



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-
Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

Efficacia degli esercizi di respirazione sul sistema nervoso autonomo

Revisione narrativa della letteratura

Candidata:

Dott.ssa Ft **Bellacosa Antonia**

Relatore:

Dott. Ft OMT **Papeschi Christian**

INDICE

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	3
Razionale.....	3
Cenni di anatomia e fisiologia del sistema nervoso autonomo	3
Respirazione e SNA	9
Come valutare l'attivazione del SNA	10
Obiettivi.....	14
MATERIALI E METODI	15
Quesito di ricerca	15
Criteri di eleggibilità	15
Fonti di informazione	16
Strategia di ricerca.....	17
Selezione degli studi	18
Processo di raccolta dei dati	19
Valutazione del rischio di bias	19
RISULTATI	20
Selezione degli studi	20
Caratteristiche degli studi.....	25
Rischio di bias	39
Sintesi dei risultati.....	41
Controllo del diaframma	41
Timing di inspirazione ed espirazione	42
Frequenza respiratoria	43
DISCUSSIONI	46
Controllo del diaframma	46
Timing di inspirazione ed espirazione	48
Frequenza respiratoria	48
LIMITI	51
CONCLUSIONI	52
Keypoints	53
BIBLIOGRAFIA	54
APPENDICE	I
Valutazione del rischio di bias negli studi inclusi	I

ABSTRACT

Background

L'atto di controllare il respiro allo scopo di ripristinare o migliorare la propria salute è stato praticato per migliaia di anni nella cultura orientale all'interno di discipline come lo Yoga, il Qi-gong o il Thai-chi. Negli ultimi anni, con il diffondersi in Occidente di queste pratiche, si è visto un crescente interesse da parte della ricerca per lo studio dei benefici apportati dagli esercizi respiratori allo stato di salute. Effetti documentati riguardano prevalentemente i sistemi cardiovascolare, autonomo, respiratorio, endocrino e cerebrale.

Questa revisione della letteratura si propone di indagare, nel confronto tra diversi pattern respiratori, quali siano quelli più in grado di indurre effetti sul sistema nervoso autonomo (SNA) e di quali effetti si tratti.

Materiali e metodi

E' stata condotta una ricerca sui database MEDLINE, tramite interfaccia Pubmed, e The Cochrane Library. Sono stati presi in considerazione RCT che avessero come popolazione soggetti sani e di età superiore ai 19 anni; che confrontassero tra loro pattern respiratori differenti e ne valutassero gli effetti attraverso outcomes correlati al SNA.

Per assicurare una standardizzazione ed un adeguato modello di strutturazione del lavoro, la revisione è stata scritta seguendo le indicazioni del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA).

Risultati

Partendo da un totale di 250 articoli reperiti, 7 sono stati inclusi nello studio perché conformi ai criteri di eleggibilità. Abbiamo individuato principalmente tre variabili della respirazione utilizzate negli interventi: il controllo del diaframma, il timing di inspirazione ed espirazione e la frequenza respiratoria. Dai risultati si evince che:

1) La respirazione lenta controllata è sempre in grado di bilanciare l'attività autonoma a favore di quella parasimpatica aumentando il tono vagale. 2) Il controllo attivo del diaframma durante la respirazione induce una maggiore attivazione parasimpatica. 3) E' possibile che anche il timing di inspirazione ed espirazione sia in grado di modificare l'heart rate variability (HRV), laddove un pattern respiratorio caratterizzato da una fase inspiratoria più breve e veloce sembra indurre una maggiore ampiezza della respiratory sinus aritmia

(RSA), attestante un'incrementata attività parasimpatica. 4) La frequenza respiratoria migliore per ottimizzare il bilanciamento simpato-vagale è quella attorno agli 0.1 Hz (6 respiri/minuto) ed è nota come "resonance frequency".

Conclusioni

Le tecniche di respirazione lenta controllata sono sicuramente in grado di indurre effetti a breve termine sulla modulazione autonoma, aumentando il tono vagale e innescando una inibizione ortosimpatica, sebbene quest'ultima necessita di essere meglio analizzata con successivi studi. Esistono particolari pattern di esercizio che sono in grado di determinare effetti maggiori, tuttavia il numero esiguo di articoli reperiti potrebbe essere un limite dello studio in quanto cela eventuali ulteriori dati interessanti presenti in altri trial.

Per eventuali studi futuri, inoltre, sarebbe utile indagare sulla durata necessaria degli interventi e sugli effetti a lungo termine indotti dall'esercizio respiratorio così da poter strutturare programmi di training respiratorio a fini terapeutici.

INTRODUZIONE

Razionale

La respirazione fa parte di molte discipline fisiche, mentali e spirituali antiche come lo Yoga, il Qi-gong, o il Thai-chi(1). L'atto di controllare il respiro allo scopo di ripristinare o migliorare la propria salute è stato praticato per migliaia di anni nella cultura orientale. (2)

Queste tecniche di respirazione sono spesso indicate come respirazione controllata (*paced breathing*) e si basano sul rallentamento della frequenza del respiro. La respirazione controllata è stata associata al rilassamento e al benessere, mentre la respirazione veloce è stata spesso collegata all'ansia e allo stress. (3)

Ad esempio, la respirazione yogica o Pranayama è un'antica pratica della respirazione controllata, ben nota per i suoi effetti spirituali e di miglioramento della salute percepita. “Prana” significa “respiro”, “Prana-Yama” (letteralmente, "arresto/controllo", ma anche “aumento/espansione del respiro”) è quindi un insieme di tecniche di respirazione che mira a regolare direttamente e consapevolmente uno o più parametri della respirazione (ad es. frequenza, profondità, rapporto ispirazione/espirazione). (3)

Queste discipline hanno cominciato a diffondersi in Occidente alla fine del 1800 e la loro popolarità è aumentata a metà del 1900. Le tecniche di respirazione da allora sono diventate sempre più popolari per via dell’aumento di interesse verso gli approcci olistici per la cura della salute. I loro acclamati effetti benefici e le potenzialità nel trattamento di condizioni mediche hanno attratto l’interesse delle comunità scientifiche e hanno stimolato ricerche sull’argomento.(2)

Effetti documentati riguardano prevalentemente i sistemi cardiovascolare, autonomo, respiratorio, endocrino e cerebrale (2).

