito più completamente aereodigestivo, funziona come crocevia per le funzioni di respirazione, deglutizione e fonazione. La complessità di tale distretto è il risultato di una lunga storia evolutiva che trova il suo punto di origine nel passaggio dalla respirazione “branchiale” a quella polmonare con separazione sempre più complessa dei due canali, respiratorio ed alimentare, con elaborazione di un organo sempre più dedicato alla fonazione posizionato in una parte del collo relativamente più bassa in grado di permettere una modulazione sopraglottica sempre più articolata dei suoni. La regolazione di questo tratto anatomico si basa sostanzialmente sul riflesso di chiusura della prima parte della via aerea e sulla sua particolare localizzazione.

L'obiettivo primario del complesso glottico è la protezione sfinterica dei polmoni e delle vie aeree inferiori tramite un meccanismo che migliori il flusso ventilatorio durante i periodi di richiesta respiratoria aumentata. La laringe quindi nel complesso tratto aereodigestivo assume la protezione sfinterica delle vie aeree come la sua funzione più importante: nell'uomo lo sfintere si è evoluto per svolgere anche altri compiti; facilitare la tosse, la fonazione, la defecazione, la minzione e il parto.

## Ontogenesi

Uno studio classico dello sviluppo embriologico della laringe e del tratto aereodigestivo superiore si deve a Souliè e Bardier fin dal 1907, ed è ancora oggi considerato completo. Sebbene i particolari dello sviluppo della laringe siano stati identificati fase per fase, la loro eventuale relazione con lo sviluppo degli archi e delle tasche faringee rimane oscura.

La vita prenatale può essere suddivisa nei periodi embrionale e fetale. Il periodo embrionale, che comprende le prime 8 settimane, è a sua volta ripartito in 23 fasi evolutive, i particolari delle quali sono già state descritte in modo esaustivo (O' Rahilly e Muller, 1987).

### *A) Periodo embrionale*

A 3 settimane, quando l'embrione ha una lunghezza di soli 3 mm (fase 10), è possibile distinguere un solco faringeo mediano (interno) e una cresta (esterna), il solco faringeo mediano comprende quello laringotracheale. L'abbozzo laringeo quindi si forma nel campo mesobranchiale, in un territorio verso il quale tendono a convergere gli archi che si sviluppano nelle pareti laterali della faringe e questa vicinanza, come vedremo dopo, rende ancora oggi difficile stabilire l'esatta origine degli elementi "mediani" in relazione agli archi branchiali veri e propri. Nell'arco di alcuni giorni, la "gemma polmonare" fa la sua comparsa come diverticolo respiratorio che protrude dal tubo digerente. Il mesenchima e l'epitelio compresi tra gli abbozzi respiratorio e digerente definiscono il setto tracheoesofageo.

Il limite più rostrale del setto è noto come punto di separazione e, contrariamente a quanto riportato dalla maggior parte degli studi, rimane a un livello costante da 4 a 7 settimane. Le gemme polmonari sinistra e destra divengono ben presto riscontrabili (fase 13) e la trachea diventa visibile nei campioni più avanzati. Il punto di biforcazione della trachea inizia presto a dislocarsi verso una posizione più caudale.

A circa 32-33 giorni (fasi 14 e 15), la laringe comincia la propria differenziazione. Le pareti epiteliali laterali si giustappongono sul piano mediano, formando ciò che è noto come lamina epiteliale. Questa superficie bilaminare è situata tra le creste aritenoidee, dietro le quali il lume faringeo è ancora comunicante con la trachea (dotto o canale faringoinfraglottico).

La prominenza ipofaringea (un tempo detta ipobranchiale) non presenta l'epiglottide, identificabile solo qualche tempo dopo. A 5 settimane, inizia ad apparire l'abbozzo dell'osso ioide e a 6 settimane la cartilagine cricoide è identificabile nel mesenchima. Segue la comparsa

di un centro cricoideo cartilagineo, o eventualmente di centri posti bilaterali.

La laringe è chiaramente definibile a 6 settimane di sviluppo (fase 17). A quell'epoca, o alcuni giorni prima, la porzione frontale della lamina epiteliale può essere considerata come la sua parte vestibolare. Ben presto, espansioni laterali di questa porzione formano il vestibolo embrionale (fessura coronale o trasversa). Ora la cavità laringea assume una forma a T in sezione trasversa, ma la fessura trasversa che costituisce il vestibolo embrionale corrisponde solamente a una porzione del vestibolo adulto, che comprende anche la fessura mediana.

Si ritiene che l'estremità rostrale del lume tracheale rappresenti la futura cavità infraglottica. Caratteristica è la tendenza del vestibolo e della trachea a comunicare tra loro (dotto o canale vestibolo-infraglottico). I muscoli laringei iniziano a svilupparsi, ma l'iniziale presenza di uno o due sfinteri comuni è controversa. L'abbozzo dello ioide subisce una condricificazione e iniziano a comparire gli abbozzi delle lamine tiroidee. Alla 7<sup>a</sup> settimana il dotto faringo-infraglottico è ampiamente, se non completamente, aperto nella maggior parte degli embrioni ed è visibile la sede del dotto vestibolo-infraglottico.

I ventricoli della laringe iniziano a comparire come gemme epiteliali protrudenti lateralmente a destra e a sinistra. I foglietti destro e sinistro della lamina epiteliale iniziano a separarsi ma, al termine del periodo embrionale (fase 23), in genere persistono delle aree di fusione rostralmente e caudalmente. Comunque, il lume faringeo continua nella cavità infraglottica e quindi nella trachea. Nei ventricoli inizia la cavitazione.

Alla fine del periodo embrionale (fase 23), la cartilagine ioide consiste nel corpo e nei corni maggiori, dato che i corni minori sono noduli distinti separati dai processi stiloidi. Le lamine cartilaginee tiroidee, che possono mostrare un forame, vengono unificate al di sotto da parte del mesenchima ("copula"). I corni superiori possono o meno continuare nelle lamine e nascono dai corni maggiori dello ioide. La cartilagine cricoide è un anello continuo che comprende un arco e una lamina.

Ciascuna cartilagine aritenoide è caratterizzata da un processo muscolare cartilagineo e un processo vocale mesenchimale.

La maggior parte dei muscoli laringei intrinseci (cricotiroideo, cricoaritenoidico posteriore e laterale, tiroaritenoidico, aritenoidico trasverso) ora sono presenti (sebbene non ancora striati) e la loro innervazione segue rigidamente lo schema adulto. Le fibre motorie penetrano nei muscoli. Il muscolo vocale inizia a differenziarsi.

A questo stadio la cavità laringea comprende (come nell'adulto) il vestibolo, i ventricoli e la parte tra di essi, e la cavità infraglottica. I ven-

tricoli non sono al livello della futura glottide, che giace più caudalmente. L'innervazione sensitiva è in fase avanzata, sebbene la maggior parte delle fibre non raggiunga ancora l'epitelio. Comunque, nel rinofaringe sono presenti dei recettori.

Come dicevamo il sistema branchiale sembra prendere parte alla formazione della laringe ma è molto difficile riconoscere quelle strutture che derivano da diverse componenti branchiali. Gli archi branchiali, secondo la maggior parte degli embriologi, sono 6 ma già a 28 giorni (embrione umano di 4-6 mm) si possono riconoscere 4 archi e 4 tasche. Tutti sono concordi nel definire le strutture provenienti dai primi tre archi ma molte divergenze esistono nella descrizione dello sviluppo delle condensazioni mesenchimali del IV, V e VI specie in relazione allo sviluppo della laringe. La revisione della letteratura riportata da Carlon (1990) evidenzia la notevole disparità di conclusioni cui sono giunti vari autori non solo riguardo gli archi branchiali cui attribuire le singole cartilagini laringee, ma anche sulla duplicità o unicità degli abbozzi cartilaginei (vedi tabelle I e II). Anche l'origine dei muscoli laringei è dubbia (Wind, 1970). La vascolarizzazione della laringe deriva dall'arteria del III arco branchiale (arteria laringea superiore) e da quella del IV arco branchiale (arteria laringea inferiore). Alla vascolarizzazione della laringe non partecipa l'arteria del V e del VI arco. Il nervo della laringe (nervo vago) si considera derivare dalla fusione del IV, V e VI arco branchiale (alcuni considerano il laringeo superiore con il nervo del IV arco e il laringeo inferiore con quello del VI arco branchiale).

### *B) Periodo fetale*

Durante il I trimestre il laringe aumenta di dimensioni da 3 a 7 mm circa. Le lamine tiroidee si fondono e si sviluppa la lamina cricotiroidea. I legamenti vocali iniziano a formarsi in una fase precoce (33mm) e quelli ventricolari e la glottide sono sempre più evidenti. I ventricoli acquisiscono i loro sacculi. Le articolazioni cricoaritenoidi vanno incontro a cavitazione, seguite dalle articolazioni cricotiroidee. Raggiunti i 90 mm, la cavità laringea ha conseguito la sua forma adulta (Soulie e Bardier, 1907).

Durante il II trimestre, la laringe aumenta di dimensioni da 8 a 15 mm circa. La cartilagine tiroidea diviene una struttura unica. L'epiglottide inizia a condrificarsi. La cartilagine ioide comincia la ossificazione. Si sviluppano le cartilagini cominciate e cuneiformi. Le articolazioni acquisiscono i legamenti e le ghiandole giungono a svilupparsi. È stata riscontrata la presenza di fibre elastiche nell'epiglottide (Patzelt, 1924).

Durante il III trimestre, il laringe aumenta di dimensioni da 15 a 20 mm circa, e l'apertura raggiunge i 5 mm di diametro. Durante la crescita,

l'epiglottide scende da una posizione cervicale alta ad una posizione più bassa rispetto alle altre strutture della via aerea superiore (Sasaki,1977) interrompendo così la continuità della via stessa. Numerosi studi hanno ben documentato il posizionamento craniale della laringe nella prima fase dello sviluppo e la sua successiva discesa (Laitman1993, Harrison 1995, Laitmann, 1995, Negus, 1949, Crelin, 1976, Westhorpe, 1987).

La laringe dei bambini rimane alta nel collo fino a 1,5-2 anni di età. Dal terzo anno di vita la posizione della laringe diviene significativamente più bassa. Al settimo anno di età la laringe, dall'apice dell'epiglottide al bordo caudale della cricoide, si trova in corrispondenza tra il bordo superiore di C3 e il bordo inferiore di C5 mentre nell'adulto la posizione della laringe è ancora più bassa cioè tra il margine inferiore di C3/margine superiore di C4 fino al margine superiore di C7. La lingua conseguentemente, con il segmento posteriore, inferiormente al forame cieco, assume una posizione più bassa nel collo formando la parete anteriore della faringe.

Questa lenta, "discesa" della laringe nel collo è, come vedremo,una caratteristica dell'uomo adulto ma, la somiglianza della regione aereo-digestiva dei feti umani a termine, nei neonati e nei bambini con il modello base dei mammiferi rimane certo una caratteristica impressionante. Studi anatomici hanno documentato che alla 21° settimana l'epiglottide è sufficientemente sviluppata da trovarsi in prossimità del palato molle. Tra la 23° e la 25° settimana l'epiglottide e il palato molle cominciano a sovrapporsi permettendo così l'inserimento della laringe nel rinofaringe.

Studi ecografici della regione in utero hanno anche documentato la posizione alta e intranarinale della laringe durante i movimenti fetali di deglutizione, suggerendo che la distinzione tra via respiratoria e deglutitoria potrebbe essere costituita in epoca prenatale (Wolfson 1990). La caratteristica morfologica della posizione alta della laringe, acquisita durante la vita fetale persiste nel periodo perinatale e nella prima infanzia.

La posizione alta della laringe, come in molti altri mammiferi consente la sovrapposizione dell'epiglottide e del palato molle e la possibilità di avere una laringe intranarinale.

Ciò permette una netta separazione tra la via aerea e quella digestiva nella prima infanzia che, in fondo consentirebbe ai neonati di respirare e deglutire contemporaneamente com'è documentato per altre specie animali (Kirchner, 1993).

La graduale discesa strutturale della laringe umana, correlata con il rimodellamento del tratto aereodigestivo contiguo e delle strutture del

basicranio, e la contemporanea maturazione della componente neurologica sono gli eventi che stabilizzano le tipiche caratteristiche respiratorie digestive e fonatorie degli umani adulti.

La maturazione di queste strutture che porta alla costituzione di tratto aereodigestivo quanto mai unico non avviene però senza nessun costo e questa penalizzazione è rappresentata da un certo numero di problemi della funzione aereodigestiva.

Per esempio, la comparsa della sindrome della morte nella culla potrebbe essere correlata con incomprensibili modificazioni della posizione laringea e del controllo neuromotorio centrale e periferico della laringe durante il primo anno di vita (Friedland, 1994).

Analizzando le modalità con cui la laringe esplica il proprio ruolo di difesa delle vie aereodigestive, possiamo notare che la laringe nel neonato svolge tale compito soltanto sfruttando la propria posizione poiché l'epiglottide è situata sulla superficie nasofaringea del palato molle (escluso il momento del pianto). Ciò permette al neonato di succhiare senza il pericolo di aspirazione e di respirare con la bocca chiusa. Escluso il momento del pianto la respirazione nasale è obbligatoria nel neonato umano come è evidenziato dall'interruzione della respirazione conseguente alla atresia canale.

Mentre i piccoli umani conservano questo aspetto mammifero di base, la discesa nel corso dello sviluppo della laringe altera in modo considerevole tale configurazione. Gli uomini adulti hanno perso la separazione tra il tratto digerente e quello respiratorio ma hanno ottenuto un aumento della regione sopralaringea della faringe che permette la produzione di vari suoni del parlato umano. Questo rappresenta un regresso dal punto di vista del ruolo laringeo di protezione della via aerea superiore e richiede l'attraversamento della via aerea superiore e dei sistemi digerenti, ma permette una migliore fonazione e dunque è un compromesso tra le funzioni del laringe. Il prezzo da pagare è, però, costituito dall'impossibilità di poter sfruttare la laringe come separatore momentaneo delle vie aeree da quelle digestive (come avviene nei neonati). L'evoluzione ha fortunatamente risolto questa problematica, dotando la laringe, come verrà delucidato più esaurientemente in un altro capitolo della presente trattazione, di un formidabile apparato sfinteriale: le tre pliche laringee.

## Filogenesi

Nel corso della filogenesi, alle primordiali caratteristiche meccaniche passive e dinamiche fasiche della laringe, connesse con la regolazione della corrente aerea respiratoria si aggiungono attività toniche muscolari e meccanismi di controllo legati all'acquisizione delle funzioni sfinterica e fonatoria.

Probabilmente la laringe si è sviluppata come caratteristica di creature anfibe per fornire una protezione meccanica delle vie aeree durante la permanenza sott'acqua.

L'evoluzione della funzione laringea dalla protezione delle vie aeree alla funzione respiratoria ed infine a quella fonatoria è rappresentata dalle differenze nelle strutture laringee tra i pesci in grado di respirare aria, gli anfibi e i mammiferi. (Negus,1949).

Nell'evoluzione dei cordati l'evoluzione delle vie aeree digestive inizia nel periodo Devoniano (circa 350 milioni di anni fa) con la comparsa dei primi Gnatostomi (con bocca provvista di due mezzi archi mobili ed armati di denti) della classe degli Ictiopsidi. Tra questi si distinguono gli Osteitti (pesci con tessuto osseo) ed in particolare la sotto-classe dei Coanoitti, pesci in grado di utilizzare per la respirazione anche l'ossigeno dell'atmosfera.

Il rapido incremento di specie dei Coanoitti lascia presupporre che in quel periodo vi fossero delle acque dolci, calde e basse e talmente povere di ossigeno da creare un habitat particolarmente favorevole per selezionare animali in grado di ossigenare il sangue sia con le branchie sia con i polmoni.

I Coanoitti infatti posseggono le fossette nasali aperte nella cavità buccale, un apparato polmonare derivato dalla vescica natatoria e una circolazione doppia ma incompleta.

Negli Osteitti Coanoitti, con una sussidiaria respirazione aerea, si sono formate le coane, cioè le narici posteriori che si aprono della volta buccale, piuttosto in avanti.

Nei Pesci non Canoitti sono già presenti due sacchi olfattivi comuni ma questi terminano a fondo cieco: di regola si aprono sulla superficie anterodorsale del muso e facilitano il rinnovo dell'acqua soprattutto quando l'animale nuota con una certa rapidità.

La migrazione di una narice verso la superficie ventrale della testa in animali che respirano mediante una continua corrente d'acqua inalata dalla bocca ed esalata dalle fessure branchiali può facilitare anche la corrente di acqua attraverso le cavità nasali e quindi la recezione olfattiva.



Nei Dipnoi le coane sarebbero dunque comparse come adattamento dell'olfatto in pesci cattivi nuotatori.

Sempre nei Dipnoi nello sviluppo ontogenetico compare prima una sola narice esterna per lato che poi si sdoppia: infine la narice posteriore migra centralmente fino ad aprirsi nel cavo buccale e la bocca nei Dipnoi rappresenta quindi l'inizio della via respiratoria, sia branchiale che aerea.

La comparsa successiva di una respirazione esclusivamente polmonare avviene nei Tetrapodi in cui la separazione delle vie aeree e digestive rende più articolato lo sviluppo delle prime vie aereo-digestive.

Questi dati si desumono dalla osservazione di fossili ma soprattutto da Coanoitti viventi, in particolare i Dipnoi. Questa specie animale è rappresentata attualmente, solo da tre generi ancora viventi: *Neoceratodus* in Australia, *Protopterus* in Africa e *Lepidosiren* in America.

Per primi di Dipnoi possiedono dei veri sacchi polmonari che prendono origine come diverticoli della faringe, cioè della stessa porzione del canali alimentare dove si formano le fessure branchiali.

I polmoni comunicano con l'esterno con le loro vie aeree più o meno lunghe ove è localizzato una laringe del tutto primitiva che semplicemente consta di uno sfintere muscolare attorno a questo diverticolo respiratorio.

Lo sfintere rimane chiuso durante la vita acquatica per proteggere i rudimentali polmoni.

In questi animali la respirazione aerea sembra qualcosa di molto diverso da quella acquatica, ma la differenza non è essenziale perché l'ossigeno atmosferico non è assorbito in forma gassosa ma deve essere disciolto nel velo d'acqua che bagna costantemente l'epitelio polmonare.

Il *Protopterus* (come dicevamo specie di Dipnoi viventi in Africa) possiedono una muscolatura dilatatoria attiva inframmezzata con lo sfintere (Lemere 1934) che nei mammiferi è rappresentata dal muscolo criocaritenoideo posteriore.

Queste specie respirano l'aria con una manovra di deglutizione nella quale l'aria viene forzata nei polmoni attraverso il sistema digerente superiore.

C'è quindi una evoluzione rispetto ad alcuni Teleostei (sempre della classe degli Osteiti) che hanno la possibilità di respirazione aerea per organi che non sono omologabili ai polmoni. Tra questi ricordiamo l'*Anabas Scadens*, un pesce a vita anfibia che spontaneamente abbandona l'acqua per le ripe dei fiumi: Questi animali possono abboccare l'aria e gli scambi avvengono in corrispondenza di speciali organi con-

tenuti nelle camere branchiali, sotto l'opercolo, definito "labirinto respiratorio" non provvisto però di nessuna valvola che impedisca all'acqua di entrare.

Quando la vita terrestre occupa una maggiore parte della vita dell'organismo, come in certi anfibi, le richieste ventilatorie sono aumentate. Questo ha reso necessaria una dilatazione attiva dello sfintere e ciò è stato conseguito tramite l'acquisizione delle cartilagini laterali che hanno formato delle strutture consistenti su entrambi i lati dello sfintere laringeo sulle quali poi, come "dilatatore" si è inserito un precursore della cartilagine aritenoidea.

Infatti, mentre il canale alimentare può collapsare fino a divenire una cavità virtuale e le sue pareti si distendono al passaggio del cibo, le pareti delle vie aeree, che durante i periodi d'aumentato flusso ventilatorio, l'effetto Bernoulli tende a far collapsare, devono rimanere beanti.

Ciò nonostante le loro pareti vengono mantenute separate dalle neoacquisite strutture cartilaginee. Per aumentare il vantaggio meccanico del dispositivo dilatatore/stecca, i muscoli dilatatori possono essere inseriti su un anello cartilagineo completo, che nell'uomo è rappresentato dalla cartilagine cricoidea. Questo complesso scheletrico è più o meno sviluppato in tutti i Tetrapodi.

Cartilagini aritenoidi e cricoide si trovano già negli anfibi.

Filogeneticamente i rapporti tra le vie aeree e digestive si fanno sempre più complessi variando molto in relazione alla posizione che la struttura laringea assume e alle funzioni di protezione delle vie aeree basse.

## Alligatore

Nell'alligatore ed altri specie simili un palato secondario rafforza il sigillo protettivo rappresentato dalla laringe intranarinale che vedremo essere presente in tutti i mammiferi. Un lembo di tessuto molle si allunga dal palato verso il basso a livello coanale e combacia con un altro lembo che dal pavimento della bocca si estende verso l'alto al davanti dell'epiglottide. Il bordo libero della cornice laringea, conosciuto nell'alligatore come ioide, funziona come l'epiglottide nei mammiferi. Questo si inserisce tra i due strati mucosi nella tasca che si viene a formarsi rendendo possibile al coccodrillo di annegare le proprie vittime senza inalare acqua essendo questo animale in grado di poter respirare portando, di tanto in tanto, le narici in superficie, mantenendo la bocca aperta costantemente immersa nell'acqua.

## Serpente

Uno altro straordinario esempio di funzione respiratoria e protettiva è la posizione intraorale della laringe del serpente. A differenza degli animali erbivori che riducono erba e foglie ad una poltiglia semisolido prima di inghiottirla il serpente, un carnivoro, inghiotte la sua vittima intatta.

Una laringe intranarinale o epiglottide causerebbe un'ostruzione al passaggio di un oggetto spesso più grande della testa dello stesso serpente.

Per ingerire una massa così larga il serpente disarticola la mandibola: può impiegare da trenta a quarantacinque minuti per far muovere l'oggetto attraverso la bocca e poi nella parte superiore dell'esofago.

Il serpente respira attraverso un meccanismo che l'uomo ha scoperto solo migliaia di anni dopo: il meccanismo del boccaio da sub. Un muscolo, in qualche modo analogo al nostro muscolo genioioideo, si ancora alla parte più alta della trachea così che la laringe può essere spinta in avanti non solo a livello dei denti inferiori ma addirittura fuori.

Usando questa tecnica il serpente ingerisce senza fretta prede, anche molto grandi, intatte.

## Mammiferi

La posizione alta della laringe è caratteristica di molte specie animali ma diviene peculiare nei mammiferi ove l'esatta localizzazione o l'estensione della laringe all'interno del nasofaringe varia considerevolmente tra le diverse specie. Queste differenze potrebbero essere correlate ad un certo numero di fattori quali la dieta, la dipendenza dall'olfatto o perfino dalla necessità di produrre suoni durante l'alimentazione. Per esempio, tra i mammiferi terrestri quelli che presentano la maggiore interposizione tra laringe e nasofaringe sono gli erbivori che sono macrosomatici, ossia che dipendono in gran parte dall'olfatto come mezzo di interazione con il loro ambiente di vita. Gli animali che si nutrono di vegetali presentano una simile epiglottide intranarinale: mentre questi animali si nutrono la laringe si blocca nel nasofaringe e rimane aderente alle pareti del palato e della epifaringe.

Questa connessione diretta tra l'aria esterna e il polmone permette all'animale, mentre il cibo scende ai lati della laringe attraverso i canali laterali del cibo, di respirare mantenendo inalterate la capacità olfattive. Se un cervo dovesse smettere di respirare durante il passaggio

di ogni boccone di cibo, potrebbe presto cadere vittima di felini predatori o altri nemici.

L'epiglottide intranarinale assicura anche che l'odore di un predatore sopravvento non sia mascherato dall'aroma del cibo in bocca. Molti erbivori oltre alla posizione alta della laringe hanno sviluppato un evidente complesso aritenodi-cartilagine corniculate e una pronunciata plica ariepiglottica per proteggere la laringe dalla inondazione posteriore del materiale, potenziale minaccia durante la fase di rigurgito della ruminazione. Mentre il tratto aereodigestivo degli erbivori potrebbe essersi evoluto per ottimizzare il riconoscimento olfattivo, altre specie animali hanno preso una posizione laringea ancora più alta. Per esempio alcuni odontociti (balene dentate inclusi delfini e focene) mostrano come la loro laringe si sia modificata in una specie di scarico tubulare posizionato così in alto nel collo da apparire permanentemente intranarinale.

Tale localizzazione garantisce una totale e permanente separazione della unità respiratoria /vocale dalla via digestiva. Questo consente da un lato la possibilità di ottenere una completa protezione del lume laringeo dall'inalazione di acqua, dall'altro la possibilità (tipica degli odontociti) di produrre suoni o per la comunicazione o per la eco-localizzazione durante l'alimentazione (Reidenberg, 1994).

Studi sui nostri parenti biologici più vicini, le scimmie (primati non umani), hanno mostrato che il loro tratto aereodigestivo è simile al modello mammifero di base. Presentano una posizione della laringe alta, con possibilità di sovrapposizione laringea/nasofaringea e la costituzione di vie respiratorie e digestive ampiamente separate. Come per altri mammiferi l'alta posizione della laringe indica che i primati non umani respirano prevalentemente, ma non obbligatoriamente con il naso.

Studi cineradiografici hanno dimostrato che i primati non umani presentano una larga separazione tra le vie respiratorie e digestive e possono avere la possibilità di respirare e deglutire contemporaneamente (Laitman, 1977, 1977, 1980, German 1993).

Inoltre la parte craniale della laringe si trova in uno spazio faringeo sopraringeo di dimensioni ridotte con la lingua interamente contenuta nel cavo orale.

Questo, cosa che limita l'area adibita alla modificazione dei suoni prodotti dalle corde vocali. I primati non umani, alla stregua di molti mammiferi terrestri, per modificare i suoni prodotti a livello laringeo si basano soprattutto sui movimenti della lingua nel cavo orale o sulle modificazioni labiali.

E proprio il tratto aereodigestivo degli umani adulti è il prodotto finale sia della nostra storia evolutiva che di un unico processo ontogenetico. Sebbene tutti i mammiferi vadano soggetti ad una maturazione delle funzioni del tratto aereodigestivo (German RZ 1993,1996), poche specie animali, durante lo sviluppo, sono soggette ad una modificazione di tali strutture così radicale di quanto avvenga negli uomini ottenendo un prodotto finale del tutto peculiare che identifica in modo esclusivo l' "Homo sapiens"

TABELLA I - *Ipotesi sull'origine embriologica delle strutture laringee*

EPIGLOTTIDE	II arco branchiale	Rabl
	III arco branchiale	Born, Roth, Steffenson
	III-IV arco branchiale	Ratze, Ganghofner, Franzer
	IV arco branchiale	Gegenbaur
	Derivazione non branchiale	Balfour
	Origine intramucosa secondaria	Schaffer, Patzelt
ARITENOIDE	III-IV arco branchiale	Born, Wilder
	IV-V arco branchiale	Franzer
	V arco branchiale	Kallius
	VI arco branchiale	Squiliè e Bardier, Franzer, Walander
	Anelli tracheali modificati	Kolliker, Balfour
TIROIDE	IV-V arco branchiale	Kallius, Franzer
	V arco branchiale	Walander
CRICOIDE	VI arco branchiale	Franzer, Kolliker, Balfour, Ganghofner, Dubois, Kallius
SENO DI MORGAGNI	V tasca branchiale	Kallius, Walander, Zaw-Tun e Burdi

TABELLA II - *Ipotesi sull'origine unica o duplice dell'abbozzo cartilagineo.*

EPIGLOTTIDE	Unica	Roth, Symington, Souliè e Bardier
	Duplici	Kallius, Souliè e Bonne, Gegenbaur, Rabl, Walander His
TIROIDE	Unica	Luscha, Kollinker
	Duplici	Fleischmann, Walander
	Triplice	Nicolas, Schottelius
CRICOIDE	Unica	Luschka, His, Roth Kolliker, Ganghofner, Dubois,
ANELLI TRACHEALI	Unica	Kallius

## Bibliografia

- 1) NEGUS VE: *The Comparative Anatomy and Physiology of the Larynx*. London, Heinemann, 1949.
- 2) LEMERE F: *Innervation of the larynx IV: An analysis of semon's law*. Ann Otol Rhinol Laryngol 43:525, 1934.
- 3) GERMAN RZ, CROMPTON AW: *Inlegration of swallowing and respiration in infant macaques (Macaca fascicularis)*. Am J Phys Anthropol (Supp.16):94,1993
- 4) GERMAN RZ, CROMPTON AW: *Ontogeny of suckling mechanisms in opossums (Didelphis virginiana)*. Brain Behav. Evol. 48; 157-164, 1996.
- 5) LAITMAN JT, REIDENBERG JS: *Comparative and developmental anatomy of laryngeal position*. In: Bailey B (ed.): *Head and Neck Surgery-otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott, 36-42,1993.
- 6) LAITMAN JT, REIDENBERG JS: *Specializations of the human upper respiratory and upper digestive systems as seen through comparative and developmental anatomy*. Disphagia. 8, 318-325, 1993.
- 7) WOLFSON VP, LAITMAN JT: *Ultrasound investigation of fetal human upper respiratory anatomy*. Anat. Rec., 227, 363-372,1990.
- 8) WESTHORPE RN: *The position of the larynx in children and its relationship to the ease of intubation*. Anaesth. Intens. Care. 15, 384-388, 1987.
- 9) CRELIN E.S.: *Development of the upper respiratory system*. Ciba Clin. Symp. 28, 3-26, 1976.
- 10) HARRISON D.F.N.: *The anatomy and physiology of the mammalian larynx*. Cambridge University Press, 1995.
- 11) PADOA EMANUELE: *Manuale di anatomia comparata dei vertebrati*. Feltrinelli Ed. Milano, 1987.
- 12) MINELLI GIUSEPPE: *Morfologia dinamica dei vertebrati*. Patron Ed. Bologna, 1989.
- 13) REIDENBERG JS, LAITMAN JT: *The position of the larynx in Odontoceti (toothed whales)*. Anat. Rec. 218:98-106,1987
- 14) KIRCHNER J.A.: *The vertebrate larynx: adaptation and aberrations*. Laryngoscope, 103; 1197-1201, 1993.
- 15) FRIEDLAND D.R., EDEN A.R., LAITMAN J.T.: *Motoneuron cell death in the nucleus ambiguus and hypoglossal nucleus: implications for sudden infant death syndrome (SIDS)*. Assn. Res. Otolaryngol. Abst. 16, 164, 1994.
- 16) SOULIÉ A., BARDIER F.: *Recherches sur le developpement du larynx chez l'homme*. J. Anat. Physiol. 43:137-240, 1907.
- 17) PATZELT V.: *Über die menschliche Epiglottis und die Entwicklung des Epithels in den Nachbargebieten*. Z Anat. Entw. 70:1-178, 1924.
- 18) KEEN J.A., WAINWRIGHT J.: *Ossification of the thyroid, cricoid and arytenoid cartilages*. S Afr J Lab Clin Med 4:83-108, 1958.
- 19) CARLON G.: *il carcinoma della laringe: dalla patologia alla clinica*. Piccin Nuova Libreria, 1990.



