

*Alma Mater Studiorum - Università di Bologna*

*SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA*

Corso di Laurea in Fisioterapia

TESI DI LAUREA

***La stimolazione del Nervo Vago attraverso la pratica di tecniche respiratorie ai fini della neuroimmunomodulazione del riflesso infiammatorio: A Scoping Review.***

**Tesi di Laurea in:** Fisioterapia in area specialistica.

**Presentata da:**

Matteo Ricci

**Relatore:**

Prof.ssa Elena Balestri

**Correlatore:**

Prof. Giorgio Noera

**Anno Accademico**

2019/2020



*Ai miei genitori Enrico e Serena,  
i miei fratelli Rachele ed Emanuele,  
i miei amici, la Cumpa e la mia ragazza Maria Vittoria.*



## **INDICE:**

### **CAPITOLO 1: INTRODUZIONE**

### **CAPITOLO 2: BACKGROUND**

1.0 Infiammazione. . . . .	pag. 8
1.1 I mediatori dell'infiammazione. . . . .	pag. 9
1.1.1 Citochine pro-infiammatorie. . . . .	pag. 9
1.1.2 Citochine anti-infiammatorie. . . . .	pag.10
1.2 Equilibrio delle citochine. . . . .	pag.10
2.0 Il Nervo Vago. . . . .	pag. 11
2.1 Neuroanatomia del Nervo Vago. . . . .	pag. 12
3.0 The Inflammatory Reflex. . . . .	pag.15
3.1 Funzione immunosensoriale delle afferenze del Nervo Vago. . . . .	pag.16
3.2 Funzione immunosoppressiva delle efferenze del Nervo Vago. . . . .	pag.17
4.0 I marker indice del tono vagale. . . . .	pag.18

### **CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI**

5.0 Criteri di eleggibilità. . . . .	pag. 21
5.1 Fonti di informazione. . . . .	pag.22
5.2 Strategia di ricerca. . . . .	pag. 22
5.3 Selezione degli studi e raccolta dati. . . . .	pag. 23

### **CAPITOLO 4: RISULTATI**

6.0 Diagramma di flusso. . . . .	pag. 24
6.1 Tabella Sinottica. . . . .	pag. 26
6.2 Risultati delle prove incluse. . . . .	pag.30
6.2.1 Sintesi delle prove: I Stringa. . . . .	pag. 30
6.2.2 Sintesi delle prove: II Stringa. . . . .	pag. 21

### **CAPITOLO 5: DISCUSSIONE**

7.0 Limiti della ricerca. . . . .	pag.46
-----------------------------------	--------

### **CAPITOLO 6: CONCLUSIONI**

### **CAPITOLO 7: BIBLIOGRAFIA**

## **ABSTRACT:**

**Introduzione:** I neuroni colinergici ricoprono un ruolo importante nella regolazione dei processi flogistici, tale scoperta ha portato la ricerca scientifica ad approfondire questo aspetto, provando che la stimolazione del Nervo Vago può essere utilizzata nel trattamento delle patologie infiammatorie. La respirazione potrebbe essere una tecnica volta a stimolare il Nervo Vago, inducendo così spostamenti nell'equilibrio simpatico-vagale verso una predominanza parasimpatica, con i conseguenti riflessi anti-infiammatori.

**Materiali e metodi:** È stata effettuata una prima ricerca in letteratura per identificare studi che provassero la funzione immunologica, anti-infiammatoria, bi-direzionale del Nervo Vago. Attraverso la seconda ricerca è stata analizzata la possibile correlazione tra la pratica di pattern respiratori e la stimolazione del Nervo Vago analizzando i marker tonici vagali. Sono stati visionati i database elettronici PUBMED, CINAHL, COCHRANE e PEDRO. La ricerca è stata effettuata nel periodo che va da marzo 2020 ad ottobre 2020.

**Risultati:** Il Nervo Vago è coinvolto nell'omeostasi dei processi infiammatori attraverso un sistema di controllo bi-direzionale neuroimmunologico. È capace di individuare i processi flogistici silenti nella periferia attraverso le vie afferenti, e mediante la via efferente colinergica anti-infiammatoria li disattiva. In base agli studi analizzati, un pattern respiratorio di circa 6 cicli resp/min con un rapporto basso tra inspirazione ed espirazione evidenzia un aumento significativo nell'analisi dello spettro dell' Heart Rate Variability, del baroriflesso e dell'aritmia sinusale respiratoria.

**Conclusioni:** In accordo con i risultati biofisici e neurofisiologici e con le attuali pratiche medico ingegneristiche che utilizzano la stimolazione del Nervo Vago, nel trattamento di diverse patologie, si vuole invogliare la ricerca scientifica ad indagare un possibile utilizzo terapeutico della respirazione.

## CAPITOLO 1 INTRODUZIONE

L'idea della tesi è nata dal personale interesse per la neurofisiologia del sistema nervoso autonomo e l'esplicarsi della sua funzione attraverso il Nervo Vago. Le conseguenti letture e l'ispirazione data dal Professore Giorgio Noera, hanno portato la mia attenzione sull'articolo che ha stimolato l'elaborazione di questo studio.

*The Inflammatory Reflex di Kevin J. Tracey, Nature 2002.*

Kevin J. Tracey, neurochirurgo, professore di medicina molecolare e neurochirurgia presso la Donald and Barbara Zucker School of Medicine di Hofstra / Northwell e presidente della Elmezzzi Graduate School of Molecular Medicine a New York, è stato il primo a scoprire il processo mediante il quale i neuroni controllano il sistema immunitario, con particolare attenzione al ruolo del Nervo Vago all'interno di questo meccanismo. Studi successivi hanno portato lo stesso Tracey ed i suoi colleghi a scoprire che la stimolazione elettrica del Nervo Vago alleviava l'infiammazione. Cio' lo porto' a co-fondare nel 2007 una compagnia chiamata *SetPointMedical*, la quale mirava a sviluppare dispositivi di stimolazione del Nervo Vago per il trattamento delle malattie autoimmuni.

Questo studio vuole proporre alla letteratura e alla ricerca scientifica un quesito poco esplorato, studiato all'interno di questa Review attraverso l'esame di due strade tangenti all'obiettivo finale, con la pretesa di incentivare ed aiutare la pianificazione della ricerca futura.

Come tipologia di studio è stata adottata la *Scoping Review*, una modalità nuova nell'ambito della ricerca, la quale permette di rispondere a domande più ampie come, ad esempio, “ *cosa si conosce riguardo questo argomento ?* ”, “ *qual è la natura delle prove di questo intervento ?* ”.

Il tutto è permesso, inoltre, dalla possibilità di selezionare studi primari, secondari, misti, di ricerca qualitativa o quantitativa, con il vantaggio di poter abbracciare nella maniera più completa possibile il problema che si è scelto.

La direzione che vuole prendere questo studio, quindi, è porre l'attenzione sulla possibilità di creare un nuovo strumento riabilitativo, incentivando la ricerca scientifica attraverso l'analisi del seguente quesito.

*È possibile prevenire e trattare i disturbi causati dai processi infiammatori stimolando il Nervo Vago, attraverso la pratica di precise tecniche respiratorie? .*

L'elaborato è stato impostato analizzando i meccanismi neurofisiologici cardiopolmonari evocati dalla pratica di una lenta e profonda respirazione, individuando e studiando le risposte neuroimmunoinfiammatorie correlate alla conseguente stimolazione neuro-mediata del Nervo Vago, con la possibilità di applicare i benefici dell'utilizzo di queste tecniche alla sfera del trattamento delle complicanze infiammatorie.

## **CAPITOLO 2 BACKGROUND**

### **1.0 Infiammazione**

Il sistema immunitario innato controlla perpetuamente il nostro organismo dalla presenza di elementi invasori, altrimenti sarebbe impossibile sopravvivere senza una difesa costante dall'azione dannosa di agenti fisici, chimici e biologici. Quando il sistema immunitario innato incontra un agente patogeno, scatena una risposta infiammatoria. Questa è caratterizzata da un'intensa reazione vascolare, la quale permette la liberazione dei mediatori della flogosi nel torrente ematico. Il meccanismo difensivo deve essere efficace, localizzato e finemente regolato, l'entità della risposta infiammatoria è cruciale.

Una risposta *debole* ed *inadeguata* provoca immunodeficienza, la quale può portare ad un elevato rischio infettivo e tumorale.

Una risposta *sregolata* ed *eccessiva* comporta lo sviluppo di quadri cronici, come ad esempio il diabete, l'aterosclerosi, il morbo di Alzheimer, la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide e tanti altri disturbi di genesi infiammatoria.



## 1.1 I mediatori dell'inflammatione

Una delle caratteristiche fondamentali del sistema immunitario innato è la produzione ed il rilascio delle citochine e di altri mediatori dell'inflammatione. Si tratta di proteine a basso peso molecolare, che si legano a recettori specifici ed influenzano la differenziazione, la produzione e l'attività delle cellule immunitarie.

Queste vengono prodotte e rilasciate durante l'attivazione della cascata infiammatoria. Altra caratteristica è il loro essere multifunzionali, anche se il loro compito principale è direzionare la risposta infiammatoria verso il sito di lesione o d'infezione.

Si ravvisa un crescente interesse per il modo in cui i prodotti del sistema immunitario, come le citochine pro-infiammatorie, regolano la funzione del sistema nervoso centrale, e le implicazioni dell'*asse sistema immunitario-cervello* per l'umore, la cognizione e il dolore. Cioè, l'interesse è indirizzato alle funzioni sensoriali del sistema immunitario, le quali informano il cervello della presenza di un agente patogeno o lesivo nella periferia.

Le citochine possono essere divise in base alla loro funzione anti-infiammatoria o pro-infiammatoria.

### 1.1.1 Citochine pro-infiammatorie

Le citochine proinfiammatorie sono prodotte da cellule differenti, soprattutto da cellule immunitarie (monociti, macrofagi o neutrofili), ma anche da cellule non immunitarie come fibroblasti, osteoblasti, cellule muscolari lisce, cellule epiteliali e neuroni.

Alcuni esempi di citochine pro-infiammatorie sono:

- **TNF-alfa:** Questa è una dei primi e più importanti punti di mediazione dell'inflammatione, sia locale che sistemica, la quale viene sintetizzata dai monociti, dai macrofagi e da altre cellule immunitarie. L'incremento locale di TNF-alfa causa la tradizionale sintomatologia infiammatoria: tumor, rubor, dolor e calor. L'incremento sistemico, invece, produce danno tissutale, deprimendo la gittata cardiaca e inducendo la trombosi microvascolare, mediando la sindrome da perdita capillare sistemica. Questa citochina assume un ruolo fondamentale nella coordinazione della risposta infiammatoria. Mediante l'attivazione distale si innesca la cascata citochinica e la liberazione di altri mediatori (eicosanoidi, l'ossido nitrico e i ROS).

- **IL-1:** Questa viene sintetizzata dai leucociti e dai monociti, in risposta anche alla presenza di TNF. Si può trovare sotto due forme, IL-alfa e IL-beta, le quali provocano cambiamenti metabolici ed emodinamici come il TNF-alfa, inoltre attivano la produzione di altre citochine. Ancora, attenuano la percezione del dolore promuovendo il rilascio di B-endorfine.
- **IL-6:** La sintesi di questa citochina è indotta dalla TNF-alfa, dalla IL-1, dai linfociti, fibroblasti e monociti. Possiede diverse proprietà biologiche, tra cui una delle più importanti è l'attivazione del processo di coagulazione.
- **IL-8:** La sintesi di questa citochina è data dall'attività dei monociti. In risposta alla presenza di TNF-alfa e IL-1, IL-8 promuove l'attivazione e l'attrazione dei neutrofili sul sito di flogosi.

### 1.1.2 Citochine anti-infiammatorie

I mediatori dei processi anti-infiammatori, sia ormonali che citochinici, sono correlati con il sistema nervoso centrale e con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPAA).

È stato studiato che gli animali sottoposti ad ipofisectomia e surrenectomia sono significativamente sensibilizzati agli effetti letali delle endotossine, infatti, in assenza di dosi equilibrate di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e di ormone glucocorticoide, la TNF è significativamente sovraespressa. Per quanto riguarda i mediatori citochinici anti-infiammatori, invece, dati sperimentali hanno mostrato che carenze di IL-10, portano negli animali lo sviluppo di malattie croniche infiammatorie intestinali e forme gravi di artrite indotte dal collagene. (*Kevin J. Tracey et al, 2002*) Alcuni esempi di citochine anti-infiammatorie sono:

- **IL-10:** Sopprime profondamente l'attività dei macrofagi ed inibisce la loro abilità di produrre e secernere citochine pro-infiammatorie. Può direttamente inibire la produzione di TNF-alfa, IL-1 e IL-6. È definita come un fattore inibitorio della sintesi di citochine.
- **TNF-binding proteine, IL-1Ra, TGF-beta:** Inibiscono il rilascio di TNF-alfa e di tutte le altre citochine pro-infiammatorie.

### 1.2 L'equilibrio delle citochine

Un mancato equilibrio citochinico spostato verso un'eccessiva produzione di quest'ultime, comporta un'attivazione persistente dei macrofagi e dei neutrofili.

Se questo sfuggisse al controllo locale, le citochine entrerebbero nella circolazione sistemica. Questo comporterebbe l'attivazione diffusa della cascata infiammatoria, conducendo alla sindrome di risposta infiammatoria sistemica (SIRS).

Un quadro del genere si traduce in una spirale discendente che provoca la sindrome da disfunzione multi organo (MOF).

