

MORTE FETALE versus SIDS (Legge n.31)

# PATOLOGIE (CONGENITE) DEL SISTEMA NEUROVEGETATIVO E DI CONDUZIONE CARDIACO LEGATE ALL'EMBRIOGENESI E ALLO SVILUPPO NELLA MORTE INSPIEGABILE PERINATALE E NELLA SIDS

---

Luigi Maturri, Anna M. Lavezzi

---

Centro di Ricerca "Lino Rossi" per lo studio e la prevenzione della morte inaspettata perinatale e della SIDS - Sezione di Anatomia Patologica e Genetica Molecolare del Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Ricostruttive e Diagnostiche, Università di Milano

*Indirizzo per corrispondenza:* Prof. Anna Maria Lavezzi

Università Milano

Via Commenda 19, 21122 Milano (MI) Italia

tel: +39 02 50320821; fax: +39 02 50320823; e-mail: anna.lavezzi@unimi.it

---

## ABSTRACT

The application of the Italian law n.31 "Regulations for Diagnostic Post Mortem Investigation in Victims of Sudden infant death syndrome (SIDS) and Unexpected Fetal Death" allowed to perform in-depth anatomico-clinical investigations. By means of neuropathologic studies, the etiopathogenesis of both unexplained fetal death and SIDS has been identified. The observation of the common origin of these pathologies indicates the need of an unified definition, useful for the related epidemiological evaluations. In all, the congenital alterations are more numerous in unexplained antepartum deaths, above all the hypodevelopment of the facial/parafacial complex checking the vital functions. The intrapartum deaths are marked by the hypoplasia of the parabrachial/Kölliker-Fuse complex that presides over the breathing onset. In unexpected early neonatal deaths and SIDS the alterations are limited to hypoplasia of the arcuate nucleus and of the reticular formation. The finding of accessory atrio-ventricular communications, substrate of lethal re-entrant arrhythmias, related to autonomic nervous system alterations, is frequent.

**Key words:** *SIUD; SIDS; autonomic nervous system; cardiac conduction system*

## RIASSUNTO

L'applicazione della Legge 31/2006 "Disciplina del riscontro diagnostico sulle vittime della sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) e di morte inaspettata del feto" ha consentito di sviluppare approfondite indagini anatomico-cliniche. Attraverso lo studio neuropatologico è stata individuata l'etiopatogenesi sia della morte fetale inaspettata e inspiegabile che della SIDS. Trattasi di anomalie congenite comuni a queste patologie. L'acquisizione dell'origine comune di tali patologie consente di unificare l'inquadramento nosografico, anche ai fini di valutazioni epidemiologiche. Nel complesso le anomalie congenite sono più diffuse nelle morti fetali inspiegabili ante-partum. In tale ambito caratteristico è il difetto di sviluppo del complesso facciale/parafacciale, modulatore delle attività vitali. Nelle morti fetali intra-partum frequente è il riscontro di ipoplasia/agenesi del complesso parabrachiale/nucleo di Kölliker-Fuse che presiede all'inizio dell'attività respiratoria. Nelle morti inaspettate neonatali precoci e nella SIDS le anomalie sono più limitate e comprendono l'ipoplasia del nucleo arcuato e della formazione reticolare respiratoria. Frequente è il riscontro di vie accessorie atrio-ventricolari, substrato di aritmie anche mortali da rientro; esse sono spesso associate alle anomalie del sistema nervoso autonomo.

**Parole chiave:** *morte inspiegabile perinatale; SIDS; sistema nervoso autonomo; sistema di conduzione cardiaco*

## INTRODUZIONE

La morte inaspettata perinatale e la sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS), costituiscono un fonda-

mentale problema socio-sanitario, oggetto della Legge 31 del 2 febbraio 2006 "Disciplina del riscontro diagnostico sulle vittime della sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS) e di morte inaspettata del feto" (1), ora in via

di attuazione. Tale Legge costituisce una novità rivoluzionaria che detta i provvedimenti per prevenire il tributo di vite umane in via di sviluppo: 1) campagne di sensibilizzazione e di informazioni sui fattori di rischio; 2) programmi di formazione continua per ostetrici, ginecologi, pediatri, neonatologi, anatomopatologi, medici di base e personale infermieristico; 3) promozione della ricerca anatomo-clinica, genetica ed epidemiologica e 4) progetti di sostegno psicologico ai famigliari delle vittime.