## **Fisiopatologia dello starnuto**

M. PIEMONTE, S. PALMA

*U.O. Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Udine*

Lo starnuto (termine acquisito dal latino di epoca tarda “sternùtum”) è un riflesso nasale ben noto fin dall’ antichità nelle sue caratteristiche di processo difensivo meccanico contro la penetrazione nella via aerea superiore di sostanze irritanti (6) (7) (11) (14) (16) (27).

Talora tuttavia lo starnuto ha assunto, nel corso della storia dell’ uomo, anche caratteristiche atipiche di manifestazione edonistica, come nel caso dell’ assunzione di tabacco per annusamento (atto che doveva essere seguito, secondo talune interpretazioni, da uno starnuto più o meno rumoroso in segno di dimostrazione dell’ efficace assunzione e dell’ apprezzamento della polvere di tabacco).

Nonostante l’ importanza dello starnuto nell’ ambito dei processi difensivi meccanici delle prime vie aeree e della sua inibizione ai fini di una buona qualità di vita in corso di rinopatie infiammatorie e disergiche, la letteratura scientifica ha dedicato solo raramente una specifica attenzione a questo argomento. Infatti gli aspetti anatomo-fisiologici dello starnuto vengono solitamente considerati solo in via collaterale e secondaria nel più ampio contesto della fisiologia e della fisiopatologia nasale, nelle quali per contro gli aspetti di regolazione e di disreattività nervosa, biochimica e immunitaria sulle funzioni di vasomotilità e secrezione assumono rilevanza preminente.

La prima descrizione organica delle caratteristiche anatomo-fisiologiche del meccanismo di starnutazione risale a quasi un secolo fa, ad un lavoro di Brubaker pubblicato nel 1919 (4).

Da allora la fisiopatologia dello starnuto è stata approfondita sotto diversi aspetti, e in particolare nelle sue correlazioni extranasali e negli aspetti di interrelazione farmacologica (6) (7) (17) (20) (23) (24) (25) (27) (32) (35).

L’ inquadramento generale della fisiologia nasale, tra i cui fenomeni si deve inquadrare anche lo starnuto, è estremamente complesso ed arti-



colato, in considerazione della importante ed insostituibile funzione di condizionamento dell'aria inspirata e di protezione dell'afflusso aereo alle vie aeree inferiori e al polmone svolto dalle strutture nasali.

Poiché la trattazione sistematica dei molteplici aspetti della anatomofisiologia nasale esula dagli scopi di questo capitolo, ci si limiterà in questa sede a descrivere gli aspetti e i problemi strettamente correlati alla funzione di starnuto.

## Lo starnuto: definizione e caratteristiche generali

Lo starnuto può essere sinteticamente descritto come un'espiazione violenta e improvvisa preceduta da una o più violente inspirazioni, finalizzata alla difesa meccanica della via aerea nasale e quindi all'espulsione di sostanze irritanti o comunque dannose giunte a contatto con la mucosa nasale (6) (11) (27) (35).

Birch (3) ipotizza che lo starnuto possa non rappresentare un vero e proprio meccanismo difensivo nasale, notando che normalmente la maggior parte dell'emissione aerea sotto pressione viene prodotta attraverso la bocca (cosiddetto "starnuto orale" o "starnuto faringeo"): in quest'ottica ne consegue pertanto che lo starnuto nasale possa essere effetto improprio di una incoordinazione palatofaringea durante l'atto starnutatorio. In realtà questa interpretazione appare oggettivamente riduttiva nei confronti dell'importanza dello starnuto nella difesa meccanica della via aerea nasale, soprattutto in considerazione del fatto che le cause scatenanti dello starnuto agiscono prevalentemente a livello nasale e che in tale sede sono situati i recettori principalmente responsabili di questo meccanismo difensivo riflesso.

L'emissione di aria e di fluidi con l'atto di starnutazione rappresenta infatti un meccanismo difensivo di espulsione di sostanze irritanti o contaminanti molto simile a quello attivato con il fenomeno della tosse. La tosse presenta importanti somiglianze con il meccanismo dello starnuto (ad esempio nella sua sequenza: inspirazione, compressione, espiazione esplosiva), ma anche una significativa differenza. Mentre nello starnuto, finalizzato alla detersione delle cavità nasali, il meccanismo simil-sfinteriale di contenimento della "vis a tergo" espulsiva è rappresentato dal palato molle e dalla muscolatura palatofaringea, nella tosse il meccanismo di accumulo della pressione è rappresentata dalla rima glottica.

Lo starnuto rappresenta una reazione neuromuscolare improvvisa ed esplosiva a diversi tipi di stimolazione (fisica, chimica, psichica), che possono interessare differenti aree "trigger". Di queste, la stimolazione

irritativa della mucosa nasale rappresenta sicuramente l'evenienza quali-quantitativamente più importante per la genesi del riflesso di starnuto

Poiché le terminazioni nervose sensitive del naso sono più immediatamente e frequentemente esposte alla stimolazione da parte di fattori esogeni irritanti rispetto alle terminazioni nervose bronchiali, appare logico che l'attività riflessa nasale sia più frequentemente ed immediatamente coinvolta e che tali riflessi siano più importanti di quelli bronchiali per espellere rapidamente e tempestivamente particelle inalate.

Sembra quindi opportuno in questa sede premettere alcuni sintetici richiami sull'innervazione delle cavità nasali.

### Richiami anatomici sull'innervazione delle cavità nasali

La funzione sensitiva/sensoriale delle fosse nasali è deputata:

- al nervo olfattorio (I nervo cranico)
- alla branca oftalmica del nervo trigemino (V nervo cranico)
- alla branca mascellare del nervo trigemino (V nervo cranico)

La funzione di secrezione e di vasomotilità è invece affidata alla innervazione autonoma delle fibre del sistema simpatico e parasimpatico.

Il *nervo olfattorio*, rappresentato da numerosi filuzzi a decorso verticale, entra nella cavità nasale attraverso i piccoli forami della lamina cribrosa dell'etmoide e innerva la volta e la porzione craniale delle pareti mediale (settale) e laterale delle cavità nasali. È responsabile della funzione sensoriale di olfatto, il cui coinvolgimento nel meccanismo difensivo di starnuto non è stato finora dimostrato in modo univoco.

L'innervazione sensitiva termo-tattile delle fosse nasali dipende dal nervo trigemino e, in particolare, dalle sue due prime branche (nervo oftalmico, nervo mascellare).

Il *nervo oftalmico* prende origine dal ganglio di Gasser, in fossa cranica media, e decorre in senso postero-anteriore, in corrispondenza della dura madre della parete laterale del seno cavernoso, dove riceve fibre simpatiche dal plesso simpatico cavernoso e rami comunicanti dal 3° e 4° nervo cranico. Il nervo oftalmico lascia quindi la cavità cranica attraverso la fessura orbitale superiore e si divide in tre branche: frontale, lacrimale e nasociliare.

Il nervo nasociliare si accolla alla parete orbitaria mediale e entra nella fossa nasale attraverso il forame etmoidale anteriore (nervo etmoidale), distribuendo fibre sensitive e simpatiche alla parete laterale della

fossa nasale (ramo laterale, destinato alla testa dei turbinati e al vestibolo) e alla porzione anteriore della mucosa del setto (ramo mediale).

Il *nervo mascellare* prende origine dal ganglio di Gasser, esce dalla cavità cranica attraverso il forame rotondo e penetra quindi nella fossa pterigo-palatina, dove si suddivide in cinque rami di cui uno, il nervo sfenopalatino, raggiunge verticalmente e in direzione cranio-caudale il ganglio sfenopalatino.

Il *ganglio sfenopalatino* è un importante incrocio tra fibre sensitive e autonome (simpatiche e parasimpatiche):

- le fibre parasimpatiche pregangliari vi giungono dal nucleo nasomuco-lacrimale per mezzo del nervo glossofaringeo e il nervo intermedio di Wrisberg e contraggono sinapsi con le fibre postgangliari nel ganglio stesso.
- le fibre simpatiche (postgangliari) vi giungono dal midollo cervicale dorsale, dalla catena simpatica cervicale, dal ganglio cervicale superiore e dal nervo vidiano.
- le fibre sensitive, come si è ora detto, giungono al ganglio dal nervo sfenopalatino (del nervo mascellare, del trigemino)

Dal ganglio sfenopalatino si dipartono quattro rami nervosi:

- medialmente i rami nervosi raggiungono le cavità nasali attraverso i nervi nasali postero-superiori, che innervano le code dei turbinati e la parte posteriore della parete laterale e mediale (settale) delle cavità stesse;
- inferiormente i rami nervosi si distribuiscono al palato attraverso i nervi palatini
- posteriormente i rami nervosi corrispondono al nervo vidiano, originato dall'unione del nervo gran petroso superficiale (del nervo intermedio di Wrisberg, con fibre parasimpatiche) e dal nervo petroso profondo (costituito da fibre simpatiche del plesso carotideo)
- anteriormente i rami nervosi raggiungono l'orbita attraverso le branche nervose orbitali.

Oltre all'innervazione sensitiva ora descritta, vi sono evidenze scientifiche in letteratura che dalla mucosa nasale prendono origine anche fibre a funzione sensitiva afferenti al 7° e 10° nervo cranico e ai nervi toracici spinali superiori. Queste vie afferenti offrono giustificazione ai riflessi dolorosi originati da patologia naso-paranasale e irradiati a distanza ad altri distretti anatomici (spalla, braccia, mano ecc.).

## Fisiologia e fisiopatologia dello starnuto

Nel processo di starnutazione si possono riconoscere quattro fasi:

- Fase di scatenamento: l'elicitazione dello starnuto richiede una stimolazione scatenante che, più frequentemente, trae origine da una stimolazione nervosa irritativa delle terminazioni sensoriali trigeminali nelle fosse nasali, sul palato o in faringe.
- Fase prodromica dello starnuto: questa fase è caratterizzata dalla esecuzione di uno o più atti inspiratori di profondità sempre maggiore volti ad immagazzinare una riserva aerea nei polmoni generalmente superiore al volume aereo corrente, attingendo al volume di riserva inspiratorio, ed accumulando quindi maggiore energia per i successivi momenti espulsivi dell'aria.
- Fase compressiva dello starnuto: a conclusione dei ripetuti atti inspiratori, ha inizio la fase espiratoria dello starnuto. In questa fase il palato molle, l'ostio palato-rinofaringeo e la rima buccale sono chiusi per contrazione dei rispettivi muscoli, creando un gradiente di pressione distale a livello di vie aeree inferiori di intensità sempre maggiore.
- Fase esplosiva dello starnuto: palato molle, ostio palato-faringeo e rima buccale si aprono improvvisamente permettendo la caratteristica emissione esplosiva di aria attraverso le cavità orale e nasale, generalmente accompagnata da emissione di goccioline di saliva e di muco.

L'atto di starnutazione è frequentemente accompagnata da un violento movimento flessorio o flesso-rotatorio del capo e, talora, da chiusura sincrona degli occhi.

Inoltre si osservano frequentemente a fine starnuto, come manifestazioni riflesse locali secondarie:

- una transitoria congestione vascolare delle mucose nasali
- una transitoria congestione vascolare della congiuntiva
- un aumento di secrezione nasale (soprattutto sierosa, in minor grado mucosa)
- un aumento di secrezione lacrimale.

Queste manifestazioni di iperreattività vasomotoria e secretoria indicano una compartecipazione del sistema parasimpatico nasale al processo reattivo di starnutazione, per mezzo delle fibre postgangliari del ganglio sfenopalatino (13).

L'*attivazione dello starnuto* viene più spesso determinata dalla stimolazione irritativa dei recettori trigeminali nasali e, in minor grado, orali

e faringei, con preminente riferimento ai recettori istaminosensibili H1, ai quali si devono attribuire anche le sensazioni di prurito localizzate alle stesse aree anatomiche. In questo ambito, sembra che le aree recettoriali di maggiore efficacia siano localizzate nel meato medio e superiore. (7) (11) (37)

I recettori trigeminali possono essere stimolati con un duplice meccanismo:

- un meccanismo di stimolazione diretta, in cui il contatto con sostanze irritanti o stimolanti i recettori trigeminali rappresenta la causa primitiva e scatenante della reazione starnutatoria riflessa;
- un meccanismo di stimolazione indiretta, tipica delle reazioni nasali disergiche e iperergiche (rinite vasomotoria non allergica, rinite allergica), in cui i recettori subiscono l'attivazione ad opera di mediatori chimici rilasciati da mastociti, granulociti basofili e altre cellule flogistiche coinvolti nei processi di iperreattività (a loro volta comprendente mediatori vasoattivi quali istamina, leucotrieni, prostaglandine, fattori chemiotattici, idrolasi lisosomiali, ecc.) (1) (12) (14) (23) (24) (36). Ai fini del meccanismo starnutatorio, l'istamina sembra rivestire importanza preminente, come peraltro confermato da studi farmacologici sulla fisiopatologia nasale. Recentemente tuttavia è stata anche sottolineata l'importanza, tra i mediatori chimici responsabili di iperreattività nasale, del NGF (Nerve Growth Factor), che facilita anche lo starnuto e l'ipersensibilità nasale (28). Non è ancora acclarato con univocità se lo scatenamento indiretto dello starnuto trovi motivo anche in una stimolazione meccanica anomala delle terminazioni sensitive trigeminali nasali a seguito dei fenomeni di edema e vasodilatazione tessutali propri della reazione disergica.

Gli studi finora effettuati sulle mucose nasali non hanno evidenziato recettori sensoriali specifici del riflesso nasale trigeminale e a tutt'oggi si ritiene che il trigemino presenti terminazioni nervose libere direttamente responsive a stimoli appropriati (5).

La stimolazione dei recettori trigeminali determina l'invio dello stimolo nervoso al nucleo del trigemino, da cui si diparte la via efferente dell'arco diastaltico riflesso dapprima per via discendente tramite il fascicolo longitudinale mediale con i nuclei motori, quindi per le vie efferenti motorie del S.N.P. corrispondenti ai nervi oculomotori, facciale, vago e frenico (25).

Le fibre a partenza dal ponte e dal midollo allungato stimolano infatti il centro respiratorio posto nel quarto ventricolo, che attiva a sua volta una o più inspirazioni successive determinate da riflessi tipo Hering-Breuer e dalla innervazione reciproca dei neuroni inspiratori attra-

verso l'azione dei nervi frenici e dei nervi vaghi. Meccanismi riflessi di natura non ancora identificata scatenano infine la successiva espirazione violenta, propria dello starnuto.

La sensibilità trigeminale responsabile della risposta starnutatoria può essere inibita o eliminata da anestesia locale della mucosa nasale o dalla sezione del nervo trigemino.

Pur sottolineando l'assoluta preminenza dello stimolo irritativo nasale sui recettori trigeminali ai fini dello scatenamento dello starnuto, si deve sottolineare che questo non è il solo meccanismo patogenetico dello starnuto, essendo state via via riconosciute anche modalità del tutto diverse.

Sembra quindi opportuno schematizzare come segue gli stimoli attivanti la starnutazione:

- irritazione e/o stimolazione meccanica o chimica nasale
- stimolazione fotica (luce intensa, lampi di luce)
- stimolazione termica fredda della pelle (soprattutto a livello facciale perinasale/periorbitaria)
- irritazione cutanea a livello di capillizio frontale
- stimolazione termotattile della cute del condotto uditivo esterno
- stimoli psicogeni (30).

A questi meccanismi si devono altresì aggiungere anche gli importanti meccanismi indiretti già sopra citati, di cui la reazione allergenica e la reazione vasomotoria idiopatica (non allergica) nasale rappresentano gli esempi più frequenti. In questo stesso ambito si devono tuttavia ricordare anche altri fattori pro-starnutatori abbastanza frequenti nella vita quotidiana, che sembrano agire in via indiretta tramite la congestione e/o l'ipersecrezione nasale: l'esposizione cutanea all'irraggiamento solare e l'assunzione della posizione di decubito dorsale.

Tra gli stimoli sopra citati responsabili di scatenamento del riflesso starnutatorio, sembra doveroso sottolineare in particolar modo per la loro importanza gli stimoli luminosi e visivi, anche in considerazione delle strette correlazioni tra funzioni difensive meccaniche nasali e oculari (9) (34) (38). Infatti una stimolazione irritativa trigeminale nasale di entità subliminare, insufficiente ad attivare lo starnuto, può essere potenziata a livello sopraliminare dalla contemporanea sovrapposizione di uno stimolo di natura fotica. L'associazione di sensazioni ottico-trigeminali, evocate in letteratura per giustificare la fotofobia in corso di rinopatie iperergiche o infiammatorie, può ben giustificare questo fenomeno.

Lo starnuto cosiddetto “fotico” (da stimolazione luminosa) potrebbe essere determinato da impulsi veicolati attraverso fibre ottiche parasimpatiche dirette all’ipotalamo e analogamente da fibre parasimpatiche nasali (34)

Per contro, la *inibizione dello starnuto* può essere conseguita con una stimolazione tattile contrastante, con funzione di antagonista, determinata ad esempio da una forte pressione sul labbro superiore, sul naso o sugli occhi.

Infine, in alcuni casi e con discreta variabilità intraindividuale lo starnuto può essere inibito o attenuato su base volontaria.

Nel processo di starnutazione si possono riconoscere *quattro fasi*:

- Fase di scatenamento: l’elicitazione dello starnuto richiede una stimolazione scatenante che, più frequentemente, trae origine da una stimolazione nervosa irritativa delle terminazioni sensoriali trigeminali nelle fosse nasali, sul palato o in faringe.
- Fase prodromica dello starnuto: questa fase è caratterizzata dalla esecuzione di uno o più atti inspiratori di profondità sempre maggiore volti ad immagazzinare una riserva aerea nei polmoni generalmente superiore al volume aereo corrente, attingendo al volume di riserva inspiratorio, ed accumulando quindi maggiore energia per i successivi momenti espulsivi dell’aria.
- Fase compressiva dello starnuto: a conclusione dei ripetuti atti inspiratori, ha inizio la fase espiratoria dello starnuto. In questa fase il palato molle, l’ostio palato-rinofaringeo e la rima buccale sono chiusi per contrazione dei rispettivi muscoli, creando un gradiente di pressione distale a livello di vie aeree inferiori di intensità sempre maggiore.
- Fase esplosiva dello starnuto: palato molle, ostio palato-faringeo e rima buccale si aprono improvvisamente permettendo la caratteristica emissione esplosiva di aria attraverso le cavità orale e nasale, generalmente accompagnata da emissione di goccioline di saliva e di muco.

L’atto di starnutazione è frequentemente accompagnato da un violento movimento flessorio o flesso-rotatorio del capo e, talora, da chiusura sincrona degli occhi.

Inoltre si osservano frequentemente a fine starnuto, come manifestazioni riflesse locali secondarie:

- una transitoria congestione vascolare delle mucose nasali
- una transitoria congestione vascolare della congiuntiva

- un aumento di secrezione nasale (soprattutto sierosa, in minor grado mucosa)
- un aumento di secrezione lacrimale.

Queste manifestazioni di iperreattività vasomotoria e secretoria indicano una compartecipazione riflessa del sistema parasimpatico oculonasale al processo reattivo di starnutazione, per mezzo delle fibre postgangliari del ganglio sfenopalatino che si distribuiscono a vasi e ghiandole nasali e oculari (13).

Infatti la stessa stimolazione irritativa dei recettori trigeminali responsabile del riflesso starnutatorio genera impulsi nervosi centripeti che raggiungono i nuclei pontini: da qui la risposta riflessa vasomotoria ed eccitosecretoria segue le fibre efferenti del nervo intermedio di Wrisberg, del nervo grande petroso superficiale (attraverso il ganglio genicolato) e quindi del nervo vidiano, per raggiungere la sinapsi parasimpatica nel ganglio sfenopalatino.

Lo starnuto è la componente reattiva più evidente e soggettivamente rilevante di una risposta difensiva riflessa ben più complessa ed articolata all'abnorme stimolazione nasale mucosa (1) (6) (12) (25).

Infatti, la risposta difensiva meccanica si espleta anche con varie altre modalità che possono essere sintetizzate in due gruppi: riflessi “loco-regionali” e riflessi “a distanza”.

Tra i *riflessi difensivi “loco-regionali”* strettamente interconnessi con lo starnuto sul piano cronologico ricordiamo:

- il riflesso naso-lacrimale, responsabile di lacrimazione sincrona o immediatamente susseguente lo starnuto
- il riflesso naso-palpebrale, responsabile di ammiccamento durante starnuto
- il riflesso naso-motorio facciale, responsabile di movimento del capo in corso di starnuto.

Tra i *riflessi difensivi “a distanza”* si comprendono invece alcune risposte difensive determinate dall'intervento funzionale di rami efferenti del vago, del sistema simpatico e di nervi spinali, quali in primo luogo:

- il riflesso naso-respiratorio, che determina modificazioni del ritmo e della frequenza del respiro (rallentamento più o meno marcato della frequenza respiratoria, fino all'apnea di breve durata per lo più in fase espiratoria) dopo stimolazioni irritative della mucosa nasale. La variazione del volume gassoso sembra modulata da recettori a lento adattamento e recettori juxtacapillari. Queste modificazioni della funzione respiratoria sono finalizzate alla riduzione dell'inalazione di sostanze irritanti e, in particolare, all'arresto della loro progressione verso le vie aeree inferiori, ma sulla base di alcuni



studi di fisiologia comparata con alcune specie animali si è anche ipotizzato che il ritmo respiratorio possa essere in questo modo sincronizzato con l'arrivo di stimoli olfattivi e sensitivi provenienti dall'esterno, al fine di meglio sfruttare le capacità sensoriali dell'organo olfattivo

- il riflesso naso cardiaco, in cui la stimolazione della mucosa nasale (soprattutto a livello di setto) determina rallentamento della frequenza cardiaca (talora anche fino all'arresto del battito) e modificazioni della gettata
- il riflesso naso-circolatorio, a seguito del quale si può determinare una modificazione della pressione arteriosa e vasocostrizione periferica.

I riflessi cardiovascolare consentono di sopperire e ridurre gli effetti dell'ipossia ipopnoica.

A conclusione della descrizione degli aspetti di fisiologia e fisiopatologia dello starnuto, sembra doveroso dedicare alcune righe anche al "prodotto" dello starnuto stesso.

L'emissione di aria e di fluidi con lo starnuto rappresenta infatti un efficace meccanismo difensivo di espulsione di sostanze irritanti o contaminanti dalle cavità nasali.

Il risultato dello starnuto è una dispersione in fase gassosa aerea (impropriamente detta aerosol) di fluidi, muco, residui epiteliali, leucociti e agenti infettanti. Il prodotto di dispersione è raccolto in particelle umide particolari note come "goccioline di Flugge", eliminate in numero di circa 20.000 ad ogni starnuto.

Le goccioline di Flugge a genesi nasale, di diametro inferiore a 100 micron, evaporano rapidamente dando luogo a formazione di "nuclei di goccioline" che, a differenza delle "goccioline" vere e proprie, presentano ben maggiore resistenza alla degradazione e possono rimanere nell'atmosfera per molte ore. Ciò giustifica la particolare infettività per via aerea, anche a distanza, delle infezioni trasmesse con lo starnuto rispetto ad una meno aggressiva diffusione con "goccioline" a genesi orale (di dimensioni variabili da 25 a 2000 micron, relativamente voluminose e pesanti e quindi meno persistenti in aria).

Lo starnuto contribuisce significativamente alla diffusione per via aerea di secrezioni infette nelle malattie infettive veicolate per via aerea (quali ad esempio la rinite virale e l'influenza), potendo così rappresentare un problema importante di salute pubblica.

## Aspetti di prevenzione e terapia del sintomo “starnuto”

Ogni naso presenta la capacità di reagire con un quadro sintomatologico complesso (starnuti, prurito, congestione mucosa, vasodilatazione, rinorea sierosa o mucosa) a un’ampia varietà di stimoli irritativi, allergenici, disreattivi o infettivi.

Queste manifestazioni reattive, che rappresentano sintomi peculiari di condizioni patologiche solitamente ben note e identificabili, possono presentarsi in varia associazione tra loro e con caratteristiche di intensità e frequenza assai variabili sia su base intraindividuale, sia su base interindividuale.

La moderna terapia medica rinologica può oggi contare su una ampia scelta di sostanze, appartenenti a diversi gruppi farmacologici, con meccanismi di azione diversi ed effetti terapeutici specifici (8) (10) (15) (18) (19) (22) (23) (24) (31).

I gruppi farmacologici di più frequente impiego nelle riniti e nelle rinospatie possono essere così riassunti:

- Agonisti dei neurotrasmettitori: Alfa e Alfa-Beta simpaticomimetici (ad esempio: amine simpaticomimetiche; imidazolici)
- Antagonisti dei neurotrasmettitori: anticolinergici selettivi (ad esempio: Ipratropium bromuro)
- Inibitori della degranulazione mastocitaria (ad esempio: disodiocromoglicato, chetotifene)
- Antagonisti dei mediatori chimici: antistaminici; antileucotrienici (ancora in fase sperimentale nella patologia nasale)
- Antiflogistici: cortisonici
- Antibiotici
- Mucoregolatori
- Altre sostanze: oli essenziali, fitoterapici, ecc.

Tutti i farmaci ora citati presentano un’azione terapeutica articolata e specifica che, agendo a diversi livelli, interferisce in vario grado con i meccanismi reattivi immunitari e vasomotori delle cavità nasali e quindi agisce efficacemente con varia modalità sui sintomi delle patologie nasali. Nessuno dei farmaci sopra citati presenta tuttavia un’azione anti-starnutatoria elettiva, pur esercitando, tra i numerosi effetti terapeutici, anche una più o meno spiccata azione in tal senso. Ne consegue che, in diverso grado, quasi tutti i farmaci sopra descritti possono presentare un’azione sedativa o riduttiva sui riflessi di starnuto, per lo più per via indiretta (tramite una inibizione o una diminuzione delle reazioni flogistico-disreattive delle mucose nasali).

Rappresentano un'eccezione in questo campo gli inibitori dei leucotrieni (pranlukast, montelukast, zafirlukast), di recente introduzione in ambito clinico-terapeutico come antiastmatici e ancora in fase sperimentale sulla patologia nasale, perché non sembrano determinare alcuna significativa riduzione nel numero e frequenza degli starnuti (21) (26).

In questa sede sembra fuor di luogo scendere in dettaglio sui complessi effetti terapeutici dei predetti gruppi farmacologici, per la cui conoscenza ed approfondimento si rinvia alla letteratura sull'argomento (10) (14) (15) (20) (22) (23), mentre sembra più opportuno accentrare la trattazione al problema "starnuto".

In particolare lo starnuto è suscettibile dei seguenti provvedimenti preventivi e terapeutici:

– *provvedimenti preventivi*

- abolizione degli irritanti nasali: rappresenta il più elementare provvedimento preventivo al fine di evitare lo scatenamento dello starnuto. La accurata e tempestiva rimozione degli agenti irritanti, ivi comprese (se e quando possibile) le sostanze ad azione allergenica, impedisce "ab ovo" l'attivazione del riflesso di starnuto.
- igiene ambientale: rappresenta un logico e indispensabile corollario al punto precedente. Infatti una oculata gestione dell'ambiente sia dal punto di vista fisico (temperatura, umidità, illuminazione, movimento dell'aria, ecc. ), sia dal punto di vista organizzativo/strutturale (prevenzione della diffusione aerea di polveri e acari, utilizzo di materiali costruttivi adeguati, ecc.) completa validamente la rimozione degli irritanti nasali.
- mezzi di barriera e filtrazione individuali e comunitari: in particolari condizioni di esposizione agli agenti irritanti può rendersi necessario il ricorso a mezzi di barriera e filtrazione individuali (maschere) o comunitari (filtri).
- protezione da stimoli fisici (luce, freddo, esposizione al sole, ecc.): questi provvedimenti tendono a prevenire soprattutto l'esposizione del soggetto a stimoli pro-starnutatori extranasali.
- astensione da terapie farmacologiche inopportune: alcuni farmaci possono presentare sfavorevoli effetti collaterali sulla fisiologia nasale. In particolare sembra opportuno ricordare la correlazione tra "status" ormonale e reattività nasale, con specifico riferimento alla maggiore reattività nasale e alla maggiore incidenza di starnuti nelle donne che assumono pillole estroprogestiniche

a scopo anticoncezionale o ciclo-regolatore rispetto a un gruppo controllo (33).

- *provvedimenti igienici topici endonasali*
  - lavaggi e docce nasali: in caso di contatto mucoso endonasale abbondante con sostanze irritanti, con vivace reazione starnutatoria, diventa imperativa la rimozione meccanica delle sostanze irritanti facendo ricorso a lavaggi o docce nasali con soluzione fisiologica, acqua marina, acqua termale o, in caso di necessità, anche acqua “naturale”.
- *terapia farmacologica*
  - antistaminici: di tutti i farmaci ad azione antireattiva nasale, gli antistaminici sembrano rappresentare l’unico gruppo farmacologico che esplica un’azione inibitoria/regolatrice diretta ed efficace sullo starnuto.

Gli antistaminici agiscono principalmente come antagonisti recettoriali competitivi dell’istamina, nei cui confronti presentano una notevole somiglianza strutturale.

La particolare efficacia degli antistaminici nell’inibizione dello starnuto è legata non solo all’azione indiretta di antagonismo sui complessi fenomeni disreattivi nasali (azione antistaminica propria, azione anticolinergica, azione sedativa sul S.N.C., azione adrenostimolante, azione anti-vasodilatatoria VIP-dipendente, ecc.), ma soprattutto all’azione anestetica locale con riduzione degli stimoli irritativi esogeni per competizione recettoriale sulle terminazioni nervose trigeminali con recettori istaminici H1.

L’azione sintomatica antistarnutatoria degli antistaminici è prestata validamente sia per via sistemica (soprattutto orale), sia per via topica (ad esempio: azelastina, levocarbastina)

Studi recenti hanno dimostrato che gli antistaminici per via orale (anti-H1) inibiscono significativamente la starnutazione sia in termini di frequenza (numero di attacchi e numero di starnuti per attacco), sia in termini di intensità della forza espulsiva (2) (21) (29).

## Sostanze ad azione pro-starnutatoria

Infine, nella trattazione della fisiopatologia dello starnuto e delle sue correlazioni chemiofarmacologiche, corre l’obbligo di ricordare per motivi di completezza l’esistenza di sostanze chimiche ad azione opposta a quella terapeutica, incluse nella categoria degli “aggressivi chi-

mici”, finalizzate alla stimolazione di crisi invalidanti di starnutazione nei soggetti che vi vengano esposti.

