

La modulazione respiratoria del sistema nervoso autonomo

(Prima parte)

Vincenzo Patruno

Introduzione

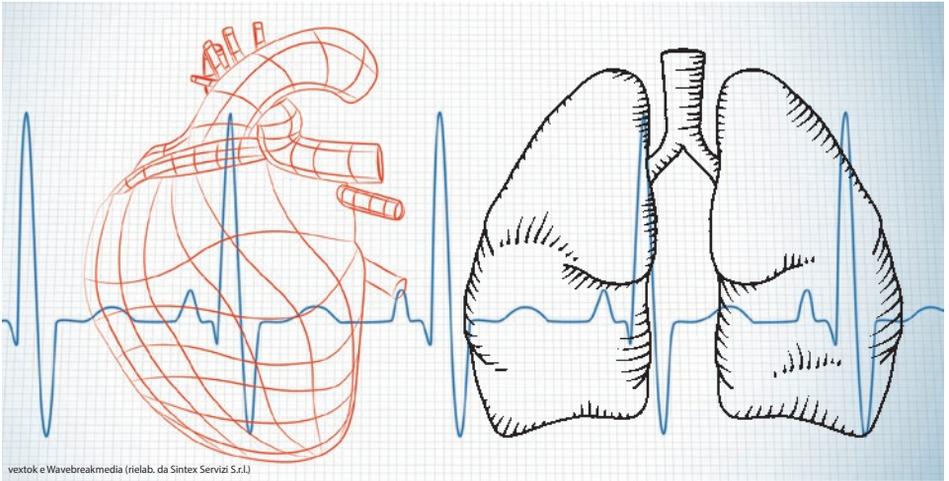
L'attività respiratoria, il battito cardiaco e le oscillazioni della pressione arteriosa condividono frequenze comuni. Già nel 1733 il reverendo Stephen Hales notava come le fasi della respirazione fossero in grado di modificare la frequenza cardiaca (HR) e la pressione arteriosa (BP) e queste osservazioni furono poi confermate da Carl F.W. Ludwig nel 1847 quando egli riuscì a misurare l'incremento di HR e BP durante l'inspirazione. Oggi definiamo queste variazioni della HR come aritmia sinusale respiratoria (RSA) e gli incrementi di BP associati alla fase inspiratoria come le onde di Traube-Hering.

La frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sono regolate dal sistema autonomo e tanto il sistema nervoso simpatico quanto il sistema vagale hanno *pattern* di attività che vengono influenzati dalla dinamica respiratoria.

In realtà molteplici fattori influiscono su questi *pattern*, fattori anche di natura propriamente meccanica poiché cuore e apparato respiratorio condividono la stessa cavità toracica: l'inspirazione è infatti innescata da una riduzione della pressione endotoracica che porta a un aumento del ritorno venoso al cuore destro il quale a sua volta determina un incremento di HR e di gittata cardiaca. Questo meccanismo mediato da barocettori non è tuttavia l'unico e nemmeno probabilmente il principale poiché una tale modulazione dell'attività respiratoria su HR e BP si riscontra anche in preparati *in situ*, cioè a torace aperto e quindi privi di variazioni della pressione pleurica. Altri meccanismi di modulazione dell'attività cardiaca da parte della attività respiratoria comprendono l'influenza sulla attività afferente vagale (mediata da recettori polmonari di stiramento) e sulla attività vagale efferente (che si riduce durante la inspirazione).

Il gate respiratorio

Lopes e Palmer nel 1976 hanno per primi coniato il termine di *human respira-*



vestok e Wavebreakmedia (rielab. da Sintex Servizi S.r.l.)

tory gate (HRG) riferendosi alla capacità dell'attività respiratoria di trascinare (*to gate*) la responsività autonoma.

Il *respiratory gate* veniva definito originariamente come un "cancello" capace, nella fase inspiratoria, di chiudersi al traffico simpatico e di aprirsi, nella fase espiratoria, al traffico vagale: quindi una attività respiratoria fisicamente in grado di alterare i potenziali di azione dei motoneuroni simpatici e delle fibre preganglioniche vagali e di modularne continuamente la capacità di risposta.