Cenni di anatomia e fisiologia del sistema nervoso autonomo

Il sistema nervoso autonomo (o vegetativo) è la componente del sistema nervoso che controlla la maggior parte delle funzioni viscerali dell’organismo. Questo sistema contribuisce al controllo di un gran numero di attività e parametri, tra cui la pressione arteriosa, la motilità e le secrezioni dell’apparato digerente, lo svuotamento della vescica, la produzione di sudore, la temperatura corporea e altri ancora. In alcuni casi, il controllo è quasi interamente attuato dal sistema nervoso autonomo, in altri lo è solo parzialmente. (4)

Il sistema nervoso autonomo è attivato prevalentemente da centri distribuiti nel midollo spinale, nel tronco encefalico e nell'ipotalamo, ma anche da regioni della corteccia cerebrale, in particolare della corteccia limbica, che possono influenzare la sua funzione mediante segnali inviati ai centri inferiori. Il sistema nervoso autonomo opera frequentemente attivando riflessi viscerali, che prevedono l'afferenza di segnali sensoriali provenienti da recettori presenti negli organi viscerali, e la trasmissione di questi ai gangli del sistema nervoso autonomo, al tronco encefalico e all'ipotalamo per poi attivare risposte inconsce trasmesse direttamente in via riflessa all'organo di cui si deve controllare la funzione. (4)

I segnali efferenti sono trasmessi ai vari organi del corpo attraverso le due principali divisioni del sistema autonomo, il *sistema nervoso simpatico* e il *sistema nervoso parasimpatico*.

Le vie efferenti di questo sistema si differenziano da quelle del sistema somatico in quanto sono composte da due neuroni, denominati *pregangliare* e *postgangliare*. I corpi cellulari dei neuroni pregangliari hanno localizzazioni diverse: per il simpatico sono situati nelle colonne visceromotorie della porzione toraco-lombare del midollo spinale da T1 a L3, mentre per il parasimpatico sono rappresentati dai nuclei effettori viscerali dei nervi encefalici (oculomotore comune, facciale, glossofarigeo e vago), siti nel tronco encefalico (parasimpatico encefalico), e da brevi colonne effettorie viscerali nella porzione sacrale del midollo spinale da S2 a S4 (parasimpatico sacrale). (5)

Le fibre pregangliari dell'ortosimpatico, immediatamente dopo aver lasciato il canale spinale con i nervi spinali, li abbandonano e passano attraverso i rami comunicanti bianchi per raggiungere uno dei gangli spinali. I gangli del simpatico sono disposti in due file "a corona di rosario" ai lati della colonna vertebrale e costituiscono la cosiddetta catena gangliare latero-vertebrale del simpatico. I gangli della catena sono connessi tra loro da cordoni intermedi costituiti prevalentemente da fibre pregangliari ascendenti o discendenti (5). Anche se i centri effettori viscerali sono limitati ai soli segmenti midollari toracici e lombari, i gangli sono disposti lungo tutta la lunghezza della colonna vertebrale. Una volta all'interno della catena gangliare, le fibre possono comportarsi in uno dei tre modi descritti di seguito: possono effettuare sinapsi con neuroni simpatici postgangliari presenti nel ganglio in cui la fibra è entrata; possono passare in un altro ganglio della catena situato a un livello superiore o inferiore e contrarre sinapsi; possono percorrere una distanza variabile all'interno della catena, per uscirne con uno dei nervi simpatici ed entrare in sinapsi con

neuroni dei gangli simpatici periferici dove si trova il neurone postgangliare. A qualsiasi livello del midollo spinale le fibre postgangliari possono rientrare dalla catena dei gangli simpatici nei nervi spinali attraverso i rami comunicanti grigi, e seguendo il percorso dei nervi somatici, si portano ai diversi organi distribuiti in tutto il corpo. Una parte delle fibre simpatiche pregangliari, passa, senza contrarre sinapsi, attraverso le catene gangliari e si porta mediante i nervi splanchnici alle porzioni midollari delle ghiandole surrenali. Qui, le fibre entrano direttamente in sinapsi con cellule nervose modificate che secernono nel sangue circolante adrenalina e noradrenalina. Queste cellule neurosecretrici derivano da tessuto nervoso e sono a tutti gli effetti cellule postgangliari. (4)