La morte improvvisa del feto, nelle nazioni più sviluppate, secondo recenti dati dell'OMS (2), ha l'incidenza di un caso ogni 100-200 gravidanze. Essa si manifesta nel 90% dei casi nelle ultime settimane di gestazione e nel 10% durante il travaglio; il 50-75% di tali morti improvvise risulta inspiegabile a causa principalmente della mancanza di approfondite indagini specie anatomo-patologiche.

La morte fetale inaspettata e "inspiegabile" al termine della gravidanza è quindi la singola causa di decesso più frequente nel periodo perinatale nel mondo occidentale. La sua incidenza è circa 10 volte superiore a quella della sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS o "morte in culla") che colpisce un lattante apparentemente sano ogni 750-1000 nati e si pone come la più frequente causa naturale di decesso nel primo anno di vita.

Nel complesso l'incidenza della morte inaspettata ed inspiegabile perinatale e della SIDS è valutabile intorno ad un caso ogni 120-150 bambini; trattasi pertanto di uno dei maggiori problemi socio-sanitari e scientifici della medicina moderna, ancora irrisolto. Secondo l'OMS molte di queste morti, per la maggior parte "invisibili", sono evitabili.

Benché il ruolo fondamentale del sistema neurovegetativo nella regolazione dell'attività respiratoria, cardio-vascolare e del risveglio, in condizioni normali e patologiche, sia unanimemente riconosciuto in fisiologia, in clinica, in farmacologia, nonché nella saggezza popolare, esso è stato finora purtroppo trascurato in anatomia patologica. In particolare è sconcertante rilevare che, nonostante i grandi progressi tecnologici e concettuali recentemente realizzati in patologia sperimentale e clinica, le conoscenze morfologiche della innervazione autonoma sono rimaste frammentarie e assolutamente lacunose (3).

Dall'esame della scarsa letteratura recente si rilevano inoltre carenze metodologiche e concettuali, a causa dell'ignoranza dei fondamenti di neuropatologia vegetativa delineati principalmente dagli studiosi tedeschi e pubblicati in forma sistematica nel Trattato di Anatomia Patologica Speciale di E. Kaufmann (4).

Oggetto del presente lavoro è l'esposizione di una approfondita ricerca svolta nel Centro "Lino Rossi- per lo studio e la prevenzione della morte inaspettata perinatale e della SIDS" dell'Università di Milano, come sintesi esemplare di un tema drammatico nel vasto e poco esplorato campo

della neuropatologia letale dell'infante pre- e post-natale (5-9). È stato infatti possibile identificare la natura e la localizzazione delle lesioni responsabili di tali patologie. Trattasi di anomalie congenite delle strutture del sistema nervoso autonomo e di conduzione cardiaco, ossia della centralina elettrica del cuore, che presiedono le attività vitali. Tali disturbi dello sviluppo, comuni sia alla morte fetale che alla SIDS, dimostrano l'origine fetale anche della morte in culla.

I fattori di rischio determinanti sono rappresentati dal fumo di sigaretta materno (i cui effetti altamente lesivi sono incrementati dall'azione sinergica degli inquinanti atmosferici), da altre droghe, dall'alcolismo materno e da farmaci per lo più sedativi, che modificano l'assetto genetico delle cellule del sistema nervoso autonomo. In conclusione il rischio di morte improvvisa fetale e/o in culla è determinato dalla complessa interazione genetico-ambientale.

## MATERIALE E METODI

Lo studio è stato condotto su 283 soggetti e precisamente: 140 vittime di SIDS (66 femmine e 74 maschi di età compresa tra 1 e 10 mesi), 65 vittime di morte inaspettata fetale (30 femmine e 35 maschi di età gestazionale compresa tra 24 e 40 settimane) e 73 casi controllo (31 femmine e 42 maschi di età compresa tra 25 settimane di gestazione e 8 mesi di vita), deceduti per causa nota.