Tali sostanze, destinate alla diffusione ambientale in basse dosi al fine di provocare (per brevi tempi di esposizione) l’ inabilità fisica parziale del soggetto colpito, rientrano nella categoria dei gas “starnutatori” che trovano applicazione in ambiente militare o a fini di ordine pubblico. La difenilcloroarsina, derivato arsenicale a bassa tossicità e ad alta efficacia starnutatoria, e il cosiddetto “gas al pepe” rappresentano gli esempi più noti di questa categoria.

## Bibliografia

- 1) ANGELL-JAMES J.F., DALY M: *Nasal reflexes*. Proc. R. Soc. Med. 62, 1287-1293, 1969
- 2) BAROODY F.M., GUNGOR A., DE TINEO M., HANEY L., BLAIR C., NACLERIO R.M.: *Comparison of the response to histamine challenge of the nose and the maxillary sinus: effect of loratadine*. J. Appl. Physiol. 87, 1038-1047, 1999
- 3) BIRCH A.C.: *Sneezing*. Practitioner 182, 122-124, 1959
- 4) BRUBAKER A.: *The physiology of sneezing*. J. Am. Med. Assoc. 73, 585-587, 1919
- 5) CAUNA N., HINDERER K.H., WENTGES R.T.: *Sensory receptor organs of the human nasal respiratory mucosa*. Am. J. Anat. 124, 189-209, 1969
- 6) COLE P.: *Upper respiratory airflow*. In: PROCTOR D.F., ANDERSEN I.: *The nose: upper airway physiology and the atmospheric environment*. Cap. 7, pagg. 163-189 Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1982
- 7) ECCLES R.: *Neurological and pharmacological considerations*. - In: PROCTOR D.F., ANDERSEN I.: *The nose: upper airway physiology and the atmospheric environment*. Cap. 8, pagg. 192-214 Elsevier Biomedical, Amsterdam, 1982
- 8) ECCLES R.: *Nasal airflow and decongestants*. In: NACLERIO R.M., DURHAM S.R., MYGIND N.: *Rhinitis: Mechanisms and Management*. Cap. 16 pagg. 291-312 - Marcel Dekker Inc., New York, 1999
- 9) EVERETT H.C.: *Sneezing in response to light*. Neurology 14, 483-490, 1964
- 10) KATZUNG B.G.: *Basic and clinical pharmacology*. Appleton & Lange Ed., Norwalk, 1987
- 11) KLOSSEK J.M., DUFOUR X., DESMONS-GROHLER C., FONTANEL J.P.: *Physiologie de la muqueuse respiratoire nasale et troubles fonctionnels*. Encycl. Méd. Chir. ORL, 20290 A10, 2000
- 12) LUNDBALD L.: *Protective reflexes and vascular effects in the nasal mucosa elicited by activation of capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive trigeminal neurons*. Acta Physiol. Scand. (suppl) 529, 1-42, 1984
- 13) MALCOMSON K.G.: *The vasomotor activities of the nasal mucous membrane*. J. Otolaryngol. 73, 73-98, 1959
- 14) MARAN A.G., LUNDV.J.: *Rinologia clinica*. Micarelli Ed., 1991
- 15) MIANI P., PIEMONTE M.: *La terapia medica*. - In: PERFUMO G.: *La rinopatia vasomotoria (Relazione Ufficiale XI Conv. Naz. di Aggiornamento A.O.O.I., Saint Vincent 24-25 ottobre 1987)* pagg. 297- 338 Formenti Ed., Milano, 1987
- 16) MURRAY N., BIERER J.: *Prolonged sneezing*. Psychosom. Med. 13, 56-58, 1951
- 17) MYGIND N.: *Inflammatory consequences of release of biochemical mediators in human nose*. - In: VELDMAN J.E., Mc CABE B.F., HUIZING E.H., MYGIND N.: *Immunobiology, Autoimmunity, Transplantation in Otorhinolaryngology*. pagg. 279-283 Kugler Ed., Amsterdam, 1985
- 18) MYGIND N., DAHL R., NACLERIO R.M.: *Systemic corticosteroids*. In: NACLERIO R.M., DURHAM S.R., MYGIND N.: *Rhinitis: Mechanisms and Management*. Cap. 14 pagg. 257-266 - Marcel Dekker Inc., New York, 1999

- 19) MYGIND N., NACLERIO R.M.: *Intranasal corticosteroids*. In: NACLERIO R.M., DURHAM S.R., MYGIND N.: *Rhinitis: Mechanisms and Management*. Cap. 13 pagg. 221-256 - Marcel Dekker Inc., New York, 1999
- 20) NACLERIO R.M., DURHAM S.R., MYGIND N.: *Rhinitis: Mechanisms and Management*. Marcel Dekker Inc., New York, 1999
- 21) NUMATA T., KONNO A., YAMAKOSHI T., HANAZAWA T., TERADA N., NAGATA H.: *Comparative role of peptide leukotrienes and histamine in the development of nasal mucosal swelling in nasal allergy*. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 108, 467-473, 1999
- 22) PALLESTRINI E.A., GARAVENTA G., CASTELLO E.: *Utilizzazione degli antistaminici nella rinosinopia allergica*. In: PASSALI D., POZZI E., OLIVIERI D.: *Allergia e infiammazione delle vie aeree: entità parallele o convergenti?* pagg. 343-361 - Scientific Press, Firenze, 1996
- 23) PASSALI D.: *La rinite allergica alle soglie del 2000* *Acta Otorhinol. Ital. Suppl* 43, vol XIV, 1994
- 24) PASSALI D., POZZI E., OLIVIERI D.: *Allergia e infiammazione delle vie aeree: entità parallele o convergenti?* Scientific Press, Firenze, 1996
- 25) PERFUMO G., VIERUCCI S.: *La fisiopatologia della funzione respiratoria nasale*. In: PERFUMO G.: *La rinosinopia vasomotoria (Relazione Ufficiale XI Conv. Naz. di Aggiornamento A.O.O.I., Saint Vincent 24-25 ottobre 1987)* pagg. 47-108 Formenti Ed. , Milano, 1987
- 26) PULLERITS T., PRAKS L., SKOOG B.E., ANI R., LOTVALL J.: *Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159, 1814-1818, 1999
- 27) RAPHAEL G.D., BARANIUK J.N., KALINER M.A.: *How and why the nose runs*. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 87, 457-467, 1991
- 28) SANICO A.M., KOLIATSOS V.E., STANISZ A.M., BIENENSTOCK J., TOGIAS A.: *Neural hyperresponsiveness and nerve growth factor in allergic rhinitis*. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 118, 154-158, 1999
- 29) SCADDING G.K.: *Clinical assessment of antihistamines in rhinitis*. *Clin. Exp. Allergy* 29, Suppl. 3, 77-81, 1999
- 30) SHILKRET H.H.: *Psychogenic sneezing and snoring*. *Psychosom. Med.* 11, 127-128, 1949
- 31) SIMONS F.E.R.: *Antihistamines*. In: NACLERIO R.M., DURHAM S.R., MYGIND N.: *Rhinitis: Mechanisms and Management*. Cap. 15 pagg. 267-290 - Marcel Dekker Inc., New York, 1999
- 32) STEFINI S., LUZZAGO F., RENALDINI G., TOMENZOLI D., ANTONELLI A.: *Aspetti generali di anatomia e fisiologia del naso*. In: ANTONELLI A., FERRARA A.: *L'iperreattività nasale*. pagg. 13-35 Valeas Ed., Milano, 1990
- 33) STUBNER U.P., GRUBER D., BERGER U.E., TOTTH J., MARKS B., HUBER J., HORAK F.: *The influence of female sex hormones on nasal reactivity in seasonal allergic rhinitis*. *Allergy*, 54, 865-871, 1999
- 34) TAYLOR M.T.: *The nasal vasomotor reaction*. *O.C.N.A.* 6, 645-654, 1973
- 35) UZIEL A., GUERRIER Y.: *Fisiologia delle vie aero-digestive superiori*. Masson Ed. , Milano, 1986

- 36) WALLOIS F., MACRON J.M., DURON B.: *Activities of nasal receptors in the different phases on sneeze in cats*. Respir. Physiol. 101, 239-255, 1995
- 37) WAYOFF. M., JANKOWSKI R., HAAS F.: *Physiologie de la muqueuse respiratoire nasale et troubles fonctionnels*. Encycl. Méd. Chir. ORL, 20290A10, 1991
- 38) WESSELS I.F., WESSELS D.A., ZIMMERMANN D.J.: *The photic sneeze reflex and ocular anesthesia*. Ophthalmic. Surg. Lasers 30, 208-211, 1999





## **I riflessi faringo-esofago-glottici**

A. CAMAIONI, C. VITI, P. MONTESI, V. DAMIANI

*Ospedale Belcolle Viterbo  
Unità Operativa di Otorinolaringoiatria  
(Direttore: Dott. A. Camaioni)*

### **Introduzione**

La capacità di parlare è, in senso evolutivo, sicuramente uno dei più importanti traguardi che il genere umano sia mai riuscito a raggiungere.

La capacità fonatoria umana è, come è noto, dovuta, in gran parte, ad una localizzazione orofaringea del complesso laringo-glottico; una posizione così bassa di tale struttura ha, però, richiesto un suo prezzo in termini di capacità di separazione delle vie aeree da quelle digestive.

In concreto, nell'uomo adulto, le prime vie aeree incrociano le vie digestive a livello della faringe.

Tale intersezione da una parte compromette la protezione delle basse vie aeree dal rischio d'aspirazione delle sostanze ingerite, dall'altra crea una zona di turbolenza aerea e, quindi, di aumentata resistenza ai flussi inspiratori ed espiratori.

Questa duplice problematica viene risolta, a livello laringeo, da una serie di modificazioni strutturali transitorie, sincrone con il ciclo respiratorio<sup>27,18</sup>, e da una delicata rete di riflessi troncoencefalici<sup>13,24</sup>.

#### *Lo sfintere laringeo*

L'organo laringeo è coinvolto in quattro funzioni meccaniche di fondamentale importanza per l'organismo: la fonazione, la respirazione, l'occlusione forzata della glottide, la deglutizione.

Nell'ambito della presente trattazione, l'attenzione si focalizzerà, ovviamente, sulle ultime due funzioni elencate; in entrambe le situazioni, la laringe si caratterizza per la capacità di ridurre, fino all'occlusione

completa, il proprio lume; stiamo parlando, in altre parole, di un ruolo eminentemente sfinterico di quest'organo.

Già nel 1929, Negus aveva avanzato l'ipotesi che i muscoli striati della regione laringea facessero parte di una sorta di sfintere circolare posto a difesa dell'ingresso tracheale<sup>12</sup>.

Effettivamente, la laringe del protottero, un dipnoo sudafricano, consta di un semplice sfintere circolare, circondante il diverticolo respiratorio di questo organismo, il cui compito è quello di rimanere serrato per la maggior parte del tempo; è, in questo modo, possibile isolare i rudimentali polmoni durante le fasi acquatiche della vita dell'animale, e compiere saltuarie "deglutizioni d'aria" per il ricambio dell'ossigeno nelle fasi di vita sulla terra ferma<sup>15</sup> (Fig. 1).



FIGURA 1 - Rappresentazione schematica delle vie aereo-digestive del protottero. (Negus, 1920; modificato)

Negli animali più evoluti, ed in particolar modo nei mammiferi, considerando il ruolo di crocevia delle vie aereo-digestive ricoperto dalla laringe, non è più ipotizzabile un suo funzionamento in senso sfinteriale classico.

In altre parole la laringe non può assolutamente rimanere serrata per la maggior parte del tempo ed aprirsi solo per consentire un saltuario transito, come farebbe se fosse costituita da uno sfintere muscolare circolare (è questa la modalità di funzionamento dell'esofago, ad esempio); deve, al contrario rimanere beante nelle fasi di riposo e serrarsi solo in particolari situazioni.

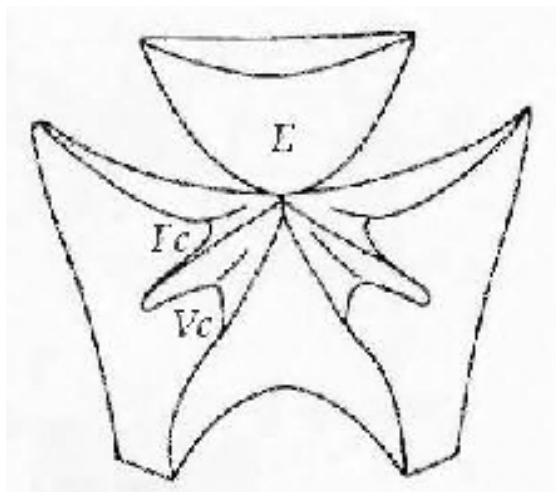


FIGURA 2 - Rappresentazione schematica delle pliche laringee. E: Epiglottide e pliche ariepiglottiche; Fc: False Corde Vocali; Vc: Vere Corde Vocali (Fink, 1974; modificato)

L'evoluzione ha risolto questa problematica dotando la laringe umana, non di uno sfintere circolare, ma di un complesso sistema elastico di pieghe e pliche, la cosiddette "pliche laringee" o "sistema delle tre pliche"<sup>5</sup> (Fig. 2).

Le modificazioni dinamiche di tali strutture anatomiche contribuiscono a creare un meccanismo di protezione delle prime vie aeree articolato su tre livelli.

Un **primo livello di protezione** si realizza a livello delle *pliche ariepiglottiche*.

In tale sede, la contrazione riflessa dei muscoli ariepiglottico e tiroaritenoidico determina il sollevamento della plica ariepiglottica e la sua giustapposizione alla plica omonima controlaterale, ed, indirettamente, in virtù dei rapporti del muscolo ariepiglottico con la superficie superiore esterna della membrana quadrangolare, provoca il sollevamento delle pliche vestibolari.

I muscoli appena citati sono due dei muscoli striati dell'organismo che si contraggono più velocemente; ad esempio nel cane questi muscoli hanno un tempo medio di latenza di attivazione di circa 14-16 millisecondi rispetto ai 40-44 millisecondi dei muscoli cricotiroideo e cricoaritenoidico posteriore<sup>19</sup>.

Un **secondo livello di protezione** si concretizza a livello delle *pliche vestibolari*, note con il nome di *false corde vocali*, la cui chiusura ermetica

si realizza per la contrazione delle fibre del muscolo tiroaritenoidico che si trova localizzato lungo il bordo laterale delle pliche stesse.

Infine, il **terzo livello di protezione**, il più efficace, è rappresentato dalle *corde vocali vere*, dette anche *plie vocali*.

L'occlusione serrata delle corde vocali si realizza ad opera della contrazione sinergica dei muscoli intrinseci laringei aventi ruolo adduttore; essi sono: il muscolo tiroaritenoidico, che svolge anche funzioni di tensore isometrico delle corde vocali; il muscolo cricotiroideo, che è anche un tensore cordale isotnico, il muscolo cricoaritenoidico laterale; il muscolo interaritenoidico, a cui spetta il compito di chiudere la porzione posteriore della glottide.

In tale ambito, è di estremo interesse segnalare che i risultati di recenti studi elettromiografici spingerebbero ad ipotizzare una differente modalità di attivazione dei muscoli appena citati a seconda della specifica modalità di risposta riflessa necessaria in ogni singola situazione.

Per fare un esempio, nel caso del riflesso esofago-glottico, di cui avremo modo di parlare diffusamente in seguito, le corde vocali risultano, ovviamente, addotte, ma, allo stesso tempo risultano essere più corte di quanto non lo siano nell'ambito del riflesso faringo-laringo-glottico.

Questa osservazione ha spinto alcuni ricercatori ad ipotizzare uno specifico e quasi elettivo coinvolgimento del muscolo tiroaritenoidico nella prima, ma non nella seconda, modalità di risposta riflessa appena citata<sup>22, 23</sup>.

Sembrerebbe, quindi, razionale iniziare a pensare che, a seconda del tipo di riflesso glottico elicitato, venga, in qualche modo, effettuata un'attivazione preferenziale di soltanto alcuni dei muscoli adduttori delle corde vocali; prima di poter ritenere confermata questa ipotesi, saranno necessarie, ovviamente, altre e più ampie conferme.

Continuando la descrizione del terzo livello di difesa laringeo, è importante, a nostro giudizio, ricordare che le corde vocali presentano, nell'uomo, un bordo libero leggermente protrudente verso l'alto.

Questa peculiarità anatomica è in grado di creare, al momento della chiusura serrata delle corde vocali, un meccanismo a valvola estremamente efficace che, sfruttando la differenza pressoria esistente tra le alte e le basse vie aeree, rende ancor più ermetica la già valida giustapposizione delle due rime glottiche<sup>20</sup>.

## Cenni di anatomia della regione laringea

La laringe è un organo cavo, impari e mediano, di forma simile ad una piramide triangolare con base in alto, al di sotto e al di dietro della radice della lingua e con apice, tronco, che si continua con la trachea.

La sua proiezione posteriore corrisponde al tratto compreso tra la quarta e la sesta vertebra cervicale. Le dimensioni medie della laringe sono di circa 4 centimetri per la lunghezza, 4 centimetri per la larghezza e 3,6 centimetri per il diametro antero-posteriore; esse, tuttavia, variano notevolmente da individuo ad individuo ed in rapporto all'età e al sesso, avendo nelle donne una maggiore larghezza e minore lunghezza rispetto agli uomini.

La laringe risulta costituita da varie strutture cartilaginee (le cartilagini tiroide, cricoide, aritenoidi, epiglottide, corniculate e cuneiformi) tra loro articolate per contiguità e a distanza, tramite legamenti; le cartilagini sono, inoltre, connesse, sempre ad opera di strutture legamentose, con gli organi vicini.

La mobilità reciproca dei vari pezzi cartilaginei e dell'organo in toto è dovuta, come avremo modo di descrivere, alla presenza di un ricco corredo muscolare intrinseco ed estrinseco<sup>30</sup>.

### *Dinamica articolare*

La laringe è in grado di effettuare, durante lo svolgimento dei propri compiti fisiologici, una vasta gamma di movimenti e modificazioni dinamiche della propria geometria, che potremmo definire “*routinarie*”; ma è anche in grado, durante il perdurare di stati parafisiologici (eruttazione, rigurgito, etc) o francamente patologici (reflusso gastroesofageo, inalazione, etc), di attivare una serie di modificazioni “*straordinarie*” al fine di evitare una tale situazione e quindi il conseguente peggioramento del quadro clinico.

Il complesso sistema di movimenti e modificazioni strutturali che caratterizza tale organo ruota, sorprendentemente, intorno a due semplici articolazioni: *l'articolazione cricotiroidea* e *l'articolazione cricoaritenoidica*.

### *Articolazione cricotiroidea*

L'articolazione cricotiroidea, come dice il nome, si realizza tra le cartilagini tiroide e cricoide (fig.3.I).

Si tratta di un'articolazione pari che mette in rapporto, bilateralmente, la faccetta articolare tiroidea, posta sull'arco della cartilagine cricoide, con la faccetta articolare cricoidea del corno inferiore della cartilagine tiroide.

La capsula articolare, sottile e lassa, è rinforzata dai legamenti cerato-cricoidi anteriore, laterale e posteriore.

L'articolazione cricotiroidea è di per sé un'articolazione abbastanza vincolata, tant'è che i movimenti possibili sono, fondamentalmente, solo due.

La prima modalità di movimento è rappresentata dalla possibilità di una rotazione in avanti ed in dietro della cartilagine tiroide intorno ad un asse trasversale passante per le due faccette articolari tiroidee della cartilagine cricoide.

Tale rotazione ha come conseguenza una modificazione dell'angolo cricotiroideo anteriore e dello spazio intercricoideo (Fig. 3.II).

Il secondo movimento possibile è, invece, rappresentato da una traslazione verso l'avanti della cartilagine tiroide, definito "effetto a cassetto".

Quest'ultimo movimento implica un costante scivolamento anteriore del corno inferiore della cartilagine tiroide con sublussazione dell'articolazione<sup>1,6</sup>(fig. 3.III).

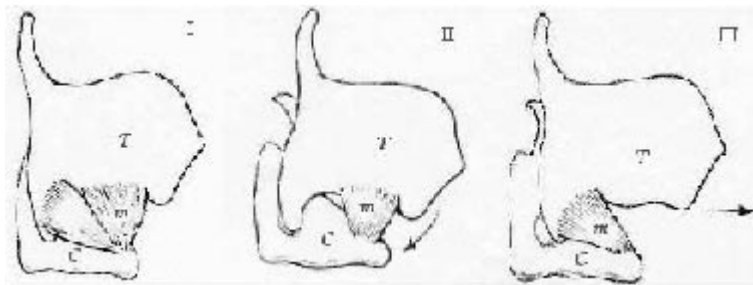


FIGURA 3 - Rappresentazione schematica dell'articolazione Cricotiroidea. I: Posizione di riposo; II, III: Possibilità di movimento. T: Cartilagine Tiroide; C: Cartilagine Cricoide; m: Muscolo Cricotiroideo. (Uziel, 1986; modificato)

### Articolazione cricoaritenoidica

L'articolazione cricoaritenoidica è, anch'essa, un'articolazione pari; essa mette in contatto, bilateralmente, le due cartilagini aritenoidi con la cartilagine cricoide (Fig.4.I, Fig. 5.I).

Il contatto articolare si realizza tra la faccetta articolare aritenoidica, oblunga e convessa, situata all'estremo posterolaterale della lamina cricoide, e la faccetta articolare cricoide, occupante tutta la base della cartilagine aritenoidica ad esclusione della apofisi vocale. Ogni capsula articolare è, poi, rinforzata da un legamento cricoaritenoidico.

La gamma di movimenti consentiti da questa articolazione è estremamente ampia; le cartilagini aritenoidi sono, infatti, in grado di inclinarsi anteriormente e posteriormente sul piano sagittale, e di compiere ampie rotazioni sul loro asse verticale.

Esiste, inoltre, grazie alla lassità della capsula legamentosa, la possibilità di uno scivolamento in blocco della cartilagine aritenoide lungo la faccetta articolare aritenoidea della cartilagine cricoide.

In conseguenza di tale movimento, si assiste ad un reale abbassamento od innalzamento di tutta la cartilagine suddetta rispetto al piano frontale.

Una così ampia possibilità di movimento consente, sfruttando le reciproche contrazioni e i relativi rilasciamenti dei muscoli intrinseci della laringe, la realizzazione di modificazioni dell'orientamento spaziale delle cartilagini aritenoidi anche molto complesse.

Nel caso specifico dell'*adduzione delle corde vocali*, la sequenza delle modificazioni spaziali delle cartilagini può essere schematizzata, per semplicità, in due fasi successive.

In una prima fase, la cartilagine aritenoide scivola dapprima medialmente, dopo di che bascula in avanti, in modo che l'apofisi vocale descriva un movimento ad arco verso l'avanti, l'interno ed il basso (Fig. 4.II, Fig. 5.II).

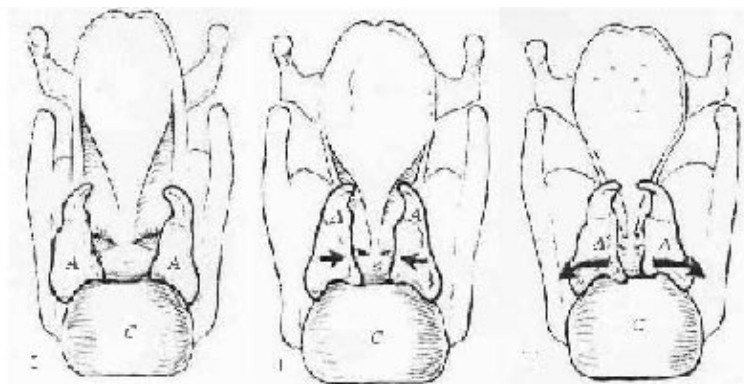


FIGURA 4 - Rappresentazione schematica dell'articolazione Cricoaritenoidea (Visione posteriore).  
I: Posizione di riposo; II, III: Adduzione delle corde vocali. A: Cartilagine Aritenoide;  
C: Cartilagine Cricoide



Raggiunto questo nuovo orientamento spaziale, il cui scopo è quello di mettere in tensione in maniera massimale le corde vocali, sfruttando la possibilità di rotazione semplice intorno al proprio asse della cartilagine aritenoide, è possibile avvicinare, ulteriormente, lungo la linea mediana i processi vocali e completare, così la chiusura della rima glottica<sup>1,6</sup>(Fig. 4.III, Fig. 5.III).

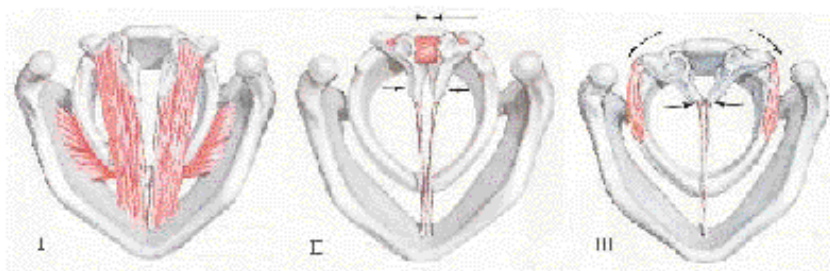


FIGURA 5 - Rappresentazione schematica dell'articolazione Cricoaritenoidea (Visione superiore).  
I: Posizione di riposo; II, III: Adduzione delle corde vocali. (Netter, 1994; modificato)

### *Muscolatura della regione laringea*

I muscoli della laringe sono classicamente distinti in estrinseci, ad origine od inserzione extralaringee, ed intrinseci, con origine ed inserzione sulle cartilagini laringee.

Il primo gruppo di muscoli citato è principalmente coinvolto nel movimento della laringe rispetto alle altre strutture delle vie aeree. Tali muscoli hanno generalmente un'inserzione sull'osso ioide e vengono attivati durante e processi fonatori e deglutitivi.

La **muscolatura estrinseca** può essere suddivisa, da un punto di vista funzionale in due ulteriori sottogruppi; si parlerà, quindi, del gruppo muscolare sopraioideo e del gruppo muscolare sottoioideo.

Il gruppo muscolare sopraioideo, comprende i muscoli digastrico, stiloioideo, genioioideo, miloioideo, stilofaringeo, e tiroioideo; si tratta di fondamentalmente di muscoli elevatori della laringe.

Il gruppo muscolare sottoioideo comprende, invece, i muscoli omoioideo, sternotiroideo, sternoioideo e tiroioideo, a prevalente azione depressoria.

L'azione combinata di questi due gruppi muscolari, considerando anche i vincoli imposti dal *sistema legamentoso sospensore* della laringe, determina la modificazione dinamica della posizione di quest'organo lungo il tratto aereo-digestivo superiore.

In linea generale, il complesso laringeo viene elevato durante la maggior parte dell'espiazione e depresso verso il basso durante l'inspirazione; comunque il maggior dislocamento della laringe si verifica durante la deglutizione.

La **muscolatura intrinseca** della laringe, invece, presiede specificamente ai movimenti delle corde vocali e della membrana quadrangolare.

Tutti i muscoli intrinseci sono innervati dal nervo laringeo inferiore o ricorrente, ad eccezione dei muscoli cricotiroidei, innervati dal nervo laringeo superiore, e sono tutti pari, tranne il muscolo aritenideo trasverso, detto anche interaritenideo, che è un muscolo singolo.

Ogni coppia di muscoli intrinseci presiede ad uno specifico movimento di una delle strutture formanti il complesso laringeo; dalla modulazione centrale di quest'insieme di contrazioni muscolari si determina la vasta gamma di movimenti che la laringe è in grado di compiere.

Per fare qualche esempio, la contrazione dei *muscoli tiroaritenoidi* diminuisce la distanza tiro-ariteoidea e quindi la tensione della plica vocale; in questa loro funzione, essi agiscono da antagonisti del *muscolo cricotiroideo*, che è invece un tensore della corda vocale (Fig. 6.B).

Inoltre il *muscolo vocale* vero e proprio è localizzato nell'ambito delle fibre del muscolo tiroaritenideo, il che determina il costituirsi di un ulteriore meccanismo di modulazione della tensione delle corde vocali<sup>15</sup> (Fig. 6.C).

Il *muscolo tiroaritenideo* è considerato, infine, un valido adduttore delle corde vocali, poiché la sua contrazione fa avvicinare la cartilagini aritenoidi ed i processi vocali lungo la linea mediana (Fig. 6.B).

Il *muscolo tiroepiglottico*, invece, grazie alla sua azione sul margine libero della plica ariepiglottica, aumenta le dimensioni dell'introito laringeo (Fig. 6.B).

Al contrario, il *muscolo aritenideo trasverso*, l'unico muscolo non pari della laringe, traendo, bilateralmente, origine ed inserzione sui processi muscolari e sul bordo laterale della cartilagine aritenoidi, agisce da forte adduttore delle corde vocali (Fig. 6.C).

Sovrapposti al muscolo aritenoideo trasverso su ciascun lato è possibile identificare i *muscoli aritenoidei obliqui* (Fig. 6.A).

Tali muscoli originano dalla superficie posteriore di ciascuna cartilagine aritenoide ed incrociano obliquamente la linea mediana per andare ad inserirsi sulla regione apicale dell'aritenoide opposta; superiormente alcune fibre continuano lateralmente nella plica ariepiglottica, andando a costituire il *muscolo ariepiglottico*, un elemento cardine del sistema difensivo laringeo (Fig. 6.A).

Nel complesso, i muscoli aritenoidei obliqui e ariepiglottici svolgono, come avremo modo di definire meglio in seguito, una fondamentale **funzione sfinteriale** a livello delle pliche ariepiglottiche<sup>30</sup>. In tale ambito non si possono non citare, per l'importanza che rivestono nell'ambito della presente trattazione, i muscoli cricoaritenoidei.

Il *muscolo cricoaritenoideo laterale* è un piccolo muscolo che origina dal bordo laterale e superiore dell'arco della cartilagine cricoide e che trova inserzione sulla superficie anteriore del processo muscolare della cartilagine aritenoide (Fig. 6.B; Fig. 6.C).

La funzione principale di questo muscolo è quella di ruotare la cartilagine aritenoide in modo da avvicinare i processi vocali con conseguente marcata adduzione delle corde vocali<sup>10</sup>.

Il *muscolo cricoaritenoideo posteriore* è, invece, l'unico abduttore puro delle corde vocali e quindi riveste un ruolo prominente nell'ambito della funzionalità laringea (Fig. 6.A; Fig. 6.C).

Tale muscolo nasce, bilateralmente dalla depressione posteriore e dal rafe mediano della lamina cricoidea e trova inserzione sulla superficie posteriore del processo muscolare della cartilagine aritenoide.

A tutt'oggi non è ancora ben chiara la dinamica articolare dei movimenti determinati dalla azione del muscolo cricoaritenoideo posteriore: l'ipotesi più probabile è che tale muscolo, contraendosi, produca sia un'inclinazione posteriore, o un dislocamento oscillatorio, della cartilagine aritenoide, sia un movimento rotatorio della stessa in direzione posteromediale.

Il vettore di forza risultante dalla somma delle due componenti determina l'abduzione delle corde vocali<sup>15</sup>.

Infine, il *muscolo cricotiroideo* svolge funzioni sia di muscolo estrinseco che di muscolo intrinseco (Fig. 6.B; Fig. 6.C).