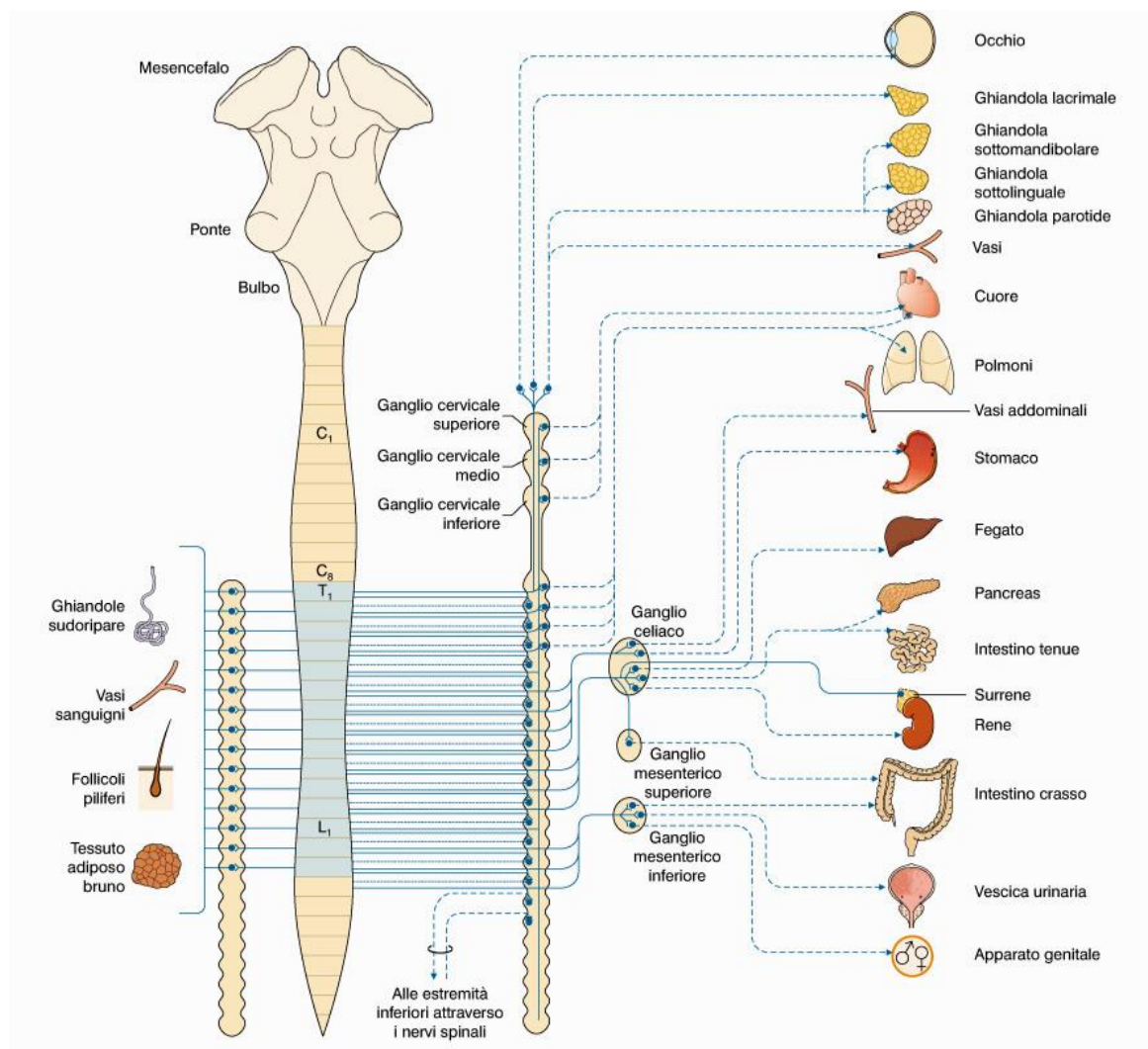


Figura 1. Sistema nervoso simpatico

Le fibre pregangliari parasimpatiche lasciano il sistema nervoso centrale attraverso i nervi cranici III, VII, IX e X e, per la componente originata nella parte più caudale del midollo spinale, attraverso il II e il III (a volte, anche il I e il IV) nervo spinale sacrale. Circa il 75%

delle fibre parasimpatiche si trova nel nervo vago (il X nervo cranico), per questo motivo, il sistema parasimpatico viene spesso identificato con i due nervi vaghi che si distribuiscono a cuore, polmoni, esofago, stomaco, intestino tenue e metà prossimale del crasso, fegato, cistifellea, pancreas, reni e porzioni prossimali degli ureteri. Nel sistema parasimpatico, tranne che nel caso di alcune fibre di nervi cranici, le fibre pregangliari si portano senza interrompersi fino agli organi bersaglio, nelle cui pareti si trovano i neuroni postgangliari. Le fibre pregangliari contraggono sinapsi con questi neuroni che inviano brevissimi assoni, di lunghezza compresa tra 1 mm e pochi centimetri, all'interno dei tessuti innervati. (4)

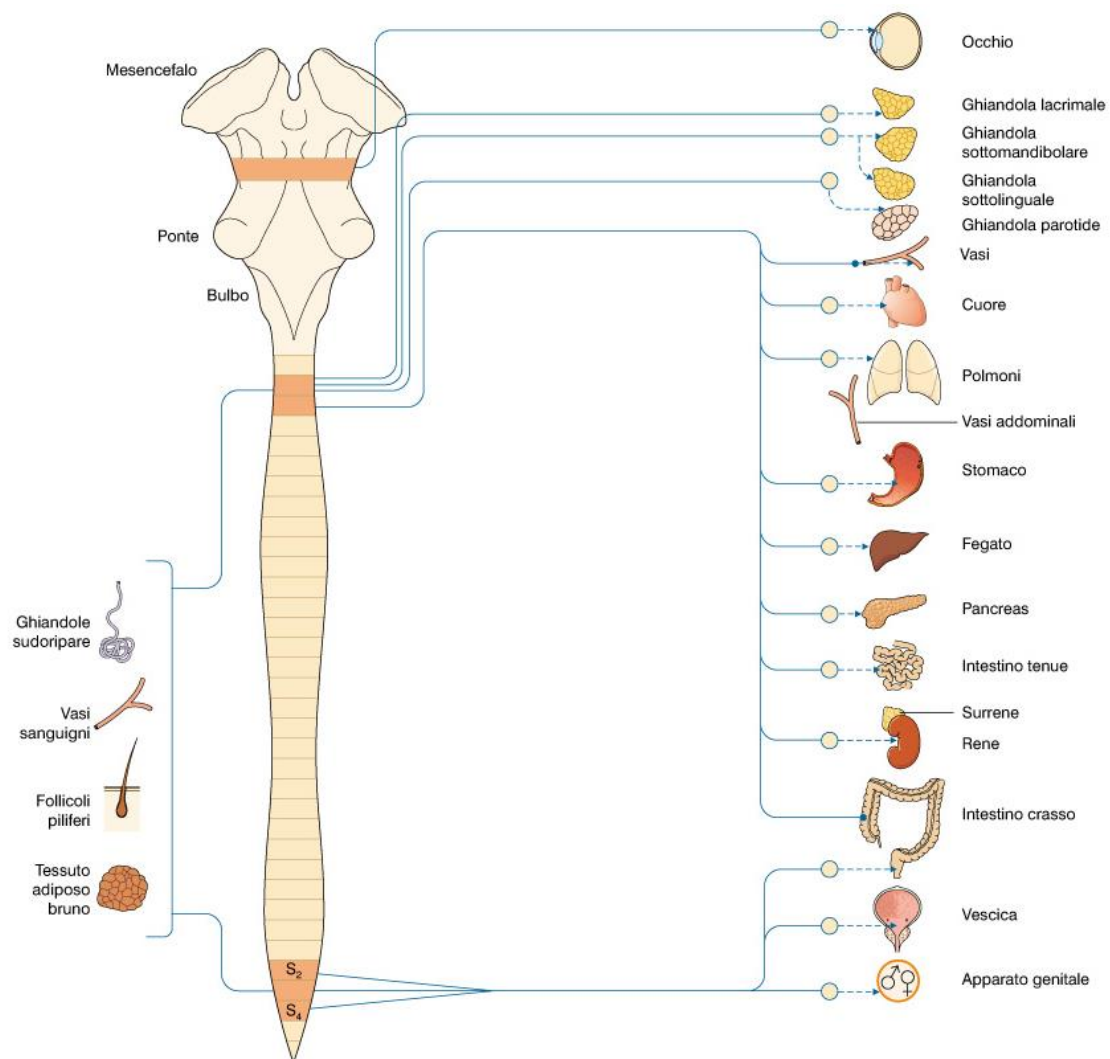


Figura 2. Sistema nervoso parasimpatico

I neuroni pregangliari sono colinergici, sia quelli simpatici sia quelli parasimpatici. Sono colinergici anche tutti o quasi tutti i neuroni postgangliari del sistema parasimpatico, mentre la maggior parte dei neuroni postgangliari simpatici è adrenergica, tranne quelli che innervano le ghiandole salivari, i muscoli piloerettori e alcuni vasi sanguigni, che sono

colinergici. Quindi, tutte o quasi tutte le terminazioni nervose parasimpatiche rilasciano acetilcolina, mentre quasi tutte le terminazioni nervose simpatiche rilasciano noradrenalina. Questi neurotrasmettitori agiscono poi sui vari organi esercitando i rispettivi effetti parasimpatici oppure simpatici per cui l'acetilcolina è definita mediatore parasimpatico e la noradrenalina mediatore simpatico. (4)

Si noti che la stimolazione del sistema simpatico ha un effetto eccitatorio su alcuni organi e inibitorio su altri, così come la stimolazione del sistema parasimpatico ha effetti eccitatori su alcuni organi e inibitori su altri. In linea generale quindi, ciascuna viscere riceve una doppia innervazione vegetativa attraverso fibre postgangliari di entrambi i sistemi, che si comportano come antagonisti l'uno dell'altro, anche se generalmente è uno dei due sistemi a esercitare un'azione predominante.