Cuore	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Effetto inotropo negativo sul tessuto miocardico</i></li> <li>- <i>Disfunzioni del ventricolo sinistro</i></li> </ul>
Tessuto vascolare	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Vasodilatazione</i></li> </ul>
Apparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lesioni del parenchima polmonare</i></li> <li>- <i>Ruolo patogeno nell'ARDS</i></li> </ul>
Apparato urinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Lesioni glomerulari</i></li> <li>- <i>Danno alle cellule tubulari</i></li> </ul>
Fegato	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Aumentata sintesi di proteine della fase acuta come amiloide sierica A, alfa2-macroglobuline e PCR</i></li> </ul>
Coagulazione	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Inibizione della fibrinolisi</i></li> <li>- <i>Ruolo nello sviluppo della coagulazione intravascolare disseminata</i></li> <li>- <i>Trombosi</i></li> </ul>

Tabella 1  
Effetto delle citochine pro-infiammatorie a livello sistemico

## 2.0 Il Nervo Vago

Il Nervo Vago, nervo cranico più lungo, si dirama dal tronco encefalico al colon, innervando prevalentemente gli organi toracici e addominali, inclusi gli organi del sistema reticoloendoteliale. Comprende un'intricata rete neuro-endocrino-immunitaria che ha come funzione quella di mantenere l'omeostasi. Le afferenze vagali percepiscono una varietà di stimoli interocettivi tra cui pressione, dolore, stiramento, temperatura, pressione osmotica e infiammazione. Le informazioni sensoriali convergono ai nuclei vagali che con connessioni neurali reciproche a più regioni del cervello, trasmettono informazioni regolatorie attraverso le efferenze vagali discendenti. Il NV regola la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, le resistenze vascolari, il diametro delle vie aeree, la respirazione e la motilità gastrointestinale.

## 2.1 Neuroanatomia del Nervo Vago

Il Nervo Vago contiene fibre A, B e C definite da Erlanger e Gasser in base alle loro velocità di conduzione. Queste sono direttamente proporzionali alla dimensione del tronco nervoso e ognuna ha un ruolo fisiologico unico.

### Le fibre:

- Fibre A: Si dividono in *grandi e mielinizzate* e *piccole e mielinizzate*, le quali trasportano rispettivamente informazioni afferenti ed efferenti somatiche e informazioni afferenti viscerali.
- Fibre B: Forniscono innervazione preganglionica simpatica e parasimpatica efferente.
- Fibre C: Queste sono piccole e non mielinizzate, e trasportano principalmente informazioni viscerali afferenti.

La maggior parte delle fibre del Nervo Vago (80%) sono fibre C afferenti.

Le fibre afferenti terminano principalmente nell'area postrema (AP), nel nucleo spinale del nervo trigeminale (SNT) e nel nucleo del tratto solitario (NTS). I corpi cellulari afferenti del Nervo Vago si trovano in due gangli, il ganglio giugulare (superiore) e il ganglio nodoso (inferiore), situati in prossimità del foro giugulare. I neurotrasmettitori presenti in questi gangli includono glutammato, CGRP e la sostanza P (SP).

Le fibre efferenti sono principalmente colinergiche e utilizzano l'acetilcolina (ACh) come loro principale neurotrasmettitore. Sono abbondanti anche le fibre non adrenergiche e non colinergiche (NANC), i cui neurotrasmettitori includono ossido nitrico (NO), peptide intestinale vasoattivo (VIP) e la proteina correlata al gene della calcitonina (CGRP). Le fibre efferenti derivano dal nucleo ambiguo (NA) e dal nucleo motore dorsale (DMN).

### Il decorso:

Strutturalmente, le fibre del Nervo Vago emergono dal midollo, dove numerose radici si fondono in un unico tronco prima di entrare nel forame giugulare. Dopodiché, si divide nel ramo auricolare (meato acustico esterno) e nel ramo meningeo (innerva la dura della fossa posteriore).

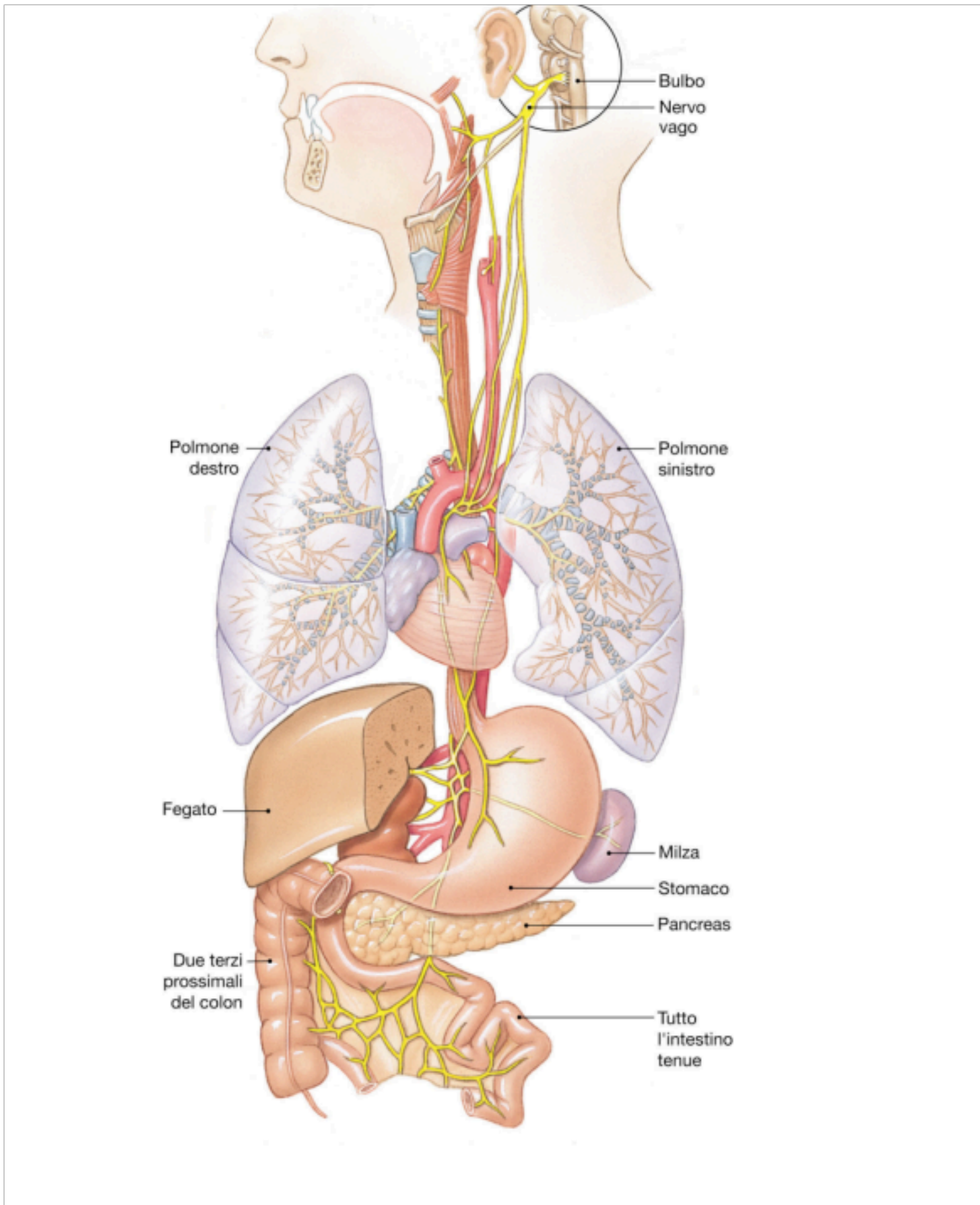


Figura 1  
Il Nervo Vago

Dopo aver attraversato caudalmente il ganglio superiore ed il ganglio inferiore, il NV si divide nel ramo faringeo, dove si unisce al nervo glossofaringeo e nel ramo laringeo, che innerva il muscolo cricotiroideo, il plesso faringeo e le corde vocali. Il Nervo prosegue lungo l'arteria carotide e la vena giugulare nella guaina carotidea, e si biforca per formare il nervo laringeo ricorrente, che gira intorno all'arco aortico (RLN sinistro) e all'arteria succlavia destra (RLN destro). Entrambi gli RLN inviano rami alla laringe e all'esofago superiore. Caudalmente continua verso l'esofago inferiore, il polmone, l'aorta, il cuore e i relativi plessi (esofageo, polmonare e cardiaco).

Le rimanenti fibre passano attraverso il diaframma e danno innervazioni bilaterali vicino all'esofago (commessura esofagea) e a più organi addominali come il fegato, le vene portali, i dotti biliari, lo stomaco, i reni, le ghiandole surrenali, gli intestini e l'utero.

### **I nuclei del Nervo Vago:**

Il Nervo Vago ha tre tipi di afferenze: afferenze somatiche generali (GSA), afferenze viscerali generali (GVA), afferenze viscerali speciali (SVA) e due tipi efferenze: efferenze viscerali generali (GVE) e efferenze viscerali speciali (SVE). Le fibre afferenti hanno origine, mentre quelle efferenti terminano, nei quattro diversi nuclei vagali, presentati in seguito.

- **Nucleo spinale del nervo trigemino:** Il nucleo spinale del nervo trigemino riceve le terminazioni GSA, e gli input sensoriali dal meato uditivo esterno, dalla laringe e dall'esofago superiore. È responsabile della sensibilità tattile, dolorifica e termica.
- **Nucleo del tratto solitario:** Il nucleo del tratto solitario (NTS) è composto da una serie di nuclei che formano una colonna verticale di materia grigia nel midollo allungato. Il tratto solitario corre al centro. L'NTS rostrale riceve le informazioni SVA dall'epiglottide (tramite il Nervo Vago). Mentre l'NTS caudale riceve informazioni interocettive (meccaniche, termiche, chimiche, metaboliche e ormonali), riceve inoltre segnali afferenziali dal midollo spinale (neuroni della lamina I), dal tronco encefalico, dal cervello e dal cervelletto. La funzione principale dell'NTS caudale è quella di regolare l'omeostasi del corpo, inoltre riceve afferenze sensitive provenienti da tutti i territori innervati dalla componente parasimpatica del Nervo Vago (vasi, muscoli, cuore, polmoni, organi addominali, reni).
- **Nucleo motore dorsale:** Il nucleo motore dorsale del nervo vago (NMD) si trova dorsomedialmente al midollo allungato. La maggior parte dei neuroni del NMD sono modulati da

input tonici glutamatergici, colinergici e GABAergici. L'NMD è il nucleo dal quale originano tutte le fibre pregangliari parasimpatiche GVE che innervano tutti gli organi toracici e viscerali.

- **Nucleo ambiguo:** Il nucleo ambiguo (NA) si trova ventralmente rispetto al nucleo motore dorsale, nella formazione reticolare ventrolaterale. Può essere suddiviso in una sezione che genera fibre SVE ed una che dà origine a fibre parasimpatiche GVE. Il NA e il NMD inviano fibre GVE parasimpatiche pregangliari ai gangli polmonari per mantenere il calibro e la secrezione delle vie aeree, nonché ai gangli epicardici cardiaci (senoatriale, atrioventricolare e cranioventricolare) per un effetto cardio-inibitorio.

Le efferenze vagali del Nucleo Motore Dorsale unitamente alle afferenze vagali che terminano nel Nucleo del Tratto Solitario formano il **complesso dorso-vagale (DVC)**, che è il sistema più arcaico dal punto di vista filogenetico, ed è condiviso da quasi tutti i vertebrati. **Il complesso ventro-vagale (VVC)**, invece, è composto da una componente somato-motoria formata dagli efferenti viscerali speciali, e da una componente visceromotoria formata da vie vagali mielinizzate che partono dal Nucleo Ambiguo fino al nodo seno-atriale del cuore e ai bronchi.

### **3.0 The inflammatory reflex. La regolazione neurale della risposta infiammatoria**

Alfred Blalock, chirurgo che scoprì la cura per la tetralogia di Fallot, fu uno dei pionieri della medicina degli anni quaranta. Egli suppose che il sistema immunitario fosse il nostro sesto senso, capace di recepire informazioni da stimoli esterni e trasmetterli ad un sistema centrale.

Il riflesso infiammatorio è un sistema neurale che monitora e regola le risposte infiammatorie immunitarie del nostro organismo, attraverso funzioni di immunosensibilità e di immunosoppressione.

Rispetto ai classici meccanismi umorali anti-infiammatori, lenti e dipendenti dai gradienti di concentrazione, la via del riflesso infiammatorio, essendo una via neurale, è veloce e localizzata.

### 3.1 Funzione immunosensoriale delle *afferenze* del Nervo Vago

La presenza di citochine pro-infiammatorie nel nostro organismo, innesca segnali diretti al SNC attraverso meccanismi di comunicazione tra il sistema immunitario e il sistema nervoso.

A livello centrale gli organi circumventricolari, come l'area postrema, hanno la capacità di rilevare la presenza degli elementi dell'inflammatione, infatti sono privi, della barriera ematoencefalica.

Una volta rilevata la presenza di citochine, gli organi circumventricolari inviano le risposte neuro-ormonali all'asse ipotalamo-iposifi-surrene, con conseguenti effetti anti-infiammatori ormonali, come il rilascio del cortisolo da parte delle ghiandole surrenali.