Come muscolo estrinseco provvede alle modificazioni della distanza tra la cartilagine tiroide e la cartilagine cricoide; come muscolo intrinseco influisce sul grado di tensione delle corde vocali<sup>30</sup>.

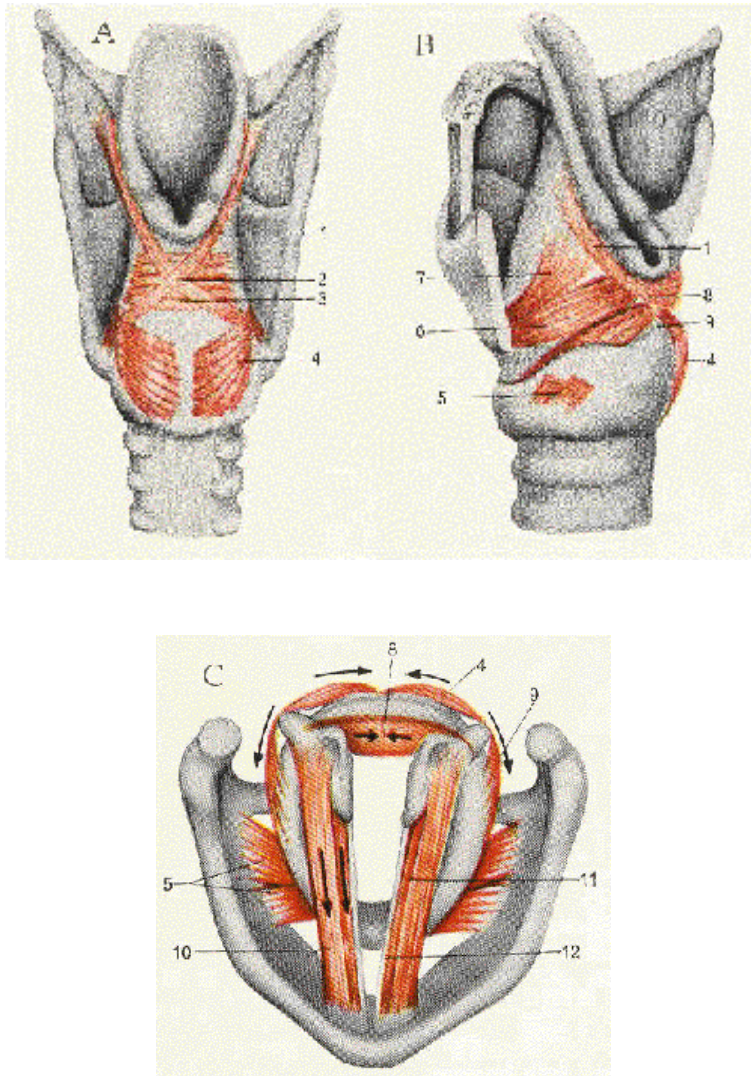


FIGURA 6 - *Muscolatura intrinseca della laringe A: Visione Posteriore; B: Visione Laterale; C: Visione Superiore. 1: m. ariepiglottico; 2: m. aritenoido obliquo, 3: m. aritenoido trasverso; 4: m. cricoaritenoido posteriore; 5: m. cricotiroideo; 6: m. tiroaritenoido; 7: m. tiroepiglottico; 8: m. aritenoido obliquo e trasverso; 9: m. cricoaritenoido laterale; 10: m. tiroarinoideo esterno; 11: m. vocale; 12: legamento vocale. (Netter, 1994; modificato)*

## Neurofisiologia della regione laringea

### *Innervazione periferica*

L'innervazione sensitiva e motoria della laringe è fornita dal nervo vago, tramite due suoi rami, il nervo laringeo superiore e il nervo laringeo inferiore.

Il **nervo laringeo superiore** origina, nel troncoencefalo, dalla porzione inferiore del ganglio nodoso e, dopo essere uscito dal cranio attraverso il forame giugulare, si porta verso la laringe, descrivendo una lunga curva con concavità antero-superiore.

Nel suo decorso incrocia obliquamente il lato mediale della arteria carotide interna, aderisce alla parete laterale della faringe e, a livello del grande corno dell'osso ioide, si divide nei suoi due rami terminali: il ramo superiore e il ramo inferiore.

Il *ramo superiore (od interno)* del nervo laringeo superiore, esclusivamente sensitivo, raggiunge e perfora la membrana tiro-ioidea superiormente all'entrata dell'arteria laringea superiore; decorre nel recesso piriforme della faringe fino a giungere alle pliche ariepiglottiche al cui livello si risolve in una serie di filamenti terminali, che vengono distinti, secondo la loro direzione, in anteriori, medi ed inferiori.

I filamenti anteriori si distribuiscono alla mucosa dell'epiglottide e ad una piccola porzione della mucosa linguale; i filamenti medi forniscono la sensibilità alle pliche ariepiglottiche e alla porzione sopraglottica della laringe; i filamenti posteriori, infine, si distribuiscono alla porzione di mucosa faringea che ricopre la faccia posteriore della laringe; inoltre, uno di essi, più lungo e diretto verticalmente verso il basso, si anastomizza con un ramo del nervo laringeo ricorrente omolaterale a formare *l'ansa di Galeno*.

Il *ramo inferiore (o esterno)* del nervo laringeo superiore, nervo misto, conosciuto anche con il nome di nervo laringeo esterno, decorre obliquamente in basso ed in avanti, tra il muscolo costrittore inferiore della faringe e la tiroide, fino ad arrivare al muscolo cricotiroideo, che innerva; successivamente perfora il senso latero-mediale la membrana crico-tiroidea e si risolve in rami terminali per la mucosa del ventricolo di Morgagni<sup>15,30</sup>.

Il **nervo laringeo inferiore, o ricorrente**, nasce dal nervo vago con modalità differenti nei due emisomi; a destra, si dirama dal tronco del nervo vago quando questo attraversa anteriormente la prima porzione dell'arteria succlavia, a sinistra origina, invece nel punto in cui il nervo vago passa anteriormente all'arco aortico.

Il *nervo laringeo ricorrente destro*, dal suo punto d'origine, avvolge, quindi, l'arteria succlavia o il tronco brachio-cefalico in senso antero-posteriore e risale verso la laringe seguendo il margine destro dell'esofago; giunto in prossimità del margine inferiore del muscolo costrittore inferiore della faringe, vi passa sotto o lo perfora per prendere contatto con la faccia posteriore della laringe a livello della doccia verticale formata dalle cartilagini tiroide e cricoide.

Il *nervo laringeo ricorrente sinistro* dalla sua origine, situata, come già accennato, ad un livello inferiore rispetto all'omologo controlaterale, descrive anch'esso un'ansa a concavità superiore, circondando, in questo caso, l'arco aortico per andare ad adagiarsi sulla faccia anteriore dell'esofago.

Decorrendo lungo il solco tracheo-esofageo, il nervo ricorrente sinistro ascende fino al livello del margine inferiore del muscolo costrittore inferiore della faringe e, dopo aver perforato questo muscolo, raggiunge anch'esso la doccia crico-tiroidea<sup>30</sup>.

Nel loro decorso, i nervi laringei ricorrenti inviano rami alle paratiroidi, alla tiroide, alla trachea, all'esofago e al cuore. Da ambo i lati, il nervo laringeo inferiore termina, nel 70% dei casi, in sede extralaringea, risolvendosi in due branche terminali: anteriore e posteriore<sup>1</sup>.

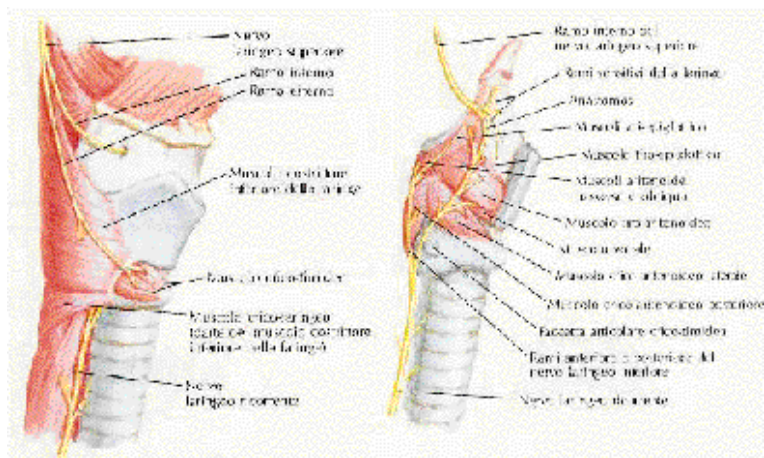


FIGURA 7 - Innervazione della laringe. Visione laterale prima e dopo rimozione della lamina della cartilagine tiroidea. (Netter, 1994; modificato)

La branca anteriore si dirige anteriormente e superiormente, per raggiungere ed innervare i muscoli cricoaritenideo laterale, tiroaritenideo esterno ed interno, interaritenideo obliquo, ariepiglottico e tiroepiglottico.

La branca posteriore si dirige, invece, superiormente ad innervare i muscoli cricoaritenideo posteriore e inter-aritenoidi.

Infine, i nervi laringei ricorrenti, oltre a provvedere all'innervazione di tutta la muscolatura intrinseca della laringe, ad esclusione del muscolo cricotiroideo, provvedono anche all'innervazione sensitiva della laringe sottoglottica<sup>4</sup>.

**L'innervazione simpatica** della è fornita da fibre provenienti dal ganglio cervicale superiore che accompagnano le arterie laringee superiore ed inferiore, mentre le **fibre parasimpatiche** raggiungono la laringe attraverso i nervi laringei superiore ed inferiore<sup>1</sup>.

#### *Afferenze ed efferenze centrali*

Dalle afferenze periferiche appena descritte, **la via sensitiva** viaggia lungo i nervi laringei superiore ed inferiore e, poi, lungo il nervo vago fino a raggiungere, a livello troncoencefalico, il ganglio nodoso, struttura nervosa in cui si localizza il primo neurone sensitivo<sup>7</sup>.

Nell'ambito di tale struttura, è possibile riconoscere una precisa organizzazione spaziale dei corpi cellulari dei neuroni ivi residenti.

In concreto, i neuroni sensoriali, le cui terminazioni periferiche vanno a costituire il nervo laringeo superiore, si localizzano nella porzione rostrale del ganglio nodoso ipsilaterale.

I neuroni, i cui prolungamenti daranno origine al nervo laringeo ricorrente, si localizzano, invece, più caudalmente rispetto ai precedenti<sup>33</sup>.

Le proiezioni centrali dei neuroni sensoriali localizzati nel ganglio nodoso prendono, poi, contatto sinaptico con i dendriti dei neuroni localizzati nel nucleo del tratto solitario ipsilaterale<sup>14</sup>.

Più specificamente, le terminazioni assoniche dei neuroni sensoriali facenti capo al nervo laringeo superiore si vanno a situare ad un livello compreso tra l'estremità rostrale del nucleo del XII nervo cranico e l'estremità caudale del nucleo olivare inferiore.

Le terminazioni centrali dei neuroni formanti il nervo laringeo inferiore si possono, invece, identificare tra l'estremità rostrale del nucleo motore dorsale del nervo vago e l'estremo caudale dell'area postrema<sup>14,34</sup>.

Dal nucleo del tratto solitario, la via sensitiva continua nel talamo, dove è possibile identificare una terza stazione di contatto sinaptico;

da lì, i neuroni sensoriali di terzo ordine inviano i loro assoni verso le aree sensoriali primarie e secondarie della corteccia cerebrale<sup>31</sup>.

La **via motoria** non presenta, invece, alcuna caratteristica che non sia stata già descritta dai neuroanatomici classici: origina dal piede della circonvoluzione frontale ascendente, decorre nella capsula interna e nel piede del peduncolo cerebrale, si decussa sulla linea mediana fino a raggiungere, a livello bulbare, la porzione inferiore del nucleo ambiguo<sup>9</sup>.

### *Recenti evidenze neurofisiologiche*

Focalizzando l'attenzione sull'innervazione sensitiva, abbiamo finora semplificato il quadro, affermando che l'innervazione della regione sovraglottica della laringe è di pertinenza del nervo laringeo superiore, mentre la regione sottoglottica è innervata dal nervo laringeo ricorrente.

In realtà, studi sperimentali condotti sui gatti, hanno dimostrato che i recettori sensoriali situati nell'ambito della mucosa della regione sottoglottica anteriore mediana inviano segnali al sistema nervoso centrale sia tramite il nervo laringeo ricorrente, sia tramite la branca esterna del nervo laringeo superiore<sup>34</sup>.

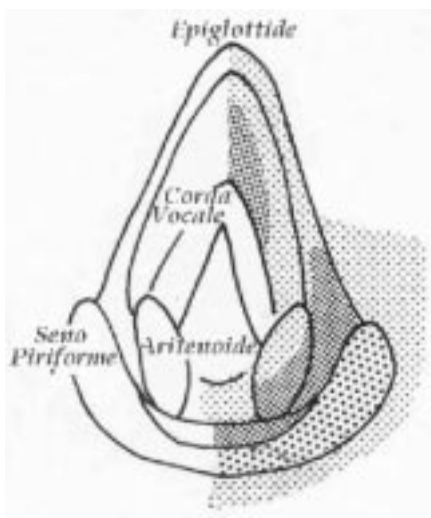


FIGURA 8 - Rappresentazione schematica della densità d'innervazione nella regione laringea. La densità dei punti nel disegno è proporzionale alla densità di fibre nervose sensoriali (Yoshida, 2000; modificato)



Da recenti studi emerge, anche, che a livello laringeo la densità d'innervazione, cioè il numero di terminazioni nervose per unità di superficie mucosale, non è costante; in particolare, risultano più densamente innervate la faccia laringea dell'epiglottide, le pliche ari-epiglottiche e le facce mediali delle cartilagini aritenoidi<sup>35</sup> (fig. 8).

Questo fenomeno trova un suo razionale nel ruolo di difesa che l' "aditus ad laringem" riveste nei confronti delle basse vie aeree; è, quindi, giustificata a questo livello una maggiore densità di innervazione in vista di una più efficace e veloce risposta agli stimoli nocivi.

Inoltre, si è a lungo ritenuto che la laringe ricevesse, come d'altronde la maggior parte dei distretti anatomici del corpo umano, un'innervazione monolaterale da parte dei suoi nervi sensitivi; in altre parole, si riteneva che i nervi laringei di sinistra innervassero l'emilaringe sinistra e viceversa<sup>30</sup>.

Recentissime evidenze suggeriscono, invece, che la faccia interna delle cartilagini aritenoidi, la superficie inferiore delle corde vocali ed un'area a forma di diamante localizzata a livello della faccia interna della regione sottoglottica, ricevano una innervazione bilaterale con predominanza omolaterale<sup>35</sup>.

L'analisi istologica delle mucosa laringea, utilizzando sia metodiche di microscopia ottica che metodiche di microscopia elettronica, ha evidenziato la presenza di strutture nervose altamente specializzate quali, ad esempio, le cellule di Merkel ed i corpuscoli di Meissner, a cui si può attribuire una probabile funzione meccanocettoria; ma anche il riscontro di semplici terminazioni nervose libere, di cui è nota la funzione di recettori nocicettivi o termocettivi<sup>32</sup>.

Sicuramente ben più degna di nota, è la presenza di strutture nervose molto simili alle *papille gustative* della lingua, affioranti nell'ambito della mucosa laringo-faringea.

Già nel 1876, Schofield aveva descritto la presenza nei cani e nei gatti di papille gustative a livello dell'epiglottide<sup>21</sup>; studi successivi hanno confermato la presenza di tali strutture a livello laringeo<sup>33</sup> e nella specie umana<sup>11</sup>.

In un recente studio sugli agnelli, Sweazey ha confrontato i numerosi dettagli ultrastrutturali delle papille gustative laringee con quelli delle papille gustative orali, ed è arrivato a concludere per una assoluta sovrapposibilità istologica di questi due tipi di strutture<sup>29</sup>.

Semberebbe, quindi, che, nei mammiferi, una larga parte delle papille gustative sia dislocata nella regione laringea ed, in particolar modo, a livello dell'epiglottide.

E', tuttavia, in questo contesto, estremamente importante sottolineare il fatto che la stimolazione della laringe con stimoli gustativi non produce alcuna sensazione gustativa, ma evoca, semmai, una sensazione dolorosa o una deglutizione riflessa<sup>26</sup>.

A nostro giudizio, ancora più significativa è l'osservazione che il saccarosio disciolto in acqua distillata è in grado di evocare una risposta riflessa; mentre la stessa sostanza disciolta in soluzione fisiologica non è in grado di elicitare alcun tipo di risposta riflessa<sup>2</sup>.

Nel corso degli anni sono stati intrapresi numerosi studi con il fine specifico di valutare la diversa sensibilità dei calici gustativi laringei nei confronti di una vasta gamma di sostanze, e di confrontare tale range di sensibilità con quello dei calici gustativi linguali.

I risultati di questi lavori portano a concludere che i chemiorecettori localizzati a livello laringeo, ed epiglottico in particolare, non hanno alcun ruolo nel processo gustativo; sembrerebbe, piuttosto, che essi servano per riconoscere rapidamente tutti gli stimoli chimici che non abbiano una concentrazione ionica simile a quella della soluzione fisiologica<sup>3</sup>.

In altre parole i chemiorecettori laringei sembrerebbero programmati per reagire a tutte le soluzioni la cui composizione ionica si discosta da quella della fisiologica secrezione mucosa laringea.

Si può, a questo punto, iniziare ad ipotizzare un ruolo di primo piano di queste papille gustative modificate nell'ambito dei processi d'attivazione della branca afferente dei riflessi di protezione delle prime vie aeree, preposti alla prevenzione dell'aspirazione di sostanze provenienti dalle vie digestive.

## Il sistema di controllo dei meccanismi di difesa: i riflessi glottici

Una volta definita l'importanza dei meccanismi di chiusura della rima glottica, e descritta l'anatomia dinamica preposta allo svolgimento di questo compito, si può concludere andando ad indagare quali siano le modalità di controllo del sistema nervoso su questa funzione fisiologica così essenziale.

Si tratta, in altre parole, di analizzare quali siano gli archi riflessi coinvolti nel controllo dell'adduzione delle corde vocali.

E' ormai noto da tempo che il nervo laringeo superiore, ramo del nervo vago, rappresenta la branca efferente di tutti i riflessi di chiusura della glottide.

Quest'affermazione ha trovato così tanti riscontri in letteratura che la registrazione di potenziali di azione nella branca motoria di tale nervo, a seguito di stimolazioni sensoriali, viene considerata un indice altamente attendibile per validare uno stimolo come idoneo ad elicitarne efficacemente il riflesso glottico<sup>20</sup>.

Ben più interessante, e tuttora argomento controverso, è l'identificazione e caratterizzazione delle branche afferenti di questi riflessi.

Studi effettuati alcuni anni or sono sui gatti hanno consentito di definire che è possibile la registrazione di potenziali d'azione nelle branche adduttorie del nervo laringeo superiore a seguito dell'elettrostimolazione del nervo ottico, del nervo statoacustico, della chorda tympani, del nervo trigemino, del nervo vago e dei nervi intercostali<sup>28</sup>.

La suscettibilità del riflesso ad una così ampia varietà di stimolazioni è, sicuramente, un'ennesima conferma della fondamentale importanza dei meccanismi di chiusura della glottide per la sopravvivenza dell'organismo; rimane da chiarire quale sia l'effettivo peso, in termini di efficacia fisiologica, di ciascuna branca afferente.

Da un'analisi della letteratura specifica degli ultimi anni, emerge che i riflessi coinvolgenti le corde vocali, d'effettivo valore per l'omeostasi dell'individuo, siano in realtà soltanto due: il riflesso esofago-glottico ed il riflesso faringo-laringo-glottico.

### *Il riflesso esofago-glottico*

Una distensione improvvisa dell'esofago, tale da vincere la capacità di continenza dello sfintere esofageo superiore (UES), come si verifica, ad esempio, durante il reflusso gastroesofageo, l'eruttazione, o il vomito, pone le prime vie aeree in una situazione critica di alto rischio di aspirazione del contenuto o delle secrezioni gastriche.

Fortunatamente, esiste in varie specie animali, uomo compreso, un riflesso, definito riflesso esofago-glottico, specificamente deputato alla chiusura riflessa della rima glottica a seguito di brusche distensioni esofagee<sup>22</sup>.

Volendo definire quali siano i recettori sensoriali in grado di mediare questo riflesso, i primi candidati sono senz'altro i recettori da stiramento presenti nella mucosa lungo tutto il corpo dell'esofago.

Le fibre afferenti deputate a convogliare lo stimolo sensoriale fino a livello troncoencefalico sono, molto probabilmente, di pertinenza del nervo vago<sup>23</sup>.

Le efferenze del riflesso, sono, per i motivi sopra ricordati, da attribuirsi al compartimento motorio dello stesso nervo.

Una conferma di questa ipotesi è il fatto che, nel gatto, una vagotomia cervicale bilaterale abolisce completamente questo tipo di risposta riflessa<sup>24</sup>.

L'evocazione del riflesso non sembra vincolata all'entità della distensione esofagea; sono, infatti, stimoli sufficienti, sia una distensione di tutto il corpo dell'esofago, come quella ottenibile insufflando aria, sia una distensione parziale dello stesso, come nel caso dell'utilizzo, in sede sperimentale, di palloncini gonfiabili<sup>22</sup>.

In ogni caso, l'unico elemento essenziale, per l'efficace attivazione del riflesso, è la rapidità della distensione del lume esofageo, nel senso che più è veloce la distensione, più è rapida ed efficace la contrazione dei muscoli adduttori delle corde vocali<sup>23</sup>.

Partendo da queste evidenze, si può ipotizzare che il riflesso esofago-glottico sia un meccanismo di difesa delle vie aereodigestive, specificamente preposto alla prevenzione della contaminazione delle basse vie aeree da parte di materiale esofago-gastrico, che potrebbe risalire in laringe a seguito di episodi di transito esofageo retrogrado.

In altri termini, si può dire che il compito specifico del riflesso esofago-glottico è quello di serrare le alte vie aeree ogni qual volta si verifichi una brusca distensione del lume esofageo, come accade in caso di rigurgito, vomito o reflusso gastroesofageo massivo.

#### *Il riflesso faringo-laringo-glottico*

Qualsiasi sostanza, a prescindere dalla modalità di penetrazione (rino-faringe, cavo orale, apparato gastrointestinale) prima di giungere a diretto contatto con le corde vocali e le basse vie aeree, prenderà, per ovvie motivazioni anatomiche, molto probabilmente contatto o con la mucosa della regione faringea o con la mucosa della regione laringea.

E', quindi, quasi intuitiva l'importanza di un arco riflesso in grado di determinare la chiusura della rima glottica a seguito di stimolazione, da parte di sostanze potenzialmente dannose, della mucosa faringo-laringea.

L'arco riflesso, funzionante con le modalità appena sopra indicate, è stato descritto per la prima volta nel 1994 da Ren<sup>16</sup>, e definito riflesso faringo-glottico, o, meglio, sulla base di più recenti evidenze neurofisiologiche<sup>35</sup>, faringo-laringo-glottico.

I recettori sensoriali periferici, implicati nella genesi delle afferenze di questo riflesso, sono molto probabilmente dei chemiorecettori, aventi forma di papille gustative, di cui solo molto recentemente, come abbiamo precedentemente evidenziato in un'altra sezione del testo, sono state comprese in maniera soddisfacente le modalità di funzionamento.

Si tratterebbe di chemiorecettori specificamente deputati al riconoscimento di tutte le soluzioni con composizione ionica differente da quella della secrezione mucosa faringo-laringea, e, quindi, considerabili come potenzialmente dannose<sup>35</sup>.

Considerando che i mediatori periferici del riflesso sono, in qualche modo, assimilabili a papille gustative, e che le informazioni gustative sono generalmente veicolate dal nervo glossofaringeo o dal nervo vago, è razionale ipotizzare che proprio uno di questi due nervi rappresenti la branca afferente del riflesso in esame.

Recenti, e ancora preliminari, risultati di esperimenti di transezione dei nervi cranici, effettuati sui gatti, spingerebbero a considerare proprio il nervo glossofaringeo come la branca afferente del riflesso faringo-laringo-glottico<sup>25</sup>.

Anche nel caso del riflesso faringo-laringo-glottico, le efferenze, sono, sicuramente, per i motivi sopra ricordati, veicolate dal compartimento motorio del nervo vago.

## Bibliografia

- 1) AAVV. *Anatomia Umana*. Edi-Ermes. Milano, 1994
- 2) BOGGS DF, BARLETT DJ: *Chemical specificity of a laryngeal apneic reflex in puppies*. J Appl Physiol.; 53: 455-462, 1982
- 3) BRADLEY RM: *Sensory receptors of the larynx*. Am J Med; 108 (4A): 47S-50S, 2000
- 4) FILIPO D: *otorinolaringoiatria* Unione Tipografico-Editrice Torinese. Torino, 1963
- 5) FINK BR: *Folding mechanisms of the human larynx*. Acta Otolaryngol; 78: 124-128, 1974
- 6) FINK BR, DEMAREST RJ. *Laryngeal biomechanics*. Harvard University Press, London, 1978
- 7) HISAY, TOYODA K, UNO T: *Localization of the sensory neurons in the canine nodose ganglion sending fibers into the internal branch of the superior laryngeal nerve*. Eur Arch Otorhinolaryngol; 248: 265-267,1991
- 8) IKARI T, SASAKI CT. *Glottic closure reflex: control mechanisms*. Ann Otol, 89: 220-224, 1980
- 9) KANDEL ER, SCHARTZ JH, JESSELL TM: *Principles of neural science (3rd edition)*. Elsevier Science publication, 1994
- 10) KOIKE Y, HIRANO M, MOIRO M, KASUYA T: *Function of the laryngeal muscles on the position and shape of the vocal cord*. J Otolaryngol Jap. 12: 1249-1257, 1978
- 11) LALONDE ER, EGLITIS JA: *Number and distribution of taste buds on the epiglottis, pharynx, larynx, soft palate and uvula in a human newborn*. Anat Rec. 140: 91-95, 1961
- 12) NEGUS VE: *The mechanism of the larynx*. W. Heineman Ltd, London; 1929
- 13) NISHINO T: *Swallowing as a protective reflex for the upper respiratory tract*. Anesthesiology; 79: 588-601, 1993
- 14) NOMURA S, MIZUNO N: *Central distribution of efferent and afferent components of the cervical branches of the vagus nerve, a HRP study in the cat*. Anat Embryol. 166: 1-18, 1983
- 15) PECTU LG, SASAKI CT: *Anatomy and physiology of the larynx. In Disease of the nose, throat, ear, head and neck-JJ Ballenger*. ABA Scientifica. Milano, 1993
- 16) REN J, SHAKER R, DUA K, TRIFAN A, PODVRAN B, SUI Z: *Glottal adduction response to pharyngeal water stimulation: evidence for a pharyngoglottal closure reflex*. Gastroenterology. 106: A558, 1994.
- 17) ROSSIG. *Trattato d otorinolaringoiatria IV<sup>ed</sup>*. Edizioni minerva medica. Torino, 1997
- 18) SASAKI CT, FUKUDA H, KIRCHNER JA: *Laryngeal abductor activity in response to varying ventilatory resistance*. Trans Am Acad Ophthalmol Otol. 77: 403, 1973
- 19) SASAKI CT, BUCKWALTER J: *Laryngeal function*. Am J Otol. 5: 281-291, 1984
- 20) SASAKI CT, WEAVER EM: *Physiology of the larynx*. Am J Med. 105 (5A): 9S-18S, 1997
- 21) SCHOFIELD RHA: *Observation on taste-goblets in the epiglottis of the dog and cat*. J Anat Physiol. 10: 475-477, 1876

- 22) SHAKER R, DOODS WJ, REN J, HOGAN WJ, ARNDORFER RC: *Esophagoglottal closure reflex: a mechanism of airway protection*. Gastroenterology 102: 857-861, 1992
- 23) SHAKER R, REN J, MEDDA B, LANG I, COWLES V, JARADEH S: *Identification and characterization of esophagoglottal closure reflex in a feline model*. Am J Physiol. 266: G147-G153, 1994
- 24) SHAKER R, LANG IM: *Reflex mediated airway protective mechanisms against retrograde aspiration*. Am J Med. 103 (5A): 64S-73S, 1997
- 25) SHAKER R, MEDDA BK, REN J, JARADEH S, PENGYAN X, LANG IM: *Pharyngoglottal closure reflex: identification and characterization in a feline model*. Am J Physiol 275:G521-G525, 1998
- 26) SHIGAI T, MIYAOKA Y, IKARASHI R, SHIMADA K: *Swallowing reflex elicited by water and taste solution in humans*. Am J Physiol. 256: R822-R826, 1989
- 27) SUSUKI M, KIRCHNER JA: *The posterior cricoarytenoid as an inspiratory muscle*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 78:849-864, 1969
- 28) SUSUKI M, SASAKI CT: *Effect of various sensory stimuli on reflex laryngeal adduction*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 86: 30-37, 1977
- 29) SWEAZEY RD, EDWARDS CA, KAPP BM: *Fine structure of taste buds located on the lamb epiglottis*. Anat Rec. 238: 517-527, 1994
- 30) TESTUT L: *Anatomia Umana. 3° ed.* Unione Tipografico-Editrice Torinese. Torino, 1931
- 31) UZIEL A., GUERRIERI Y.: *Fisiologia delle vie aereo-digestive superiori*.- Masson Ed. Milano, 1986
- 32) VILLAVERDE R, PASTOR LM, CALVO A, FERRAN A, SPREKELSEN C: *Nerve ending in the epithelium and submucosa of human epiglottis*. Acta Otolaryngol (Stockh) 114; 453-457, 1994
- 33) WILSON JG: *The structure and function of the taste buds of the larynx*. Brain. 28: 339-351, 1905
- 34) YOSHIDA Y, TANAKA Y, MITSUMASU T: *Peripheral course and intramucosal distribution of the laryngeal sensory nerve fibers of cats*. Brain Res Bull. 17: 95-105, 1986
- 35) YOSHIDA Y, TANAKA Y, HIRANO M, NAKASHIMA T: *Sensory innervation of the pharynx and larynx*. Am J Med. 108(4A); 51S-61S, 2000

## La tosse

N. DARDES\*\*\*, E. GRAZIANI\*\*, M. PAPALE\*\*, C.VITI\*

\*\*\* *Servizio di Fisiopatologia Respiratoria - Ospedale Fatebenefratelli  
"Isola Tiberina" - Roma*

\*\* *Area Funzionale di Medicina Unità di Pneumologia  
Casa di Cura San Giuseppe - Roma*

\* *U.O. ORL, Ospedale Belcolle - Viterbo.*

La tosse rappresenta un sintomo estremamente comune che, peraltro, assume un impatto particolarmente significativo sullo stato di salute dell'individuo e della popolazione. Basti infatti considerare che:

- 1) è un fondamentale meccanismo di difesa per la rimozione di corpi estranei e di secrezioni dalle vie aeree.
- 2) è un importante fattore nella diffusione delle infezioni.
- 3) determina il mantenimento dello stato di coscienza in corso di gravi aritmie cardiache e può determinare la spontanea conversione di queste in aritmie meno gravi.
- 4) rappresenta una delle maggiori voci di spesa farmaceutica nei paesi occidentali.