In linea di massima l'ortosimpatico è responsabile della cosiddetta risposta *fight or flight*, mentre il parasimpatico lavora in accordo con il principio del *rest or digest*.

Organo	Effetti della stimolazione simpatica	Effetti della stimolazione parasimpatica
Occhio		
Pupilla	Dilatazione (midriasi)	Costrizione (miosi)
Muscoli ciliari	Rilasciamento (visione da lontano)	Contrazione (visione da vicino)
Ghiandole		
Nasali	Vasocostrizione e modesta secrezione	Secrezione abbondante (ricca di enzimi per le ghiandole che secernono enzimi)
Lacrimali		
Parotidi		
Sottomandibolari		
Gastriche		
Pancreatiche		
Ghiandole sudoripare	Sudorazione profusa (recettori colinergici)	Sudorazione delle regioni palmari delle mani
Ghiandole apocrine	Secrezione densa e odorosa	Nessuno
Vasi sanguigni	Vasocostrizione più frequente	Effetto scarso o assente
Cuore		
Muscolo	Aumento della frequenza Aumento della forza di contrazione	Riduzione della frequenza Riduzione della forza di contrazione (miocardio atriale)
Coronarie	Dilatazione (β_2); costrizione (α)	Dilatazione
Polmoni		
Bronchi	Dilatazione	Costrizione
Vasi sanguigni	Modesta costrizione	Dilatazione?
Apparato digerente		
Lume	Riduzione della peristalsi e del tono Aumento del tono (in prevalenza)	Aumento della peristalsi e del tono Riduzione del tono (in prevalenza)
Sfinteri		
Fegato	Liberazione in circolo di glucosio	Modesta glicogenosintesi
Cistifellea e dotti biliari	Rilasciamento	Contrazione
Rene	Riduzione del flusso urinario e aumento della secrezione di renina	Nessuno
Vescica		
Detrusore	Rilasciamento (modesto)	Contrazione
Trigono	Contrazione	Rilasciamento
Pene	Eiaculazione	Erezione
Arteriole sistemiche		
Visceri addominali	Costrizione Costrizione (α) Dilatazione (β_2)	Nessuno Nessuno
Muscoli		
Cute	Dilatazione (recettori colinergici) Costrizione	Nessuno
Sangue		
Coagulazione	Aumento	Nessuno
Glucosio	Aumento	Nessuno
Lipidi	Aumento	Nessuno
Metabolismo basale	Aumento fino al 100%	Nessuno
Midollare del surrene	Aumento della secrezione	Nessuno
Attività mentale	Aumento	Nessuno
Muscoli piloerettori	Contrazione	Nessuno
Muscolo scheletrico	Aumento della glicogenolisi Aumento della forza di contrazione	Nessuno
Cellule adipose	Lipolisi	Nessuno

Figura 3. Effetti del sistema nervoso autonomo su diversi distretti dell'organismo

Il sistema simpatico e quello parasimpatico sono continuamente in attività, a livelli basali di scarica definiti, rispettivamente, *tono simpatico* e *tono parasimpatico*. La presenza di un tono basale è vantaggiosa al fine dell'accuratezza nella regolazione della funzione dei diversi organi, in quanto permette di modificare l'attività di ogni organo sia aumentando sia riducendo il livello di scarica basale di uno dei due sistemi. (4)

Una particolare differenza funzionale esistente tra il sistema nervoso autonomo e il sistema nervoso somatico riguarda la bassa frequenza di stimolazione sufficiente al primo per

ottenere la piena attivazione degli organi effettori viscerali. In generale, un effetto simpatico o parasimpatico normale può essere mantenuto con frequenze di stimolazione di 1 impulso ogni pochi secondi, e 10-20 impulsi/sec sono sufficienti per ottenere un'attivazione massimale, mentre il sistema nervoso somatico è pienamente attivo soltanto a frequenze comprese tra 50 e 600 impulsi/sec. (4)

Respirazione e SNA

Il centro respiratorio è composto da diversi gruppi neuronali, disposti bilateralmente nel bulbo e nel ponte. Esso è suddiviso in tre formazioni neuronali principali: il gruppo respiratorio dorsale, localizzato nella porzione dorsale del bulbo e responsabile prevalentemente dell'inspirazione; il gruppo respiratorio ventrale, localizzato nella porzione ventrolaterale del bulbo e responsabile, in prevalenza, dell'espirazione; nuclei localizzati dorsalmente nella porzione superiore del ponte, corrispondenti a quello che veniva in passato definito centro pneumotassico, implicato soprattutto nel controllo della frequenza e dell'ampiezza del respiro. (4)

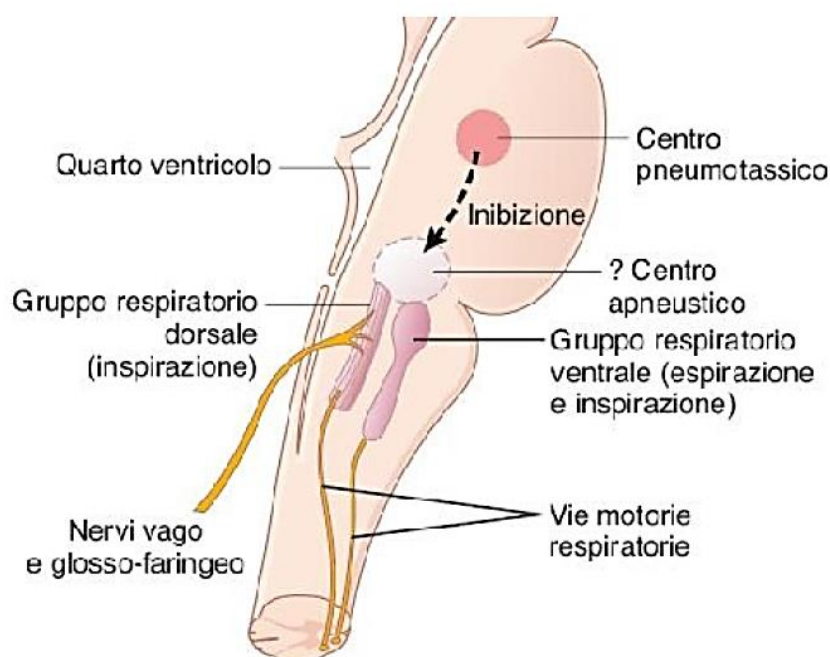


Figura 4. Organizzazione del centro respiratorio

Il gruppo respiratorio dorsale svolge il ruolo più importante nel controllo della respirazione e si estende per quasi tutta la lunghezza del bulbo. La maggior parte dei neuroni che ne fanno parte è localizzata nel nucleo del tratto solitario (NTS) ed è costituita da cellule pacemaker responsabili del ritmo basale del respiro. Il segnale che viene trasmesso da questi neuroni ai muscoli inspiratori primari, come il diaframma, non è costituito da scariche istantanee, ma da una serie di impulsi a frequenza crescente che terminano bruscamente dopo circa 2

secondi, corrispondenti all'inspirazione, successivamente restano silenti per circa 3 secondi, durante i quali il ritorno elastico del polmone e del torace determina l'espiazione.