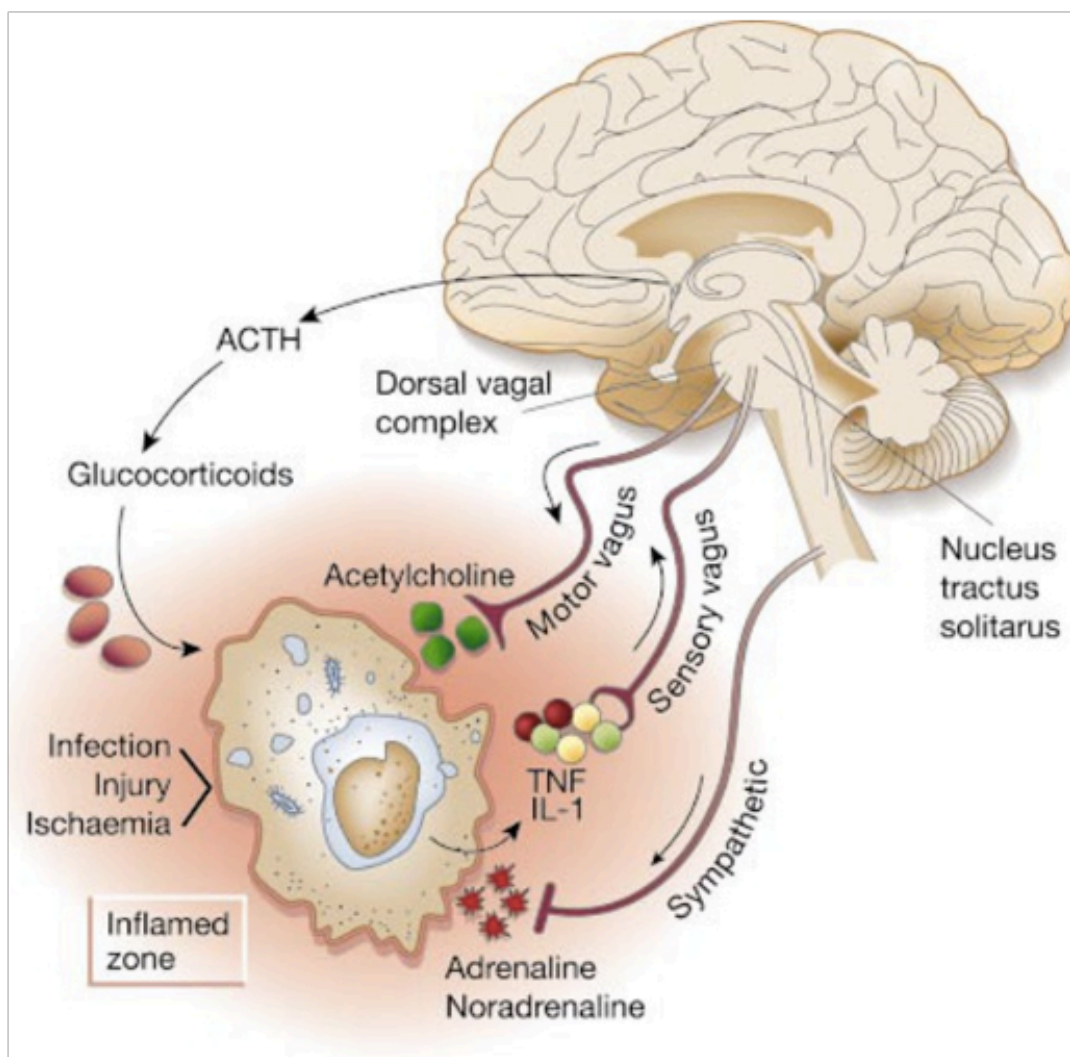


Figura 2

Rappresentazione della via immunosoppressiva e della via immunosensitiva del Nervo Vago

(Kevin J. Tracey et al, 2002)



A livello periferico, invece, le fibre vagali afferenti rilevano la presenza delle citochine e degli altri mediatori dell' infiammazione. Ciò avviene attraverso recettori presenti sulle fibre sensibili alle basse concentrazioni di questi elementi (figura 2). Successivamente, avvertono il SNC della loro presenza, questo porta alla conseguente attivazione della via immunosoppressiva.

### 3.2 Funzione immunosoppressiva delle *efferenze* del Nervo Vago

La via effettrice, con la funzione immunosoppressiva del riflesso infiammatorio, utilizza principalmente l'acetilcolina come neurotrasmettitore. Questa sezione del complesso del Riflesso Infiammatorio è nominata via colinergica anti-infiammatoria. L'acetilcolina è il principale neurotrasmettitore del sistema nervoso parasimpatico. Una delle sue funzioni è di sopprimere la sintesi del TNF e delle altre citochine pro-infiammatorie. La presenza di questo neurotrasmettitore, inoltre, disattiva i macrofagi, senza alterare il rilascio delle citochine con funzione anti-infiammatoria, come IL-10.

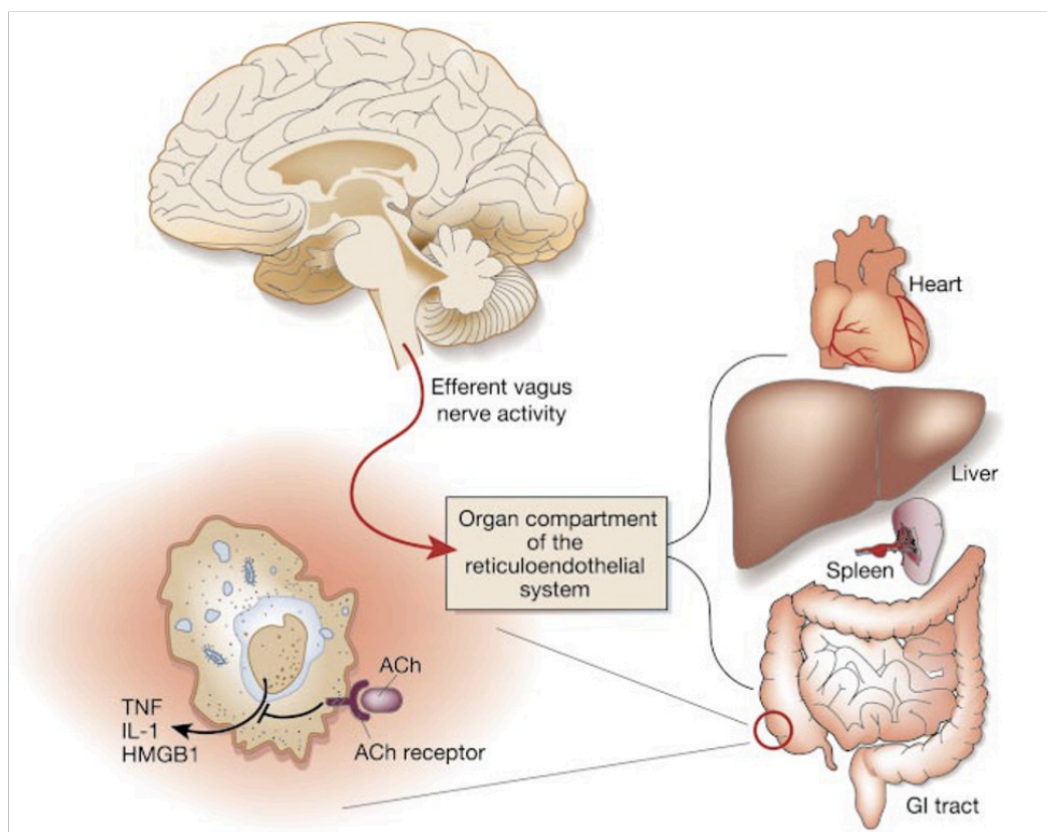


Figura 3

Innervazione degli organi dotati del sistema reticuloendoteliale da parte del Nervo Vago

(Kevin J. Tracey et al, 2002)

Riassumendo, possiamo definire nel seguente modo il meccanismo del **Riflesso Infiammatorio**:

- I. I mediatori citochinici e non citochinici dell'inflammazione generano input sensoriali trasmessi dai rami afferenziali del nervo vago e dalle strutture nel SNC, come gli organi circumventricolari e la barriera ematoencefalica.
- II. Le informazioni sensoriali vengono elaborate nei nuclei vagali, specialmente per quanto riguarda le afferenze dal NTS. Queste, assieme alle integrazioni effettuate dagli altri nuclei del vago e dalle strutture cerebrali superiori, vengono trasmesse ai neuroni vagali efferenti, passando per i principali nuclei di questa sezione, NMD e NA.
- III. Successivamente, la via colinergica anti-infiammatoria si attiva e le fibre vagali efferenti trasmettono il segnale anti-infiammatorio nei punti del nostro organismo ove sono stati trovati centri di flogosi.
- IV. Infine, l'acetilcolina rilasciata dai terminali degli fibre vagali efferenti interagisce con le subunità recettoriali colinergiche, determinando l'inibizione delle citochine e dei mediatori pro-infiammatori.

#### **4.0 I marker indice del tono vagale**

##### **Heart Rate Variability**

La *Heart Rate Variability* è la fluttuazione negli intervalli di tempo tra battiti cardiaci adiacenti. È un indice della funzione neurocardiaca ed è generata dalle interazioni tra cuore e SNC mediante il sistema nervoso autonomo. Infatti, riflette diversi aspetti, quali la regolazione dell'equilibrio autonomico, lo scambio dei gas e la pressione sanguigna.

La HRV può essere studiata nel *dominio del tempo* e nel *dominio delle frequenze*.

Gli indici del dominio del tempo quantificano la variabilità delle misurazioni del periodo di tempo tra battiti cardiaci successivi.

- SDRR (o intervallo R-R): È la deviazione standard degli intervalli tra battiti cardiaci consecutivi per tutti i battiti sinusali.
- SDNN Index: Indice che riflette principalmente l'influenza autonoma sulla HRV.
- pNN50: Percentuale di intervalli RR successivi che differiscono di oltre 50 mS.

Gli indici del dominio delle frequenze esprimono invece le oscillazioni della frequenza cardiaca. Questi sono la *low-frequency band (LF)* e la *high-frequency band (HF)* misurate entrambe in Hz.

- La banda LF può essere influenzata da entrambe le componenti principali del SNA, ma soprattutto dalla branca parasimpatica. Le alterazioni della LF sono dovute anche alla regolazione della pressione arteriosa attraverso i barocettori. *Durante i periodi di bassa frequenza respiratoria, l'attività vagale può facilmente generare oscillazioni nei ritmi cardiaci che attraversano la banda LF.* (An Overview Of Heart Rate Variability Metrics and Norms, Fred Shaffer e J.P. Ginsberg, 2017, p. 5)
- La banda HF riflette l'attività parasimpatica. Questa è chiamata anche fascia respiratoria, poiché corrisponde alle variazioni della frequenza cardiaca legate al ciclo respiratorio. È stato studiato che un blocco vagale indotto elimina virtualmente le oscillazioni HF, e riduce la potenza nella gamma LF. La potenza della banda HF aumenta durante la notte per poi diminuire durante il giorno. Eventuali *deficit* nella banda HF sono correlati a *stress*, panico, ansia e preoccupazione. *La modulazione del tono vagale aiuta a mantenere dinamica la regolazione autonoma, importante per la salute cardiovascolare. Un carente tono vagale è implicato in un aumento della morbilità.* (An Overview Of Heart Rate Variability Metrics and Norms, Fred Shaffer e J.P. Ginsberg, 2017, p. 5)

La *Heart Rate Variability* sarà considerata all'interno di questo studio come un indice del tono vagale.

*Alcuni autori considerano sia l'ampiezza della banda ad alta frequenza della Heart Rate Variability sia l'aritmia sinusale respiratoria, come validi indicatori del tono vagale, capacità che consente l'inibizione delle risposte di stress simpatico-eccitatorie subcorticali.* (Inhalation/Exhalation Ratio Modulates the Effect of Slow Breathing on Heart Rate Variability and Relaxation, Van Diest e collaboratori, 2014, p. 172).

### **L'aritmia sinusale respiratoria e il riflesso barocettivo**

L'aritmia sinusale respiratoria è caratterizzata da un aumento della frequenza cardiaca durante l'inspirazione, e da una diminuzione della stessa in seguito alla espirazione.

Durante l'inalazione la pressione intratoracica diminuisce, il diaframma, con seguito alla contrazione, si abbassa, e la cassa toracica si espande aumentando di volume.

Questa situazione consente il raggiungimento di un maggior afflusso sanguigno al cuore, il quale, dilatandosi insieme ai vasi, stimola i barocettori, che sensibili allo stiramento meccanico dei vasi, agiscono in maniera riflessa sul tono vagale, decelerando la frequenza cardiaca ed equilibrando così i valori pressori delle camere cardiache.

La teoria centrale della RSA ruota attorno ai centri respiratori e cardiovascolari nel midollo allungato, i quali cooperano nella generazione dei ritmi cardiorespiratori. Si tratta di un *pacemaker* neurale, in cui le oscillazioni dell'attività neurale cardiorespiratoria generano un ritmo intrinseco, il quale regola entrambi i sistemi. Tali neuroni *pacemaker* sono stati identificati all'interno del nucleo del tratto solitario (NTS) e del nucleo ambiguo. Sono in grado di produrre un ritmo cardiorespiratorio intrinseco, che regola la frequenza cardiaca tramite efferenze autonome lungo il nervo vago (parasimpatico) fino al nodo SA. Sebbene questo *pacemaker* neurale abbia un ritmo intrinseco, è incorporato in una complessa rete di percorsi e *input* neurali che si influenzano a vicenda, inclusi i riflessi meccanici e periferici ricevuti dai neuroni nell'NTS.

Il riflesso barocettivo è un meccanismo omeostatico a feedback negativo, mediato dai barocettori presenti a livello dell'arco aortico, del seno carotideo, all'interno degli atri e della vena cava. I barocettori rispondono allo stiramento del vaso sanguigno in cui si trovano mediando effetti autonomici differenti sul sistema cardiovascolare. Quelli più sensibili sono quelli annessi ai vasi arteriosi, i cui assoni viaggiano all'interno delle fibre vagali fino a raggiungere i nuclei interni dell'NTS nel tronco cerebrale. I barocettori sono stimolati da un aumento dei livelli pressori, i quali provocano lo stiramento del vaso; ciò causa un aumento dei potenziali d'azione (c.d. picchi), da parte dei barocettori verso il nucleo del tratto solitario. Un'aumentata attivazione del nucleo del tratto solitario inibisce il centro vasomotore e stimola i nuclei vagali. La risultante è un effetto inibitorio sul SNS ed uno eccitatorio del PNS. L'effetto inibitorio sul SNS determina una riduzione dei livelli adrenergici, mentre l'effetto eccitatorio del PNS porta ad una diminuzione della FC, con la conseguente riduzione della pressione sanguigna.