Studi sui motoneuroni vagali cardiaci, quale quello di Eckberg del 1977, hanno infatti permesso di dimostrare come la risposta vagale sia maggiore quando lo stimolo barocettivo è applicato durante la fase espiratoria rispetto a quando lo stesso stimolo barocettivo viene applicato durante la fase inspiratoria.

Inoltre, studi sui motoneuroni simpatici, come riportato da Rothlisberger e coll. nel 2003, hanno dimostrato come la risposta simpatica allo stimolo barocettivo sia minore quando lo stimolo è applicato durante la fase espiratoria rispetto a quando lo stesso tipo di stimolo viene applicato

durante la fase inspiratoria.

Queste e altre osservazioni hanno finito per evidenziare una precisa capacità delle fasi respiratorie nella modulazione del *feedback* autonomo: la fase del ciclo respiratorio è in grado di guidare l'uscita tanto vagale quanto simpatica (quindi i rami effettori) in risposta alle stimolazioni autonome in entrata (quindi dei rami afferenti).

A oggi, i dati provenienti da diversi gruppi di studio hanno rivisto alcune vecchie nozioni al riguardo dello HRG, *in primis* quella che il *gate* si comporti in modo binario, ossia solo aperto o chiuso (Eckberg, DeBoer, Gilbey). In realtà è stato dimostrato che la stimolazione sui barocettori è da considerarsi una variabile continua. Inoltre, il *gate* non è mai chiuso completamente; è infatti aperto in entrambe le fasi del respiro e stimoli barocettivi elicitano una risposta seppur piccola anche in inspirazione. Infine, è stato visto come la magnitudo del *gate* risulti dipendente in modo critico dalla frequenza del ritmo respiratorio con la massima espressione a frequenze di 0,1 Hz (6 atti respiratori al minuto).

L'abbondante ricerca sui meccanismi responsabili dello HRG ha peraltro in parte risolto la questione della sede del *gate*; ossia se il *gate* sia centrale (secondario alla attività motoneurale efferente) oppure periferico (secondario alla attività neurale afferente dai recettori di stiramento polmonari e toracici).

Utilizzando metodiche matematiche di analisi di correlazione fra tre segnali in grado di estrarre l'influenza di uno segnale sugli altri due (l'analisi di coerenza parziale) è stato possibile rimuovere l'influenza del ritmo respiratorio dai ritmi BP e HR e mostrare in modo convincente come la frequenza respiratoria di per se stessa sia in grado di guidare i ritmi autonomici (cardiaci e della BP) senza doversi "appoggiare" al circuito riflesso barocettivo: in altri termini, non sembra che le oscillazioni della frequenza cardiaca causate dalla frequenza respiratoria siano mediate esclusivamente dall'effetto sui barocettori ma siano piuttosto la risultante dell'effetto di integrazione tra centrale e periferico. In altre parole, il *gate* non è solo centrale né solo periferico ma ridefinito continuamente da entrambe le componenti.

L'impronta dell'attività respiratoria sulle fluttuazioni della frequenza cardiaca (come intervallo R-R) è stata studiata estensivamente con l'analisi della variabilità cardiaca (HRV) portando a osservare che alle alte frequenze respiratorie le escursioni dell'intervallo R-R nel dominio delle frequenze (*power spectrum*) sono piccole e basse (*low-frequency*, espressione del tono simpatico) e che al rallentarsi del ritmo respiratorio rallentano anche le fluttuazioni dell'intervallo R-R mentre le frequenze del *power spectrum* si dispongono su frequenze più alte (*high frequency*, espressione del tono vagale). Questo approccio ha per-

messo di aprire una vera e propria finestra sul bilanciamento simpato-vagale ossia delle due branche integrate del sistema nervoso autonomico e di chiarire aspetti nuovi sull'accoppiamento dei ritmi respiratori e cardiovascolari.

Il coupling cardioventilatorio

Il *coupling* cardiorespiratorio è un termine ampiamente usato per descrivere l'influenza della respirazione sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa ed è forse apprezzato al meglio in ambito clinico dalla presenza della aritmia sinusale respiratoria (RSA). Ci sono molte evidenze che la RSA sia causata dalla regolazione dello stesso *outflow* cardiaco vagale che coinvolge i medesimi circuiti neurali tronco encefalici di generazione del ritmo respiratorio (RPG). In particolare sono state identificate peculiari vie di integrazione fra strutture pontine e del midollo allungato (complesso pre-Botzinger) e i neuroni cardiaci vagali del nucleo ambiguo che per stretta vicinanza costituiscono il substrato neurale dell'interazione cardiorespiratoria (Figura 1).