### La tosse come meccanismo di difesa

La tosse interviene come meccanismo di rimozione di materiale localizzato sulla superficie epiteliale dell'albero tracheobronchiale che per quantità, dimensioni o caratteristiche reologiche, ecceda la capacità di trasporto del sistema mucociliare. Infatti, in condizioni fisiologiche la tosse si manifesta quando nell'albero tracheobronchiale sono presenti<sup>(1)</sup>:

- 1) abbondante quantità di materiale inalato
- 2) abbondante quantità di muco per alterazione della clearance mucociliare.



- 3) presenza di abbondanti quantità di secrezioni anomale quali edema o pus.
- 4) presenza di sostanze potenzialmente lesive in grado di stimolare i recettori

L'efficacia della tosse come meccanismo di rimozione di secrezioni anomale dipende fondamentalmente dalla capacità di generare flussi elevati in seno alle vie aeree. In condizioni normali questo si verifica attraverso una sequenza di eventi che si riassume come segue:

- 1) Inspirazione di un volume di aria variabile dal 50% del Volume Corrente al 50% della Capacità vitale inspiratoria, in maniera tale da determinare in ogni condizione il rapporto ottimale Lunghezza/Tensione dei muscoli espiratori.
- 2) Chiusura della glottide per i primi 0,2 secondi della espirazione forzata allo scopo di generare una elevata pressione espiratoria. Questa fase non è indispensabile alla realizzazione di un atto efficace, ma serve a determinare un incremento ulteriore della pressione intrapleurica, determinato dall'azione dei muscoli espiratori, e contribuisce a realizzare il miglior rapporto tensione lunghezza dei muscoli deputati.
- 3) Espirazione forzata a glottide aperta nel corso della quale la elevata pressione intrapleurica, generatasi nella fase precedente, si scarica determinando elevati flussi aerei. Nel corso dell'espirazione forzata, inoltre, si realizza il fenomeno fisiologico della compressione dinamica delle vie aeree che genera un ulteriore incremento del flusso aereo espiratorio attraverso la riduzione del calibro dell'albero tracheobronchiale.

## La regolazione neuromotoria della tosse

Perché l'evento fisiologico della tosse si realizzi è necessario che si attivi e si realizzi l'arco riflesso ad essa deputato. Esso coinvolge i recettori della tosse, la via afferente, i nuclei bulbari e la via efferente.

### *I Recettori della tosse*

Appartengono al gruppo dei Recettori di Irritazione ad adattamento rapido e sono localizzati in seno all'epitelio respiratorio al disotto delle "thigt junction". Rispondono a stimoli chimici e meccanici.

Sono distribuiti prevalentemente lungo la pars membranacea della trachea, sulla carena tracheale, sulla parete posteriore dei grossi bronchi e sugli speroni interlobari. Scompaiono completamente nelle diramazioni più distali ove sono presenti recettori di altro tipo, prevalentemente

mente ad adattamento lento quali i Recettori di Stiramento e i Recettori “J” secondo la classificazione di Paintal.

Sebbene la tosse possa essere innescata anche dalla stimolazione meccanica di sedi extrabronchiali quali il condotto uditivo, i seni paranasali, il faringe, il pericardio, la pleura e lo stomaco, recettori specifici sono stati isolati solo nel faringe. Inoltre, mentre i recettori tracheobronchiali rispondono sia alla stimolazione meccanica che agli stimoli chimici, al di fuori dell'albero tracheobronchiale si ottiene risposta tussiva solo con stimoli meccanici. Questi recettori, sensibili agli stimoli meccanici, presentano un rapido adattamento che rende ragione della capacità talvolta elevata di sopportare corpi estranei come tubi di ventilazione endotracheali o, soprattutto nei bambini, corpi estranei inalati.

#### *La Via Afferente dell'Arco Riflesso*

La via principale di conduzione degli impulsi generati nei recettori di irritazione è rappresentata dal nervo vago. Sebbene i dati della fisiologia sperimentale inducano a ritenere che la tosse sia un fenomeno esclusivamente vagale, i dati clinici concordano nell'indicare che la stimolazione del trigemino, del glossofaringeo e del frenico possono determinare la comparsa di tosse.

#### *Il Centro della Tosse*

L'esistenza di un centro della tosse ben identificato è controversa e la sua eventuale caratterizzazione richiede ancora oggi un approccio sperimentale sofisticato. Le fibre afferenti si distribuiscono in un'area non ben discriminata intorno al nucleo del tratto solitario. Gli impulsi sono integrati in una risposta tussiva coordinata nel midollo allungato, in un'area diversa dal centro respiratorio. Gli studi condotti attraverso la stimolazione di differenti aree del bulbo suggeriscono che il centro della tosse è localizzato in un'area molto estesa. Gli oppiacei bloccano la tosse agendo direttamente su quest'area.

#### *Le Vie Efferenti*

Gli impulsi motori si originano dalla porzione ventrale del centro respiratorio nel nucleo retroambiguo dal quale si dipartono neuroni per i muscoli in ed espiratori, per il laringe e per l'albero tracheobronchiale. I nervi coinvolti sono il frenico ed altri nervi motori spinali per i muscoli, il laringeo ricorrente per il laringe ed i rami pleuropolmonari del vago per l'albero tracheobronchiale.

## La tosse inefficace

L'inefficacia del riflesso della tosse rappresenta un elemento cruciale in molte affezioni rendendosi responsabile di complicanze infettive respiratorie maggiori. Infatti, è concordemente accertato che il ristagno di secrezioni nelle vie respiratorie è associato con l'insorgenza di polmoniti o insufficienza respiratoria acuta sia in pazienti ricoverati che in pazienti ambulatoriali affetti da patologie croniche dell'apparato respiratorio o del sistema nervoso centrale e periferico.

Pertanto devono essere tenute in considerazione tutte le condizioni fisiopatologiche che possono determinare l'inefficacia dell'atto della tosse per poter porre in atto le contromisure opportune.

Possono essere schematicamente distinte cinque condizioni fisiopatologiche diverse delle quali è necessario tenere conto per l'impostazione del programma di fisioterapia e della terapia farmacologica:

- 1) Alterata funzione dei muscoli respiratori: Miopatie, Lesioni del SNC, Traumi
- 2) Aumento della Compliance Polmonare: Interstiziopatie Polmonari
- 3) Alterazione dei muscoli della parete addominale e del diaframma: Miopatie, Relaxatio ed Eventratio Diaframmatica, Esiti di Chirurgia
- 4) Alterazione della reologia del muco: Bronchite Cronica, Asma, Bronchiectasie
- 5) Alterazione della Funzione Mucociliare: Malattia del Ciglio, Sindrome di Kartagener.

## Il sintomo tosse

La tosse rappresenta il sintomo cruciale di numerosissime malattie. Dal punto di vista epidemiologico e nella definizione clinica del sintomo "tosse" deve essere operata una prima distinzione tra tosse ACUTA e tosse CRONICA.

Il "cut off" tra tosse acuta e tosse cronica viene posto a tre settimane dall'insorgenza del sintomo nella maggior parte degli studi epidemiologici e degli studi clinici controllati<sup>(12)</sup>.

La Tosse Acuta è generalmente connessa con patologia infiammatoria delle vie aeree di minore importanza quali le malattie da raffreddamento, anche se compare in condizioni gravi come la Polmonite, l'Insufficienza Cardiaca Congestizia e l'Embolia Polmonare. Nell'infanzia, soprattutto al disotto dei sei mesi di età, la tosse acuta è per lo più cor-

relata con patologie infettive minori anche se devono essere ricordate condizioni gravi come la pertosse o la patologia da reflusso gastroesofageo. In alcune patologie infettive, quali ad esempio la pertosse, la tosse acuta si può protrarre per più di tre settimane. La tosse cronica, invece, è nella maggior parte dei casi correlata con patologie di maggiore gravità e spesso è polifattoriale come ad esempio nel caso dell'asma bronchiale associata a "postnasal drip" e a reflusso gastroesofageo. Sebbene la tosse cronica sia uno dei sintomi più comuni nella pratica ambulatoriale, i suoi meccanismi rimangono tuttavia poco compresi soprattutto perché, a differenza della broncocostrizione, il riflesso alla tosse è abolito nell'animale da esperimento anestetizzato<sup>(4)</sup>.

Lo sviluppo dei registratori portatili di tosse ha consentito di studiare nell'uomo l'andamento del riflesso in diverse condizioni sperimentali e cliniche consentendo alcuni significativi progressi nella classificazione e nella valutazione fisiopatologica del fenomeno.

Le basi fisiopatologiche del riflesso alla tosse sono state, inoltre, meglio caratterizzate con l'introduzione dei test di stimolazione come il test alla capsaicina, all'acido citrico, all'acqua distillata, etc. Queste metodiche hanno consentito di sviluppare un approccio etiopatogenetico allo studio ed al trattamento della tosse. Monitorizzando con la risposta alla capsaicina l'andamento della tosse in diverse condizioni fisiopatologiche, si osserva che il trattamento eziopatogenetico è associato costantemente ad una riduzione della risposta tussiva. Nei pazienti in cui la causa della tosse cronica rimane non identificata, si osserva, invece, l'assenza della modificazione della risposta alla capsaicina dopo trattamento sintomatico anche con oppioidi<sup>(3)</sup>. Seguendo questo approccio è possibile operare una classificazione etiopatogenetica della tosse cronica ed applicare un protocollo diagnostico fondato su una base fisiopatologica.

#### *La Tosse da ACE inibitori:*

La tosse da ACE inibitori rimane un enigma. Si presenta circa nel 10% dei pazienti sottoposti a terapia con Enalapril. Compare più frequentemente nelle donne e può presentarsi dopo giorni o anche mesi dall'inizio del trattamento<sup>(5)</sup>. Analogamente si caratterizza per la rapida scomparsa dopo la sospensione del trattamento. Nei pazienti con tosse da ACE inibitori si ha una risposta positiva al test alla capsaicina a dimostrazione del coinvolgimento dei recettori e dell'epitelio respiratorio nella patogenesi del fenomeno. Un recente studio mostrerebbe che la tosse da Enalapril è dose dipendente<sup>(7)</sup> mentre, in un'altra serie di pazienti valutati, sembrerebbe evidenziarsi che con la prosecuzione del trattamento si abbia un miglioramento spontaneo della sintomatologia tussiva. Diverse ipotesi sono state proposte sulla tosse da ACE

inibitori. La più affermata è quella secondo la quale essa sarebbe determinata dalla degradazione delle chinine, la bradichinina in particolare, in seno all'epitelio respiratorio<sup>(8)</sup>.

#### *La Tosse nell'Asma Bronchiale:*

La tosse secca si può associare ad asma bronchiale in tre condizioni cliniche diverse<sup>(2)</sup>:

- 1) Tosse come sintomo predominante dell'asma può essere presente in una prima condizione che potrebbe essere definita come "asma a predominanza di tosse". In questi casi la diagnosi di asma è accertata sulla base delle caratteristiche cliniche e fisiopatologiche quali la presenza di respiro sibilante e l'ostruzione bronchiale reversibile. In questi casi, comunque, il sintomo predominante riferito dal paziente è la tosse persistente che migliora con la terapia antiasmatica.
- 2) Asma bronchiale "variante tosse": in questi casi la presenza di tosse secca rappresenta il sintomo esclusivo ma la caratteristica fondamentale è la positività ai tests di broncocostrizione con istamina o metacolina, e la risposta quasi sempre positiva alla terapia con corticosteroidi.
- 3) Persistenza di tosse nonostante il buon controllo della sintomatologia asmatica con la terapia medica. In questi pazienti generalmente è presente un'altra causa di tosse come rinite, "postnasaldrip", e sindrome da reflusso gastroesofageo. Pertanto, qualora si verifichi la persistenza di tosse in un paziente asmatico che abbia risposto alla terapia farmacologica, è necessario ricercare altre cause di tosse in modo da poter effettuare il trattamento etiopatogenetico adeguato. Il meccanismo della tosse nell'asma non è stato ben chiarito<sup>(1)</sup>. Non è chiaro perché alcuni pazienti presentino la tosse come unico sintomo della malattia. D'altro canto non sono presenti in letteratura studi sistematici sul riflesso alla tosse in pazienti con asma bronchiale. Diverse ricerche suggeriscono la presenza di anomalie del recettore alla tosse o anomalie del canale del sodio delle cellule epiteliali, particolarmente nei casi in cui è dimostrata un'azione positiva della furosemide.

#### *La Sindrome da Reflusso Gastroesofageo (GER):*

La sindrome da reflusso gastroesofageo, insieme alla PNDS ed all'asma bronchiale, è una delle principali cause di tosse cronica in tutte le fasce di età<sup>(9,10,14)</sup>. L'evento primario nella GERD (gastroesophageal reflux disease) è il movimento di materiale acido dallo stomaco verso l'esofago<sup>(16)</sup>. Normalmente esiste una barriera antireflusso, grazie all'azione dello sfintere esofageo inferiore e della muscolatura diaframmatica che

impediscono, con la loro attiva contrazione, che durante gli atti respiratori si verifichi il passaggio di contenuto gastrico in esofago. Perché avvenga un reflusso gastroesofageo è necessario un difetto di funzionamento di questa barriera antireflusso anche in assenza di variazioni delle pressioni transdiaframmatiche. Infatti il meccanismo patogenetico principale della GERD è rappresentato dal rilassamento transitorio dello sfintere esofageo inferiore<sup>(21,23)</sup>. Il GER può essere associato a diverse patologie respiratorie nelle quali il sintomo tosse svolge un ruolo primario.

La tosse cronica secondaria a GERD può essere determinata da differenti condizioni fisopatologiche<sup>(18,19,20)</sup>. (tabella I).

TABELLA I - *Patogenesi della Tosse Cronica associata a sindrome da reflusso gastroesofageo.*

---

Macroaspirazione
- Polmonite ricorrente da aspirazione
- Ascesso polmonare
- Bronchiectasie
- Bronchite cronica
- Fibrosi polmonare
- Bronchiolite obliterante
<input type="checkbox"/> Microaspirazione
- Laringite cronica
- Bronchiti ricorrenti
<input type="checkbox"/> Riflesso esofageo distale tracheobronchiale Vago mediato
- Tosse cronica in pazienti con reflusso asintomatico
- Asma bronchiale

---

Il primo meccanismo patogenetico è il più grave, e rientra in quadri conclamati di GERD. Nei pazienti con tosse cronica causata da microaspirazione di reflusso acido nelle vie respiratorie, solitamente la sintomatologia gastro-intestinale è predominante, ma sono presenti sintomi di interessamento faringo-laringeo (faringodinia, disfonia). In questi pazienti il reperto laringoscopico può essere anormale con infiammazione cronica della regione aritenoidea e della parte posteriore delle corde vocali<sup>(24)</sup>. Il più comune meccanismo patogenetico è un riflesso mediato dal vago tra il tratto inferiore

dell'esofago e l'albero tracheo-bronchiale<sup>(26)</sup>. In due terzi dei pazienti con tosse cronica da GER si ha assenza di sintomatologia gastro-esofagea e la tosse può essere l'unico sintomo presente<sup>(17)</sup>. Essa è presente essenzialmente durante il giorno nella stazione eretta con minima sintomatologia notturna ed è solitamente non produttiva e di lunga durata.

In età pediatrica si ha invece prevalenza dei sintomi legati al reflusso gastroesofageo mentre la tosse come unica manifestazione è meno comune <sup>(25)</sup>. Nei pazienti affetti da tosse cronica senza altra sintomatologia deve essere sospettata una possibile patogenesi da reflusso gastroesofageo.

Il test clinico più sensibile e specifico per la diagnosi di GERD è il monitoraggio ambulatoriale del pH esofageo per 24 ore. Nell'interpretazione di questo test, è essenziale non solo valutare la durata e la frequenza degli episodi di reflusso, ma, in particolare, determinare la relazione temporale tra il reflusso e gli episodi di tosse <sup>(22)</sup>. In pazienti che presentano episodi di reflusso entro limiti fisiologici può essere documentata tosse causata da GER ove sia presente una chiara relazione temporale tra reflusso ed episodi di tosse. Quando i tests clinici (monitoraggio pH esofageo, esofagogastroscoopia) non sono facilmente accessibili, è possibile instaurare una terapia empirica antireflusso per risolvere la tosse cronica presente. Nei pazienti con tosse cronica da causata GERD si ha una elevata risoluzione terapeutica valutabile nell'80-100% dei pazienti <sup>(17)</sup>. Nei casi più resistenti può essere presa in considerazione una opzione chirurgica.

#### *Post Nasal Drip Syndrome (PNDS)*

Le patologie delle vie aeree superiori di pertinenza ORL svolgono un ruolo primario nella genesi della tosse <sup>(9,10)</sup>.

TABELLA I - Cause ORL di Tosse

---

Acuta	Cronica
Influenza	Sinusite cronica
Sindromi da raffreddamento	Rinite allergica
Faringolaringiti acute	Rinite vasomotoria
Sinusite acuta	Faringolaringite cronica
Pertosse	
Rinite allergica	
Inalazione irritanti	

---

Il meccanismo patogenetico attraverso il quale affezioni della sfera ORL innescano la tosse è rappresentato dalla stimolazione meccanica dei recettori localizzati nelle vie aeree superiori da parte delle secrezioni mucose che dalle cavità naso-sinusali e dal faringe scendono verso l'ipofaringe <sup>(1)</sup>.

La Post Nasal Drip Syndrome (PNDS) viene definita come una sindrome clinica nella quale la tosse rappresenta il sintomo principale in pazienti nei quali i dati anamnestici e l'obiettività clinica indichino la presenza di patologia infiammatoria delle prime vie aeree.

L'evidenza radiografica di opacamento sinusale cronico indica PNDS secondaria a sinusite cronica<sup>(11)</sup>. Una favorevole risposta ad una terapia specifica per PNDS con risoluzione della tosse è un elemento fondamentale nel confermare la relazione tra sintomatologia tussiva e PNDS<sup>(1)</sup>.

La tosse associata alle comuni sindromi da raffreddamento di tipo influenzale dei mesi invernali viene attribuita "postnasal drip", per tale ragione anche tale diffusissima patologia può essere considerata come una PNDS.

### *La Tosse in età pediatrica*

La presenza di tosse insistente rappresenta il 2,5-3% delle richieste di visita medica ambulatoriale pediatrica. L'asma, le infezioni delle alte e basse vie respiratorie ed il reflusso gastroesofageo rappresentano, anche in età pediatrica, le più comuni cause di tosse acuta e cronica<sup>(9,10)</sup>. Meno comuni ma importanti cause di tosse nei bambini sono le malformazioni congenite, le patologie cardiache, i corpi estranei e fattori ambientali (fumo passivo di sigaretta). Sono qui riportate le principali cause di tosse in età pediatrica suddivise in tre fasce di età<sup>(14)</sup>.

#### 1° ANNO DI VITA:

- Malformazioni congenite (cardiopatie, fistola tracheo-esofagea)
- Infezioni delle vie respiratorie
- Reflusso gastroesofageo
- Sostanze irritanti
- Asma bronchiale
- Fibrosi cistica

#### 1-5 ANNI

- Infezioni acute o recidivanti delle vie respiratorie
- Asma bronchiale
- Sostanze irritanti
- Reflusso gastroesofageo
- Scolo retronasale
- Inalazione di corpi estranei
- Malformazioni



## 5 15 ANNI

- Sostanze irritanti (esposizione passiva al fumo di sigaretta)
- Infezioni acute o recidivanti delle vie respiratorie
- Asma bronchiale
- Scolo retronasale
- Reflusso gastroesofageo
- Inalazione di corpi estranei
- Tosse psicogena
- Patologia neoplastica

### *La Tosse Idiopatica*

Sebbene alcuni studi clinici controllati dimostrino che la causa della tosse cronica possa essere determinata in più del 90% dei pazienti, in alcuni casi si osserva la persistenza di tosse senza che la causa possa essere individuata. In questi pazienti, si ha una scarsa risposta alla terapia sintomatica empirica e, a dimostrazione del coinvolgimento del sistema recettoriale, i test di stimolazione risultano positivi. La biopsia bronchiale evidenzia un aumento del peptide intestinale vasoattivo anche se non è chiaro se questa caratteristica rappresenti l'effetto della infiammazione delle vie aeree o sia la conseguenza del trauma cronico determinato dalla tosse.

### *Il Carcinoma Broncogeno*

Il carcinoma broncogeno dovrebbe essere considerato una causa potenziale di tosse cronica in tutti i pazienti, soprattutto nei fumatori attuali ed ex-fumatori e negli individui a rischio occupazionale.

Il carcinoma squamoso e il carcinoma a piccole cellule tendono a manifestarsi più frequentemente nelle vie aeree centrali e, pertanto, sono più frequentemente associati a sintomi quali tosse, emottisi o respiro sibilante da ostruzione bronchiale. Sebbene la frequenza della tosse come sintomo iniziale di carcinoma broncogeno sia estremamente variabile, essa compare come sintomo di accompagnamento nel corso della malattia in circa il 90% dei casi. Nella valutazione del carcinoma broncogeno come causa di tosse devono essere considerati come esami di base la radiografia del torace, l'esame citologico dell'espettorato e la broncoscopia a fibre ottiche.

## Il trattamento sintomatico della tosse

Il trattamento farmacologico della tosse può essere specifico o non specifico. La terapia specifica della tosse consiste nel trattamento delle cause etiopatogenetiche responsabili del quadro patologico. La terapia non specifica è diretta al sintomo tosse ed ad un suo controllo in attesa di trattamenti mirati.

Gli obiettivi del trattamento farmacologico aspecifico della tosse sono:

- Controllare, ridurre o eliminare la tosse (trattamento sedativo);
- Rendere la tosse più efficace (trattamento espettorante).

Vista l'elevata possibilità di determinare la causa della tosse e quindi di prescrivere il trattamento specifico, il ruolo della terapia sintomatica deve essere limitato al controllo del sintomo nelle forme acute, nelle fasi iniziali del processo diagnostico o quando non è possibile instaurare altra terapia.

Il controllo sintomatico della tosse può avvenire mediante un'azione farmacologica inibitoria applicata nei diversi punti dell'arco riflesso della tosse. I farmaci antitussigeni ad azione centrale inibiscono il riflesso, deprimendo il centro bulbare della tosse o i centri nervosi superiori ad esso correlati (Sedativi centrali narcotici e non narcotici). I farmaci antitussigeni ad azione periferica possono agire sulla via afferente del riflesso della tosse aumentando la soglia dei recettori periferici (anestetici locali, sedativi, broncodilatatori) o su la via efferente rendendo le secrezioni più fluide migliorando così l'efficienza del meccanismo della tosse (farmaci espettoranti).

La terapia sintomatica generale della tosse va sempre completata con alcune semplici norme igieniche quali una corretta idratazione, una attenta umidificazione dell'ambiente, l'astensione dal fumo e l'allontanamento dei fattori inquinanti.

Principali farmaci per il trattamento sintomatico della tosse in uso in Italia:

– Sedativi della tosse:

Destrometorfano  
Dropropizina  
Levodropropizina  
Codeina  
Diidrocodeina  
Cloperastina  
Levocloperastina  
Butamirato

.- Fluidificanti: Ambroxolo

Bromexina  
Carbocisteina  
Acetilcisteina  
Tiopronina  
Neltenexina  
Guacetisal  
Sobrerolo

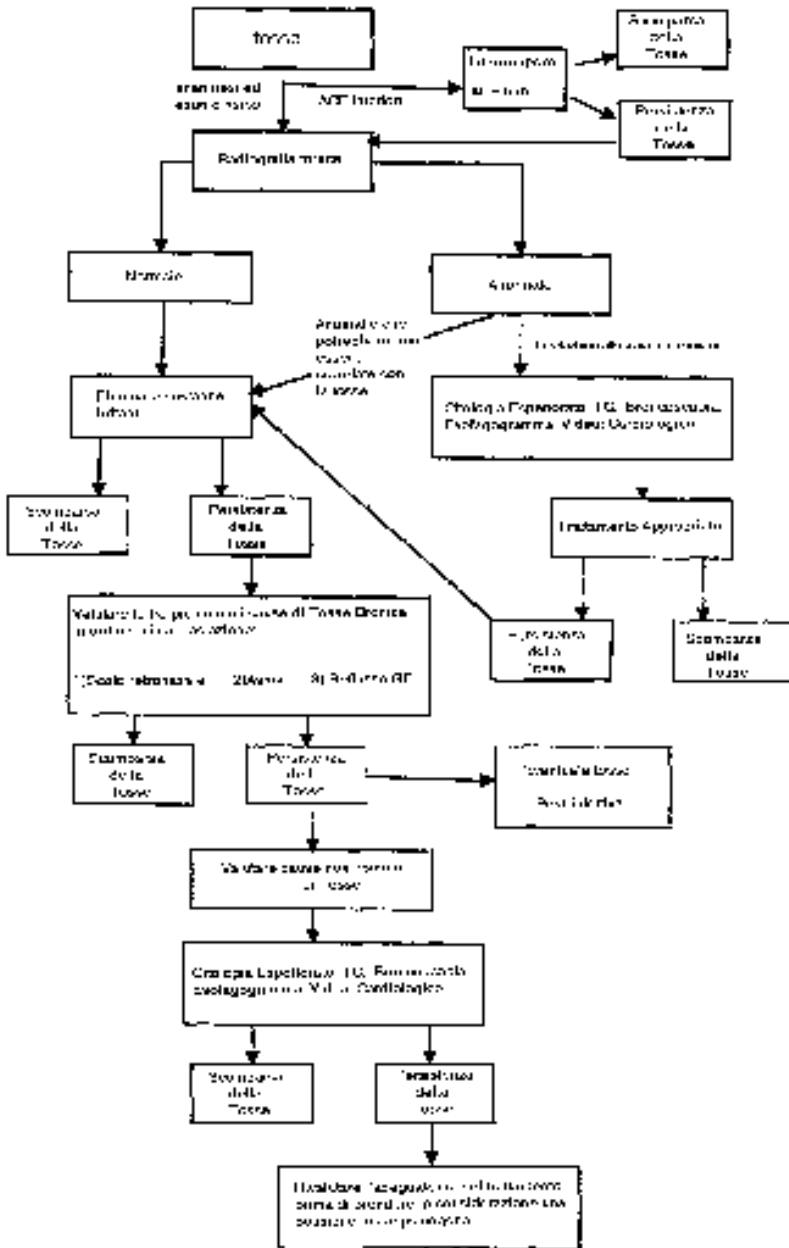


FIGURA 1 - Linee guida per la valutazione della tosse cronica nel paziente adulto. (Da Irwin RS., 1998,modif.)

## Bibliografia

1. IRWIN RS, BOULET LP, CLOUTIER MM, FULLER R, GOLD PM, ET AL. *Managing cough as a defense mechanism and as a symptom*. Chest Suppl 1998;114: 133-181.
2. LALLOO UG., BARNES PJ, CHUNG KF. *Asthma mechanisms, determinants of severity, and treatment*. Journal of allergy and clinical immunology 1996; 98:
3. O'CONNELL F, THOMAS VE, PRIDE NB, FULLER RW. *Capsaicin cough decreases with successful treatment of cough*. Am Rev Respir Crit Care Med 1994;150:374-80.
4. STONE R. *CHRONIC COUGH: mechanism and management*. Respir Med 1993;87:249-51.
5. ISRAILI ZH, HALL WD. *Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology*. Ann Intern Med 1992;117:234-42.
6. FULLER RW, CHOUDRY NB. *Increasead cough reflex associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy*. Br Med J 1987;16:1432-3.
7. YEO WW, HIGGINS KS, FOSTER G, JACKSON PR, RAMSAY LE. *Effect of dose adjustment on enalapril-induced cough and the response to inhaled capsaicin*. Br J Pharmacol 1995;39:271-6.
8. HARGREAVES MR, BENSON MK. *Inhaled sodium cromoglycate in angiotensin-converting enzyme inhibitor cough*. Lancet 1995;345:13-6.
9. IRWIN RS ET AL. *Chronic persistent cough in the adult, the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy*. Am. Rev. Respir. Dis. 1981; 123:413-17
10. IRWIN RS ET AL. *Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcomes of specific therapy*. Am.Rev.Respir.Dis. 1990 ;141 :640-47
11. SMYRNIOS NA ET AL. *Chronic cough with a history of excessive sputum production: the spectrum and frequency of causes and components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy*. Chest 1995;108:991-97
12. PRATTER MR ET AL. *An algorithmic approach to chronic cough*. Ann.Intern.Med. 1993; 119:977-83
13. MELLO CJ ET AL. *The predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause*. Arch.Intern.Med. 1996;156:997-1003
14. HOLINGER LD ET AL. *Chronic cough in infants and children; an update*. Laryngoscope 1991;101;596-605
15. POC RH ET AL. *Chronic persistent cough experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol*. Chest 1989;95:723-38
16. MITTAL RK *Current concepts of the antireflux barrier*. Gastroenterol. clin. North Am. 1990;19;501-07
17. IRWIN RS ET AL. *Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux*. Am.Rev.Respir.Dis.1989;140;294-300
18. MANSFIELD LE ET AL. *Gastro-esophageal reflux and respiratory disorders : a review*. Ann.Allergy 1989;62;158-63

19. DUCOLONE A. ET AL. *Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis*. Am.Rev.Respir.Dis. 1987 ;135 ;327-32
20. GOLDAMAN J. ET AL. *Gastroesophageal reflux and respiratory disorders in adults*. Lancet 1988;2;493-95
21. MITTAL RK. ET AL. CHARACTERISTICS OF TRANSIENT LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTERIC RELAXATION IN HUMANS. AM.J.PHYSIOL.1987;252;637
22. IRWIN RS. ET AL. *Chronic cough due to gastroesophageal reflux :clinical,diagnostic and pathogenetic aspects*. Chest 1993;104;1511-17
23. ING AJ. *Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux*. Am.J.Respir.Crit.Care Med.1994;149;160-67
24. WARING JP. ET AL. *Chronic cough and hoarsness in patients with severe gastroesophageal reflux disease:diagnosis and response to therapy*. Dig. Dis. Sci. 1995;40;1093-97
25. SUTPHEN ET AL. *Pediatric gastroesophageal reflux disease*. Gastroenterol. Clin. North Am. 1990; 19;617-29
26. IRWIN RSET AL. *The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux*. Am.J Med. 2000; 108(4A); 73-78.



## I riflessi polmonari profondi

N. DARDES\*\*, E. GRAZIANI\*, M. PAPALE\*

\*\* *Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale S. Giovanni Calibita Fatebenefratelli - Isola Tiberina. Roma*

\* *Unità di Pneumologia, Casa di Cura S. Giuseppe. Roma*

Il polmone e le vie aeree posseggono un sistema recettoriale deputato a percepire stimoli meccanici e chimici. Questo sistema svolge fondamentalmente la funzione di sistema percettivo da un lato e di sistema deputato al controllo della ventilazione dall'altro.