## **CAPITOLO 3**

### **MATERIALI E METODI**

In accordo con l'obiettivo di questa Scoping Review, si è deciso di procedere sulla base di due strade nella ricerca della letteratura nelle banche dati. La finalità della prima è stata di trovare eventuali correlazioni tra il Nervo Vago e le sue funzioni neurofisiologiche, con l'analisi dei conseguenti effetti a livello infiammatorio ed immunitario. Quella della seconda, invece, è stata l'esplorazione della stimolazione del Nervo Vago, attraverso la pratica di tecniche respiratorie, mediante l'analisi dei principali *marker* indicatori del tono Vagale.

Seguono in questo capitolo le caratteristiche delle ricerche effettuate.

#### **5.0 Criteri di eleggibilità**

In seguito alla ricerca effettuata, sono elencati di seguito i criteri di eleggibilità, quindi di inclusione ed esclusione, per ciascuna stringa di ricerca utilizzata.

- Prima stringa di ricerca.

Criteri di inclusione degli studi:

1. Disegno dello studio: Studi primari e secondari
2. Tipo di pubblicazione: Tutti gli articoli
3. Lingua: Italiano ed Inglese

Criteri di esclusione degli studi.

1. Nessun criterio di esclusione

- Seconda stringa di ricerca.

Criteri di inclusione degli studi:

1. Disegno dello studio: Studi primari e secondari
2. Tipo di pubblicazione: Tutti gli articoli
3. Lingua: Italiano ed Inglese

Criteri di esclusione degli studi:

1. Considerazione di tecniche respiratorie con scopi in disaccordo con lo studio

Non sono stati selezionati altri criteri di inclusione o di esclusione riguardanti gli anni di pubblicazione, con il fine di rendere lo studio il più ampio possibile. Sono state analizzate, invece, come permesso dalla Scoping Review, tutte le tipologie di studio (primarie o secondarie, qualitative o quantitative).

## 5.1 Fonti di informazione

Attraverso il Sistema Bibliotecario di Ateneo dell'Università di Bologna, gli articoli selezionati, sono stati individuati nelle seguenti banche dati, PubMed, PEDro, Cochrane Library, CINHAL Complete. La ricerca è stata effettuata nel periodo tra marzo 2020 ed ottobre 2020.

## 5.2 Strategia di ricerca

All'interno di questo elaborato sono state utilizzate due stringhe ricerca.

La prima è volta, attraverso le seguenti parole chiave utilizzate, *vagus nerve, inflammatory response e immune response*, a ricercare le correlazioni tra Nervo Vago, risposta infiammatoria ed immunitaria.

- (vagus nerve AND inflammatory response AND immune response)

La seconda stringa è stata impostata per ricercare l'interdipendenza tra le risposte neurofisiologiche cardiorespiratorie e la stimolazione del Nervo Vago, mediata dalla pratica di tecniche respiratorie. Sono state utilizzate le seguenti parole chiave, *autonomic nervous system, cardiovascular system, respiratory rate, guided breath exercise, breathing, respiration, heart rate variability, slow breathing, cardiorespiratory coupling, health, disease, vagus, immunomodulation, immune, neural-immune*.

- (autonomic nervous system AND cardiovascular system AND respiratory rate AND guided breath exercise) OR (breathing AND respiration AND heart rate variability AND slow breathing)

OR (Cardiorespiratory coupling AND health AND disease) OR (vagus AND immunomodulation AND Immune AND neural-immune)

### **5.3 Selezione degli studi e raccolta dati**

Gli articoli di tipo primario o secondario, qualitativi o quantitativi, valutati idonei per questo studio, sono stati selezionati da un solo revisore indipendente attraverso un processo di:

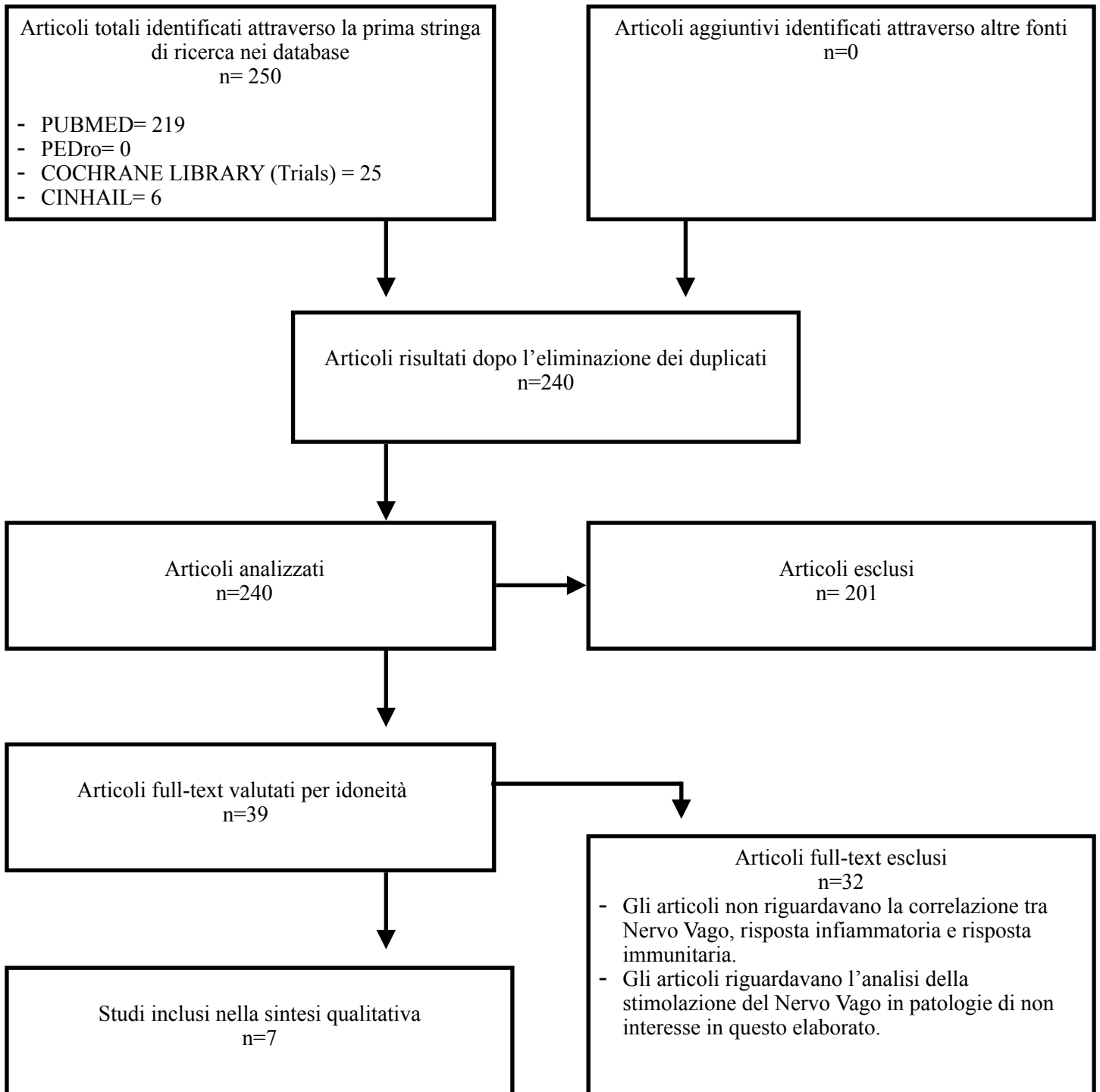
- *Identification*: In questa fase è stato riportato il numero totale degli articoli ottenuti attraverso l'inserimento delle stringhe di ricerca in ognuno dei database scelti.
- *Screening*: Successivamente, sono stati eliminati gli articoli desunti dalla ricerca effettuata, che sono risultati doppi. Gli articoli rimasti sono stati analizzati in base alla sola lettura del titolo ed infine sono stati scartati quelli non compatibili.
- *Eligibility*: In questa fase sono stati eliminati gli articoli dopo la lettura dell'abstract o del testo intero.
- *Inclusion*: Quest'ultima fase indica il risultato finale della selezione degli studi, che permette di ottenere il numero degli articoli da esaminare all'interno della revisione.

## CAPITOLO 4 RISULTATI

### 6.0 Diagramma di flusso

Lo studio, l'elaborazione e l'analisi della prima stringa di ricerca ha fornito i seguenti risultati:

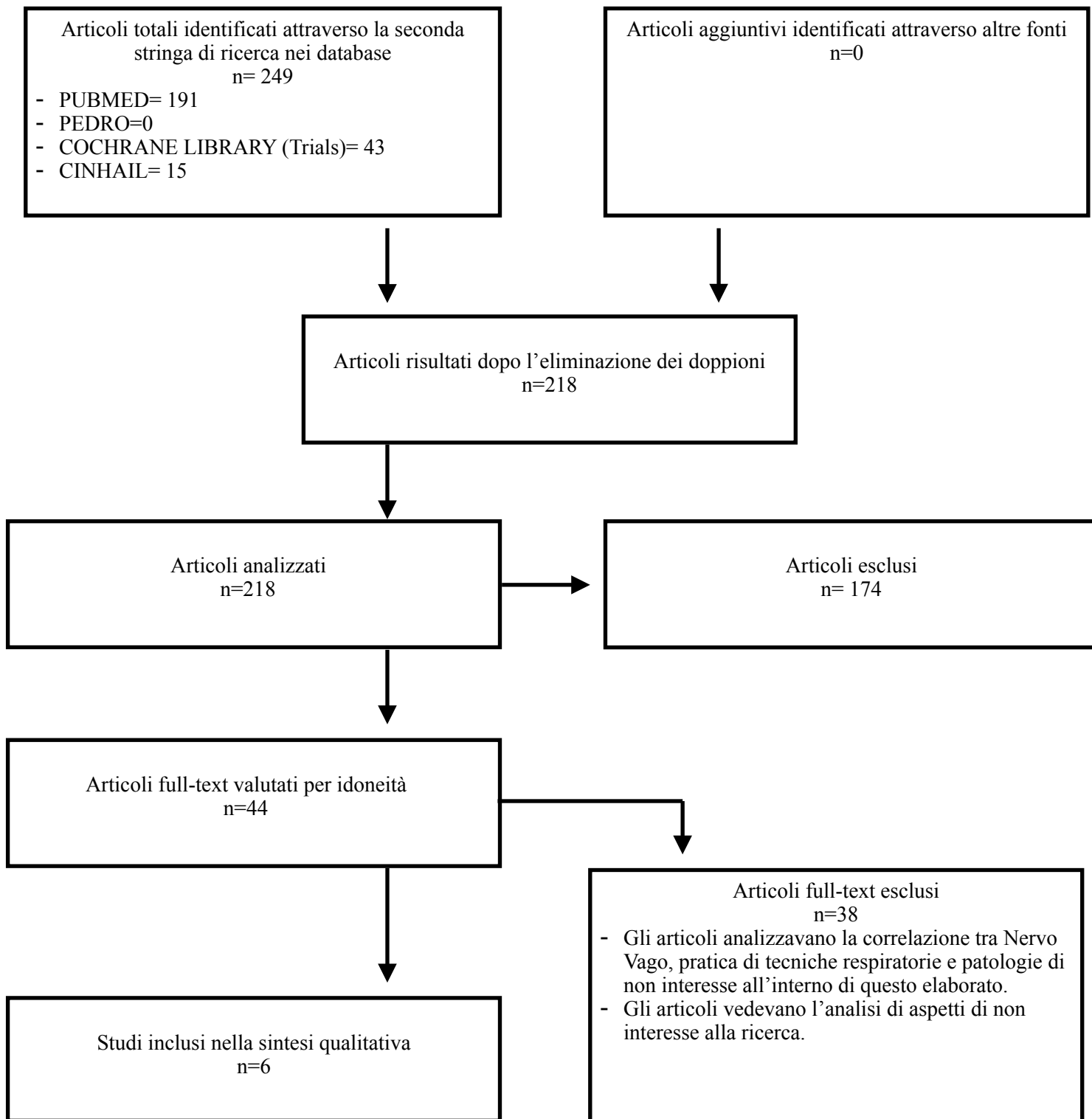
- (*vagus nerve AND inflammatory response AND immune response*)





Lo studio, l'elaborazione e l'analisi della seconda stringa di ricerca ha fornito i seguenti risultati:

- (*autonomic nervous system AND cardiovascular system AND respiratory rate AND guided breath exercise*) OR (*breathing AND respiration AND heart rate variability AND slow breathing*) OR (*Cardiorespiratory coupling AND health AND disease*) OR (*vagus AND immunomodulation AND Immune AND neural-immune*)



## 6.1 Tabella sinottica

### I Stringa

<b>Autore</b>	<b>Articolo</b>	<b>Rivista</b>	<b>Anno di pubblicazione</b>	<b>Scopo</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>Principali outcome</b>
M. Rosas-Ballina et al.	<i>Cholinergic control of inflammation</i>	Journal of Internal Medicine	2009	<i>Analisi della regolazione autonoma dell'infiammazione locale e sistemica attraverso la via colinergica anti-infiammatoria. Discussione sulle potenziali applicazioni terapeutiche nel trattamento delle malattie caratterizzate da infiammazione acuta o cronica, come ad esempio, le malattie autoimmuni.</i>	Studio secondario		
Kevin J. Tracey et al	<i>The Inflammatory Reflex</i>	Nature	2002	<i>Analisi delle prove che dimostrano il controllo neurale riflessivo, interconnesso e controllabile dell'infiammazione. Spiegazione dei meccanismi antinfiammatori colinergici che inibiscono l'attivazione dei macrofagi e il rilascio di citochine. Discussione delle prove che indicano che la stimolazione elettrica o farmacologica del nervo vago, previene l'infiammazione e inibisce il rilascio di citochine. Quindi possibilità di trattamento per le patologie infiammatorie.</i>	Studio secondario		