Il *coupling* cardiorespiratorio non sembra limitato alla sfera di influenza "esclusivamente" cardiocircolatoria.

La RSA non è solo un meccanismo integrato per l'ottimizzazione omeostatica dei gas nel sangue (più flusso sanguigno in *inspiro* quando c'è più aria a disposizione, meno in *espiro* quando c'è meno aria nei polmoni) ma sembra che rivesta anche funzioni di regolazione centrale superiore come la risposta *arousal*.

In questo senso, in realtà, non sembra che la RSA sia da considerare "principalmente" in un meccanismo di ottimizzazione degli scambi gassosi quanto piuttosto un sistema di controllo dei limiti di varia-

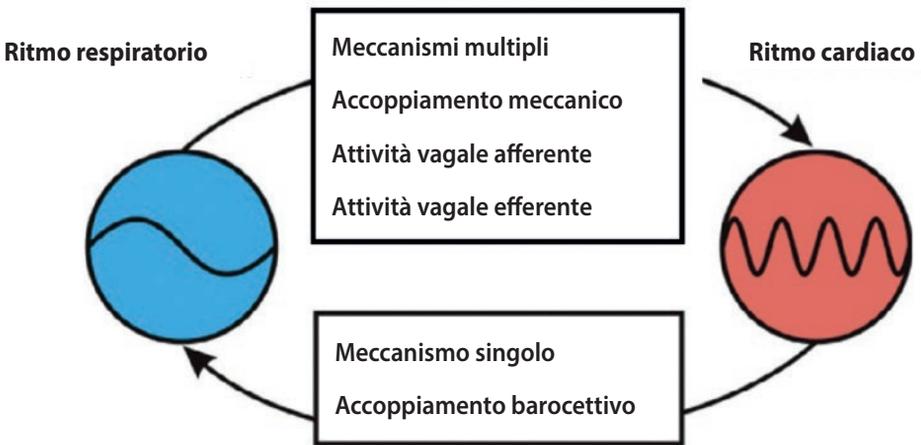


Figura 1. *Coupling* cardiorespiratorio.

bilità del sistema a *feedback*, costringendo cioè la non linearità del sistema in ambiti di variabilità non eccessivamente alti o bassi e proteggendo così il sistema da stati critici di disautonomia.

In effetti, mentre la RSA è facilmente osservabile nelle persone sane, la disautonomia cardiorespiratoria è caratteristica di diversi stati di malattia e molti stati patologici sono associati a un declino della RSA (con meccanismi che hanno origine prevalentemente all'interno del tronco cerebrale) e sembrano derivare dalla instabilità cardiorespiratoria tanto nei termini di vere e proprie disautonomie (*sudden infant death syndrome*, disautonomia familiare, sindrome di Rett) quanto in disturbi caratterizzati da ridotta attività vagale cardiaca.

[*Fine prima parte*]