Per quanto attiene alla funzione percettiva, essa non deve essere intesa come una via diretta di conduzione di stimoli sensitivi integrati a livello talamico o corticale ma, piuttosto, un sistema deputato a generare indirettamente la percezione di dispnea. Infatti, la stimolazione dei recettori delle vie aeree e del parenchima polmonare, determinando fenomeni vantaggiosi sul piano della meccanica respiratoria, quali l'iper-ventilazione ed il broncospasmo, sembrano deputati a determinare la percezione della presenza di agenti lesivi nelle vie aeree, piuttosto che ad attivare veri e propri meccanismi diretti di difesa. Il sistema di controllo della ventilazione rappresenta un sistema integrato a diversi livelli della via nervosa, deputato ad adeguare costantemente la ventilazione polmonare affinché vengano mantenuti costanti, nelle diverse condizioni fisiologiche, la PaO<sub>2</sub> ed il pH. Questo sistema complesso richiede la presenza di sensori periferici, un meccanismo centrale di controllo ed degli effettori periferici. I sensori periferici sono polmonari ed extrapolmonari. I recettori polmonari sono i "recettori di stiramento". Quegli extra-polmonari sono chemocettori localizzati a livello dei glomi aortico e carotideo, sensibili alla PaO<sub>2</sub>, e sulla superficie ventrale del bulbo, sensibili alla concentrazione di ioni idrogeno nel liquor.

Con il termine riflessi polmonari o, meglio, riflessi a partenza polmonare, possono essere indicate tutte le risposte complessive del sistema respiratorio determinate dalla stimolazione dei recettori polmonari e, generalmente, finalizzate o al mantenimento della ventilazione ottimale o alla determinazione della percezione della presenza di agenti lesivi.



Tutti i recettori polmonari sono innervati dal vago. I recettori delle vie aeree tramite fibre mieliniche, i recettori parenchimali tramite fibre amieliniche.

Sono stati identificati tre tipi di recettori:

- 1) Recettori di Stiramento (Stretch Receptors)
- 2) Recettori di Irritazione (Irritant Receptors)
- 3) Recettori Iuxtacapillari (J Receptors).

Sulla base delle caratteristiche fisiologiche tali recettori vengono distinti in recettori ad adattamento rapido e recettori ad adattamento lento.

I recettori ad adattamento rapido sono quelli che svolgono la funzione che abbiamo definito "sensoriale" e sono i recettori di irritazione ed i recettori iuxtacapillari. La ragione di tale attitudine fisiologica è comprensibile considerando il fatto che tali recettori, provocando broncospasmo e tachipnea, determinano una ventilazione svantaggiosa sul piano metabolico, che non ha ragione di essere mantenuta o incrementata una volta esaurita la funzione di allarme.

I recettori ad adattamento lento, invece, sono i recettori di stiramento, inseriti nel sistema integrato di controllo della ventilazione.

## I recettori di stiramento

Sulla base della caratteristica fisiologica del lento adattamento sono anche definiti Slow Adapting Receptors (SARs). Essi sono responsabili del riflesso di Hering Brauer o riflesso di inflazione. Essendo dislocati lungo le cellule muscolari lisce delle vie aeree vengono stimolati dallo stiramento passivo determinato dalla iperinflazione, sia nel caso in cui questa sia determinata dalla iperventilazione, come ad esempio nello sforzo fisico intenso, sia nel caso in cui sia determinata dal broncospasmo, come nell'asma. La loro stimolazione determina broncodilatazione ed aumento della forza di contrazione dei muscoli espiratori. L'effetto complessivo delle due azioni è quello di favorire la fuoriuscita di aria dalle vie aeree. Questo riflesso, finalizzato a contrastare l'iperinflazione conseguente all'esercizio fisico prolungato, non è sottoposto al fenomeno dell'adattamento. Infatti, a seguito della stimolazione elettrica o meccanica del recettore, si osserva una risposta costante anche per periodi di tempo protratti (14).

## I recettori di irritazione

Sono localizzati tra le cellule epiteliali delle vie aeree, rispondono a stimoli nocivi come aria fredda, polveri, fumi, aerosol, soluzioni ipotoniche o ipertoniche ed istamina. Si identificano con i recettori della tosse e sono responsabili dell'arco riflesso che determina la crisi asmatica. Dal punto di vista anatomico sono distribuiti prevalentemente sulla trachea, nei bronchi principali e sugli speroni interlobari diradandosi, fino quasi a scomparire, nelle vie aeree periferiche ove, invece, sono rappresentati i recettori J. La loro caratteristica fisiologica fondamentale è l'adattamento rapido, la loro stimolazione determina iperventilazione, tosse e broncospasmo ma non intervengono nella normale dinamica dell'atto respiratorio.

## I recettori iuxtacapillari (recettori "J")

Sono denominati iuxtacapillari in ragione della loro localizzazione anatomica nella parete alveolare in prossimità del capillare polmonare. Sono innervati da fibre amieliniche appartenenti al vago e sono adattamento rapido come i recettori di irritazione. Nell'animale da esperimento rispondono alla distensione meccanica dell'acino polmonare, alla presenza di sostanze chimiche iniettate nel circolo polmonare ed all'aumento del liquido extracellulare nel piccolo interstizio polmonare (subedema polmonare). La loro stimolazione determina broncocostrizione, tachipnea ed ipersecrezione. Sulla base di tali dati sperimentali si ritiene che siano i recettori coinvolti nella risposta ventilatoria che si determina nell'insufficienza cardiaca congestizia (asma cardiaco, dispnea cardiogena).

Il sistema recettoriale polmonare, quindi, costituisce un sistema "sentinella" differenziato in base alla natura degli stimoli e dislocato lungo le vie aeree e in seno al parenchima finalizzato ad innescare i riflessi ventilatori responsabili della percezione di condizioni endogene o esogene che alterino la dinamica ventilatoria.

## Bibliografia

- 1) CARUANA-MONTALDO B., GLEESON K., ZWILLICH C. W.. *The control of breathing in clinical practice. Chest: 2000, 117, 205-225.* Manning H. L., Schwartzstein M. L.. *Pathophysiology of dyspnea. New Engl. J. Med.: 1995, 333, 547-553.*



## I meccanismi di difesa della tuba di Eustachio

G. C. PASSÀLI, E. GAUDINI

*Università degli Studi di Siena  
Istituto di Discipline Otorinolaringologiche  
Direttore: Prof. D. Passàli*

L'esistenza di un canale di comunicazione tra cassa timpanica e cavo rinofaringeo è nota fin dal XVI secolo quando Bartolomeo Eustachio descrisse per la prima volta la tuba che da lui successivamente prese il nome. Tale condotto costituisce insieme al naso il complesso noto anche come *unità rino-faringo tubarica* a sottolineare la dipendenza fisiopatologica dell'orecchio medio dalle fosse nasali.

La complessità funzionale della tuba di Eustachio, organo di non facile approccio semeiologico, appare intuibile sulla base dei dati strettamente morfologici, per questo motivo ci appare d'uopo ricordarne l'anatomia.

### Anatomia

Analogamente al condotto uditivo esterno, la tuba consta di due porzioni: una supero-laterale ossea ed una infero-mediale fibrocartilaginea. Le due porzioni risultano unite in un punto ristretto detto pertanto *istmo*, poco pronunciato in età infantile. In particolare la porzione fibrocartilaginea si compone della cartilagine tubarica a forma di doccia e di una lamina fibrosa che completa le pareti tubariche nei tratti non delimitati da tessuto osseo o cartilagineo. La faccia concava della doccia è orientata lateralmente e in basso, mentre l'estremo inferiore costituisce il margine posteriore o labbro posteriore dell'ostio tubarico faringeo. La lamina fibrosa costituisce la parete inferiore ed antero laterale del canale. L'ostio faringeo della tuba ha forma triangolare con base rivolta verso il basso ed è situato nella parete laterale del rinofaringe, circoscritto da un margine o labbro anteriore e da uno posteriore. Quello anteriore si continua con la plica salpingo-palatina, men-

tre il labbro posteriore si continua inferiormente nella plica salpingo-faringea; dietro al labbro posteriore si evidenzia la piccola fossetta, di Rosenmuller.

La porzione ossea della tuba, scavata per circa 13 mm nella rocca petrosa dell'osso temporale, è rivestita da epitelio sottile, a cellule piatte, analogo a quello della cavità timpanica, in cui sono rappresentati alcuni elementi ciliati e rare cellule mucipare. A livello istmico la mucosa assume caratteristiche di tipo respiratorio sollevandosi in pliche longitudinali e ricoprendosi di un tappeto ciliato uniforme, tali caratteristiche si mantengono per tutto il segmento fibro-cartilagineo.

Le differenze anatomo-istologiche dei due segmenti tubarici, risultanti dalle specifiche derivazioni embriologiche, rispondono alle peculiari competenze funzionali, più numerose e complesse nella porzione cartilaginea in grado di condizionare con la sua dinamica tutti gli eventi fisiopatologici interessanti il cavo del timpano.

Il corretto funzionamento della tuba è dovuto all'azione integrata dei muscoli peristafilini esterno ed interno, che costituiscono la muscolatura dello sfintere velofaringeo. La contrazione sincrona di questi muscoli, insieme a quella del costrittore superiore del faringe, determina un movimento del palato molle tale da escludere il cavo rinofaringeo durante l'emissione delle consonanti nasali e, naturalmente, durante la deglutizione <sup>(1)</sup>. Svariate cause, organiche o funzionali, possono provocare un'insufficienza dello sfintere velofaringeo. Le insufficienze su base organica possono a loro volta essere distinte in locali e neuromuscolari. Tra le forme locali congenite si annoverano principalmente le schisi palatine nelle diverse manifestazioni anatomocliniche, le schisi sottomucose, il palato corto congenito, facenti spesso parte di quadri sindromici dovuti ad aberrazioni cromosomiche quali la trisomia 13, la trisomia parziale 7q, la trisomia parziale 11p. Le insufficienze organiche locali acquisite sono rappresentate da lesioni del palato molle dovute a traumi o iatrogene (post-adenoidectomia, tonsillectomia, faringotomia, palatoplastica). Le forme organiche neuromuscolari rientrano nei quadri di sindromi in cui sussiste una patologia lesiva delle componenti nervose che interessano il distretto velofaringeo quali: le paralisi di Jackson, di Vernet, Di Collet-Sicard, la distrofia miotonica, la miastenia gravis, la sclerosi multipla, le sindromi alterne, etc. <sup>(2)</sup>.

Le insufficienze velari funzionali sono caratterizzate da assenza di alterazioni morfologiche evidenti. Esse possono essere distinte in attive e passive; le prime sono dovute ad una errata abitudine all'uso degli organi fonatori velofaringei oppure a spasticità. Le IVF funzionali passive possono essere causate da un errato uso dell'organo faringeo, o da alterazioni psichiche e neuropsichiche, o infine da una concomitante

patologia faringea con imponente componente algica. Tutte le succitate situazioni si manifestano con disturbi del linguaggio di varia entità. Sintomo comune è la rinolalia aperta, dovuta all'aria che sfugge dalle fosse nasali durante la fonazione, il cui grado è stato quantificato dall'utilizzo della rinomanometria anteriore attiva, utile per determinare la fuga d'aria per ciascuna fossa nasale <sup>(3)</sup>.

La rinolalia può accompagnarsi, nel bambino, ad un ritardo del linguaggio, nell'adulto ad una disfonia od ad una laringopatia funzionale <sup>(4)</sup>. Va ricordata inoltre l'ipoacusia trasmissiva dovuta all'alterazione delle funzioni specifiche della tuba di Eustachio legata alle strette correlazioni che esistono nell'ambito dell'unità rino-faringo-tubarica.

## Fisiologia

Alla tuba di Eustachio competono tre diverse ed importanti funzioni: quella di ventilazione, di difesa e di clearance muco-ciliare.

### *Funzione di ventilazione*

La cassa del timpano e gli spazi mastoidei da essa dipendenti necessitano di una periodica immissione di aria dall'ambiente che si realizza mediante la periodica apertura della tuba di Eustachio. A questa funzione dinamica partecipa però solo la porzione cartilaginea che subisce modificazioni morfologiche in relazione al diverso stato funzionale. Il lume tubarico iuxtafaringeo è infatti virtuale in stato di riposo, e diventa pervio per eventi attivi o grazie a fenomeni passivi. La porzione ossea al contrario mantiene per sua natura uno stato di costante pervietà.

L'apertura attiva della porzione cartilaginea della tuba avviene periodicamente in concomitanza con gli atti di deglutizione, la cui frequenza di uno al minuto durante la veglia scende durante il sonno ad uno ogni cinque minuti. Nel lattante tale frequenza sale rispettivamente a 5 e 3 atti al minuto. Attivamente, ma con cadenza aperiodica, la tuba si apre anche durante lo starnuto e lo sbadiglio. A tale attività sono preposti i muscoli *peristafilini*: il muscolo *peristafilino interno*, o elevatore del velo del palato contraendosi nella fase iniziale della deglutizione, sposta medialmente l'eminenza tubarica, mentre il *peristafilino esterno*, o tensore del velo palatino, opera con la sua contrazione uno spostamento antero-laterale della porzione esterna della tuba.

La corretta realizzazione della suddetta dinamica costituisce il presupposto per lo svolgimento della funzione ventilatoria, a sua volta fondamentale per le attività di protezione e drenaggio. Il significato clinico della ventilazione tubarica può essere compreso sulla base di nozioni

di fisiologia dell'orecchio medio, le cui condizioni pressorie vengono adeguate a quelle atmosferiche: lo sforzo equipressorio ha lo scopo di mantenere l'impedenza a livelli minimi, compatibili con una efficiente trasmissione dell'onda sonora dall'ambiente esterno ai liquidi labirintici.

È possibile sperimentare le conseguenze di una alterazione dei meccanismi fisiologici appena ricordati in condizioni particolari, ad esempio nei rapidi movimenti ascensionali, come accade durante la fase di decollo di un volo aereo, o nella fase di risalita in corso di attività subacquee. In queste condizioni, si realizza una rapida diminuzione della pressione atmosferica, con conseguente aumento relativo della pressione vigente nel compartimento auricolare medio: la membrana timpanica si estroflette comportando, come conseguenza, la ben nota sensazione di ovattamento auricolare. Un atto di deglutizione in questo caso consentirà il ripristino del gradiente pressorio ai due lati della membrana timpanica attraverso la fuga d'aria della quota in eccesso, meccanismo che si verifica passivamente ogni volta che una differenza pressoria di 15 mmHg forza l'ostio faringeo. Al contrario, durante la discesa aerea rapida e nell'immersione, la diminuzione relativa della pressione della cassa non può agire sull'apertura tubarica, che avviene solamente per meccanismi attivi di contrazione realizzabile mediante continui atti di deglutizione.

Oltre che in situazioni "estreme" legate a brusche variazioni pressorie, l'aria contenuta nella cavità timpanica va incontro a modificazioni anche per fenomeni di riassorbimento cellulare: è stato calcolato che il tasso di riassorbimento aereo della mucosa timpanica è di circa 0,5-1 mm<sup>3</sup> /min. Verrebbe pertanto a crearsi progressivamente un ambiente povero in O<sub>2</sub> se non intervenissero fenomeni di apertura capaci di consentire il rinnovamento dell'aria immessa con l'atto deglutitorio precedente. Al pari dei seni paranasali che respirano attraverso i meati, all'orecchio medio viene fornito dalla tuba quel ricambio aereo necessario per l'eutrofismo cellulare.

Oltre che dall'atto deglutitorio, un ulteriore contributo allo scambio aereo è garantito dal muscolo *tensore del timpano* la cui contrazione determina l'adduzione della membrana timpanica: quando tale attività è sinergica con la contrazione dei muscoli peristafilini si realizza una "spremitura" dell'aria residua contenuta nel cavo del timpano. Variabili fisiologiche quali l'età, ed il passaggio dal clino all'ortostatismo condizionano le dinamiche rino-tubariche. È infatti ormai appurato che nei soggetti adulti la funzione tubarica è migliore che nel bambino e che il passaggio dalla posizione supina a quella eretta determina un aumento del 40% della resistenza all'apertura tubarica.

Nella regolazione della pressione endotimpanica assume un ruolo non trascurabile la presenza di recettori nervosi che ampiamente studiati e conosciuti nella sottomucosa delle guance, delle labbra, del palato molle come triggers del riflesso della deglutizione sono poco noti a livello naso-faringeo. La loro presenza a questo livello è stata dimostrata da Guindi <sup>(5)</sup> soprattutto in quella ristretta zona che prende nome di fossetta di Rosenmuller, in particolare in prossimità del torus Tubarius. Si tratta di recettori non capsulati, presenti in larga misura nel tessuto sotto epiteliale, che avrebbero la funzione di meccanocettori. Recettori analoghi nella cavità orale e a livello faringeo giocano un ruolo fondamentale nel meccanismo della deglutizione. Nel rinofaringe essi potrebbero essere implicati nel controllo dei riflessi tubarici, controllando la muscolatura della tuba di Eustachio ed in particolar modo il muscolo salpingofaringeo, elemento fondamentale nell'autoregolazione della pressione endotimpanica. Lo studio di Guindi confermava l'intuizione del collega francese Terracol <sup>(6)</sup> che quasi trent'anni prima aveva descritto la fossetta di Rosenmuller quale importante area riflesso-gena, responsabile di un controllo diretto della tuba di Eustachio e non indiretto come si era ritenuto attraverso il riflesso di salivazione-deglutizione.

Garantendo la ventilazione negli spazi aerei otomastoidei il sistema tubo-timpanico può essere paragonato a quello polmonare nel quale la tuba rappresenta il piccolo "bronco" che ventila l'orecchio medio; un ulteriore motivo di paragone è rappresentato dalla sostanza tensioattiva surfactante simile (STLS= Surface Tension Lowering Substance) che si ritrova a livello tubarico analoga a quella presente nelle strutture alveolari. Pur ricca in fosfolipidi la STLS è meno attiva del tensioattivo polmonare nell'abbassare la tensione superficiale del film mucoso endotubarico. È stato ipotizzato che l'organizzazione in micelle dei fosfolipidi del surfactante tubarico comportandosi come "cuscinetti a sfera" faciliti lo scorrimento del film mucoso, potenziando così le capacità di drenaggio della tuba <sup>(7)</sup>. Il surfactante tubarico agisce inoltre come mezzo di difesa superficiale in quanto essendo particolarmente ricco di glicoproteine, è dotato anche di un elevato potere antinfiammatorio e antibatterico.

#### *Funzione di difesa*

Mentre ne garantisce la ventilazione, la tuba di Eustachio svolge altrettanto importante funzione di protezione delle strutture dell'orecchio medio dall'offesa di agenti chimici, fisici e biologici che possono raggiungere l'orecchio medio veicolati dalle secrezioni rinofaringee. Un basilare meccanismo di protezione passiva è rappresentato dalla barriera offerta dalle pareti tubariche che, al di fuori dei periodici movimenti che si realizzano in concomitanza con la deglutizione, la masticazione e lo sba-



diglio, in condizioni di riposo si presentano collabite, rappresentando così un ostacolo meccanico alla risalita di materiale estraneo e di microrganismi patogeni dal rinofaringe. Tale funzione difensiva è incrementata dal comportamento “a valvola” proprio della dinamica tubarica. Infatti, la resistenza offerta dalle pareti tubariche al passaggio dell’aria è diversa nelle due direzioni: maggiore quando l’aria entra nel cavo timpanico, minore ad ogni incremento della pressione endotimpanica. Pertanto l’aria arriva nell’orecchio medio solo per l’intervento “attivo” dei muscoli peristafilini: la loro contrazione avrebbe il fine di impedire che la tuba si trovi in condizioni di pervietà in presenza di un elevato gradiente pressorio tra timpano e cavo rinofaringeo, con valori negativi nel primo compartimento. In tale situazione infatti si verrebbe a creare una forza capace di aspirare secrezioni rinofaringee, eventualmente contaminate da agenti infettivi patogeni, nell’orecchio medio.

La funzione di difesa è garantita non solo da fenomeni meccanici, ma anche da fattori biochimico-immunologici locali, che proteggono le mucose tubarica ed endotimpanica da possibili infezioni ascendenti; ne sono responsabili sistemi difensivi superficiali e profondi.

I primi sono rappresentati da sostanze batteriolitiche, quali il lisozima, contenute in modo particolare nelle secrezioni delle formazioni ghiandolari. La difesa profonda è invece garantita dal tessuto linfoide ben rappresentato a questo livello: la rete linfatica delle mucose rinofaringee si continua con quella tubarica concentrandosi in modo particolare a livello dell’ostio faringeo, a costituire la tonsilla tubarica di Gerlach. Accolto negli strati superficiali del chorion, il tessuto linfoide diminuisce progressivamente fino a scomparire quasi del tutto in corrispondenza della porzione ossea. Gli aggregati linfoidi peritubarici, esuberanti nel giovane, contribuiscono alla costituzione dell’anello linfatico del Waldayer con le tonsille faringee, palatine e linguali. Come avviene in tutto il tessuto linfatico associato alle mucose respiratorie (MALT) anche a livello tubarico il contatto con microorganismi patogeni attiva la risposta immunologica specifica, il cui ruolo difensivo è integrato dalla funzione di drenaggio.

#### *Funzione di clearance*

Analogamente a quanto avviene a livello nasale, la clearance viene garantita anche nel segmento cartilagineo del canale faringo-timpanico mediante l’attività del sistema muco-ciliare per depurare l’aria immessa nell’orecchio da elementi virali o batterici, inquinanti inorganici e da ogni sostanza potenzialmente dannosa veicolata dalla respirazione nasale. Il ristagno di particelle a livello dell’orifizio tubarico viene impedito dall’azione di due correnti mucociliari, una proveniente dalle cellule etmoidali posteriori e dai seni frontali e l’altra che origina nel seno

sfenoidale. È il sinergismo di tali correnti a depurare momento per momento l'orifizio faringeo della tuba. Il trasporto mucociliare è comunque attivo in tutta la porzione iuxta-faringea della tuba e, grazie al continuo movimento delle ciglia vibratili, il muco viene veicolato verso il rinofaringe.

L'efficacia della clearance mucociliare a questo livello è in funzione del trofismo cellulare oltre che della peculiare distribuzione dell'epitelio di tipo respiratorio, prevalentemente rappresentato a livello della parete mediale, con le cellule caliciformi addensate nel fondo delle pliche longitudinali. Il sistema di drenaggio opera pertanto una continua ed efficiente pulizia dell'orecchio medio e del lume tubarico da secrezioni patologiche raccoltesi nel cavo timpanico o da patogeni e agenti nocivi penetrati attraverso l'orifizio faringeo della tuba.

Il buon funzionamento di tale sistema, così come avviene per la mucosa respiratoria delle vie aeree superiori, dipende da parametri fisico-chimici quali la temperatura, il tasso di umidità, ma soprattutto il pH, che variando oltre limiti fisiologici condiziona negativamente il movimento ciliare e le caratteristiche reologiche del muco.

Le funzioni di ventilazione, difesa e drenaggio della tuba oltre ad essere in relazioni di reciproca dipendenza, costituiscono parte integrante della complessa fisiologia del distretto respiratorio superiore.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) PASSÀLI D., BELLUSSI L., FERRARRA-GORGA A.: *Fisiopatologia dello sfintere velofaringeo e sue connessioni con la funzionalità tubarica e nasosinusale*, Acta Phon. Lat.19, 17-24,1997.
- 2) BENFARI G., LAURIELLO M., PASSÀLI D.: *Proposta di una classificazione delle Insufficienze Velo-faringee*. IN O.SALA, C. MARCHIORI, A.MARTINI EDS: *Progressi in ORL "Pediatria"*, Atti del IX Congresso Nazionale S.I.O.P. Padova,30-42,1987.
- 3) PASSÀLI D.: *Insufficienza velo-faringea*. *Pediatria oggi, medica e chirurgica*, VIII, 6, 453, 1988.
- 4) BOURGUIGNAT E., EVENNOU A., BUTIN A.M., BOBIN S.: *Insuffisance velopharyngee*. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Otorhino-laryngologie*, 20, 618-A-10, 1996.
- 5) GUINDI G.M.: *Nasopharyngeal Mechanoreceptors and their role in autoregulation of Endothimpanic pressure*. *ORL* 43: 56-60 1981
- 6) TERRACOL J., CORONE A., GUERRIER J.: *La trompe d'Eustache*. Masson, Paris 1949.
- 7) PASSÀLI D.: *Nose and Eustachian Tube*. CIC Edizioni Internazionali, Roma, 1989

## **Il riflesso del vomito**

E.DE CAMPORA, M. RADICI, L. DE CAMPORA, P. MONTESI

### Definizione e cenni storici

Il vomito è un meccanismo attraverso il quale la parte alta del tubo digerente può liberarsi del suo contenuto <sup>(4)</sup>.

Lo stimolo capace di provocare il vomito può insorgere in qualsiasi punto del tubo digerente anche se i tratti maggiormente sensibili sono rappresentati dall'orofaringe (stimoli meccanici tattili), dallo stomaco e dal duodeno (stimoli irritativi e da sopra-distensione).

Tralascieremo in questo capitolo, la trattazione dei vomiti così detti “non finalizzati” prodotti cioè da motivazioni diverse da quelle di una diretta protezione delle vie aereo-digestive, quali i vomiti “centrali”, quelli psicogeni o da stimoli sensoriali (visivo, uditivo, olfattorio).

Mangiare, respirare, procreare, sono state, senza dubbio in tutti i tempi, le preoccupazioni principali per l'umanità. Le alterazioni di queste funzioni hanno colpito, più di altre, lo spirito dell'uomo al punto da tramandare vari racconti e varie testimonianze tragiche o buffe.

Dal momento della comparsa dell'uomo sulla Terra, due funzioni vitali furono assicurate da vie molto simili: l'alimentazione attraverso la bocca, l'esofago, lo stomaco, fino all'intestino; la respirazione attraverso il naso, la laringe, la trachea, i bronchi, fino ai polmoni.

Le due vie hanno anche un tratto comune: la faringe dove esse si incrociano e che a buon diritto viene definito “carrefour aerodigestivo”.

È dunque nella natura delle cose la possibilità di false vie: corpi alimentari o altre sostanze estranee possono finire nelle vie aeree; bocconi troppo grossi o altri corpi intrusi si possono bloccare nelle vie digestive. L'età, la disattenzione o altri fattori sono tutti elementi che facilitano l'incidente, le cui conseguenze possono essere gravi e talora tragiche.

In tal ambito il vomito rappresenta il più arcaico meccanismo di difesa e di liberazione delle vie digestive da boli troppo voluminosi e di protezione delle vie aeree dalla accidentale penetrazione di corpi estranei.

Anche la storia ci narra episodi drammatici in tal senso. Attila morì la sera delle sue nozze con Idlico per l'asfissia provocata da un boccone troppo grosso di carne o dalla inalazione nel sonno del suo stesso vomito provocato dalle eccessive libagioni.

Un altro episodio, sicuramente più curioso e a lieto fine ci è viceversa tramandato da Boileau, illustre medico francese. Egli narra l'episodio di un suo vorace paziente curato per alcuni giorni per una presunta indigestione da tartufi. I sintomi regredirono immediatamente dopo che il malato vomitò con forza un grosso tartufo rimasto incastrato in esofago....“il tartufo era scappato alla masticazione in quanto i denti di M.S. non erano più in grado di sostenere il lavoro cui erano sottoposti; in più alcuni erano caduti, altri non conservavano più la desiderabile coincidenza....”.

## Le vie nervose e gli effettori dei riflessi visceromotori e somato-motori connessi con il vomito

Il vomito è il risultato di un complesso meccanismo, regolato da una “centralina di comando” collocata nella formazione reticolare del bulbo, contigua (funzionalmente ed anatomicamente) ai centri della respirazione, della salivazione e della deglutizione. Nella stessa zona sono localizzati neuroni che possono influenzare il centro spinale della defecazione <sup>(1)</sup>.

Gli impulsi per il vomito sono trasmessi lungo le vie afferenti sia vagali sia simpatiche al centro del vomito. In particolare, per quanto riguarda il vago, il neurone afferente È composto da un assone periferico che origina dai recettori situati nelle aree viscerali riflessogene (orofaringe, stomaco, duodeno), da un corpo cellulare situato nel ganglio nodoso e da un assone centrale che penetra nel midollo allungato raggiungendo il centro del vomito. Come già riferito, tale centro È situato bilateralmente nel bulbo, in prossimità del fascicolo solitario, circa all'altezza del nucleo motore dorsale del vago.

Le reazioni motorie atte a provocare il vomito e gli impulsi finalizzati allo scopo, partono dal centro bulbare e pervengono alla porzione alta del canale alimentare lungo il nervo trigemino, il nervo facciale, il nervo accessorio spinale, il nervo vago ed il nervo ipoglosso e al diaframma e ai muscoli intercostali attraverso i nervi spinali.

In particolare, il neurone efferente si sviluppa lungo varie vie neurali:

- 1) neurone efferente vagale che, attraverso il X paio di nervi cranici invia impulsi alla muscolatura della faringe, della laringe, dello stomaco e delle ghiandole salivari (previa connessione con i nuclei salivatori);
- 2) neurone efferente dell'ipoglosso che invia stimoli al nucleo del XII influenzando i movimenti finalizzati della lingua;
- 3) neurone efferente somatico che invia sinapsi a:
  - a) nucleo facciale per i movimenti delle guance e della muscolatura mimica
  - b) nucleo motorio del trigemino per i muscoli masticatori (impulsi inibitori)
  - c) centri spinali motori per il nervo frenico e per i nervi intercostali
- 4) neurone efferente splancnico che attraverso connessioni con la catena simpatica, il ganglio celiaco e le fibre simpatiche post-gangliari contribuiscono a regolare l'attività motoria gastrica ed intestinale.
- 5) neuroni efferenti destinati ai centri vasomotori (pallore, sudorazione, ecc.), quelli respiratori e quelli deglutitori <sup>(12)</sup>.

I riflessi visceroviscerali e viscerosomatici scatenati dalla stimolazione del centro del vomito, realizzano una coordinata cascata di eventi che provocano:

- elevazione del palato molle
- spostamento in avanti della laringe e dell'osso ioide
- incremento della salivazione ed apertura forzata della bocca
- chiusura serrata della glottide
- rilasciamento dell'esofago
- apertura del cardias
- rilasciamento flaccido dello stomaco
- contrazione dell'estremo inferiore dello stomaco
- inibizione della normale respirazione preceduta da una profonda inspirazione
- contrazione spastica del diaframma e dei muscoli addominali
- atteggiamenti posturali caratteristici (flessione in avanti del dorso, chiusura dei pugni, ecc.).

La sequenza dei suddetti fenomeni viscerali e somatici conduce di fatto ad una protezione delle vie respiratorie dal rischio di inalazione (inspirazione forzata di preparazione; chiusura serrata della glottide), alla massiva spremitura dello stomaco precedentemente rilasciato (contra-

zione spastica del diaframma, dei muscoli addominali e di quelli intercostali), alla facilitazione dell'espulsione del materiale presente nel tratto alimentare (rilasciamento esofageo e dello sfintere esofageo superiore), alla protezione dal rigurgito nasale del vomito (elevazione del palato molle).