Valentin A. Pavlov et al	<i>Molecular and Functional Neuroscience in Immunity</i>	Annual Review of Immunology	2018	<i>Analisi delle basi anatomiche e molecolari dell'interfaccia neurale con l'immunità. Con particolare attenzione sul controllo neurale periferico delle funzioni immunitarie. Analisi breve dei progressi clinici derivanti dalla conoscenza nell'ambito della medicina bioelettronica</i>	Studio secondario		
Margot Gallowitsh-Puerta et al	<i>Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway</i>	Elsevier	2007	<i>Analisi delle interazioni neuroimmunologiche, con focus sulla segnalazione vagale colinergica anti-infiammatoria e la subunità recettoriale colinergica alfa7. Analisi della possibilità di sfruttamento di questa via in approcci terapeutici.</i>	Studio secondario		
Valentin A. Pavlov et al	<i>The cholinergic anti-inflammatory pathway</i>	Elsevier	2005	<i>Descrizione della via colinergica anti-infiammatoria, discussione delle possibili implicazioni cliniche della stimolazione del Nervo Vago nel trattamento delle patologie infiammatorie</i>	Studio secondario		
Valentin A. Pavlov et al	<i>Controlling inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway</i>	Biochemical Society	2006	<i>Analisi delle evidenze sperimentali che correlano l'immunità e l'infiammazione al controllo del Nervo Vago. L'utilizzo della stimolazione elettrica del Nervo Vago nel trattamento di patologie come epilessia e disturbi depressivi suggeriscono un possibile utilizzo nelle patologie infiammatorie</i>	Studio secondario		

Sangeeta S. Chavan et al	<i>Mechanisms and Therapeutic Relevance of Neuro-immune Communication</i>	Elsevier	2017	<i>Analisi dei meccanismi della funzione neuronale sensoriale periferica in risposta agli stimoli immunitari e la regolazione neurale dell'immunità e dell'infiammazione. Infine le implicazioni terapeutiche di tali intuizioni meccanicistiche riguardanti i recenti studi clinici di successo che utilizzano dispositivi bioelettronici per la modulazione del riflesso infiammatorio per migliorare l'artrite reumatoide e le malattie infiammatorie intestinali.</i>	Studio secondario		
--------------------------	---	----------	------	---	-------------------	--	--

Tabella 2

Tabella sinottica che include gli studi inclusi derivanti dalla prima stringa di ricerca

## II Stringa

<b>Autore</b>	<b>Articolo</b>	<b>Rivista</b>	<b>Anno di pubblicazione</b>	<b>Scopo</b>	<b>Tipo di Studio</b>	<b>Partecipanti</b>	<b>Principali outcome</b>
Paul M. Lehrer et al	<i>Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow</i>	Psychosomatic Medicine	2003	<i>È stato valutato il biofeedback della Heart Rate Variability attraverso la pratica di esercizi respiratori come metodo per aumentare il tono vagale e la funzione polmonare.</i>	Studio primario	54 partecipanti	<i>Incremento di LF e HF band, dello spettro della HRV. Incremento dell' R-R. Incremento della sensibilità baroriflessa</i>
Qinghua Chang et al	<i>Effects of slow breathing rate on blood pressure and heart rate variabilities</i>	International Journal of Cardiology	2013	<i>L'obiettivo di questo studio è valutare gli effetti di una lenta respirazione sulla variabilità della frequenza cardiaca.</i>	Studio primario	53 partecipanti	<i>Incremento di HF band e dell'indice R-R</i>
Ilse Van Diest et al	<i>Inhalation/Exhalation Ratio Modulates the Effect of Slow Breathing on Heart Rate Variability and Relaxation.</i>	Applied Psychophysiology and Biofeedback	2014	<i>Lo studio analizza gli effetti di 4 pattern respiratori sulla HRV</i>	Studio primario	23 partecipanti	<i>Incremento della banda HF e dell'RSA</i>
Thilo Hinterberger et al	<i>The brain's resonance with breathing—decelerated breathing synchronizes heart rate and slow cortical potentials</i>	Journal of Breath Research	2019	<i>Questo studio dimostra le correlazioni tra i pattern respiratori e l'attività cerebrale</i>	Studio primario	37 partecipanti	<i>Incremento globale della HRV e RSA, sincronizzate ad un massimo di variazioni dei potenziali corticali lenti.</i>

Bruna S. Tavares et al	<i>Effects of guided breath exercise on complex behaviour of heart rate dynamics</i>	Clin Physiol Funct Imaging	2017	<i>Questo studio dimostra la regolazione autonoma cardiaca attraverso una lenta e profonda respirazione analizzando le variazioni della HRV</i>	Studio primario	21 partecipanti	<i>Incremento dell'indice SDNN, incremento della HRV nel suo spettro globale</i>
Marc A. Russo et al	<i>Physiologic al effects of slow breathing</i>	European Respiratory Society	2017	<i>Lo scopo di questo articolo è fornire una panoramica completa della normale fisiologia respiratoria e degli effetti fisiologici documentati dalle tecniche di respirazione lenta secondo la ricerca su esseri umani sani.</i>	Studio secondario		

Tabella 3

Tabella sinottica che include gli studi inclusi derivanti dalla seconda stringa di ricerca

## 6.2 Risultati delle prove incluse

In questa sezione verranno riportati, attraverso una sintesi qualitativa, i dati rilevanti desunti dall'analisi delle prove incluse. Questo sarà fatto in due parti, nella prima saranno riportati i risultati degli articoli derivanti dalla prima stringa di ricerca, mentre nella seconda parte quelli della seconda stringa.

### 6.2.1 Sintesi delle prove: I Stringa

Gli articoli della tabella 2 definiscono il Riflesso Infiammatorio come un meccanismo neuroimmunitario dotato di due funzioni principali.

La prima funzione è quella immunosensitiva, la quale rileva la presenza di bassi livelli di mediatori dell'infiammazione nella periferia attraverso le fibre afferenti vagali. I neuroni afferenti del nervo vago con i corpi cellulari nei gangli nodosi e giugulari, trasmettono informazioni immunitarie periferiche al cervello, vengono attivati durante infezioni batteriche o virali, danni cellulari e

risposte allergeniche delle vie aeree. Questa attivazione è mediata dal TNF, IL-1, prostaglandine, serotonina e altre molecole rilasciate dalle cellule immunitarie come macrofagi neutrofilii ed eosinofili. Una volta attivate, le fibre afferenti vagali inviano messaggi al tronco encefalico, più precisamente al NTS, che è funzionalmente integrato con l'output anti-infiammatorio efferente vagale proveniente dal DMN.

La funzione immunosoppressiva è governata dalla via colinergica anti-infiammatoria, mediata dalle fibre efferenti del Nervo Vago attraverso il neurotrasmettitore primario del sistema parasimpatico, l'acetilcolina. Una volta arrivato il segnale dalla periferia, questo meccanismo neuroimmunitario, attraverso le sinapsi delle fibre efferenti vagali, rilascia l'acetilcolina andando ad inibire la cascata infiammatoria.

## **6.2.2 Sintesi delle prove: Il Stringa**

Gli articoli presentati nella tabella 3 trattano la correlazione tra pattern respiratori e risposte fisiologiche indotte in adulti sani. All'interno di questi studi si analizzano diversi aspetti, è stata posta maggiore attenzione alle influenze indotte dalla respirazione sullo spettro dell' HRV, RSA e del baroriflesso, indici del tono vagale.

### **STUDIO 1**

#### **“Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow”**

#### **AUTORE**

Paul M. Leher e collaboratori.

#### **INTERVENTO E OUTCOME**

Per questo studio sono stati selezionati 54 partecipanti adulti e sani, divisi sulla base di una procedura di randomizzazione ristretta, bilanciata per sesso ed età.

La divisione finale è stata di 23 totali nel gruppo di biofeedback e 31 nel gruppo di controllo.

Al gruppo di *biofeedback* è stato insegnato a respirare alla frequenza di risonanza, ovvero quella frequenza nella quale le ampiezze massime di HRV potevano essere generate volontariamente per ogni individuo. È stata determinata misurando le ampiezze di oscillazione della frequenza cardiaca

mentre l'individuo respirava per intervalli di 2 minuti a ciascuna delle seguenti frequenze: 4,5 / 5 / 5,5 / 6 e 6,5 cicli resp/min. In media la frequenza respiratoria di risonanza è stata di 0,1 Hz ovvero 6 cicli resp/min.

L'intervento si divide in 4 sessioni: 1) 5 minuti di riposo 2) 5 min di respirazioni 3) 5 min di respirazioni 4) 5 minuti di riposo.

Confrontando quindi con il gruppo di controllo, sono stati evidenziati i seguenti risultati.

Si sono verificate delle differenze significative tra il gruppo di controllo e quello di biofeedback, nell'aumento del baroriflesso e dell'HRV. Durante ogni sessione l'aumento del baroriflesso è stato significativamente più alto durante i due periodi di biofeedback rispetto ai due periodi di riposo (p value= 0,0001), anche la potenza spettrale dell'intervallo R-R totale era significativamente maggiore durante il biofeedback che durante le condizioni di riposo (p value= 0,0001). Non sono emerse variazioni nel baroriflesso e nella HRV tra le varie sessioni del gruppo di controllo.

L'esercizio respiratorio ha portato all'aumento del baroriflesso e della variabilità dello spettro R-R cumulativamente durante le varie sessioni. Infatti, i marker del tono vagale erano maggiori nella fase del post-seduta rispetto al pre-seduta. Al termine delle sperimentazioni è stato inoltre verificato

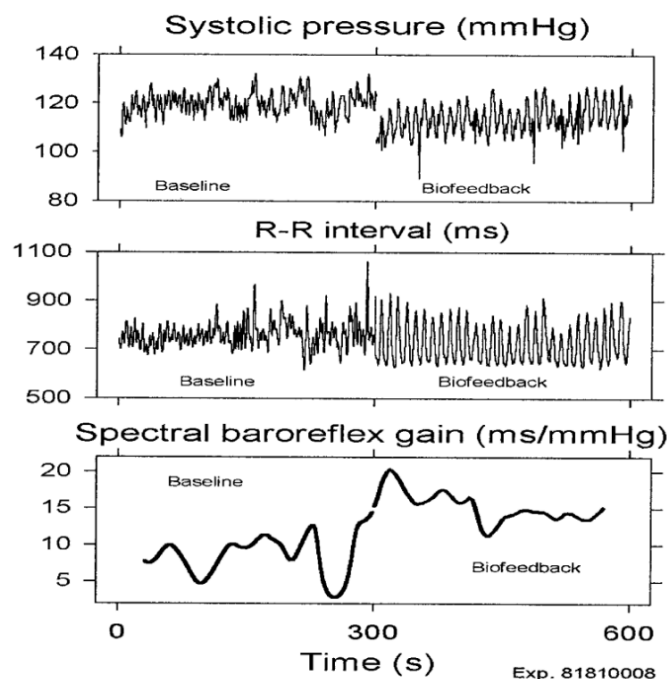


Grafico 1

Parametri della pressione sistolica, intervallo R-R e il baroriflesso, registrati in un partecipante durante il periodo di riposo e durante il periodo di biofeedback.



un aumento significativo del picco di flusso espiratorio e nessun cambiamento nel gruppo di controllo. (p value=0,0001)

## STUDIO 2

### **“Effects of slow breathing rate on blood pressure and heart rate variabilities“**

#### **AUTORE**

Qinghua Chang e collaboratori.

#### **INTERVENTO ED OUTCOME**

Per questo studio sono stati selezionati 53 partecipanti adulti e sani.

Tutti sono stati sottoposti a 3 pattern respiratori, 8-12-16 cicli respiratori al minuto.

È stato osservato che quando la frequenza respiratoria diminuiva (8 cicli resp/min), l'ampiezza della R-R e l'oscillazione della pressione sanguigna aumentavano, mentre la frequenza cardiaca rallentava (tutti p value <0,001). Intanto che la frequenza respiratoria diminuiva gradualmente (8 cicli resp/min), l'analisi mostrava un aumento della banda HF e una diminuzione della banda LF.

*Il potere LF dell'HRV rappresenta la modulazione vasomotoria simpatica e parasimpatica. La componente HF dell'HRV riflette prevalentemente la modulazione parasimpatica, che è dovuta a cambiamenti nella respirazione. (Effects of slow breathing rate on blood pressure and heart rate variabilities, Qinghua Chang e collaboratori, 2013, p. 6)*

*Questi dati dimostrano che la respirazione lenta è effettivamente in grado di aumentare l'attività vagale e spostare l'equilibrio simpatico-vagale verso l'attività vagale. (Effects of slow breathing rate on blood pressure and heart rate variabilities, Qinghua Chang e collaboratori, 2013, p. 6)*

*I nostri dati mostrano che la respirazione lenta promuove una modulazione della regolazione cardiovascolare autonoma, caratterizzata da un aumento dell'attività parasimpatica, una ridotta attività simpatica e uno spostamento dell'equilibrio simpatico-vagale verso le attività*

*vagali*. (Effects of slow breathing rate on blood pressure and heart rate variabilities, Qinghua Chang e collaboratori, 2013, p. 8)

### **STUDIO 3**

#### **“Inhalation/Exhalation Ratio Modulates the Effect of Slow Breathing on Heart Rate Variability and Relaxation”**

#### **AUTORE**

Ilse Van Diest e collaboratori.

#### **INTERVENTO E OUTCOME**

Per questo studio sono stati selezionati 23 partecipanti adulti e sani.