Il NTS inoltre costituisce la stazione di arrivo delle fibre sensoriali dei nervi glosso-faringeo e vago.

Secondo *la gate respiratory theory* proprio i neuroni inspiratori situati nel NTS sono responsabili di un meccanismo a cancello la cui apertura e chiusura è sincronizzata con le fasi della respirazione: la chiusura coincide con l'inspirazione e l'attivazione del recettore di stiramento polmonare, mentre l'apertura del cancello coincide con l'espiazione. In questo modo il sistema nervoso autonomo è inibito durante l'inspirazione e disinibito durante l'espiazione.

Come valutare l'attivazione del SNA

Nella valutazione dell'attivazione del sistema nervoso autonomo sono da considerare come indici di variabilità i parametri collegati alle funzioni espletate da questo sistema e già riassunte in Figura 3.

Tra questi, il parametro maggiormente considerato negli studi è l'HRV (*Heart Rate Variability*). Con *variabilità della frequenza cardiaca* ci si riferisce ad un'irregolarità nel normale ritmo cardiaco sinusale, il che significa che gli intervalli tra battiti cardiaci consecutivi non sono costanti, ma variano continuamente da un battito all'altro.

Tale variabilità è dovuta al controllo esercitato da un complesso sistema di meccanismi di regolazione dell'attività cardiaca, che includono l'integrazione di segnali afferenti provenienti da neuroni sensibili a stimoli meccanici e chimici, il sistema di controllo respiratorio, nonché influenze dirette da regioni corticali. Tale controllo dell'attività cardiaca viene esplicato dal sistema nervoso autonomo attraverso l'intervento simultaneo delle sue due branche, il sistema nervoso simpatico e parasimpatico, avendo come risultato un equilibrio dinamico tra questi due sistemi. Di conseguenza la HRV è anche un indicatore della funzionalità di tale sistema nervoso autonomo. (6)

Clinicamente, un valore ottimale di HRV assicura flessibilità e adattabilità dei sistemi di regolazione cruciali dell'organismo. Troppa instabilità, cioè un'elevata HRV, è dannosa per un efficiente funzionamento fisiologico, mentre una variabilità troppo bassa è indice di patologia, perché riflette una ridotta capacità di adattamento dell'organismo a situazioni diverse, quali esercizio fisico, carico mentale/attentivo o stress psicologico.

Vi sono diversi tipi di riflessi che inducono effetti cronotropi (ovvero che modificano la frequenza cardiaca) attraverso incrementi o decrementi dell'attività simpatica e parasimpatica. Alcuni di questi coinvolgono i barocettori, ovvero recettori sensibili alla pressione arteriosa, presenti nell'arco aortico, nel seno carotideo e nelle camere cardiache. Altri riflessi coinvolgono i chemiocettori, ovvero recettori sensibili al contenuto arterioso di ossigeno e anidride carbonica, anch'essi presenti nell'arco aortico e nel seno carotideo. Le informazioni dai chemiocettori e barocettori raggiungono, attraverso le vie afferenti, il centro di controllo cardiovascolare situato nel tronco encefalico, il quale modula l'attività del sistema nervoso simpatico e parasimpatico verso il cuore e i vasi sanguigni. (6)(7)

Un altro meccanismo riflesso è quello legato alla *respiratory gate theory* che abbiamo precedentemente spiegato, questo è legato alla respirazione e dà origine alla cosiddetta *respiratory sinus arrhythmia* (RSA). La RSA è una aritmia fisiologica associata a una sincronia tra la frequenza respiratoria e la frequenza cardiaca, in cui gli intervalli battito-battito si accorciano durante la fase di inspirazione e si allungano durante la fase di espirazione come conseguenza di variazioni dell'attività efferente vagale. (7)

Inoltre, anche stati mentali che influenzano l'attività in regioni corticali (in particolare frontali e post-centrali) quali stati di stress, ansia, paura, attenzione, coinvolgimento, meditazione, hanno effetti sulla frequenza cardiaca attraverso segnali discendenti inviati da regioni di più alto livello della corteccia verso il centro di controllo cardiovascolare nel tronco encefalico.(6)(7)

Il modo più comune per osservare la variabilità della frequenza cardiaca è il tacogramma, che riporta sull'asse delle ordinate la distanza temporale tra picchi R adiacenti (R-R), cioè l'informazione utile, mentre sull'asse delle ascisse il tempo. Il tacogramma viene ricavato dal tracciato ECG.

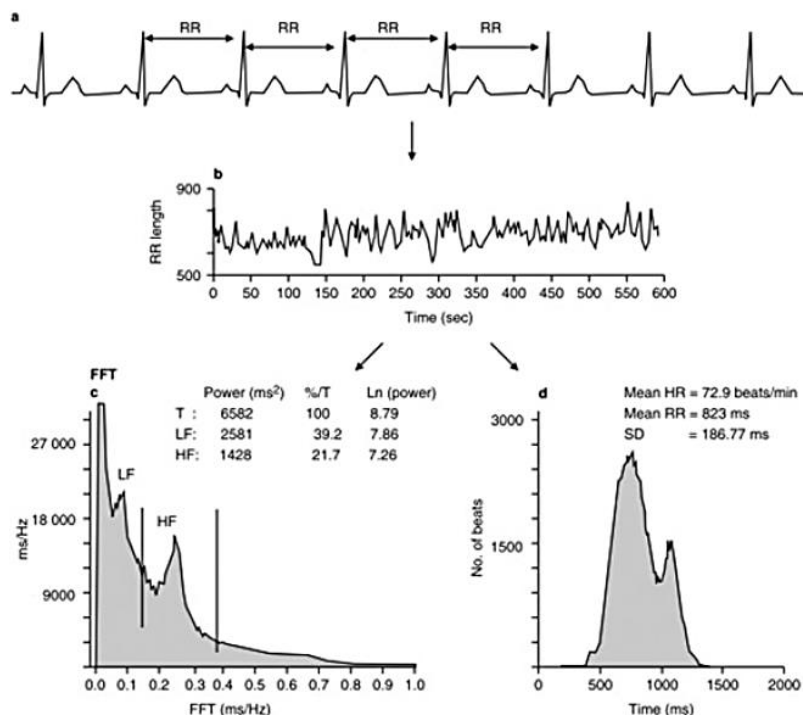


Figura 5. Analisi della HRV

La HRV può essere valutata con diversi metodi analitici: tra i più comuni ci sono l'analisi del *dominio delle frequenze* o analisi della *densità spettrale di potenza* e l'analisi del *dominio dei tempi*. Entrambi i metodi prevedono prima di estrarre il tacogramma dall'ECG.