Tutti i casi sono stati sottoposti a riscontro diagnostico. Oltre al consueto esame degli organi e degli apparati, è stato approfondito l'esame del sistema nervoso autonomo, centrale e periferico, e del sistema di conduzione cardiaco, secondo la Legge 31. Le tecniche di prelievo e trattamento istologico sono quelle da noi abitualmente impiegate (10-13).

Le strutture indagate sono state le seguenti:

- **SISTEMA NERVOSO AUTONOMO CENTRALE**

Il sistema nervoso autonomo che modula le attività respiratoria, cardiovascolare, del risveglio e delle prime vie digestive, comprende le strutture centrali (del tronco cerebrale, del midollo spinale e del cervelletto) e quelle periferiche, del mediastino (plessi gangliari e paragangliari, recettori intercarotidei) costituenti l'arco riflesso chemo-baro (o meccanico) recettoriale che, con integrazioni psico-emozionali superiori, condiziona disfunzioni di varia intensità sino alla morte improvvisa riflessa. I nuclei parasimpatici sono situati nel tronco cerebrale, mentre quello ortosimpatico è localizzato nel midollo spinale toracico. La regolazione del ritmo cardiaco è difficilmente estrapolabile dalla vasomotilità e dalle altre attività (respiratoria, delle prime vie digerenti e del risveglio), sia dal punto di vista fisiologico che da quello anatomico.

## **Tronco cerebrale**

### **1) Struttura del midollo allungato**

Nel pavimento del IV ventricolo, in prossimità dell'obex, sono raccolti i nuclei e le strutture che regolano le attività vitali. Nella specie umana i due principali nuclei vagali visceromotori hanno sede al di sotto dell'ependima: trattasi del nucleo dorsale del vago (NDV) e del nucleo ambiguo (NA). Quest'ultimo, comprendente una grossa componente glossofaringea, fa parte dei nuclei magnocellulari della formazione reticolare respiratoria (prevalentemente inspiratoria) ventro-laterale, tra i quali deve essere segnalato il complesso pre-Bötzing, con strette correlazioni funzionali.

Fibre viscerosensitive del glossofaringeo, provenienti dai barorecettori intercarotidei e mediastinici, sono convogliate, lungo il tratto solitario, al nucleo del tratto solitario (NTS). Questo nucleo ha stretti rapporti anatomo-funzionali con gli adiacenti nuclei vagali (NDV e NA), con la formazione reticolare e con i centri superiori (locus coeruleus, complesso parabrachiale/nucleo di Kölliker-Fuse, complesso facciale/parafacciale, nucleo retrotrapezoide) e partecipa al controllo della baroreflessogenesi. Le caratteristiche citologiche dei nuclei del midollo allungato mostrano sensibili differenze: le cellule gangliari del NA sono voluminose, quelle del NTS sono più piccole, mentre quelle del NDV sono di dimensioni intermedie, simili a quelle del nucleo olivare inferiore.

Tra i nuclei del midollo allungato particolare menzione merita il nucleo arcuato (15-18). Esso fa parte della superficie ventrale del midollo allungato, a ridosso dei fasci piramidali, e si estende longitudinalmente dal margine caudale del ponte al polo inferiore dell'oliva. I neuroni, di forma poligonale o ovalare, hanno dimensioni medie. Tale nucleo svolge un importante ruolo nella chemorecezione, in base alle variazioni degli scambi gassosi ematici e liquorali ( $O_2$  e  $CO_2$ ) e del pH.

### **2) Struttura del ponte**

I centri neuronali di questa area del tronco cerebrale elaborano gli stimoli afferenti ed efferenti, integrandoli sia con gli impulsi della catena simpatico toraco-cervicale, sia con le mediazioni discendenti corticali-mesencefaliche psicosensoriali. La risposta riflessogena è convogliata soprattutto lungo le fibre motrici del NDV.

I nuclei del ponte svolgono anche un fondamentale ruolo nel controllo della respirazione. Possono essere suddivisi in due compartimenti, uno rostrale, costituito essenzialmente dal complesso parabrachiale/nucleo di Kölliker-Fuse, e uno caudale rappresentando dal complesso facciale/parafacciale e dal nucleo retrotrapezoide.