È stato insegnato ai partecipanti, attraverso la visione di 4 video di 5 minuti l'uno, 4 diversi pattern respiratori:

1. FR di 12 cicli resp/min e un tempo di insp/esp di 1.5s e 3.5s;
2. FR di 12 cicli resp/min e un tempo di insp/esp di 3.5s e 1.5s;
3. FR di 6 cicli resp/min e un tempo di insp/esp di 3s e 7s;
4. FR di 6 cicli resp/min e un tempo di insp/esp di 7s e 3s.

L'analisi dei parametri cardiorespiratori ha evidenziato che:

- RSA: L'RSA ha mostrato valori maggiori durante la respirazione a 6 cicli resp/min a un rapporto insp/esp basso, rispetto ai 12 cicli resp/min.
- Banda HF: Le analisi hanno mostrato che la respirazione a 6 cicli resp/min con un basso rapporto insp/esp mostrava una banda HF significativamente più alta rispetto ai 12 cicli resp/min.
- Banda LF: Le analisi hanno mostrato valori maggiori della banda LF nella respirazione a 6 cicli resp/min con rateo insp/esp basso rispetto ai 12 cicli resp/min.

## STUDIO 4

### “Effects of guided breath exercise on complex behaviour of heart rate dynamics “

#### AUTORE

Bruna S. Tavares e collaboratori.

#### INTERVENTO E OUTCOME

Per questo studio sono stati selezionati 21 adulti e in salute.

È stato insegnato ai partecipanti a respirare con una frequenza pari a 0,1Hz, ovvero 6 cicli respiratori al minuto.

Durante la pratica degli esercizi respiratori sono stati evidenziati, nel dominio del tempo della HRV, un incremento del SDNN (N-N) e del pNN50, mentre nel dominio delle frequenze, un incremento di HF ed LF.

*L'analisi temporale dell'HRV ha indicato che gli indici pNN50, RMSSD e SDNN sono aumentati durante l'esercizio del respiro guidato, indicando un aumento lineare dell'HRV durante questo protocollo. Le risposte degli indici nel dominio del tempo all'esercizio del respiro sono dovute all'attivazione parasimpatica provocata dall'attivazione dei barocettori. (Effects of guided breath exercise on complex behavior of heart rate dynamics, Bruna S. Tavares, 2017, p. 625)*

*L'aumento della banda HF e LF è anche dovuto all'attivazione parasimpatica che porta alla bradicardia. (Effects of guided breath exercise on complex behavior of heart rate dynamics, Bruna S. Tavares, 2017, p. 625)*

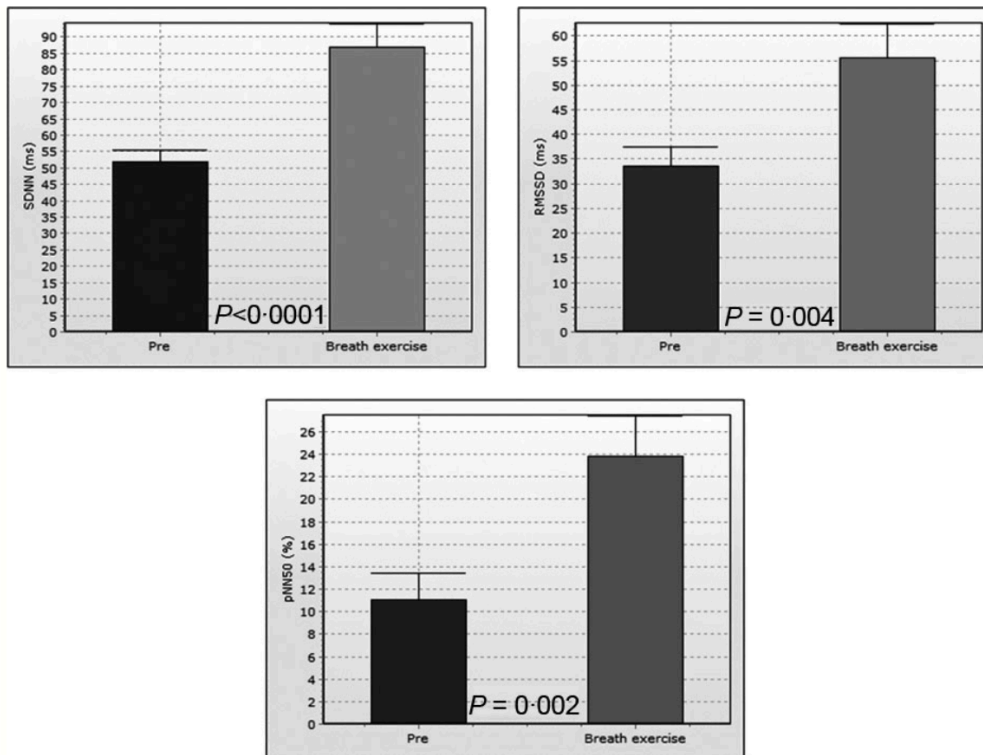


Grafico 2

Indici nel dominio del tempo dell'HRV prima e durante l'esercizio del respiro guidato. SDNN: deviazione standard degli intervalli RR da normale a normale. RMSSD: radice quadrata media delle differenze tra intervalli RR normali adiacenti in un intervallo di tempo. pNN50: percentuale di intervalli RR adiacenti con una differenza di durata maggiore di 50 ms. ms: millisecondi.

## STUDIO 5

**“The brain’s resonance with breathing—decelerated breathing synchronizes heart rate and slow cortical potentials “**

### AUTORE

Thilo Hinterberger e collaboratori

### INTERVENTO ED OUTCOME

Per questo studio sono stati selezionati 37 partecipanti adulti ed in salute.

Ai partecipanti sono stati insegnati 6 pattern respiratori attraverso la guida di un dispositivo video:

1. FR 6s per ciclo respiratorio per 7 minuti;
2. FR 8s per ciclo respiratorio per 7 minuti;
3. FR 10s per ciclo respiratorio per 7 minuti (6 cicli resp/min);

4. FR 12s per ciclo respiratorio per 7 minuti;
5. FR 14s per ciclo respiratorio per 7 minuti;
6. FR 6s per ciclo respiratorio per 7 minuti.

Dopo ogni pattern respiratorio sono stati effettuati 3 minuti di pausa.

La durata dell'inspirazione e dell'espirazione guidate dal dispositivo video, sono state impostate asimmetricamente, inspirazione 40% ed espirazione 60%.

Il pattern respiratorio numero 3, ovvero quello da 6 cicli resp/min, è stato quello che ha registrato il picco più alto della HRV e dei SCP (potenziali corticali lenti).

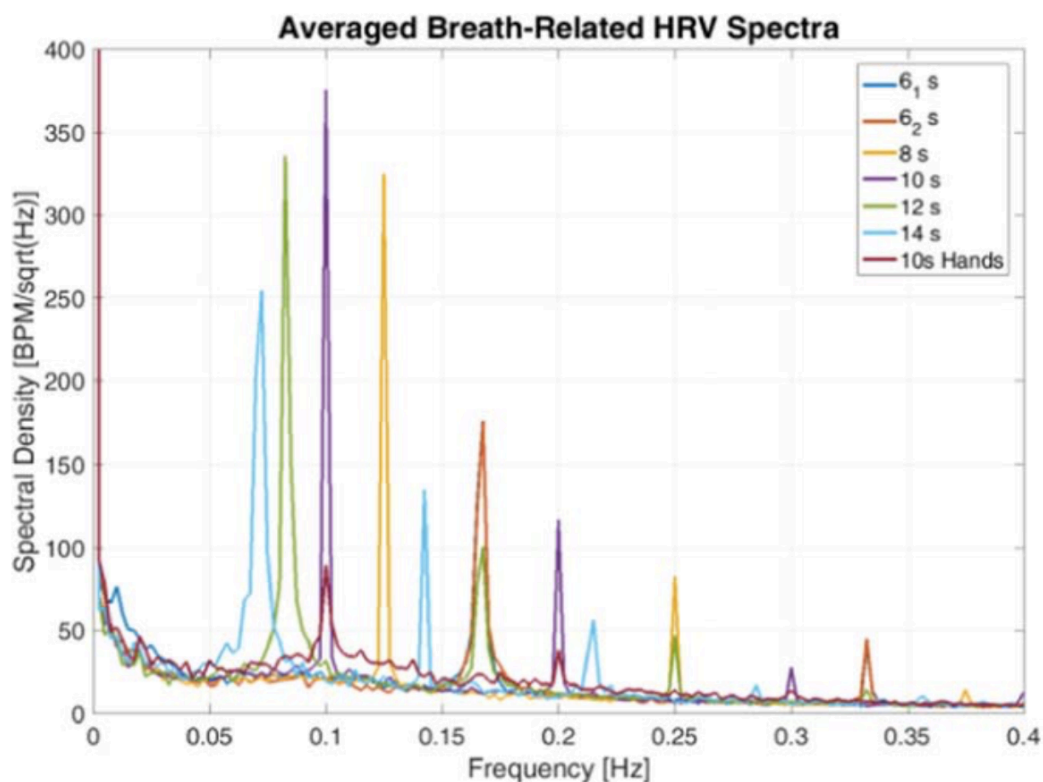


Grafico 3a  
Rappresentazione dello spettro della HRV nei diversi pattern respiratori.

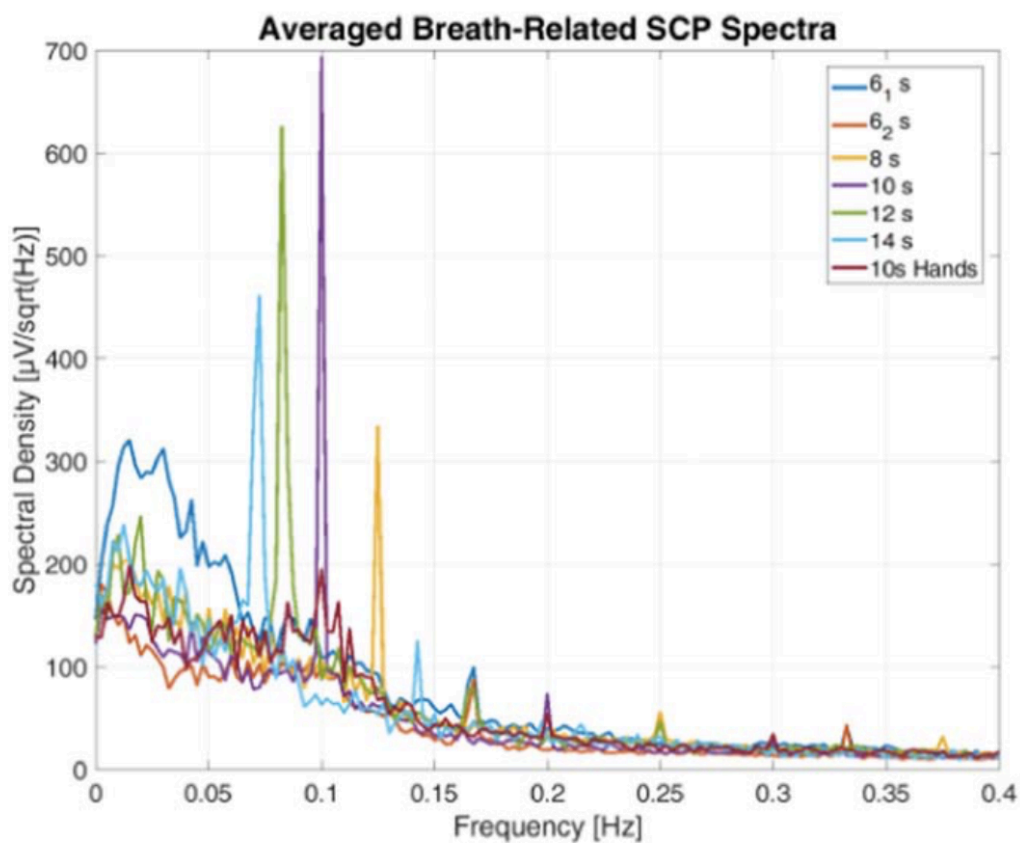


Grafico 3b  
Rappresentazione dello spettro degli SCP nei diversi pattern respiratori.

*I risultati di questo studio mostrano molto chiaramente che un ritmo respiratorio di 10 s / ciclo si traduce non solo in un alto RSA nell'HRV, ma anche in un massimo di variazioni SCP sincronizzate nelle aree frontali e centrali del cervello. Questo può essere interpretato come una risonanza multiparametrica del respiro, della frequenza cardiaca e dei segnali elettrici del cervello. Molto probabilmente, ma non visibile nei nostri dati, la sensibilità baroriflesso potrebbe anche essere sincronizzata. (The brain's resonance with breathing—decelerated breathing synchronizes heart rate and slow cortical potentials. Thilo Hinterberger, 2019, p 7,8)*

## **CAPITOLO 5**

### **DISCUSSIONE**

L'inflammation è una risposta locale e protettiva, evocata dall'invasione di agenti patogeni o da meccanismi lesivi per il nostro organismo. Il processo infiammatorio deve essere efficace, localizzato e regolato con precisione; poichè altrimenti, risposte inadeguate o eccessive causerebbero morbilità e ridurrebbero qualità e aspettativa di vita.

I *neuroni colinergici* inibiscono l'inflammation acuta, tale scoperta ha ampliato qualitativamente la comprensione di come il sistema nervoso moduli le risposte immunitarie. Il sistema nervoso regola in modo riflessivo la risposta infiammatoria in tempo reale, così come controlla importanti funzioni autonome, tra cui la frequenza cardiaca e tante altre funzioni vitali.