L'analisi *spettrale di potenza* consente di ricavare informazioni riguardanti la frequenza e l'ampiezza (e quindi la potenza) di ogni specifico ritmo presente nella forma d'onda della HRV.

Le bande più utilizzate nella analisi della HRV sono due: la banda High Frequency (HF) il cui picco è intorno a 25 Hz e la banda Low Frequency il cui picco è intorno a 0.1 Hz.

La banda HF riflette l'attività del sistema nervoso parasimpatico. Viene anche chiamata banda respiratoria in quanto riflette variazioni della frequenza cardiaca in relazione con il ciclo respiratorio (*respiratory sinus arrhythmia*) quando si respira in maniera spontanea: durante l'inspirazione il centro di controllo cardiovascolare inibisce l'attività del sistema parasimpatico aumentando la frequenza cardiaca; durante l'espiazione, invece, lo stesso centro cardiovascolare riporta il sistema parasimpatico al livello di attività in cui si trovava all'inizio dell'inspirazione diminuendo quindi la frequenza cardiaca.

La banda LF viene chiamata "intervallo dei barocettori". Con l'aumentare della pressione sanguigna, i tessuti della carotide e dell'aorta si distendono determinando un aumento

dell'attività dei barocettori. L'attivazione dei barocettori, in corrispondenza dell'aumento della pressione, determina l'inibizione del sistema nervoso simpatico e l'attivazione del sistema nervoso parasimpatico. L'effetto congiunto dei due fenomeni porta ad una repentina diminuzione della pressione sanguigna. In maniera quasi opposta, una diminuzione della pressione sanguigna determina l'attivazione del sistema simpatico e l'inibizione del parasimpatico, quindi complessivamente un aumento della resistenza vascolare periferica, della frequenza cardiaca e della contrattilità del miocardio, portando così ad un incremento della pressione sanguigna.

Al contrario di quello che succede nella banda HF, quindi, nella banda LF è presente sia l'attività del sistema simpatico che del parasimpatico. Durante la respirazione lenta, inoltre, oppure durante i sospiri e le respirazioni profonde, l'attività parasimpatica genera delle oscillazioni che ricadono nella banda LF. Questo ha importanti ripercussioni sul rapporto LF/HF. Questo rapporto è considerato un indice del bilancio simpato-vagale.

Un basso valore del rapporto LF/HF può essere assunto come una prevalenza dell'attività parasimpatica su quella simpatica, al contrario un alto valore di tale rapporto può essere visto come una prevalenza dell'attività simpatica sulla parasimpatica, che si può osservare nei soggetti coinvolti in compiti impegnativi e faticosi. In realtà tale rapporto è molto più complesso, in quanto, come è stato anticipato, nella banda LF è presente sia l'attività del simpatico che del parasimpatico. Quindi non può essere visto, in maniera assoluta, come un bilancio tra le attività delle due branche del sistema autonomo. Considerazioni fatte sulla base di tale rapporto devono essere fatte conoscendo il meccanismo di generazione della banda LF e il contesto in cui si fanno le acquisizioni, in base al quale i vari contributi nella banda LF possono variare.(6)(7)

L'analisi nel *dominio dei tempi* fornisce degli indici che permettono di quantificare la variabilità nella frequenza cardiaca dal punto di vista statistico. Dato che vengono tutti calcolati sempre alla stessa maniera, i dati possono essere paragonati tra di loro anche se sono stati raccolti da ricercatori diversi, a patto che la durata delle acquisizioni sia la stessa. Tuttavia, le misure nel dominio dei tempi non consentono di quantificare adeguatamente la dinamica autonoma o determinare la attività oscillatoria generata dai vari sistemi di controllo fisiologico.

I principali indici che vengono calcolati sono SDNN, SDNN index e RMSSD.

L'SDNN (Standard Deviation of Normal-to-Normal (NN) Intervals) fornisce la deviazione standard degli intervalli interbattito normali misurati in millisecondi, e riflette l'influenza di

tutti i fattori che contribuiscono alla HRV (è quindi correlato con la potenza totale nel dominio delle frequenze).

L'SDNN index viene ricavato nelle acquisizioni da 24 ore, come la media della SDNN calcolata sugli intervalli da 5 minuti in cui viene suddiviso il tempo totale di acquisizione.

L'RMSSD (Root of the Mean of the Sum of the Squares of Differences between adjacent NN intervals) è la radice della somma quadratica media delle differenze tra battiti NN successivi. In registrazioni di lunga durata (24 h) riflette la variabilità della frequenza cardiaca mediata dal sistema nervoso parasimpatico, cioè nella banda HF. (6)(8)

Obiettivi

Appurata, dunque, la connessione tra respirazione e sistema nervoso autonomo, questa revisione si propone di rispondere ai seguenti quesiti:

- 1) Quali sono i pattern respiratori più efficaci utilizzati nei programmi di esercizio respiratorio?
- 2) Quali sono le modificazioni che tali pattern sono in grado di apportare nei soggetti sani al livello delle funzioni controllate dal sistema nervoso autonomo?

MATERIALI E METODI

Per assicurare una standardizzazione ed un adeguato modello di strutturazione del lavoro, la revisione ha seguito le indicazioni del protocollo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses).

Quesito di ricerca

Per la definizione del quesito di ricerca è stato utilizzato il modello **PICOS** - Patients, Interventions, Comparisons, Outcomes, Studies.

Patients: sono stati inclusi studi con popolazioni di soggetti sani di età superiore ai 19anni.

Interventions: sono stati presi in esame studi in cui la popolazione è stata sottoposta a programmi di training respiratorio

Comparisons: sono stati messi a confronto i vari pattern di esercizio respiratorio e gli effetti da essi prodotti.

Outcomes: sono stati considerati outcomes oggettivi di modificazioni al livello del controllo autonomo.

Studies: sono stati presi in considerazione Trials Controllati Randomizzati (Randomized Controlled Trials – RCT).