### **3) Strutture simpatiche del midollo spinale**

Il centro dell'innervazione simpatica è costituito dal nucleo intermedio-laterale localizzato nel midollo spinale toracico T1-T5. I nervi simpatici fuoriescono lungo le radici ante-

riori e raggiungono i gangli stellati e cervicale inferiore. Le diramazioni nervose che fuoriescono da queste strutture gangliari, si anastomizzano con quelle del nervo vago.

### **4) Struttura del cervelletto**

Le principali strutture coinvolte nel controllo delle funzioni vitali sono rappresentate dai nuclei profondi (in particolare dal nucleo dentato), e dalla corteccia (soprattutto lo strato granulare esterno e lo strato delle cellule di Purkinje).

## **SISTEMA NERVOSO AUTONOMO PERIFERICO**

### **Neurorecettori paragangliari mediastinici**

Le differenti strutture paragangliari, corrispondenti al IV°-VI° livello branchiomerico embrionale, comprendono sia i glomi mediastinici che il glomo coronario. La loro struttura comprende le "cellule principali" di natura neurale, raggruppate in "glomeruli" (Zellballen), con citoplasma contenente catecolamine, delimitate da cellule sustentacolari di tipo Schwanniano; l'organulo è connesso con plessi nervosi ed arteriose. Il quadro istologico è più complesso. Accanto a glomi isolati specifici "aortico", "polmonare" e "coronario", si osservano minuti recettori disseminati, localizzati anche all'interno di rami nervosi, con cellule principali frammiste a neuroni, senza alcun rapporto con vasi. Queste "unità" ganglio-paragangliari intraneurali ed extravasali partecipano alla regolazione dell'attività riflessogena.

### **Neurorecettori intercarotidei**

Il corpo (glomo) carotideo, localizzato nell'area della biforcazione carotidea, è un paraganglio chemorecettoriale connesso con plessi nervosi misti glossofaringei-vagali ed in minor misura ortosimpatici. Il seno carotideo è invece formato da terminazioni nervose meccanorecettoriali (corpi di Krause) glossofaringee ed in parte vagali localizzate nelle porzioni esterne della tunica media del tratto iniziale della carotide interna.

### **Gangli ortosimpatici cervicali**

Situati nel tessuto intercarotideo, comprendono il ganglio cervicale superiore, l'incostante ganglio medio ed il ganglio stellato.

## **SISTEMA DI CONDUZIONE CARDIACO**

Il sistema di conduzione cardiaco, comprendente il nodo seno-atriale (NSA), con i suoi approcci atriali, la *Crista Terminalis* e i relativi plessi gangliari, e la giunzione atrio-ventricolare (AV), sebbene costante per disposizione e struttura, è soggetto a notevoli variazioni individuali.

Nel periodo perinatale il sistema di conduzione va incontro ad un processo di "modellamento" e "rimaneggiamento" con "riassorbimento" di tessuto giunzionale nodo-Hissiano.

## **RISULTATI E DISCUSSIONE**

## PATOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO NELLA MORTE INASPETTATA PERINATALE E NELLA SIDS

Gli squilibri del sistema neurovegetativo rivestono un ruolo importante, se non predominante, nel determinismo sia della morte inspiegabile perinatale che della SIDS.

Comuni sono i quadri di iposviluppo sia dei nuclei e delle strutture del sistema neurovegetativo centrale (Figura 1) e periferico che del sistema di conduzione cardiaco (3,7-9,10,14-27).