*(Kevin J. Tracey Et al, 2002).*

I vertebrati, in condizioni ideali, raggiungono l'omeostasi interna durante le infezioni o le lesioni, bilanciando le attività delle vie pro ed anti-infiammatorie. Le citochine, prodotte e rilasciate dal sistema immunitario innato, hanno un ruolo fondamentale nell'omeostasi dei processi infiammatori, regolando e direzionando la cascata infiammatoria. *(G. R. Johnston Et al, 2009).* L'inflammation e altre condizioni deleterie, ad esempio lo shock settico, sono spesso indotte da citochine proinfiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale (TNF), conosciuto anche come cachectina, e le interleuchine come IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, tutte prodotte specialmente dalle cellule immunitarie.

Nel sistema cardiovascolare, alti livelli di TNF-alfa, IL-1 e IL-6 hanno effetti ionotropici negativi sul tessuto miocardico, ciò potrebbe portare alla disfunzione ventricolare sinistra. Inoltre, è stato dimostrato che le citochine pro-infiammatorie sono implicate nella depressione miocardica, andando ad agire direttamente sui miociti *(Kelly RA Et al, 1997).*

A livello vascolare, invece, è stata osservata la loro tendenza ad aumentare la produzione di NO (modulatore del tono vascolare), con un conseguente deficit funzionale in risposta ai vasocostrittori. Nei polmoni il danno infiammatorio si verifica quando i neutrofili ed i macrofagi attivati, migrano dal sistema vascolare polmonare all'endotelio interstiziale alveolare, ove la produzione di citochine pro-infiammatorie, come IL-8, ha un ruolo patogeno nello sviluppo della sindrome da distress respiratorio (ARDS).

Nei reni, invece, le cellule glomerulari, in risposta alla presenza di TNF-alfa e IL-1, producono sia radicali liberi dell'ossigeno, sia derivati dell'acido arachidonico sia NO: tutti elementi che

intensificano la risposta infiammatoria locale, con un conseguente danno glomerulare e tubulare. Ancora, nel fegato, soprattutto la presenza di IL-6, porta ad un incremento della sintesi delle proteine della fase acuta, come l'amiloide sierica A, le macroglobuline alfa2 e la proteina C reattiva, andando ad aumentare i livelli sistemici infiammatori. (*G. R. Johnston Et al, 2009*)

Per quanto riguarda la coagulazione, TNF-alfa e IL-1 hanno mostrato un ruolo importante nella coagulazione intravascolare disseminata e nella trombosi. (*Esmon CT, 1994*)

L'infiammazione periferica e le alterazioni autoimmuni hanno anche un impatto sulla funzione cerebrale. (*Valentin A. Pavlov, Sangeeta S. Chavan, e Kevin J. Tracey, 2018*)

Un'eccessiva produzione delle citochine pro-infiammatorie, quindi, come TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, HMGB-1, ha riflessi sistemici gravi. Questo porta ad un danneggiamento di diversi sistemi ed organi, con la possibilità di arrivare alla disfunzione multi organo. (*G. R. Johnston Et al, 2009*)

L'infiammazione sistemica può essere indotta anche dalla somministrazione dell'endotossina LPS (lipopolisaccaride), un componente attivo nella parte esterna dei batteri Gram-negativi e attivatore prototipo del sistema immunitario innato. L'LPS provoca negli animali la cascata citochinica, causando lo shock settico e quindi la morte; la somministrazione di anticorpi monoclonali neutralizzanti anti-TNF, prima della sfida batterica, induce ad una completa protezione dallo shock settico. Questa scoperta scientifica ha identificato il TNF come un mediatore necessario e sufficiente dell'infiammazione sistemica. Tali risultati hanno indicato la possibilità che le strategie anti-TNF possano essere utilizzate nel trattamento di malattie potenzialmente letali, caratterizzate da livelli di TNF anormalmente elevati. (*Margot Gallowitsch-Puerta Et al, 2007*)

È ormai chiaramente stabilito che i processi infiammatori giocano un ruolo fondamentale nella fisiopatologia sia del danno da ipoperfusione / ischemia (sia esso generalizzato a tutto il corpo, come nel caso dello shock, o limitato ai singoli organi) sia delle malattie neurodegenerative ( morbo di Alzheimer, Morbo di Parkinson, sclerosi multipla, sclerosi laterale amiotrofica ).

In una risposta infiammatoria ideale, quindi, il rilascio di TNF e delle altre citochine infiammatorie deve essere limitato e non tale da invadere il circolo sistemico. Perciò, è importante un giusto equilibrio tra le risposte pro-infiammatorie ed anti-infiammatorie, con il fine di impedire all'infiammazione di divenire cronica e di portare l'organismo verso quadri letali.



Il sistema immunitario, attraverso l'infiammazione ed i suoi prodotti, quali le citochine, insieme al sistema nervoso centrale, vanno a definire l'asse neuro-immune, ovvero la manifestazione di una comunicazione bi-direzionale.

I percorsi proposti come fondamentali nella costituzione dell'asse neuro-immune sono: la via neurale, gli organi circumventricolari, il trasporto da parte della barriera emato-encefalica delle citochine e le secrezioni dalle cellule della barriera ematoencefalica (BBB).

Diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di meccanismi umorali coinvolti nella comunicazione tra il sistema nervoso centrale ed il sistema immunitario. Le citochine pro-infiammatorie, quali ad esempio, TNF-alfa, IL-1 e IL-6, sono trasportate nella barriera ematoencefalica attraverso un sistema di trasporto saturabile. Inoltre, possono avere accesso al sistema nervoso centrale attraverso il passaggio dagli organi circumventricolari, come l'area postrema, dove la BBB è assente.

Una volta entrate nel SNC, le citochine hanno mostrato capacità di innescare la produzione ed il rilascio di prostaglandina E2, la quale successivamente attiva l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPAA), responsabile della secrezione di importanti mediatori anti-infiammatori. Infine, si è visto che le interleuchine possono legarsi all'endotelio cerebrale vascolare, inducendo quindi la secrezione di sostanze neuroattive. (*Watkins LR Et al, 1995*) (*Plotkin SR. Et al, 1997*) (*G. R. Johnston Et al, 2009*).

Queste vie umorali, tuttavia, sono dipendenti dai livelli citochinici infiammatori presenti nel sangue. Il riflesso infiammatorio, invece, mediato dal Nervo Vago, ha la velocità, la precisione e l'efficienza delle vie neuronali.

Il Nervo Vago, il maggiore della divisione parasimpatica del sistema nervoso autonomo, è il mezzo attraverso cui il riflesso infiammatorio regola l'omeostasi dei processi flogistici sistemici del nostro organismo.

Il riflesso infiammatorio a livello funzionale è composto da due strade: la via immunosensitiva e la via immunosoppressiva. Dal punto di vista morfologico la prima è costituita dalle fibre vagali afferenziali, mentre la seconda dalle fibre efferenziali. (*Kevin J. Tracey Et al, 2002*)

Di seguito saranno citati gli studi a supporto di questa comunicazione neuroimmunologica.

Nel complesso delle fibre afferenziali vagali, le quali comprendono circa l'80% delle fibre vagali totali, la prima sinapsi al SNC si trova nel nucleo del tratto solitario. È stato dimostrato che la

lesione elettrolitica di questa regione ostacola lo sviluppo della febbre indotta da IL-1. (*Kevin J. Tracey Et al, 2002*)

Successivamente, diversi studi hanno provato che questa sezione comunica al SNC la presenza di processi infiammatori nella periferia; infatti, la somministrazione di LPS o di IL-1 ha mostrato che, nel nucleo del tratto solitario, dove terminano le fibre afferenziali, è favorito il rilascio del glutammato. (*M. Rosas-Ballina Et al, 2009*)

Uno studio recente ha fornito una decisiva visione dei meccanismi che stanno alla base della comunicazione tra gli stimoli infiammatori e le fibre afferenti vagali. È stata registrata l'attività elettrofisiologica del Nervo Vago cervicale nei topi dopo la somministrazione periferica di TNF o IL-1, ciò ha dimostrato l'attivazione neuronale dei potenziali d'azione da parte di queste citochine pro-infiammatorie, dato che, la vagotomia effettuata distalmente all'elettrodo di registrazione, ha annullato i segnali elettrici, indicando che questa attività neuronale è principalmente associata alla segnalazione afferente. (*Sangeeta S. Chavan Et al, 2017*).

La via immunosoppressiva, mediata come detto in precedenza dalle fibre efferenziali, è anche chiamata, via colinergica anti-infiammatoria. Il principio che sta alla base di questa via neuroimmunologica è l'identificazione di un meccanismo capace di disattivare/inibire i mediatori pro-infiammatori del sistema immunitario attraverso il flusso parasimpatico.

In seguito ad alcuni studi sperimentali è emerso che attraverso la stimolazione elettrica delle fibre vagali efferenti, l'attivazione della via colinergica conduceva all'inibizione della sintesi di TNF nel fegato, nei reni e nel cuore, attenuando inoltre la concentrazione sistemica di TNF durante un quadro di endotossiemia indotta. (*Kevin J. Tracey Et al, 2002*).

Ancora, un intervento invasivo sul Nervo Vago attraverso la vagotomia, ha portato alla scoperta che tale tecnica rendeva gli animali più sensibili agli stimoli immunologici, con livelli più elevati di citochine pro-infiammatorie, indicando un ruolo tonico inibitorio del X nervo cranico sull'infiammazione. (*Valentin A. Pavlov, 2005*)

I recettori dell'acetilcolina si dividono in muscarinici e nicotinici. Questi sono suddivisi all'interno del nostro organismo sia nel SNC che nel SNP, e presentano delle differenze a livello sinaptico e della trasmissione colinergica. È stato studiato, infatti, che nei topi, in cui le subunità recettoriali nicotiniche alfa7 erano state disattivate, gli effetti della stimolazione del Nervo Vago non diminuivano i livelli sierici di TNF, indotti dalla somministrazione di LPS in un quadro endotossiemico.

Al contrario invece, il blocco dei recettori muscarinici periferici non influenzava gli effetti anti-infiammatori della stimolazione vagale. (*V.A. Pavlov, 2006*)

Intervenendo, invece, sui recettori muscarinici contenuti nel cervello si andava ad attivare la via colinergica anti-infiammatoria. (*Rosas-Ballina Et al 2009*)

Questo indica la fondamentale importanza della subunità recettoriale nicotinicα7 periferica e muscarinica centrale nell'insieme degli elementi della via colinergica, insieme alle fibre efferenti vagali e all'acetilcolina.

A questo punto è possibile effettuare un'ipotesi neurofisiologica.

Un aumento sostenuto dell'attività parasimpatica da parte del sistema nervoso autonomo, ottenuta grazie all'elettrostimolazione, può attivare le vie anti-infiammatorie ChAP e HPAA, le quali porteranno ad una forte risposta anti-infiammatoria del sistema immunitario, con un conseguente contenimento delle malattie iperinfiammatorie associate. Un aumento dell'attività parasimpatica invertirà l'anormale equilibrio simpatico-vagale da predominanza simpatica a parasimpatica, contrastando il decorso infiammatorio delle malattie.

Questa ipotesi, sugli effetti terapeutici dovuti all'attività parasimpatica indotta dalla stimolazione del Nervo Vago, è supportata da diversi dati clinici e sperimentali: diminuzione delle citochine proinfiammatorie, modulazione delle lesioni polmonari mediante attivazione delle vie antinfiammatorie, miglioramento delle funzioni polmonari e cardiache regolando lo squilibrio simpatico-vagale.

La stimolazione elettrica del Nervo Vago è attualmente utilizzata per trattare l'epilessia (*Kevin J. Tracey Et al, 2002*), inoltre, studi recenti hanno dimostrato il suo potenziale applicativo proprio su patologie di origine infiammatoria, come la IBD (inflammatory bowel disease) e l'artrite reumatoide.

In aggiunta, è stato studiato che nei pazienti con il morbo di Chron, attualmente trattato attraverso diversi farmaci tra cui gli anticorpi anti-TNF, ci sono state significative remissioni cliniche nei soggetti trattati attraverso la stimolazione elettrica del Nervo Vago, con diminuzione dei livelli della proteina C-reattiva. È stato inoltre rilevato un *umentato tono vagale*, attraverso l'*analisi della Heart Rate Variability*, quindi uno spostamento dell'equilibrio simpato-vagale verso una predominanza parasimpatica. (*Bonaz B. Et al, 2016.*)

Per quanto riguarda l'artrite reumatoide, disturbo con una forte componente infiammatoria ed autoimmune, attualmente è trattata attraverso terapie costose, che comprendono anche anticorpi anti-TNF e anti-IL6. È stato approfondito, in aggiunta, che in seguito all'impianto di un dispositivo elettronico stimolatore del Nervo Vago i disturbi di tale patologia sono stati significativamente alleviati, rilevando inoltre, un diminuito livello di TNF. (*Valentin A. Pavlov, Sangeeta S. Chavan, e Kevin J. Tracey, 2018*)

Il Nervo Vago rappresenta il principale canale sensoriale dal polmone al cervello.