Oltre agli stimoli provenienti dalla irritazione del tubo digerente, il vomito può essere prodotto anche da alcuni farmaci presenti in circolo e da stimolazione motoria (cinetosi).

Il centro cerebrale deputato allo scatenamento del vomito per cause extra-enteriche È separata dal centro del vomito p.d.. È stata infatti individuata una piccola area, situata bilateralemnente sul pavimento del quarto ventricolo, al di sopra dell'area postrema, detta "zona chemocettrice di avviamento del vomito". È noto che tale zona è molto più permeabile a molte sostanze che non il resto del bulbo. Anche la stimolazione elettrica di tale area eccita il vomito e la somministrazione di alcune sostanze tra cui l'apomorfina, la morfina, il solfato di rame e certi derivati della digitale, può stimolare questa zona chemocettrice e provocare il vomito.

La distruzione della zona chemocettrice di avviamento del vomito, non impedisce l'emesis provocata da irritazione gastrointestinale, ma abolisce il vomito da morfina e diminuisce il vomito dell'uremia e nella malattia da radiazioni ( vomito sostenuto, in ambedue i casi, dalla formazione endogena di sostanze emetiche circolanti).

È inoltre ben noto che quando si è soggetti a movimenti la cui direzione varia continuamente, È possibile l'insorgenza del vomito il cui meccanismo È il seguente: il movimento stimola i recettori labirintici, donde impulsi vengono trasmessi al cervelletto, sia direttamente che per il tramite del nucleo vestibolare. Dal cervelletto si ritiene che gli impulsi, dopo essere passati per l'uvula ed il nodulo, vengono trasmessi alla zona chemocettrice, donde passerebbero al centro del vomito provocando l'emesis <sup>(4)</sup>.

## I meccanismi di protezione delle vie aeree durante il vomito e la loro correlazione con la patologia da disritmia respiratoria

Come già riferito, il vomito è preceduto dalla messa in atto di alcuni importanti meccanismi di difesa delle vie respiratorie, volti alla prevenzione della accidentale inalazione di materiale alimentare e succhi gastrici.

Nel caso del vomito massivo, la messa in atto del torchio addominale viene preceduta da una lunga e forzata inspirazione, e quindi (sincrona con la massima contrazione spastica del diaframma, dei muscoli addominali ed intercostali) dalla chiusura serrata della glottide.

Tale meccanismo protettivo ben evidente nel caso di spinta espulsiva massima, viene messo in atto anche nel caso di rigurgiti di minore entità e, financo, nel caso del rigurgito notturno del lattante.

La registrazione del ritmo respiratorio e del pH ipofaringo-esofageo consente di osservare come in corrispondenza del picco di acidità, sia registrabile un arresto del respiro preceduto da una accelerazione significativa del ritmo degli atti di inspirazione <sup>(9)</sup>.

Prima della riapertura delle vie respiratorie e della ripresa del ritmo ventilatorio normale, si innestano multipli atti di deglutizione (la cui finalità è quella di riconvogliare nelle vie digestive i residui di materiale gastrico eventualmente ancora presenti in ipofaringe).

Gli episodi di rigurgito sono inoltre accompagnati (in circa 1/3 dei casi) da tosse o da sternutazione.

Tali meccanismi, rilevati da Menon et Al. nel lattante <sup>(8)</sup>, vengono oggigiorno revocati sempre più frequentemente in causa nel determinismo della sindrome da apnea da sonno dell'adulto giungendo a modificarne sensibilmente l'approccio clinico e la terapia.

È del resto noto come i disturbi della giunzione esofago-gastrica possano produrre riflessi di spasmo laringeo (talora erroneamente interpretati come secondari a reazioni allergiche).

È del resto noto <sup>(10)</sup> come uno spasmo parossistico della laringe può anche costituire il sintomo di esordio di una malattia da reflusso gastro-esofageo (rilevabile endoscopicamente solo con segni di iperemia a carico dell'esofago distale).

Tali osservazioni vengono peraltro confermate anche da studi condotti su modelli animali, in cui sarebbero registrabili spasmodici movimenti di adduzione glottica per stimolazioni esofagee distali.

Il corollario di tali considerazioni cliniche e sperimentali, originate dalla analisi dei meccanismi visceromotori correlati con il vomito, ci consente di accedere al più vasto capitolo delle disritmie respiratorie cui oggigiorno si presta crescente attenzione.



## La genesi del riflesso del vomito da stimolazione dell'area orofaringea

L'evocazione del riflesso del vomito secondaria a stimolazione meccanica del tratto orofaringeo è ben nota ad ogni Specialista Otorinolaringoiatra, giungendo ad ostacolare, talora in maniera insormontabile, l'obiettivo dell'istmo delle fauci, della laringe e dell'ipofaringe.

La rappresentazione dei recettori tattili in corrispondenza del palato molle, dei pilastri palatini, della radice linguale e della parete posteriore dell'orofaringe, è variabile da individuo a individuo, così come la loro frequenza di scarica.

Da alcune ricerche <sup>(3)</sup> risulta come il potenziale d'azione dei suddetti recettori sia inversamente proporzionale allo stato di eccitazione psichica dell'individuo (ciò giustificherebbe l'abbassamento della soglia del riflesso del vomito a seguito di stimolazioni orofaringee in pazienti ansiosi o con precedenti esperienze sfavorevoli scaturite da visite alla gola).

La massima rappresentazione dei recettori tattili tributari delle vie afferenti al centro del vomito si trova in corrispondenza del margine libero del palato molle, ai lati dell'ugola, sulla base linguale (ai lati della V linguale) e sulla parete posteriore della meso-faringe.

Specie nel caso di stimoli migranti (coinvolgenti cioè in successione più parti delle aree riflessogene) si ottiene la massima reazione emetica. Sembrerebbe infatti che la percezione di uno stimolo tattile "in movimento" induca la massima reazione di difesa finalistica <sup>(10)</sup>.

È peraltro da considerare come stimoli meccanici auto-somministrati (basti pensare al transito di cibi) non siano in grado di evocare la medesima reazione, verosimilmente in relazione a meccanismi di controllo inibitorio post-sinaptico ("gate control") <sup>(10)</sup>.

La frequenza di scarica dei recettori orofaringei sarebbe inoltre direttamente proporzionale alla pressione applicata e alla rapidità di somministrazione dello stimolo <sup>(3)</sup>.

La reiterazione dello stimolo non consente il completo "rilascio" del recettore provocando, di fatto, l'abbassamento della soglia del riflesso del vomito.

Oltre alla stimolazione tattile dei recettori dell'orofaringe, importanza rilevante sarebbe anche rivestita da recettori di tensione presenti nelle inserzioni dei muscoli dell'arco delle fauci e del velo del palato. La scarica di tali recettori (simili ai fusi neuro-muscolari degli altri muscoli scheletrici) aumenta con l'incremento del pre-carico. Quando cioè il palato molle è già innalzato per la risposta a precedenti stimoli, una sti-

molazione aggiuntiva (in condizioni normali non effettore) sarebbe in grado di precipitare il riflesso del vomito (3).

## Le manifestazioni otorinolaringoiatriche del rigurgito e del vomito abituale

Negli ultimi anni, si sta assistendo ad un drastico decremento della malattia ulcerosa e, di contro, ad un incremento del numero di soggetti che presentano sintomatologia suggestiva per malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD), tanto da considerare quest'ultima come la malattia acido-correlata con cui cimentarsi più frequentemente in ambulatorio.

Tra le presentazioni cliniche della malattia da reflusso gastro-esofageo o da rigurgito abituale, assumono sempre più importanza quelle cosiddette "alte", che coinvolgono organi di pertinenza otorinolaringoiatrica.

Storicamente, l'osservazione che il contatto abituale con i succhi acidi provenienti dallo stomaco potesse essere causa di sintomi o patologie laringee era già stata formulata al Congresso dell'Associazione Laringologica Americana nel 1903 da Coffin. In seguito numerosi studi hanno confermato la possibile associazione tra le due patologie.

Sebbene non esistano ancora dati attendibili, raccolti sul territorio, circa la frequenza di sintomi ORL in corso di malattia da reflusso gastro-esofageo e di vomito abituale, un'idea delle dimensioni del fenomeno possono essere desunte da molteplici esperienze specialistiche. È possibile affermare che, nell'ambito delle affezioni laringee, in due pazienti su dieci il quadro morboso possa essere attribuito con certezza a reflusso gastro-esofageo mentre, per converso, in un quarto dei pazienti con rigurgito abituale è documentata l'associazione con sintomi ORL.

L'esperienza degli Otorinolaringoiatri supporta l'ipotesi che le patologie laringee associabili in qualche misura a malattia da reflusso, raggiungano il 50%.

In tal ambito, in accordo con Di Mario e Dal Bo <sup>(2)</sup>, è possibile distinguere:

- a) Sintomi tipici
  - Pirosi
  - Rigurgito/Vomito
- b) Sintomi atipici
  - Disfagia
  - Odinofagia

- Dolore toracico simil-anginoso
- c) Sintomi extra-esofagei
  - Asma bronchiale
  - Tosse cronica idiopatica
  - Bronchiti croniche
  - Broncopolmoniti recidivanti
  - Bronchiectasie
  - Fibrosi polmonare
  - Ascesso polmonare
  - Disfonia
  - Crisi di apnea e di laringospasmo
  - Sindrome della morte improvvisa del lattante
  - Laringite cronica
  - Carcinoma della laringe

È interessante considerare, in questa sede, i meccanismi di danno delle strutture orofaringee e laringee correlati con il vomito abituale o con il reflusso gastro-esofageo “silente”. Essi possono essere sostanzialmente raggruppati in due percorsi fisiopatologici le cui tappe sono diversamente sintetizzate a seconda che prevalgano sintomi da reflusso prossimale o sintomi da reflusso distale.

Il primo dei due meccanismi, correlato a sintomi da reflusso prossimale, riconosce come causa un’azione irritante del refluito direttamente sulle mucose faringo-laringee, con alterazioni permanenti quali ipercheratosi e polipi flogistici secondari. A questo proposito, uno studio pH-manometrico condotto su volontari sani da Kahrilas et Al. <sup>(6)</sup>, ha dimostrato come la pressione dello sfintere esofageo superiore si riduca in modo notevole durante le ore notturne, così da permettere al contenuto esofageo di raggiungere l’ipofaringe e persino l’orofaringe.

Il secondo meccanismo, mediato attraverso vie nervose vagali, sarebbe correlato ai sintomi da reflusso distale e ricalca quanto già dimostrato a livello bronchiale per la patogenesi degli attacchi di asma legati a manifestazioni del reflusso gastro-esofageo (decremento della saturazione arteriosa di ossigeno e reazione broncocostrittiva con incremento delle resistenza delle vie aeree) <sup>(7)</sup>.

I mediatori del danno sono costituiti dall’acido cloridrico e dalla pepsina, enzima proteolitico secreto a livello della mucosa gastrica di cui è ben nota l’azione lesiva quando sia cimentato a valori di pH inferiori a 3 con mucose non adattate a prolungati periodi di contatto <sup>(11)</sup>.

La fisiopatologia del contatto abituale del refluito gastrico, al di là dei meccanismi in gioco (danno diretto e mediato), si traduce in una sensibilizzazione delle mucose non predisposte a tollerare l'acido cloridrico, la pepsina e componenti della bile come i sali biliari, la lisolecitina, ecc. Tale sensibilizzazione È a carico non solo della mucosa esofagea ma anche di altri tipi di epitelio come quello della laringe, della faringe, del cavo orale, dei bronchi, ecc. <sup>(5)</sup>.

In tali distretti, la soglia di sensibilità per stimoli che risultano fisiologici per quanti non soffrono di malattia da reflusso abituale, risulta abbassata in maggiore o minore misura nei reflussori o nei pazienti soggetti a vomito abituale e ciò è stato dimostrato non solo per gli stimoli in grado di evocare dolore retro-sternale ma anche per stimoli collegati alle manifestazioni ORL (ad esempio: soglia tussigena).

## Bibliografia

- 1) ANDREWS P.L.R., HAWTORN J.: *The neurophysiology of vomiting*. Bailliere's Clin. Gastroenterol., 2: 141-168, 1988.
- 2) DI MARIO F., DAL BO N.: *Manifestazioni otorinolaringoiatriche nella malattia da reflusso*. Il Pensiero Scientifico Editore, roma, 1999.
- 3) FUKUDA H., KOGAT.: *The Botzinger complex as the pattern generator for retching and vomiting in the dog*. Neuroscience Research., 12, 471-485, 1991.
- 4) GUYTON A.G.: *Trattato di fisiologia medica*. Piccin, Padova, 1978.
- 5) HARDING S.M., RICHTER J.E.: *The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma*. Chest, 11: 1389-1402, 1997.
- 6) KAHRILAS P.J., DODDS W.J., DENT J.: *Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers*. Gastroenterology, 92: 466-471, 1987.
- 7) MANSFIELD L.E., STEIN M.R.: *Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflux mechanism*. Ann. Allergy, 41: 224-226, 1978.
- 8) MENON A.P., SCHEFFT G.L., THACH B.T.: *Airway protective and abdominal expulsive mechanisms in infantile regurgitation*. J. Appl. Physiol., 59. 716-721, 1985.
- 9) MILLER A.D., EZURE K.: *Behaviour of inhibitory and excitatory propriobulbar respiratory neurons during fictive vomiting*. Brain res., 578, 168-176, 1992.
- 10) POLAK J.M., BLOOM S.R., WRIGHT N.A., BUTLER A.G.: *Physiology of the gut*. Page Bros, Norwich, 1984.
- 11) ZANINOTTO G., DI MARIO F., COSTANTINI M., BAFFA R., GERMANÀ B. ET AL.: *Oesophagitis and pH of refluxate: an experimental and clinical study*. Br. J. Surg., 79: 161-164, 1992.
- 12) ZENG Y., UMEZAKI T., NAKAZAWA K., MILLER A.D.: *Role of pre-inspiratory neurons in vestibular and laryngeal reflexes and in swallowing and vomiting*. Neurosciences Letters, 25, 161-164, 1997.

## **Quando i meccanismi di difesa delle vie aereo-digestive superiori entrano in crisi: la sindrome da aspirazione cronica**

E. DE CAMPORA, M. RADICI, L. DE CAMPORA

*Ospedale Generale "S. Giovanni Calibita"  
Fatebenefratelli - Isola Tiberina - Roma  
Divisione di otorinolaringoiatria (Primario: Prof. E. de Campora)*

### **Introduzione e considerazioni storiche**

È del 1968 la prima segnalazione a riguardo di possibili patologie delle vie aeree, secondarie a malattia da reflusso gastro-esofageo (5). Ai tempi gli Autori si soffermarono sulla incidenza di alterazioni organiche della laringe, in pazienti affetti da ulcera da contatto e contemporaneamente portatori di patologia dispeptica di conosciuta rilevanza clinica.

Negli anni successivi cominciarono a giungere sempre più numerose, le segnalazioni di affezioni delle VADS, correlabili con disturbi della giunzione gastro-esofagea, con alterazioni dei ritmi circadiani influenzanti l'alimentazione ed il sonno e con disabitudini alimentari prodotte dall'attività lavorativa della società moderna (sedentarietà, turnazione, iperalimentazione, diete incongrue, ecc.).

Per molti anni, tuttavia, solo pochi credettero spiegabili alcune sindromi storicamente attribuite ad altri meccanismi etiopatogenetici, con il reflusso gastro-esofageo (si pensi ad esempio a molte disfonie "funzionali", alle faringiti croniche, al laringospasmo, ecc.).

È del 1972, da parte di Delahunty (7) la prima definizione di "laringite da acidità". Nel contributo presentato dall'autore sul *Journal of Laryngology and Otology* si pose finalmente l'accento su alcune alterazioni non solo morfologiche ma anche funzionali della laringe (eretismo la-

ringeo, facile suscettibilità tussigena ad esposizioni irritative sommatore) in pazienti affetti da patologia dispeptica inveterata.

I suddetti lavori nella loro brillante intuizione ebbero il merito, più che di definire con esattezza i caratteri clinici di quella che a distanza sarebbe stata universalmente conosciuta come GERD (gastric esophageal reflux disease), di aprire un nuovissimo filone di ricerca ed una conseguente rinomenclatura di molte sindromi respiratorie dall'incerta connotazione.

Spesso la correlazione con evidenti diminuzioni del pH esofageo, in corrispondenza dei periodi di riacutizzazione dei quadri morbosi "alti", non era dimostrabile. Ciò sembrò porre in seria discussione quanto brillantemente rilevato sul finire degli anni '60 e nei primi anni '70. Nel 1975, tuttavia Downing e Lee (8) individuarono nella chemosensibilità laringea il possibile meccanismo responsabile della c.d "sudden death" del neonato e nel 1978, Sarwar e Sprague (25) riportarono la loro esperienza a proposito di pazienti affetti da crisi di laringospasmo (Laryngospasm as an early indicator of aspiration).

L'interesse intorno alle riverberazioni del reflusso gastro esofageo si riaccese con prepotente impulso. Molte "impressioni" cliniche sono state confermate da sempre più accurate e sofisticate ricerche strumentali e l'applicazione delle medesime a quadri clinico-patologici coinvolgenti le VADS e l'albero respiratorio medio-basso, forniscono ogni giorno sorprendenti rilievi dai quali potrebbero scaturire riconsiderazioni critiche di affezioni date ormai per acquisite nei loro più intimi meccanismi etiopatogenetici.

Tornando all'ambito che più direttamente ci interessa, è del 1996 la pubblicazione della più rilevante casistica riguardante il laringospasmo parossistico in pazienti con reflusso gastro-esofageo documentato (21, 22). Del resto Kaufman nel 1991 (16, 17) aveva già pubblicato una indagine più ampia (225 casi) circa le manifestazioni otorinolaringoiatriche in pazienti con reflusso gastro esofageo studiato mediante pH metria delle 24 ore e, nel 1995 addirittura un intero capitolo (nell'ambito del volume di Rubin e Sataloff: *Diagnosis and Treatment of voice Disorders*) dal titolo *Gastroesophageal reflux and voice disorders*.

È del 2000, infine, lo studio condotto da Knight et Al. (15) circa la correlazione di sole alterazioni della motilità esofagea con sintomi e segni ascrivibili a reflusso laringo faringeo (LPR) o reflusso extra-esofageo (EERD) e, per tale motivo, definito "atipico".

È noto che negli esseri umani, la funzione laringea consiste di tre elementi in equilibrio tra loro: protezione delle vie respiratorie (funzione sfinterica), respirazione e fonazione.

È peraltro da sottolineare come la funzione fonatoria sia in relata a una evoluzione della funzione sfinterica. Le strutture muscolari intrinseche della laringe, necessarie per la protezione delle vie respiratorie, sono state progressivamente impiegate per l'emissione di suoni.

Per permettere il coordinamento delle funzioni laringee di base, sono stati necessari degli adattamenti strutturali e funzionali. La complessità dei meccanismi di regolazione che si sono evoluti per la produzione dei suoni ne ha fatto aumentare le potenzialità di danneggiamento in molti punti del sistema nervoso (centrale e periferico) nonché a livello degli stessi organi effettori.

Tale "delicatezza" è direttamente proporzionale al grado di evoluzione e di perfezionamento funzionale dell'organo. Nell'uomo che ha acquisito, con il perfetto utilizzo della laringe e della sua struttura neuro-muscolare delle competenze espressive, comunicative e relazionali non reperibili in nessuna altra specie animale, il rischio di una lesione di tale complesso meccanismo è massimo.

Se, fino a non molti anni fa si riteneva che la spasmofilia laringea potesse essere secondaria solo a irritazioni meccaniche o chimiche dirette, Bauman, Sandler e Schmidt, nel 1994 (2) dimostrarono la possibilità di uno spasmo laringeo prodotto dalla stimolazione dell'esofago distale (attraverso riflessi vagali a lungo arco diastaltico).

La deglutizione normale è, ad esempio, una funzione altamente complessa regolata dal centro della deglutizione del midollo. Tale funzione consiste in una sequenza ordinata di eventi neuro-muscolari che producono, quale effetto, la progressione del bolo alimentare. Durante la deglutizione la respirazione si arresta in quanto le due funzioni sono reciproche. Tale meccanismo di auto-limitazione fa sì che intervenga un controllo automatico che agisce da ulteriore protezione delle vie respiratorie nei confronti di accidentali inalazioni. Se la prima parte della deglutizione è un meccanismo di tipo volontario (fase orale), la fase faringea e quella esofagea sono automatiche e gli impulsi afferenti ed efferenti sono mediate dal nervo glossofaringeo e dal vago.

Se, accidentalmente, il bolo alimentare "cade" in laringe, i recettori tattili ed i chemocettori presenti nel segmento sopraglottico, sono in grado di evocare immediatamente il riflesso della tosse. Tale riflesso di protezione continua ad essere sollecitato anche nel caso in cui si abbia una totale ablazione delle afferenze sensitive della sopraglottide e della laringe vestibolare (veicolate dal nervo laringeo superiore del X) grazie a meccanocettori presenti nel cono sottoglottico (afferenze veicolate dal nervo laringeo inferiore).



In un lavoro del 1996 pubblicato su *Laryngoscope*, Laughlin et Al. (21, 22) riferiscono a proposito di un modello canino nella valutazione del laringospasmo indotto da stimolazioni acide.

Gli Autori notarono una massiva e sostenuta contrazione del muscolo tiro-arienoideo a seguito di tocature della mucosa sopraglottica con soluzioni a pH decrescente di HCl.

Lo spasmo indotto fu massimo per pH di 3 o meno. La sezione dei nervi laringei superiori abolì lo spasmo anche per tocature con soluzioni a pH 2.

Lo spasmo si ripresentò per la toccatura del cono sottoglottico con capsicina 1%, mentre nessun effetto era prodotto dalla toccatura sottoglottica con soluzioni di acido cloridrico.

Tale osservazione va a confermare la presenza di meccanoettori e di chemocettori spasmogeni nella sopraglottide (tributari del nervo laringeo superiore) e di meccanoettori spasmogeni nella sottoglottide (tributari del nervo laringeo ricorrente).

## Considerazioni fisiopatologiche e nomenclatura della sindrome da aspirazione

La sindrome da aspirazione si caratterizza per la penetrazione sostanze estranee (solide, liquide, in forma di sol) nell'albero respiratorio.

A proposito della forma fisica inalata a seguito della quale è possibile lo scatenarsi di una reazione di difesa delle vie respiratorie Curtis e Crain (1987) (6) presentarono un contributo dal titolo "Aerosol regurgitation as a laryngeal-sensitizing event explaining acute laryngospasm". Gli Autori concludevano affermando che talora può essere la forzatura dello sfintere esofageo inferiore prodotto dalla eruttazione (l'aria eruttata funge da veicolo gassoso per l'emissione di particelle di succhi gastrici, micelle di cibo ingerito e HCl) piuttosto che una insufficienza cardiaca vera e propria) ad indurre uno spasmo esofageo e a promuovere l'inalazione.

Se l'inalazione avviene con frequenza abituale, se essa assume caratteri di spiccata massività e se il materiale inalato raggiunge l'albero bronchiale, essa può produrre polmoniti chimiche, batteriche o l'ostruzione meccanica delle vie respiratorie.

Se è vero che la sindrome da aspirazione cronica è nota nel corteo sintomatologico di quadri morbosi neurologici o neuromuscolari, essa è stata riscontrata in una percentuale sorprendentemente alta (fino al 20% dei casi) in pazienti con reflusso gastro-esofageo o con acalasia.

Percentuali assai elevate di inalazione abituale sono state riscontrate a seguito di interventi chirurgici in grado di sovvertire la funzione e l'anatomia del carrefour aereo-digestivo superiore (laringectomia sopraglottica - laringectomie sopra-cricoides). In tali pazienti, segni di inalazione sono presenti nel 100% dei casi entro i primi 2 mesi dall'intervento, nel 70% dei casi dei pazienti sottoposti a laringectomia sopraglottica e nell'86% dei pazienti sottoposti a laringectomia sopra-cricoides a risultati stabilizzati (dopo 2 anni dall'intervento) (26).

La dimostrazione di tali rilievi è resa possibile e facilmente riproducibile mediante l'osservazione di coloranti (bleu di metilene) deglutiti e quindi emessi con le secrezioni tracheo-bronchiali dalla cannula tracheostomica ovvero mediante il reperimento (alla Rx del torace) di mezzo di contrasto deglutito il giorno precedente nell'albero respiratorio del paziente.

In molti casi di asma bronchiale "intrinseco" o nei neonati con crisi ricorrenti di laringospasmo può essere proposto con successo il c.d. esame radioisotopico funzionale (Pulmo-Scan) in cui del tracciante radioattivo ingerito in minime quantità il giorno prima viene reperito allo scanning del torace con gamma-camera.

Tale test di imaging "funzionale" ha consentito di gettare nuova e promettente luce su molte forme di patologia bronco-polmonare altrimenti inspiegabili con la diagnostica comune.

Nell'adulto sano la sindrome da aspirazione cronica, anche se discretamente frequente (si rimanda a tal proposito ai casi secondari a reflusso gastro-esofageo) solo di rado è in grado di provocare gravi affezioni secondarie del polmone.

È possibile tuttavia individuare alcune popolazioni a rischio per lo sviluppo di una aspirazione cronica significativa con polmoniti secondarie "ab ingestis".

Le categorie più frequentemente esposte a tali temibili complicanze sono:

- 1) pazienti con ridotti livelli di coscienza, con compromissione della chiusura glottica e del riflesso della tosse;
- 2) pazienti affetti da disfagia causata da disordini neurologici, esofagei o neuromuscolari;
- 3) pazienti con modifiche anatomiche delle vie aereo-digestive superiori (traumi, interventi chirurgici).

Talora le cause della disfunzione possono essere multiple, coesistere e convergere verso un critico sinergismo sommatorio.

## Condizioni promuoventi la sindrome da aspirazione cronica

### *A) Sequele di interventi chirurgici*

- Interventi neurochirurgici
- Interventi oncologici di laringectomia parziale orizzontale
- Interventi oncologici sul cavo orale e sulla laringe
- Interventi sulla tiroide
- Interventi di disostruzione carotidea
- Interventi sulla colonna cervicale

### *B) Riduzione dello stato di coscienza*

- Alcolismo
- Tossicodipendenza
- Traumi cranici
- Tumori cerebrali
- Male epilettico

### *C) Malattie gastro-intestinali*

- Reflusso gastro-esofageo
- Diverticolo di Zenker
- Neoplasie esofagee
- Acalasia esofagea

### *D) Malattie neurologiche e neuromuscolari*

- Esiti di ictus cerebrale
- Tumori cerebrali
- Sclerosi laterale amiotrofica
- Sclerosi multipla
- M. di Parkinson
- Miastenia gravis
- Distrofia muscolare
- Encefaliti
- Paralisi ricorrentiali

I meccanismi di base cui ricondurre una sindrome da aspirazione cronica sono essenzialmente due:

- a) la penetrazione abnorme di secrezioni e/o di materiale estraneo destinato alla deglutizione nelle vie respiratorie;
- b) la penetrazione abnorme di materiale precedentemente deglutito e/o di succhi digestivi, nelle vie respiratorie.

Nel primo caso l'afezione riguarda un deficit delle varie fasi della deglutizione. Nel secondo caso è il deficit della progressione in esofago del bolo alimentare ovvero una incompetenza della funzione sfinteriale gastro-esofagea a promuovere l'inalazione.

Analizzeremo qui di seguito le cause di maggiore interesse otorinolaringoiatrico.

### *1) Sequele di interventi oncologici di laringectomia parziale orizzontale*

La chirurgia riguardante il carrefour aereo-digestivo superiore ha costituito probabilmente la più importante conquista nella storia della otorinolaringoiatria moderna.

Neoplasie coinvolgenti la porzione sopraglottica della laringe, trattate un tempo mediante la laringectomia totale vengono ormai universalmente affidate alla chirurgia parziale orizzontale sec. Alonso e ai suoi "allargamenti".

Tali interventi, se da un lato hanno consentito il risparmio d'organo in molti casi altrimenti destinati a scelte terapeutiche demolitive, hanno introdotto un nuovo ordine di problematiche nella gestione post-operatoria del paziente: la riabilitazione deglutitoria.

L'amputazione della porzione sopraglottica abolisce, di fatto, lo sfintere vestibolare della laringe. Ne deriva che la propulsione deglutitoria del bolo alimentare può sospendere materiale estraneo nelle vie respiratorie.

Il compenso a tale quadro dismorfico e disfunzionale su base iatrogena, viene raggiunto spontaneamente (o ancor più rapidamente con l'ausilio di personale riabilitatore) mediante la retro-pulsione linguale (che giunge a far "scavalcare" al bolo alimentare il neo-vestibolo laringeo). Al momento in cui la spinta deglutitoria è massima, anche l'adduzione glottica raggiunge la massima potenza realizzandosi, altresì una contemporanea elevazione della pressione sotto-cordale. Tali meccanismi ancillari svolgono un importante ruolo aggiuntivo di protezione delle vie aeree.

Se è comprensibile come, nelle prime fasi della riabilitazione, l'inalazione cronica possa costituire un evento prevedibile, nel periodo di stabilizzazione degli esiti, la sindrome da aspirazione cronica si realizza

nel caso di deglutizione incauta di boli particolarmente abbondanti (specie liquido/vischiosi), nel caso in cui il paziente non rispetti la necessaria coordinazione deglutitoria, ovvero nel caso in cui il livello di coscienza è ridotto (deglutizione delle proprie secrezioni salivari durante il sonno).

Anche nel caso in cui il paziente adotti tutte le dovute attenzioni, piccole quantità di bolo tendono a depositarsi sulla faccia superiore delle corde vocali. Nella successiva inspirazione post-deglutitoria, tali particelle vengono attratte nelle vie respiratorie e ciò tende a verificarsi dopo ogni atto di deglutizione (26).

Va inoltre considerato come l'alterata elasticità e la ridotta capacità dei seni piriformi, riduca l'azione di "vaso a capacitanza" dell'ipofaringe. Ne deriva che il costante ristagno di bolo al di sopra della bocca di Killian possa favorire l'inalazione tardiva del materiale deglutito che tende a "tracimare" passivamente nel versante laringeo.

Per quanto più specificamente attiene alla chirurgia sopra-cricoidea, oltre alle sopra-menzionate problematiche legate alla abolizione dello sfintere vestibolare, va considerata l'ablazione dello sfintere glottico (le corde vocali vengono asportate in blocco con la cartilagine tiroide). Il rischio di inalazione viene pertanto aggravato dalla abolizione dei meccanismi ancillari di protezione delle vie aeree (adduzione cordale forzata; aumento della pressione sottoglottica).

La riabilitazione deglutitoria viene così affidata alla esaltazione della retropulsione linguale e alla antero-flessione della/e aritenoide/i residua/e (il c.d. "saluto" della aritenoide). L'inalazione è costante nelle prime fasi del programma di riabilitativo, e permane, seppur in forma sub-clinica, anche nel periodo di stabilizzazione degli esiti, in circa il 75% dei pazienti con rispetto di entrambe le aritenoidi e in circa il 90% dei pazienti con rispetto di una sola aritenoide.