In oltre la metà dei casi sia di morte perinatale che di SIDS, si riscontra l'ipoplasia del nucleo arcuato, componente chemorecettoriale della superficie ventrale del midollo allungato (7,8,10,14-17). Tale ipoplasia è frequentemente associata, nelle morti fetali intra-partum e neonatali precoci, all'ipoplasia del complesso pontino parabrachiale/ di Kölliker-Fuse, importante centro inibitorio della respirazione durante la vita fetale e di attivazione e controllo del ritmo respiratorio dopo la nascita (19,20). Esclusivamente nelle morti inaspettate fetali è presente con elevata incidenza (ca. 70% dei casi), spesso associata a ipoplasia del nucleo arcuato, l'agenesia del nucleo parafacciale, che recenti studi sperimentali hanno indicato come centro "pre-inspiratorio", motore essenziale e indispensabile per la vita dopo la nascita (21). Alterazioni di rilievo sono rilevabili anche nel cervelletto, in particolare ritardi di maturazione e anomali programmi apoptotici della corteccia e dei nuclei profondi coinvolti nel controllo dei muscoli respiratori (22). Sono da segnalare anche alterazioni di tipo funzionale dei centri nervosi vitali, rappresentate prevalentemente da deficit di sintesi di vari neurotrasmettitori (catecolamine, somatostatina, serotonina, ecc.). In particolare, mediante l'impiego di specifiche metodiche immunostochimiche, è stata osservata in vittime di morte inaspettata perinatale e infantile l'assenza di tirosina-idrossilasi, un enzima indispensabile per la sintesi delle catecolamine, nei neuroni del locus coeruleus (23) e anomala espressione della somatostatina, un neurotrasmettitore normalmente ben diffuso nei centri nervosi del tronco cerebrale durante la vita fetale e scarsamente presente dopo la nascita, nel nucleo ipoglossale (24). È stato dimostrato anche un elevato indice apoptotico nella corteccia (in particolare nello strato granulare interno e nello strato delle cellule di Purkinje) e nei nuclei profondi del cervelletto (22).

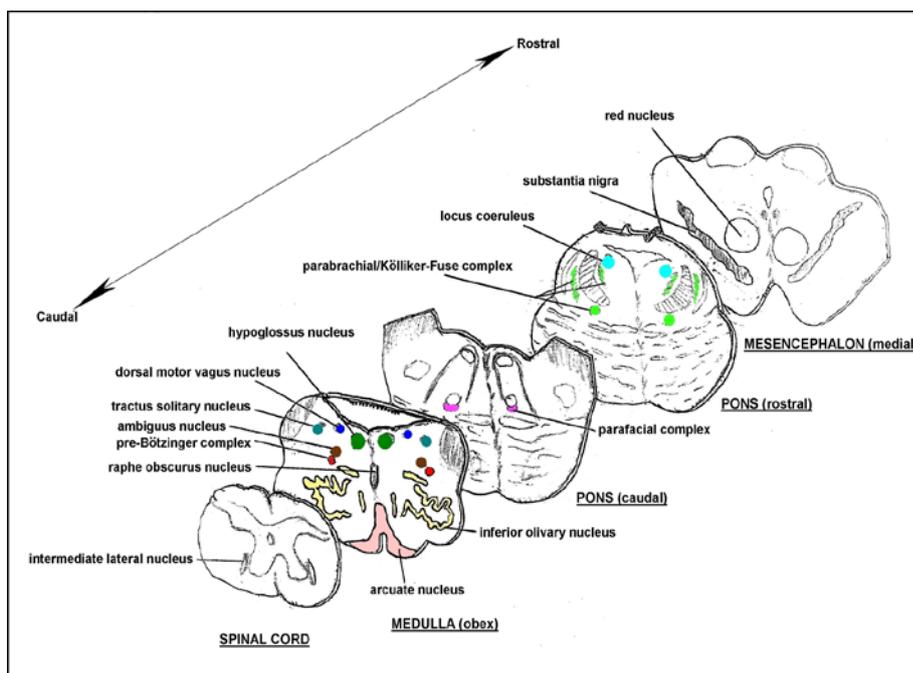
Rilevanti sono anche le alterazioni del sistema nervoso autonomo periferico: immaturità dei gangli simpatici cervicali (nel 39% delle morti inaspettate perinatali e nel 22% dei casi di SIDS), riscontro di interneuroni (cellule cromaffini e/o SIF- small intensely fluorescent) nel ganglio cervicale superiore. Iperplasia dei paragangli mediastinici chemorecettoriali sono presenti nel 24% delle vittime di SIDS (25-27).