Controlla la funzione polmonare e regola i meccanismi sia respiratori che difensivi, fornendo inoltre, i feedback sensoriali dai polmoni al cervello. Sia il feedback sensoriale che i processi respiratori possono essere significativamente compromessi da condizioni infiammatorie, e da ciò emerge che la corretta funzione delle fibre afferenti può essere sostanzialmente influenzata dallo stato infiammatorio e dal rimodellamento delle vie aeree. (*Chang Et al, 2015*)

Recentemente è stato dimostrato che nei pazienti affetti da Covid-19 sono presenti livelli aumentati di IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-12, IL-13, IL-17 e TNF- $\alpha$ , ovvero tutti quei mediatori della pro-infiammazione che innescano la cascata citochinica infiammatoria. (*Guo Et al, 2020*)

Attraverso la stimolazione del Nervo Vago, con l'attivazione della ChAP e della HPA, si andrebbero a ridurre i livelli citochinici sistemici, evitando così un ulteriore peggioramento dei processi flogistici. (*Dos Santos Et al, 2011*)

Il Nervo Vago assume un ruolo fondamentale nell'omeostasi dei processi infiammatori polmonari. Si è visto che la vagotomia interrompe l'azione della via colinergica anti-infiammatoria, portando ad un deterioramento delle lesioni polmonari dovute al ventilatore. Gli autori riportano anche un aumento delle lesioni alveolari, da parte di animali vagotomizzati ventilati meccanicamente, nonché emorragie e livelli aumentati di IL-6. Attraverso la VNS è stato prevenuto il danno polmonare indotto dal ventilatore, ottenendo una diminuzione delle reazioni pro-apoptiche e pro-infiammatorie. La ricerca in laboratorio ha dimostrato, inoltre, gli effetti protettivi sul polmone da parte della VNS, attenuando il danno polmonare acuto in seguito ad ustione, attraverso l'attivazione delle vie anti-infiammatorie. (*Dos Santos Et al, 2011*) (*Huang Et al, 2019*) (*Krzyzaniak Et al., 2011*)

La VNS regolarizza quindi lo squilibrio simpatico-vagale, aumentando l'attività parasimpatica che esacerba la funzione della via colinergica anti-infiammatoria e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Una regolarizzazione dell'equilibrio simpatico-vagale diminuirà l'attività simpatica, che a sua volta provocherà vasodilatazione e, di conseguenza, migliorerà l'ossigenazione dei tessuti, velocizzando

il turnover delle sostanze derivanti dai processi flogistici. (*Deuchars Et al, 2018*) (*Kevin J. Tracey Et al, 2002*) (*G. R. Johnston Et al, 2009*)

L'equilibrio simpato-vagale può essere quindi influenzato dall'elettrostimolazione verso una terapeutica preponderanza parasimpatica, con gli effetti anti-infiammatori annessi di cui *supra*. Un'attivazione incrementata del sistema nervoso parasimpatico equivale ad un tono vagale aumentato, essendo il Nervo Vago il maggiore rappresentante di questa divisione. Tutto questo è quantificabile attraverso gli indici del tono vagale, come la *Heart Rate Variability* e il baroriflesso. Un esempio di analisi del tono vagale attraverso lo studio della HRV è l'articolo sul trattamento del morbo di Chron attraverso la VNS. (*Bonaz B. Et al, 2016*)

All'inizio della sperimentazione è stata valutata la *Heart Rate Variability* dei partecipanti. Dopo 6 mesi di elettrostimolazione vagale, al termine del protocollo, è emerso un aumento del tono vagale nei partecipanti con un basso livello dello stesso. Per quanto concerne, invece, i partecipanti il cui tono era alto al momento dell'inizio degli studi, se ne è registrato un abbassamento. È indicativo, dunque, che la stimolazione del Nervo Vago conduca ad una regolazione omeostatica sistemica, se si prendono in considerazione anche il resto dei benefici forniti durante lo studio. (*Bonaz B. Et al, 2016*)

*Sarebbe possibile influenzare il tono vagale e quindi sfruttare i benefici di un aumentato tono parasimpatico attraverso tecniche non invasive ?*

Il respiro consapevole e la sua modulazione attraverso pattern respiratori guidati, aumenta significativamente la *Heart Rate Variability* e il baroriflesso. (*Marc A. Russo Et al, 2017*)

Questi due marker sono strettamente interconnessi e correlati ad implicazioni cliniche. È stato infatti dimostrato che i pazienti in fase di ripresa da un infarto miocardico presentano un alto rischio di eventi cardiaci fatali se caratterizzati da attività baroriflessa vagale subnormale, specialmente se ciò avviene anche in presenza di una bassa HRV. (*Paul M. Lehrer Et al, 2003*)

Come emerge da uno studio di Paul M. Lehrer e collaboratori, una lenta e profonda respirazione guidata a 6 cicli resp/min, porta ad un acuto incremento nello spettro della HRV e del baroriflesso. Inoltre, grazie agli studi del professore e del suo team si è evidenziata la possibilità di "allenare" il riflesso barocettivo. In seguito ad un paragone tra i valori del gruppo sperimentale in uno stato di riposo all'inizio e alla fine del percorso, infatti, è stato ravvisato un miglioramento del baroriflesso e dell'intervallo R-R. (*Paul M. Lehrer Et al, 2003*)

Non sono stati ottenuti gli stessi risultati attraverso una respirazione caratterizzata da frequenza media, circa 0.25 Hz (12-15 cicli resp/min), come denota lo studio di Qinghua Chang. In seguito a quest'ultimo, infatti, l'aumento dell'ampiezza R-R, della variabilità della pressione sanguigna e della banda HF, sono emersi solo in seguito alla riduzione ad 8 cicli resp/min del pattern respiratorio, evidenziando come una respirazione lenta e profonda richiami il tono parasimpatico vagale, modulando la funzione cardiaca. (*Qinghua Chang Et al, 2013*)

Infine un aspetto da considerare circa le modalità respiratorie è il rateo inspirazione espirazione. Uno studio del professor Van Diest e dei suoi collaboratori propone l'analisi di diversi pattern. Tra tutti, quello caratterizzato da respirazioni guidate a 6 cicli resp/min, con un rapporto inspirazione espirazione di 3s e 7s, è stato quello che ha riscontrato i risultati più indicativi. Quest'ultimo ha mostrato un incremento significativo dell'RSA, della banda HF ed LF rispetto agli altri pattern, sottolineando la maggiore suscettibilità vagale al basso rapporto cicli resp/min e alla maggiore durata dell'espirazione rispetto all'inspirazione, in accordo con gli effetti del baroriflesso indotti dall'aritmia sinusale respiratoria. (*Ilse Van Diest Et al, 2014*)

Una respirazione lenta e profonda stimola il Nervo Vago, aumentando il tono parasimpatico che si riflette a livello cardiopolmonare, rallentando il battito cardiaco e sincronizzando i picchi della *Heart Rate Variability*, del baroriflesso e dei potenziali corticali lenti nella corteccia cerebrale. Ciò evidenzia un asse che unisce il cuore, i polmoni ed il cervello in una sincronizzazione data dalla volontarietà del respiro, guidato dalla frequenza di risonanza. (*Bruna S. Tavares Et al, 2017*) (*Thilo Hinterberger Et al, 2019*)

## **7.0 Limiti della ricerca**

I limiti presenti all'interno di questo studio sono rappresentati dalla scarsità di dati presenti in letteratura, che leghino la stimolazione del Nervo Vago all'analisi di un aumento della sua attività attraverso i marker tonici vagali, e la pratica di lente e profonde respirazioni con un rapporto basso tra il tempo di inspirazione ed espirazione.

## CAPITOLO 6 CONCLUSIONI

In base ai principi neurofisiologici e biofisi introdotti è possibile affermare che il Nervo Vago possiede un ruolo fondamentale nei meccanismi omeostatici regolatori del nostro organismo. Con la sua funzione bi-direzionale è capace di individuare i processi flogistici attraverso le fibre afferenziali, e regolarne il decorso attraverso un feedback neuroimmunitario mediato dall'espressione parasimpatica delle fibre effettrici. Tutto ciò è guidato da un controllo neurale centrale situato nel midollo allungato e raffinato dalle strutture corticali superiori.

Si tratta di un meccanismo di controllo involontario appartenente alla divisione parasimpatica del sistema nervoso autonomo, che sfrutta le due vie anti-infiammatorie: la via colinergica e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

Questi meccanismi sono stati utilizzati dalla comunità medico-scientifica per ridurre la gravità delle complicanze dell'iperinfiammazione, innescando un "freno sistemico endogeno", attraverso la stimolazione invasiva del Nervo Vago, la quale ha dimostrato risultati clinici brillanti.

La volontà di questo elaborato è stata quella di trovare una strada non invasiva che permettesse di stimolare il Nervo Vago e di conseguenza incidere sul bilancio simpato-vagale, per spostare l'equilibrio verso una predominanza terapeutica parasimpatica.

I pochi studi presenti in letteratura hanno mostrato una forte correlazione tra un pattern respiratorio lento e profondo (circa 6 cicli resp/min con un rapporto basso tra i tempi di inspirazione ed espirazione), e significativi aumenti nei marker del tono vagale, quali RSA, HRV e baroriflesso.

Il fine preposto è, quindi, quello di stimolare la ricerca futura verso nuove sperimentazioni, le quali riescano a provare il legame tra la stimolazione Vagale attraverso la pratica di precisi pattern respiratori, ed il potenziale applicativo a livello terapeutico.

A supporto dell'elaborato è stato recentemente approvato dalla Società Italiana di Salute Digitale e Telemedicina il protocollo scientifico "*Yoga-Based Breathing for Vagus Nerve Stimulation as Home-care Adjuvant Treatment Against Burden COVID 19 Outbreak*", che prevede l'utilizzo delle tecniche respiratorie derivanti dallo Yoga come mezzo di stimolazione delle vie anti-infiammatorie del Nervo Vago, per contrastare le caratteristiche infiammatorie del virus SARS-CoV-2.

C'è la possibilità, quindi, attraverso l'impiego di particolari pattern respiratori, di rendere un gesto involontario e semplice, quale la respirazione, un potente strumento riabilitativo volontario, capace di andare ad influire e stimolare il massimo sistema di regolazione osmotica del nostro organismo: il *Sistema Nervoso Autonomo*.

## CAPITOLO 8 BIBLIOGRAFIA

Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, Clarençon D, Mathieu N, Dantzer C, Vercueil L, Picq C, Trocmé C, Faure P, Cracowski JL, Pellissier S. *Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study*. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Jun;28(6):948-953.

Chang Q, Liu R, Shen Z. *Effects of slow breathing rate on blood pressure and heart rate variabilities*. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 25;169(1):e6-e8.

Chang RB, Strohlic DE, Williams EK, Umans BD, Liberles SD. *Vagal Sensory Neuron Subtypes that Differentially Control Breathing*. *Cell*. 2015 Apr 23;161(3):622-633.

Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. *Mechanisms and Therapeutic Relevance of Neuro-immune Communication*. *Immunity*. 2017 Jun 20;46(6):927-942.

Deuchars SA, Lall VK, Clancy J, Mahadi M, Murray A, Peers L, Deuchars J. *Mechanisms underpinning sympathetic nervous activity and its modulation using transcutaneous vagus nerve stimulation*. *Exp Physiol*. 2018 Mar 1;103(3):326-331.

Dos Santos CC, Shan Y, Akram A, Slutsky AS, Haitsma JJ. *Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 15;183(4):471-482.

Esmon CT. *Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis*. *Baillieres Clin Haematol*. 1999 Sep;12(3):343-359.

Gallowitsch-Puerta M, Pavlov VA. *Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway*. *Life Sci*. 2007 May 30;80(24-25):2325-2329.



- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. *The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status*. Mil Med Res. 2020 Mar 13;7(1):11.
- Hinterberger T, Walter N, Doliwa C, Loew T. *The brain's resonance with breathing-decelerated breathing synchronizes heart rate and slow cortical potentials*. J Breath Res. 2019 Jun 27;13(4):046003.
- Huang Y, Zhao C, Su X. *Neuroimmune regulation of lung infection and inflammation*. QJM. 2019 Jul 1;112(7):483-487.
- Johnston GR, Webster NR. *Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve*. Br J Anaesth. 2009 Apr;102(4):453-462.
- Kelly RA, Smith TW. *Cytokines and cardiac contractile function*. Circulation. 1997 Feb 18;95(4):778-781.
- Krzyzaniak MJ, Peterson CY, Cheadle G, Loomis W, Wolf P, Kennedy V, Putnam JG, Bansal V, Eliceiri B, Baird A, Coimbra R. *Efferent vagal nerve stimulation attenuates acute lung injury following burn: The importance of the gut-lung axis*. Surgery. 2011 Sep;150(3):379-389.
- Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu SE, Eckberg DL, Edelberg R, Shih WJ, Lin Y, Kuusela TA, Tahvanainen KU, Hamer RM. *Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow*. Psychosom Med. 2003 Sep-Oct;65(5):796-805.
- Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. *Molecular and Functional Neuroscience in Immunity*. Annu Rev Immunol. 2018 Apr 26;36:783-812.

Pavlov VA, Tracey KJ. *Controlling inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway*. Biochem Soc Trans. 2006 Dec;34(Pt 6):1037-1040.

Pavlov VA, Tracey KJ. *The cholinergic anti-inflammatory pathway*. Brain Behav Immun. 2005 Nov;19(6):493-9.

Plotkin SR, Banks WA, Kastin AJ. *Comparison of saturable transport and extracellular pathways in the passage of interleukin-1 alpha across the blood-brain barrier*. J Neuroimmunol. 1996 Jun;67(1):41-47.

Rosas-Ballina M, Tracey KJ. *Cholinergic control of inflammation*. J Intern Med. 2009 Jun;265(6):663-79.

Russo MA, Santarelli DM, O'Rourke D. *The physiological effects of slow breathing in the healthy human*. Breathe (Sheff). 2017 Dec;13(4):298-309.

Shaffer F, Ginsberg JP. *An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms*. Front Public Health. 2017 Sep 28;5:258.

Tavares BS, de Paula Vidigal G, Garner DM, Raimundo RD, de Abreu LC, Valenti VE. *Effects of guided breath exercise on complex behaviour of heart rate dynamics*. Clin Physiol Funct Imaging. 2017 Nov;37(6):622-629.

Tracey KJ. *The inflammatory reflex*. Nature. 2002 Dec 19-26;420(6917):853-9.

Van Diest I, Verstappen K, Aubert AE, Widjaja D, Vansteenwegen D, Vlemincx E. *Inhalation/Exhalation ratio modulates the effect of slow breathing on heart rate variability and relaxation*. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2014 Dec;39(3-4):171-80.

Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. *Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms*. Life Sci. 1995;57(11):1011-1026.