Bibliografia di riferimento

- BERNARDI L, KELLER F, SANDERS M, ET AL. *Respiratory sinus arrhythmia in the denervated human heart*. J Appl Physiol 1989;67:1447-55.
- BERNARDI L, PORTA C, CASUCCI C, ET AL. *Dynamic interactions between musical, cardiovascular, and cerebral rhythms in humans*. Circulation 2009;119:3171-80.
- BERNARDI L, PORTA C, SPICUZZA L, ET AL. *Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure*. Circulation 2002;105:143-5.
- BERNARDI L, SLEIGHT P, G BANDINELLI, ET AL. *Effect of rosary prayer and yoga mantras on autonomic cardiovascular rhythms: comparative study*. BMJ 2001; 323:1446-9.
- BETTERMANN H, VON BONIN D, FRÜHWIRTH M, ET AL. *Effects of speech therapy with poetry on heart rate rhythmicity and cardiorespiratory coordination*. Int J Cardiol 2002;84:77-88.
- CRITCHLEY HD, NICOTRA A, CHIESA PA, ET AL. *Slow breathing and hypoxic challenge: cardiorespiratory consequences and their central neural substrates*. PLoS One 2015;10:e0127082.
- CYSARZ D, BÜSSING A. *Cardiorespiratory synchronization during Zen meditation*. Eur J Appl Physiol 2005;95:88-95.
- CYSARZ D, VON BONIN D, LACKNER H, ET AL. *Oscillations of heart rate and respiration synchronize during poetry recitation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H579-87
- DICK TE, BAEKEY DM, PATON JFR, ET AL. *Cardio-respiratory coupling depends on the pons*. Respir Physiol Neurobiol 2009;168:76-85.
- ECKBERG DL. *Adaptation of the human carotid baroreceptor-cardiac reflex*. J Physiol 1977;268:579-89.
- ECKBERG DL. *The human respiratory gate*. J Physiol 2003;548:339-52.
- ECKBERG DL, NERHED C, WALLINET BG. *Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man*. J Physiol 1985;365:181-96.
- GALLETLY DC, LARSEN PD. *The determination of cardioventilatory coupling from heart rate and ventila-*

- tory time series. Res Exp Med (Berl) 1999;199:95-9.
- GILBEY MP, JORDAN D, RICHTER DW, SPYER KM. Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat. J Physiol 1984;356:65-78.
 - KARAVIDAS MK, LEHRER PM, VASCHILLO E, ET AL. Preliminary results of an open label study of heart rate variability biofeedback for the treatment of major depression. Appl Psychophysiol Biofeedback 2007; 32:19-30.
 - KAREMAKER JM. Last word on point: counterpoint: respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism. J Appl Physiol 2009;106:1750.
 - LARSEN PD, BOOTH P, GALLETLY DC. Cardioventilatory coupling in atrial fibrillation. Br J Anaesth 1999;82:685-90.
 - LEHRER PM, VASCHILLO E, VASCHILLO B, ET AL. Biofeedback treatment for asthma. Chest 2004; 126:352-61.
 - LOPES OU, PALMER JF. Proposed respiratory 'gating' mechanism for cardiac slowing. Nature 1976; 264:454-6.
 - PENG CK, HENRY IC, MIETUS JE, ET AL. Heart rate dynamics during three forms of meditation. Int J Cardiol 2004;95:19-27.
 - ROTHLSBERGER BW, BADRA LJ, HOAG JB, ET AL. Spontaneous 'baroreflex sequences' are deterministic functions of breathing phase. Clin Physiol Funct Imaging 2003;23:307-13.
 - STÖCKIGT B, JESERICH F, WALACH H, ET AL. Experiences and perceived effects of rosary praying: a qualitative study. J Relig Health 2021;60:3886-906.
 - VANOLI E, DE FERRARI GM, STRAMBA-BADIALE M, ET AL. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. Circ Res 1991;68:1471-81.
 - ZACCARO A, PIARULLI A, LAURINO M, ET AL. How breath-control can change your life: a systematic review on psycho-physiological correlates of slow breathing. Front Hum Neurosci 2018;12:353.
 - ZUCKER T, SAMUELSON K, MUENCH F, ET AL. The effects of respiratory sinus arrhythmia biofeedback on heart rate variability and posttraumatic stress disorder symptoms: a pilot study. Appl Psychophysiol Biofeedback 2009;34:135-43.

LA FIBROSI CISTICA DELL'ADULTO

a cura di Paolo Palange



sintex
EDITORIA

ACQUISTA
UNA COPIA

FORMATO: 15x21 cm
EDITORE: Sintex Editoria
PAGINE: 188
ISBN: 978-88-943312-1-9
RILEGATURA: broccura
PREZZO: € 24,00

Il volume illustra gli attuali standard di cura del paziente adulto con Fibrosi Cistica secondo le più recenti ricerche scientifiche e linee guida per il trattamento della malattia.

PAOLO PALANGE

UOC Medicina Interna e
Disfunzioni Respiratorie,
UOS Fibrosi Cistica Adulti,
Policlinico Umberto I,
Sapienza Università di Roma

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A:
editoria@sintexservizi.it

sintex
EDITORIA

Via A. da Recanate, 2 - 20124 Milano
+39 02 66790460 - editoria@sintexservizi.it
www.sintexservizi.it