Devono essere infine sottolineate le frequenti anomalie del sistema di conduzione cardiaco. Esse si configurano prevalentemente nell'insufficiente processo di riassorbimento pre- e postatale del tessuto giunzionale con presenza di fasci accessori per lo più di Mahaim e meno frequentemente di Kent e di James. Tali vie accessorie sono state riscontrate nel 39% delle morti fetali e nel 23% delle vittime di SIDS (3,9).

Tali difetti di sviluppo, sotto l'influenza neurovegetativa, possono indurre disfunzioni dell'attività cardiaca, in particolare possono scatenare aritmie da rientro anche mortali. Le micro-malformazioni descritte sono la conseguenza di alterazioni del processo di maturazione e differenziazione cellulare, provocate dall'intervento di fattori di rischio, per lo più ambientali.

Tra le noxae patogene causali primeggiano il fumo di sigaretta materno, altre droghe e l'alcoolismo. Possibili ulteriori fattori sono rappresentati dall'inquinamento atmosferico, farmaci sedativi e pesticidi. Gli agenti nocivi, assorbiti dalla madre, passano nel circolo fetale oltrepassando facilmente la barriera emato-encefalica. Elevate concentrazioni di

**Figura 1.** Rappresentazione schematica delle sezioni istologiche ottenute dal tronco cerebrale e dal midollo spinale con indicazione della localizzazione delle principali strutture e dell'incidenza delle relative alterazioni di sviluppo.



derivati dei vari fattori patogeni (quali cotinina, composti gassosi, particelle atmosferiche) si ritrovano immediatamente nel liquido cerebrospinale del feto, dove causano alterazioni dapprima al rivestimento ependimale e successivamente nelle varie strutture del parenchima cerebrale. Tutti questi fattori di rischio possono anche influire sull'assetto genetico durante lo sviluppo del sistema nervoso determinando mutazioni e/o polimorfismi di specifici geni, e testimoniando così l'esistenza di una importante correlazione genetico-ambientale. Nelle vittime di morte inaspettata fetale e di SIDS con madre fumatrice è stata in particolare messa in evidenza un'elevata incidenza di polimorfismi del gene trasportatore della serotonina, spesso associata a ipoplasia dei nuclei del raphe (28). Dati preliminari sembrano indicare anche la frequente presenza di mutazioni del gene PHOX2b, correlato alla sindrome da ipoventilazione congenita.

## DEFINIZIONE

Il riscontro di anomalie del sistema nervoso autonomo e di conduzione cardiaco simili sia nelle morti inspiegabili fetali che nelle SIDS indica la comune natura congenita di tali patologie e avvalorava quanto asserito dal "National Institute of Child Health" e dal "Development SIDS Strategic Plan 2000" che la SIDS è un disordine dello sviluppo (29). Le alterazioni di sviluppo e i substrati genetici comuni alla morte fetale inaspettata, a quella neonatale precoce e alla SIDS suggeriscono che le definizioni di queste morti, al momento distinte dal punto di vista nosografico secondo

quanto indicato dall'International classification of disease (ICD) (30), dovrebbero essere unificate.

Incommensurabili saranno le ricadute scientifico-finanziarie che deriverebbero dalle accresciute conoscenze di queste patologie, conoscenze proprio centrate su quel periodo perinatale ancora così oscuro, ma oggi "scrigno" di molte "risposte" preventive a patologie del giovane, dell'adulto e persino dell'anziano.

Numerose sono le affezioni post-natali ad insorgenza fetale già individuate. Spicca il riconoscimento dell'origine pre-natale dell'aterosclerosi, provocata dal fumo di sigaretta (31-34). Deve essere sottolineato il carattere sistemico dell'aterosclerosi, riscontrata non solo nelle arterie distrettuali del feto, ma anche in quelle degli annessi (placenta e cordone ombelicale) (35) e l'iposviluppo polmonare associato alle anomalie neurovegetative, fondamento delle frequenti patologie infiammatorie dell'apparato respiratorio dell'infante (36).

Sono state messe in evidenza anche anomalie di sviluppo della corteccia cerebrale pre-frontale, plausibile substrato nell'infante di disturbi dell'attenzione, della memoria e del comportamento (37), e caratteristici dimorfismi facciali sia in bambini con sindrome da ipoventilazione congenita (38) che in adulti affetti da apnee notturne.