Problemi di inalazione cronica si realizzano anche in seguito ad altri interventi di chirurgia orizzontale parziale della laringe.

Nella glottidectomia orizzontale alla Calero-Teatini, si assiste alla ablazione del solo sfintere glottico. Anche in tale intervento è necessario un periodo di riabilitazione deglutitoria volto al ripristino di una valida retropulsione linguale.

La laringectomia glottico-ipoglottica alla Bartual-Serafini, riproduce una condizione simile a quella della glottidectomia orizzontale. In aggiunta va considerato come le aritenoidi vengano completamente disconnesse dal loro supporto cricoideo (la cricoide viene infatti asportata) e divaricate nella confezione della pessa con lo stump tracheale.

Il meccanismo di protezione del neo-vestibolo laringeo da parte delle aritenoidi viene così per buona parte compromesso. Ne deriva che l'inalazione può presentarsi come complicazione anche assai persistente nel decorso riabilitativo post-operatorio.

Negli ultimi anni è stato da noi proposto il sistematico impiego di tubi siliconati a T di Montgomery al fine di evitare il disallineamento degli stump prossimale e distale e la stenosi anulare a livello della plessia. Gli innegabili vantaggi in termini di decannulazione a distanza, vengono in parte "pagati" con i superiori tempi di riabilitazione deglutitoria (rispetto ai casi operati senza impiego di stent endoluminale). Il tubo a T produce infatti la drastica rettilineizzazione dell'endolaringe e, specie nel caso in cui la protesi risulti posizionata troppo in alto, impedisce la dorsoflessione dell'epiglottide in fase deglutitoria.

La lunghezza dello stent va pertanto accuratamente adeguata evitandone un posizionamento eccessivamente alto e, nel contempo, un pericoloso infossamento nell'endolaringe (che vanificherebbe l'utilità dello stent stesso).

## 2) *Sequela di interventi oncologici sul cavo orale e sull'orofaringe*

L'inalazione cronica o abituale secondaria alla chirurgia demolitiva del cavo orale e dell'orofaringe va ricondotta al grado e alla estensione del danno anatomico e funzionale. A tal proposito andranno valutate:

- sede ed estensione della perdita di sostanza
- grado della reazione cicatriziale
- deficit dei nervi sensitivi, dei nervi motori ed interruzione degli archi riflessi.

Il ripristino della funzione deglutitoria costituisce il cardine dell'affrancamento del paziente da uno dei vincoli più limitanti la quotidiana vita di relazione e la possibilità di alimentazione con dieta libera.

I vari tipi di difficoltà deglutitoria prodotti dalla chirurgia demolitiva del cavo orale e dell'orofaringe, in grado di sostenere una sindrome da aspirazione cronica vanno sostanzialmente ricondotti ad quattro meccanismi fondamentali:

- a) Inalazione dei cibi prima della deglutizione. Tale problematica è prodotta da ampi difetti linguali, da estese resezioni mandibolari o dalla interruzione dell'arco riflesso della deglutizione. Il riflesso della deglutizione non viene evocato. Il cibo "cade" posteriormente prima che le vie aeree possano chiudersi.
- b) Inalazione durante la deglutizione. Un siffatto disturbo si associa a demolizioni comprendenti anche il segmento sopraglottico della laringe (vedi a tal proposito il cfr precedente). Come già riferito,

mancando la protezione sopraglottica, i cibi tendono a penetrare nelle vie respiratorie.

- c) Inalazione dopo la deglutizione. Simile condizione viene promossa dalla exeresi di ampie porzioni della muscolatura faringea. Ne deriva che il cibo deglutito si accumula in orofaringe e/o nell'ipofaringe e non progredisce. Esso viene inalato successivamente.
- d) Inalazione silente, prodotta dalla abolizione del riflesso tussigeno, come accade nelle lesioni bilaterali del nervo laringeo superiore. Il cibo inalato, non viene espulso da alcun meccanismo di difesa delle vie aeree. L'irritazione delle vie respiratorie inferiori è pertanto sostenuta nel tempo.

Le tecniche attraverso le quali è possibile la riabilitazione dei deficit deglutitori si avvalgono di posizionamenti favorevoli del bolo mediante cucchiari e siringhe, di flessioni ed estensioni del capo sul collo al momento della deglutizione, rotazioni del capo dalla parte più debole (quella della maggiore perdita di sostanza), deglutizioni multiple a vuoto (nel caso di deficitaria progressione del bolo), adeguamenti della dieta.

### *3) Sequele di interventi sulla tiroide e sulla carotide*

I meccanismi etiopatogenetici attraverso i quali la chirurgia della tiroide e dell'asse carotideo può complicarsi con disturbi ascrivibili alla inalazione cronica sono gli stessi: la lesione mono o bilaterale del nervo laringeo inferiore o del tronco del nervo vago.

Data la durata della fase faringea della deglutizione, la respirazione si interrompe solo per una frazione del normale ciclo respiratorio. Durante questa fase il centro della deglutizione inibisce specificamente il centro respiratorio bulbare, fermando la respirazione in qualsiasi momento del ciclo respiratorio, onde consentire lo svolgersi dell'atto deglutitorio.

Il meccanismo della chiusura laringea durante la deglutizione è molto complesso. È generalmente accettato che l'aspirazione nella paralisi ricorrente è causata da incompleta chiusura della glottide. Tuttavia è stata dimostrata la chiusura completa della glottide durante la deglutizione anche dopo sezione bilaterale dei nervi ricorrenti.

È stato dimostrato che l'aspirazione è attribuibile a diversi fattori come l'alterazione della sensibilità della faringe e della laringe e l'alterazione della elevazione laringea.

Sebbene la funzione sfinteriale laringea è alterata nella paralisi ricorrente monolaterale la chiusura glottica è completa in quanto è stato

osservato che non vi è alterazione della pressione dopo sezione unilaterale del nervo laringeo ricorrente.

#### 4) *Sindrome da inalazione cronica nelle malattie neurologiche e neuromuscolari*

L'alterato controllo della deglutizione e della progressione del bolo in esofago, sia esso sostenuto da affezioni del sistema nervoso centrale e/o periferico che da affezioni dell'effettore muscolare, può essere alla base di una sindrome da inalazione ricorrente.

I meccanismi attraverso i quali si realizza l'accidentale passaggio del bolo alimentare e delle secrezioni salivari destinate alla deglutizione nelle vie respiratorie, sono sostenuti dal deficit delle fibre sensitive dell'orofaringe, e del vestibolo laringeo. In alcuni casi è la compromissione della coordinazione dei movimenti buccali e linguali (disprassia bucco-faringea) a determinare una deficitaria elaborazione del bolo alimentare. Il cibo, non "preparato" adeguatamente per la deglutizione, diventa in tali casi, poco idoneo alla progressione nel canale alimentare, determinandosi il suo ristagno nelle porzioni retro-buccali ovvero la sua "caduta" prematura verso l'imbuto ipofaringo-laringeo.

Deficit del nervo facciale, del nervo ipoglosso, del nervo glossofaringeo e del vago, possono così sostenere problematiche di tipo "misto" (si associano alle turbe motorie anche quelle sensitive). Il riflesso della deglutizione viene evocato tardivamente o manca del tutto talchè, specie nelle circostanze in cui l'attivazione volontaria della muscolatura deglutitoria viene a mancare (sonno), è assai probabile una inalazione ripetuta e protratta.

### Diagnosi ed inquadramento clinico dei pazienti con aspirazione cronica

La diagnosi e l'inquadramento dei pazienti con sospetta sindrome da aspirazione cronica, si affida a metodiche cliniche, endoscopiche e di imaging.

Dal punto di vista strettamente orientativo, andranno sottoposti ad approfondimento diagnostico strumentale tutti quei pazienti con sintomi e/o manifestazioni di tipo "maggior" ovvero caratterizzate da elevata recidivanza.

In tal ambito, la tosse cronica, le crisi asfittiche (specie quelle da decubito notturno) e le complicazioni infettive tracheo-bronco-pneumoniche, dovranno essere opportunamente caratterizzate. Altri sintomi secondari di impegno del vestibolo laringeo sono i frequenti schiarimenti



di gola, crisi disfoniche “sine materia”, perdita di peso, contrazione della diuresi, repulsione nei confronti di alcuni cibi (quelli liquidi in genere provocano più problemi di quelli solidi). Nei pazienti portatori di tracheotomia, le secrezioni tendono a divenire abbondanti, maleodoranti e dal caratteristico colorito giallo/carico. Dall’esame dei rapporti infermieristici risulta la frequente necessità di aspirare il paziente attraverso la cannula.

Un esame facilmente eseguibile al capezzale del paziente può essere quello del blu di metilene. Una piccolissima quantità di colorante viene fatta deglutire al paziente. Nel caso in cui sia presente una inalazione, il tracciante cromatico viene rapidamente reperito all’imbocco della cannula. Nei casi più gravi, il bolo colorato viene addirittura espulso massivamente con un prepotente atto di tosse.

Nel decorso post-operatorio di pazienti sottoposti ad interventi chirurgici coinvolgenti le VADS, può essere necessaria la periodica valutazione della laringe (o dei suoi residui) per controllarne la riduzione dell’edema, la ripresa della motilità e, di conseguenza il ripristino della sua funzione sfinteriale. Talora la semplice laringoscopia indiretta può essere ostacolata dal ristagno di secrezioni, dal dolore, dalla scarsa collaborazione del paziente. In tali casi viene comunemente indicata l’opportunità di eseguire frequenti video- fibro-laringoscopie al letto del paziente (1).

Tale metodica riduce la necessità di ricorrere a ripetuti esami radiologici, consente con esami seriali di valutare l’efficacia della terapia riabilitativa e offre anche l’opportunità di un addestramento di feed-back visivo per il paziente.

La valutazione della deglutizione con pasto di bario deve essere condotta con notevole attenzione. Alcuni m.d.c., infatti, se inalati in quantità massive (Gastroview), possono provocare gravi quadri bronchitici da aspirazione di sostanze altamente osmotiche.

Lo studiodelle fasi orofaringee della deglutizione possono richiedere delle tecniche di pasto baritato “modificate” (ad esempio quella ideata da Sonies con deglutizione di un biscotto imbevuto di bario). Tali metodiche permettono di analizzare la cronologia della inalazione (inalazione pre-deglutitoria, deglutitoria, post-deglutitoria). Tutte le fasi significative della deglutizione orofaringea possono essere attentamente visualizzate per individuare i settori nei quali le procedure di riabilitazione possono risultare più efficaci.

Se più del 10% del bolo radio-opaco viene inalato, si deve prendere seriamente in considerazione di non somministrare alcun cibo al paziente per le vie naturali e di fare affidamento sull’alimentazione enterale non orale (sondino naso-gastrico, PEG, digiunostomia).

Lo studio dinamico della deglutizione viene affidata alla fluoroscopia e alla cine-radiografia con m.d.c.. Tali esami permettono di valutare la coordinazione delle spinte deglutitorie e di esaminare l'eventuale mancato riasciamento dei distretti sfinteriali.

La determinazione dell'avvenuta aspirazione tracheo-polmonare, oltre ai segni indiretti desumibili dai sintomi settici (febbre, tosse, ecc.) e dalla Radiografia del torace (opacità, versamenti, ecc.), viene oggi-giorno affidata, specie nel caso in cui il passaggio abituale di alimenti nelle vie respiratorie, non assuma caratteri di massività, alla valutazione scintigrafica. Tale metodica proposta sul finire degli anni '80 da Humphreys (1987) (12) e da Muz (1989) (24) consente di diagnosticare inalazioni anche di minima entità, dimostrando come in oltre il 58% dei pazienti operati per neoplasie della testa e del collo sia ancora presente inalazione cronica nella fase di stabilizzazione degli esiti.

### Trattamento non chirurgico della sindrome da inalazione cronica

È ben noto che tutti i disturbi da inalazione cronica successivi a chirurgia delle VADS o ad alterazioni morfo-funzionali acquisite degli organi effettori della deglutizione, debbano essere sottoposti ad un periodo (variabile per durata) di riabilitazione funzionale.

In tal ambito, le metodiche di svezzamento della deglutizione, passano attraverso una prima fase di nutrizione enterale non orale (sondino naso-gastrico o PEG) durante la quale il malato viene trattato con fisioterapia guidata da personale specializzato e con individuazione di diete facilitanti.

L'attivazione di archi riflessi della deglutizione interrotti dalla resezione chirurgica o compromessi nelle loro strutture effettrici (exeresi di masse muscolari; fibrosi post-attiniche) può essere compensata mediante l'attivazione di movimenti compensatori e la stimolazione di aree del cavo orale o dell'orofaringe con metodiche termotattili.

La postura deglutitoria va ugualmente curata dal personale logopedico al fine di automatizzare potenziamenti vicarianti della spinta muscolare.

Può essere talora necessario ridurre la quota di secrezioni salivari, mediante l'impiego di farmaci parasimpatico-mimetici. Tal metodica riduce il rischio di inalazioni passive di saliva durante le ore notturne, di ristagni patologici in corrispondenza dell'imbuto ipofaringeo ma può ostacolare l'effetto di "lubrificazione" del bolo alimentare durante gli esercizi deglutitori. L'impiego di farmaci atropinici va pertanto in-

dividualizzata al singolo caso e, comunque, sottoposta ad una critica valutazione di opportunità di tipo interdisciplinare.

Il trattamento di disordini gastro-esofagei, responsabili di inalazioni croniche da reflusso, si pone parallelamente quale cardine della terapia della sindrome da inalazione cronica nel caso in cui il problema scaturisca da una alterata progressione del bolo lungo il canale esofageo (acalasia) ovvero nel caso di deficitaria tenuta dello sfintere cardiaco (ernia dello jatus; beanza cardiaca, ecc).

Il trattamento di elezione delle sindromi da reflusso gastro-esofageo, si basa sulla terapia con farmaci antiacidi (inibitori dei recettori H<sub>2</sub> ovvero inibitori della pompa), farmaci procinetici e farmaci di barriera.

La normalizzazione del quadro da reflusso si avvale anche di norme di igiene alimentare e posturale notturna (assunzione di decubiti in posizione di anti-Trendelemburg).

## Trattamento chirurgico della sindrome da aspirazione cronica

La selezione dei pazienti candidati al trattamento chirurgico della sindrome da aspirazione cronica è spesso difficile ed è riservata ai casi in cui il fallimento della terapia funzionale è documentato dalla persistenza di disturbi “maggiori” quali flogosi ricorrenti dell’albero tracheo-bronchiale o episodi settici polmonari.

La conoscenza della fisiopatologia della sindrome da aspirazione di cui il paziente è portatore, l’entità della compromissione polmonare, le condizioni mediche di base e la prognosi finale prevista, nonché la conoscenza delle varie tecniche disponibili, possono mettere il chirurgo in condizione di scegliere il trattamento più idoneo e di individualizzarlo caso per caso.

La strategia di intervento prevede due fasi: la prima basata sull’impiego delle tecniche non chirurgiche (vedi cfr.precedente). Solo se le misure di intervento conservativo non riescono a garantire al paziente una migliore qualità della vita ovvero a proteggerlo dalle potenziali sequele da aspirazione (talora ad esito infausto), si dovrà prendere in considerazione l’intervento chirurgico. La scelta del procedimento ottimale dipende dalle condizioni mediche di base del paziente, dalla diagnosi, dalla gravità della morbidità dovuta alla aspirazione stessa e dai rilievi delle indagini pre-operatorie volte alla definizione della fisiopatologia della sindrome da aspirazione cronica (Video-endoscopia; video-fluoroscopia, cine-radiografia della deglutizione).

Gli interventi chirurgici proponibili sono distinguibili in:

**a) Interventi facilitativi**

**b) Interventi definitivi**

Tra i primi vanno considerati:

**1) Tracheotomia di elezione.**

È bene sottolineare che la tracheotomia non contribuisce al controllo deglutitorio del bolo alimentare. La presenza del tracheostoma può addirittura peggiorare la situazione (fissazione dell'asse laringo-tracheale; impedimento dei moti di innalzamento deglutitorio della laringe).

Una tracheotomia, tuttavia, può facilitare la cura infermieristica dei pazienti affetti da sindrome da aspirazione cronica e può essere un'utile fase temporanea per migliorare la detersione dell'albero respiratorio e, mediante l'impiego di cannule cuffiate, per proteggere la trachea ed i bronchi dalla inalazione accidentale di boli ostruenti.

**2) Miotomia crico-faringea.**

Nel caso in cui la disfagia derivi da una notevole disfunzione isolata dello sfintere crico-faringeo (valutabile con la cine-radiografia della deglutizione o con la video-fluoroscopia) o da un inadeguato sollevamento della laringe durante la deglutizione, la miotomia crico-faringea deve essere considerata quale scelta chirurgica primaria.

Taluni Autori eseguono la miotomia in tempo unico con l'intervento demolitivo sulle VADS presupponendo il miglioramento del recupero funzionale con tale tecnica facilitatoria.

La miotomia secondaria prevede la sezione verticale del muscolo costrittore inferiore della faringe, del muscolo crico-faringeo e delle fibre superiori dello sfintere esofageo per un tratto compreso tra 4 e 6 cm.

**3) Sospensione laringea.**

Sono candidati a tale procedura chirurgica quei pazienti sottoposti a resezione del carrefour aereo-digestivo superiore (laringectomia sopra-glottica; laringectomia sopra-cricoidea) ovvero a resezione della base linguale in cui sia reperibile un insufficiente innalzamento deglutitorio della laringe, o una inadeguata protezione del neo-vestibolo della laringe da parte della retropulsione linguale.

Ne deriva che, durante la deglutizione, l'aditus laringeo rimane esposto alla accidentale inalazione del bolo.

La tecnica di sospensione laringea viene in genere eseguita per via anteriore, passando alcuni fili di sutura non riassorbibile tra la cartilagine tiroide (o la cricoide, nel caso delle laringectomie sopra-cricoidie) e l'arco mandibolare.

Oltre alle tecniche mediane, sono state proposte tecniche di sospensione laterale (11) e tecniche associate di sospensione mediana associata a miotomia crico-faringea (29).

#### **4) Resezione parziale della cricoide**

La tecnica di resezione parziale della cricoide è stata descritta per la prima volta da Krespi e Sission nel 1985 (18, 199) quale tecnica facilitativa nel recupero deglutitorio dei pazienti sottoposti a chirurgia funzionale delle VADS, con esiti da inalazione non trattabili.

La tecnica si pone lo scopo di resecare, per via sottomucosa laterale, la porzione postero-inferiore dell'arco cricoideo facendo attenzione a rispettare le articolazioni crico-aritenoidee ed i muscoli crico-aritenoidei posteriori. Tale procedura avrebbe, come effetto, l'ampliamento dell'aditus ipofaringeo ed il restringimento delle dimensioni antero-posteriori della laringe.

Le gravi complicazioni connesse con tale tecnica (stenosi sottoglottica da collasso; paralisi crico-tiroidea) ne rendono tuttavia discutibile e non routinaria l'applicabilità.

#### **5) Medializzazione delle corde vocali**

Una sindrome da aspirazione cronica sostenuta da una emiplegia laringea non compensata dalla corda vocale controlaterale, possono essere dei buoni candidati a tecniche di plastica aggiuntiva o di medializzazione della corda vocale paretica.

In tali casi l'inalazione viene sostenuta dalla persistente apertura glottica (vedi cfr. 3: Sequele di interventi sulla tiroide e sulla carotide) e può essere aggravata dalla coesistenza di turbe della sensibilità ipofaringea (lesione del tronco del nervo vago ovvero contemporanea lesione del nervo laringeo superiore ed inferiore).

Le tecniche di plastica aggiuntiva consistono nella iniezione (lateralmente al muscolo tiro-aritenoideo, nei 2/3 centrali e posteriori della corda vocale) di Gelfoam, Teflon, Collagene, Grasso autologo. La procedura viene preferibilmente eseguita in anestesia locale al fine di controllare in tempo reale il grado di medializzazione ottenuto (viene considerata sufficiente una medializzazione cordale atta a garantire la produzione di un atto di tosse di forte intensità). Il materiale iniettato va purtroppo incontro a riassorbimento. Nel caso del Teflon esiste il con-

sistente rischio di reazioni granulomatosi e di reazioni condritiche anche assai gravi.

Da alcuni anni vengono pertanto preferite le tecniche di medializzazione mediante inserzione di blocchetti di Silastic per via sottopericondrale, con approccio esterno (a tipo tiroplastica).

Un altro metodo per conseguire la medializzazione delle corde vocali è la reinnervazione delle corde vocali con un lembo neuro-muscolare, come descritto da Tucker (1979) (28).

Un innesto di muscolo omo-joideo con il suo corredo neurale viene suturato al muscolo tiroaritenoidico laterale (muscolo maggiormente attivo sulla tensione e sulla adduzione della corda vocale).

A proposito degli interventi definitivi è necessario che gli stessi risultino di semplice esecuzione, affidabili e potenzialmente reversibili. Gli stessi problemi che conducono ad una indicazione chirurgica volta alla soluzione della sindrome da aspirazione cronica, possono determinare debilitazione, calo ponderale di grado estremo, turbe metaboliche, incompatibili con procedure chirurgiche complesse ed impegnative.

L'intervento c.d. "definitivo" deve fornire una separazione drastica ed efficace delle vie respiratorie superiori dall'esofago, permettendo, se del caso, una eventuale ricostruzione chirurgica laddove le condizioni responsabili dell'aspirazione dovessero migliorare.

### **1) Stent laringeo**

Lo scopo degli stents siliconati endolaringei è quello di "sigillare" la laringe impedendo l'inalazione ma consentendo la fonazione (lo stent è infatti fissurato al suo interno).

Tra le varie proposte di stent laringeo per il trattamento della sindrome da aspirazione cronica, quello ideato da Eliachar (1987) (9) può essere inserito attraverso il tracheostoma.

I problemi prodotti dall'impiego degli stents riguardano la scarsa tollerabilità da parte del paziente, il rischio di decubiti, reazioni granulomatosi e di condriti ed il rischio di stenosi cicatriziali secondarie. Tali aspetti limitano l'impiego della metodica a periodi circoscritti di tempo nei casi in cui si preveda un rapido recupero della funzione laringea.

### **2) Sutura sopraglottica**

La sutura sopraglottica fu proposta per la prima volta da Habal e Murray nel 1972 che realizzarono una "tubulizzazione" dell'aditus laringeo suturando reciprocamente l'epiglottide, le pliche ari-epiglottiche ed i

cappucci aritenoidei, per il trattamento di una incoercibile sindrome da aspirazione cronica dopo resezione limitata delle VADS in faringotomia laterale.

Un tecnica di epiglottopessi venne proposta da Krespi e Sission nel 1983 (18, 19) (sutura di un lembo mucoso di epiglottide sulla parete posteriore dell' ipofaringe subito al di sopra delle aritenoidi), volta alla protezione meccanica del vestibolo laringeo.

Nel 1983 Biller propose una revisione dell' intervento di tubulizzazione proposto da Habal e Murray. Nella nuova tecnica il risultato era quello del "tubo da sommozzatore" che determinava l'innalzamento della presa d'aria della laringe creando un tubo mediante l' epiglottide e le pliche ari-epiglottide suture reciprocamente.

### **3) Sutura glottica**

La sutura glottica fu presentata per la prima volta da Montgomery nel 1975 (23). La tecnica prevede la cruentazione del bordo libero delle corde vocali e la loro sutura reciproca mediante un approccio tireotomico mediano.

La possibilità di una fibrosi secondaria e di una stenosi laringea permanente rende questa procedura assai poco duttile e, di conseguenza, poco utilizzata.

### **4) Sutura sottoglottica**

La sutura sottoglottica consente la separazione del tratto respiratorio dal tratto aereo-digestivo superiore, eliminando l' aspirazione, ma senza modificare la laringe glottica o sopraglottica. Le due varianti possibili sono costituite dalla deviazione tracheoesofagea (TED) e dalla separazione laringo-tracheale (LTS).

Lindeman (20) propose per primo la deviazione tracheo-esofagea che consisteva in una divisione tracheale con una anastomosi tracheo-esofagea termino-laterale (tra moncone tracheale superiore ed esofago) ed in una tracheotomia distale. Il materiale aspirato veniva quindi deviato in esofago.

La procedura è reversibili mediante reanastomosi degli stumps laringei.

La separazione laringo-tracheale, proposta da Snyderman nel 1988 (27), viene realizzata dividendo la trachea a livello della precedente tracheotomia ed eliminando un anello dallo stump prossimale per via extra-mucosa. Il lembo di mucosa sottoglottica, così sbrigliato, viene introflesso e suturato a cul di sacco (tasca sottoglottica). Lo stump tracheale distale viene suturato alla cute a realizzare un tracheostoma.

### **5) Laringectomia totale**

Costituisce la procedura estrema, non reversibile, ovviamente risolutiva, nel trattamento della sindrome da inalazione cronica., realizzando la definitiva separazione anatomica tra vie respiratorie e vie digestive.

Il considerevole investimento emotivo correlato con tale procedura viene talora vissuto dai pazienti e dai loro familiari con un basso livello di accettazione, specie quando sono disponibili altre procedure potenzialmente reversibili e meno mutilanti.



## Bibliografia

- 1) BASTIAN R.N.: *Videoscopic evaluation of patients with dysphagia: An adjunct to the modified barium swallow*. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 104, 337-350, 1991.
- 2) BAUMAN N., SANDLER A.D., SCHMIDT C.: *Reflux laryngospasm induced by stimulation of distal esophageal afferents*. *Laryngoscope*, 103: 209-214, 1993.
- 3) BILLER H.F., LAWSON W., BAEK S.M.: *Total glossectomy: a technique of reconstruction eliminating laryngectomy*. *Arch. Otolaryngol.*, 109: 69-73, 1983.
- 4) CARR M.M., NGUYEN A., POJE C., PIZZUTO M., NAGY M., BRODSKY L.: *Correlation of findings on direct laryngoscopy and bronchoscopy with presence of extraesophageal reflux disease*. *Laryngoscope*, 110: 1560-1562, 2000.
- 5) CHERRY J., MARGULIES S.I.: *Contact ulcer of the larynx*. *Laryngoscope*, 78: 1937-1940, 1968.
- 6) CURTIS D.G., CRAIN M.: *Aerosol regurgitation as a laryngeal-sensitizing event explaining acute laryngospasm*. *Dysphagia*, 2: 93-96, 1987.
- 7) DELAHUNTY J.E.: *Acid laryngitis*. *J. Laryngol. Otol.*, 96: 335-342, 1972.
- 8) DOWNING S.E., LEE J.C.: *Laryngeal chemosensitivity: a possible mechanism for sudden infant death*. *Pediatrics*, 55: 640-649, 1975.
- 9) ELIACHAR I., ROBERTS J.K., HAYES J.D.: *A vented laryngeal stent with fonatory and pressure relief capability*. *Laryngoscope*, 97: 1264-1268, 1987.
- 10) HABAL M.B., MURRAY J.E.: *Surgical treatment of life-endangering chronic aspiration pneumonia*. *Plast. Reconstr. Surg.*, 49: 305-311, 1972.
- 11) HILLEL A.D., GOODE R.L.: *Lateral laryngeal suspension: a new procedure to minimize swallowing disorders following tongue base resection*. *Laryngoscope*, 93: 26-31, 1983.
- 12) HUMPHREYS B, MATHOG R.H., ROSEN R.: *Videofluoroscopic and scintigraphic analysis of dysphagia in the head and neck cancer patient*. *Laryngoscope*, 97: 25-32, 1987.
- 13) ISSHIKI N., MORITA H., OKAMURA H.: *thyroplasti as a new phonosurgical technique*. *Acta Otolaryngol.*, 78: 451-457, 1974.
- 14) ISSHIKI N., KOJIMA H., TAIRA T.: *Recent modifiocation in thyroplasty type I*. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 98: 777-779, 1989.
- 15) KNIGHT R.E., WELLS J.R., PARRISH R.S.: *Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux*. *Laryngoscope*, 110: 1462-1466, 2000.
- 16) KOUFMAN J.A.: *The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease (GERD)*. *Laryngoscope*, 101 (Suppl. 53): 1-78, 1991.
- 17) KOUFMAN J.A.: *The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease: a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24 hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury*. *Laryngoscope*, 101 (Suppl. 53): 1-78, 1991.
- 18) KRESPI Y.P., SISSON G.A.: *Reconstruction after total or subtotal glossectomy*. *Am. J. Surg.*, 146: 488-492, 1983.

- 19) KRESPI Y.P., PELZER H.P., SISSON G.A.: *Management of chronic aspiration by subtotal and submucosal cricoid resection*. Ann. Otol. Rhinol., 94: 580-583, 1985.
- 20) LINDEMAN R.C.: *Diverting the paralyzed larynx: a reversible procedure for intractable aspiration*. Laryngoscope, 85: 157-180, 1975.
- 21) LOUGHLIN C.J.; KOUFMAN J.A.: *Paroxysmal laryngospasm secondary to gastroesophageal reflux*. Laryngoscope, 106: 1502-1505, 1996.
- 22) LOUGHLIN C.J., KOUFMAN J.A. ET AL.: *Acid-induced laryngospasm in a canine model*. Laryngoscope, 106: 1506-1509, 1996.
- 23) MONTGOMERY W.W.: *Surgery to prevent aspiration*. Arch. Otolaryngol., 101: 67-82, 1975.
- 24) MUZ J., MATHOG R.N., NELSON R.: *Aspiration in patients with head and neck cancer and tracheostomy*. Am. J. Otolaryngol., 10: 282-286, 1989.
- 25) SARWAR H., SPRAGUE D.H.: *Laryngospasm as an early indicator of aspiration*. Anest. Analg., 57: 119-121, 1978.
- 26) SCHWEINFURTH J.M., SILVER S.M.: *Patterns of swallowing after supraglottic laryngectomy*. Laryngoscope, 110, 1266-1270, 2000.
- 27) SNYDERMAN C.H., JOHNSON J.T.: *Laryngotracheal separation for intractable aspiration*. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 97: 466-470, 1988.
- 28) TUCKER H.M.: *MANAGEMENT OF PATIENT WITH AN INCOMPETENT LARYNX*. AM. J. LARYNGOL., I: 47-56, 1979.
- 29) WARWICK BROWN N.P., RICHARDS A.E.S., CHEESAMAN A. D.: *Epiglottopexy: a modification using additional hyoid suspension*. J. Laryngol. Otol., 100: 1155-1158, 1986.



# GioFil

IL PORTALE DELL'INFORMAZIONE SANITARIA FARMACEUTICA

[Chi è GioFil](#)

[Iscrizione](#)

[Email](#)

[Archivi](#)

## Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

[MEDICI e VETERINARI](#)

[FARMACISTI](#)

[CLIENTI](#)

[ACCESSO LIBERO](#)



## GioFil.TV e TG Sanità

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO TG SANITÀ](#)

[ACCESSO GioFil TV](#)



## ECM-Formazione a distanza

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO DIRETTO](#)



## GioFil-Altri progetti

[Engine](#)

[Accessi privilegiati](#)

[GioFil Off-Line](#)