Criteri di eleggibilità

Criteri di inclusione:

- Soggetti: umani, età adulta (>19aa), pazienti sani
- Studi che confrontano due tipi di respirazione differente
- Misure di outcome relative al sistema nervoso autonomo
- Articoli disponibili in lingua inglese
- Lavori scientifici disponibili in full-text
- Tipologia di studi: RCT

Criteri di esclusione:

- Studi su animali
- Studi su soggetti di età inferiore ai 19 anni
- Studi condotti su soggetti non sani

- Interventi che abbinano alla respirazione altre pratiche psico-fisiche (es. meditazione, tai-chi, posture yoga...)
- Interventi che utilizzano farmaci o stress-test per la stimolazione del sistema nervoso autonomo
- Studi non in lingua inglese
- Studi non disponibili in full text
- Studi diversi da RCT

Fonti di informazione

La ricerca è stata condotta tra settembre 2019 e aprile 2020 sulle banche dati MEDLINE (tramite interfaccia PubMed) e The Cochrane Library, utilizzando le seguenti *parole chiave* combinate tra loro con operatori booleani. La ricerca è avvenuta senza limiti di tempo.

P	I – C	O
“healthy people program” “healthy people” “healthy persons” “healthy population” “healthy volunteers” “healthy subjects” “healthy participants” “healthy” [Ti/Ab]	“breathing exercises” “slow breathing” “paced breathing” “deep breathing” “diaphragmatic breathing” “abdominal breathing” “respiratory training” “controlled breathing” [Ti/Ab]	“autonomic nervous system” “Autonomic” “Parasympathetic” “Sympathetic” “Vagal” “heart rate” “blood pressure” “cortisol” [Ti/Ab]
“healthy people program” [Mesh Terms]	“breathing exercises” [Mesh Terms]	“autonomic nervous system” “heart rate” “blood pressure” “cortisol” [Mesh Terms]

Tabella 1. Keywords utilizzate per la ricerca

Strategia di ricerca

Le strategie di ricerca utilizzate per ognuno dei database sono riportate in *Tabella 2*.

DATABASE	STRINGA DI RICERCA
Medline	(((((((((healthy people program[MeSH Terms]) OR (healthy people program[Title/Abstract])) OR (healthy people[Title/Abstract])) OR (healthy persons[Title/Abstract])) OR (healthy population[Title/Abstract])) OR (healthy volunteers[Title/Abstract])) OR (healthy subjects[Title/Abstract])) OR (healthy participants[Title/Abstract])) OR (healthy[Title/Abstract])) AND ((((((((((breathing exercises[MeSH Terms]) OR (breathing exercises[Title/Abstract])) OR (slow breathing[Title/Abstract])) OR (paced breathing[Title/Abstract])) OR (deep breathing[Title/Abstract])) OR (diaphragmatic breathing[Title/Abstract])) OR (abdominal breathing[Title/Abstract])) OR (respiratory training[Title/Abstract])) OR (controlled breathing[Title/Abstract])))) AND (((((((((((autonomic nervous system[MeSH Terms]) OR (autonomic nervous system[Title/Abstract])) OR (autonomic[Title/Abstract])) OR (parasympathetic[Title/Abstract])) OR (sympathetic[Title/Abstract])) OR (vagal[Title/Abstract])) OR (heart rate[MeSH Terms])) OR (heart rate[Title/Abstract])) OR (blood pressure[MeSH Terms])) OR (blood pressure[Title/Abstract])) OR (cortisol[MeSH Terms])) OR (cortisol[Title/Abstract])) Sort by: Best Match Filters: Clinical Trial, Adult: 19+ years

The Cochrane Library	#1	MeSH descriptor: [Adult] explode all trees
	#2	(adults OR adult OR "young adult" OR "middle-aged" OR elderly):ti,ab,kw
	#3	MeSH descriptor: [Healthy People Programs] explode all trees
	#4	("Healthy People Programs" OR "healthy people" OR "healthy persons" OR "healthy population" OR "healthy volunteers" OR "healthy subjects" OR "healthy participants" OR "healthy"):ti,ab,kw
	#5	MeSH descriptor: [Breathing Exercises] explode all trees
	#6	("breathing exercises" OR "slow breathing" OR "paced breathing" OR "deep breathing" OR "diaphragmatic breathing" OR "abdominal breathing" OR "respiratory training" OR "controlled breathing"):ti,ab,kw
	#7	MeSH descriptor: [Autonomic Nervous System] explode all trees
	#8	("autonomic nervous system" OR autonomic OR parasympathetic OR sympathetic OR vagal):ti,ab,kw
	#9	MeSH descriptor: [Heart Rate] explode all trees
	#10	(heart rate):ti,ab,kw
	#11	MeSH descriptor: [Blood Pressure] explode all trees
	#12	(blood pressure):ti,ab,kw
	#13	MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees
	#14	(cortisol): ti,ab,kw
	#15	#1 OR #2
	#16	#3 OR #4
	#17	#5 OR #6
	#18	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
	#19	#15 AND #16 AND #17 AND #18
		in Trials (Word variations have been searched)

Tabella 2. Strategie di ricerca utilizzate nei database

Selezione degli studi

Gli studi sono stati selezionati attraverso un processo di screening: sono stati dapprima eliminati eventuali doppioni (in quanto risultati comuni dei due database); poi, attraverso la lettura di titolo e abstract, sono stati ricercati i termini chiave dello studio. Successivamente si è passati alla lettura full text degli articoli scelti, in cui è stata indagata la presenza dei criteri di eleggibilità, ottenendo così una nuova scrematura.

Per la raccolta e la gestione dei papers individuati è stato utilizzato il software di reference management *Mendeley*.

Processo di raccolta dei dati

Il processo è stato effettuato da un singolo revisore con il supporto di un secondo revisore.

I revisori, leggendo singolarmente gli articoli ottenuti dalla selezione, hanno estratto da ciascuno di essi dati in linea con il quesito di ricerca, il modello PICO, la dimensione del campione, le caratteristiche dell'intervento e del controllo, l'outcome e i risultati conseguiti.

Valutazione del rischio di bias

La validità interna degli studi è stata verificata tramite il *RoB 2.0 tool (revised tool for Risk of Bias in randomized trials)* e sintetizzata in tabelle utilizzando il *ROBVIS Tool*.

RISULTATI

Selezione degli studi

La ricerca ha prodotto inizialmente un totale di **250** articoli (**119** tramite Pubmed e **131** tramite The Cochrane Library). Sono stati eliminati **78** articoli perché duplicati, ottenendone **172**. Dalla lettura di titolo e abstract sono stati scartati **146** studi, giungendo a **26** risultati come potenzialmente eleggibili. Di questi, **5** non sono stati reperibili full-text. Una volta letti in full-text, dei **21**, solo **7** sono stati ritenuti idonei per criteri di eleggibilità e inclusi nella sintesi qualitativa della revisione.