## RINGRAZIAMENTI

Gli Autori ringraziano la Dr.ssa Graziella Alfonsi per l'eccellente assistenza tecnica

## BIBLIOGRAFIA

1. Italian Law No.31 "Regulations for Diagnostic Post Mortem Investigation in Victims of Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) and Unexpected Fetal Death". Official Gazette of the Italian Republic, General Series No.34 of 02/10/2006, p.4
2. World Health Organization (WHO). Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. 2006; 1-75
3. Rossi L, Matturri L. Cardiac conduction and nervous system in health, disease and sudden death: an anatomoclinical overview. *L'ospedale Maggiore* 1995; 89:239-57
4. Kaufmann E. *Trattato di Anatomia Patologica Speciale, vol.3 parte II, F.Vallardi Ed. 1970*
5. Matturri L., Lavezzi A.M. Anatomia patologica della morte inaspettata fetale versus SIDS. In: "SIDS- Conoscerla per ridurne il rischio"- Editeam ed., Cento (Fe)- 2008: 75-91
6. Matturri L., Lavezzi A.M. Pathology of the central autonomic nervous system in stillbirth. *Open Ped Med J* 2007; 1:1-8
7. Matturri L., Lavezzi A.M. Anatomopathological features of the unexplained perinatal loss. *Eur Obst Gynaecol* 2008 ; 3:2-4
8. Matturri L, Mauri M, Ferrero EM, Lavezzi AM. Unexpected perinatal loss versus SIDS – a common neuropathologic entity. *Open Neurol J* 2008; 2:45-50
9. Rossi L., Matturri L. Anatomohistological features of the heart's conduction system and innervation in SIDS. In: TO Rognum (ed.); *Sudden Infant Death Syndrome. New Trends in Nineties Scandinavian University Press* 1995: 207-12
10. Matturri L, Ottaviani G, Alfonsi G, Crippa M, Rossi L, Lavezzi AM. Study of the brainstem, particularly the arcuate nucleus, in sudden infant death syndrome (SIDS) and sudden intrauterine unexplained death (SIUD). *Am J Forensic Med Pathol* 2004; 25:44-8
11. Matturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM. Techniques and criteria in pathologic and forensic-medical diagnostics of sudden unexpected infant and perinatal death. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 259-68

12. Maturri L, Ottaviani G, Benedetti G, Agosta E, Lavezzi AM Unexpected perinatal death and sudden infant death syndrome (SIDS): anatomopathological and legal aspects. *Am J Forensic Med Pathol* 2005; 26:155-60
13. Maturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM. Guidelines for neuropathologic diagnostics of perinatal unexpected loss and sudden infant death syndrome (SIDS) – A technical protocol. *Virchows Arch* 2008; 452:19-25
14. Maturri L., Biondo B, Mercurio P, Rossi L. Severe hypoplasia of medullary arcuate nucleus: quantitative analysis in Sudden Infant Death Syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 99:371-5
15. Maturri L., Biondo B, Suárez-Mier M.P, Rossi L. Brain stem lesions in the sudden infant death syndrome: variability in the hypoplasia of the arcuate nucleus. *Acta Neuropathol* 2002; 194:12-20
16. Maturri L., Minoli I, Lavezzi A.M., Cappellini A., Ramos S., Rossi L. Hypoplasia of medullary arcuate nucleus in unexpected late fetal death (stillborn infants): a pathologic study. *Pediatrics* 2002; 109: E43
17. Biondo B., Lavezzi A.M., Tosi D., Turconi P, Maturri L. Delayed neuronal maturation of medullary arcuate nucleus in sudden infant death syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003; 106:545-51
18. Lavezzi AM, Ottaviani G, Maturri L. Role of somatostatin and apoptosis in breathing control in sudden perinatal and infant unexplained death. *Clin Neuropathol* 2004; 23:304-10
19. Lavezzi AM, Ottaviani G, Rossi L, Maturri L. Cytoarchitectural organization of the parabrachial/Kölliker-Fuse complex in man. *Brain Dev* 2004; 26:316-20
20. Lavezzi AM, Ottaviani G, Rossi L, Maturri L. Hypoplasia of the Parabrachial/Kölliker-Fuse complex in perinatal death. *Biol Neonate* 2004; 86:92-7
21. Lavezzi AM, Maturri L. Hypoplasia of the parafacial/facial complex: a very frequently finding in sudden unexplained fetal death. *Open Neurosci J* 2008; 2:1-5
22. Lavezzi AM, Ottaviani G, Mauri M, Maturri L. Alterations of biological features of the cerebellum in sudden perinatal and infant death. *Curr Mol Med* 2006; 6: 429-35
23. Lavezzi AM, Ottaviani G, Mingrone R, Maturri L. Analysis of the human locus coeruleus in perinatal and infant sudden unexplained death. Possible role of the cigarette smoking in the development of this nucleus. *Dev Brain Res* 2005;154:71-80
24. Lavezzi AM, Ottaviani G, Maturri L. Role of somatostatin and apoptosis in breathing control in sudden perinatal and infant unexplained death. *Clin Neuropathol* 2004; 23: 304-10
25. Maturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM, Ramos SG. Peripheral chemoreceptors and sudden infant death syndrome: a wide open problem. *Curr Cardiol Rev* 2005; 1:65-70
26. Ramos SG, Maturri L, Biondo B, Ottaviani G, Rossi L. Hyperplasia of the aortopulmonary paraganglia: a new insight into the pathogenesis of Sudden infant death syndrome? *Cardiologia* 1998; 43:953-8
27. Porzionato A, Macchi V, Parenti A, Maturri L, De Caro R. Peripheral chemoreceptors: postnatal development and cytochemical findings in Sudden Infant Death Syndrome. *Histol Histopathol* 2008; 23:351-65
28. Lavezzi AM, Casale V, Oneda R, Weese-Mayer DE, Maturri L. Sudden infant death syndrome and sudden intrauterine unexplained death: correlation between hypoplasia of raphé nuclei and serotonin transporter gene promoter polymorphism. *Pediatr Res* 2009; 66:22-7
29. NICHD Staff. The sudden infant death syndrome strategic plan 2000. Available at: [www.nichd.nih.gov](http://www.nichd.nih.gov). Accessed March 20, 2002
30. World Health Organization. *International Statistical Classification of Disease and related health problems. 10<sup>th</sup> revision (ICD-10)*. Geneva, WHO, 1993
31. Maturri L, Lavezzi AM, Ottaviani G, Rossi L. Intimal pre-atherosclerotic thickening of the coronary arteries in human fetuses of smoker mothers. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2234-8
32. Maturri L, Ottaviani G, Corti G, Lavezzi AM. Pathogenesis of early atherosclerotic lesions in infants. *Pathol Res Pract* 2004; 200: 403-10
33. Maturri L, Ottaviani G, Corti G, Lavezzi AM. Early atherosclerosis lesions in infancy: role of parental cigarette smoking. *Virchows Arch* 2005; 447:74-80
34. Maturri L, Lavezzi AM. Fetal arterial changes in response to maternal cigarette smoking: revisiting the natural history of the earliest stage of atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev* 2006; 2:255-9
35. Maturri L, Mecchia D, Lavezzi AM. Birth and progression of systemic atherosclerosis in human fetus and infant of smoker parents: a pathological study. *JCCM* 2009; 4:544-57
36. Maturri L, Lavezzi AM, Cappellini A, Ottaviani G, Minoli I, Rubino B, Rossi L. Association between pulmonary hypoplasia and hypoplasia of arcuate nucleus in stillbirth. *J Perinatol* 2003; 23:328-32
37. Lavezzi A, Mauri M, Mecchia D, Maturri L. Developmental alterations of the prefrontal cortex in sudden unexplained perinatal and infant deaths. *I Perinat Med* 2009; 37:297-303
38. Todd ES, Weinberg SM, Berry-Kravis EM, Silvestri JM, Kenny AS, Rand CM, Zhou L, Maher BS, Marazita ML, Weese-Mayer DE. Facial phenotype in children and young adults with PHOX2B-determined congenital central hypoventilation syndrome: quantitative pattern of dysmorphology. *Pediatr Res* 2006;59:39-45