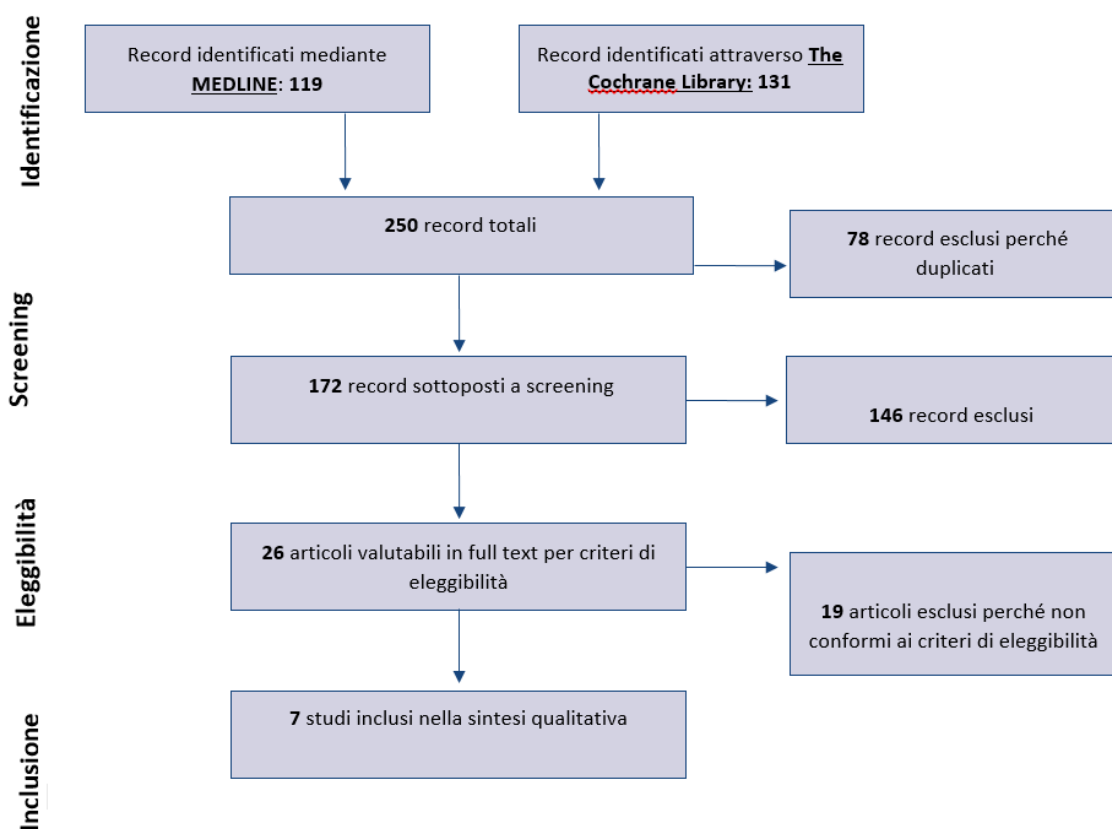


Figura 6. Diagramma di flusso, PRISMA Statement 2009

Riferimento bibliografico	Motivo di esclusione
Assessment of slow-breathing relaxation technique in acute stressful tasks using a multipurpose non-invasive beat-by-beat cardiovascular monitoring system. Nogawa, M., Yamakoshi, T., Ikarashi, A., Tanaka, S., & Yamakoshi, K. (2007).	I partecipanti sono stati sottoposti a sollecitazioni stressanti.
Autonomic modulation via slow deep breathing and attention. Albusoda, A., Ruffle, J., Drewes, A., Farmer, A., & Aziz, Q. (2017).	Non disponibile in full-text
Can slow, deep breathing reduce visceral pain? Gholamrezaei, A., Van Diest, I., Aziz, Q., Tack, J., Pauwels, A., Vlaeyen, J., & Van Oudenhove, L. (2019).	Non disponibile in full-text
Dynamics of heart rate variability under the influence of course yoga breathing exercises on healthy young people. <i>Wiadomosci Lekarskie</i> (2019).	Non disponibile in full-text
Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. Pitzalis, M. V, Mastropasqua, F., Massari, F., Passantino, A., Colombo, R., Mannarini, A., Forleo, C., & Rizzon, P. (1998).	Gli obbiettivi e le misure di outcome non sono concordi con quelli del nostro studio.
Effect of slowed respiration on cardiac parasympathetic response to threat. Sakakibara, M., & Hayano, J. (1996).	I partecipanti durante l'intervento sono stati sottoposti ad una minaccia: l'anticipazione di una scossa elettrica.

Effects of mental state on heart rate and blood pressure variability in men and women. Madden, K., & Savard, G. K. (1995).	Gli interventi non sono costituiti da diversi pattern respiratori, ma da variazioni della componente attentiva.
Effects of slow breathing exercise on cardiovascular functions, pulmonary functions & galvanic skin resistance in healthy human volunteers - a pilot study. Turankar, A. V, Jain, S., Patel, S. B., Sinha, S. R., Joshi, A. D., Vallish, B. N., Mane, P. R., & Turankar, S. A. (2013).	Include partecipanti di età inferiore ai 19 anni.
GH responses to two consecutive bouts of respiratory muscle endurance training in healthy adults. Sartorio, A., Agosti, F., Patrizi, A., Tringali, G., Marazzi, N., Giunta, M., Muller, E. E., & Rigamonti, A. E. (2013).	Lo studio non prevede un gruppo di controllo. L'intervento è costituito da un programma di rinforzo della muscolatura respiratoria.
Psychological and physiological effects of 12 weeks of slow breathing exercise on healthy subjects. Gamboa, A., Paranjape, S., Diedrich, A., Nelson, K., Coppola, A., Abraham, R., Nian, H., Wallston, K., & Birdee, G. (2018).	Non disponibile in full-text
Respiration-induced hypoalgesia: exploration of potential mechanisms. Martin, S. L., Kerr, K. L., Bartley, E. J., Kuhn, B. L., Palit, S., Terry, E. L., DelVentura, J. L., & Rhudy, J. L. (2012).	Include partecipanti di età inferiore ai 19 anni.
Slow breathing as a means to improve orthostatic tolerance: a randomized sham-controlled trial.	L'intervento è stato effettuato mentre i

Lucas, S. J., Lewis, N. C., Sikken, E. L., Thomas, K. N., & Ainslie, P. N. (2013).	partecipanti erano sottoposti ad uno stress-test ortostatico incrementale.
Slow breathing training reduces blood pressure in healthy normotensive subjects. Gamboa, A., Smith, E. C., Paranjape, S., Nelson, K. M., Diedrich, A., & Birdee, G. (2019).	Non disponibile in full-text
The effect of a single session of short duration biofeedback-induced deep breathing on measures of heart rate variability during laboratory-induced cognitive stress: a pilot study. Prinsloo, G. E., Derman, W. E., Lambert, M. I., & Laurie Rauch, H. G. (2013).	L'intervento è stato effettuato durante uno stress cognitivo indotto in laboratorio.
The effect of deep and slow breathing on pain perception, autonomic activity, and mood processing--an experimental study. Busch, V., Magerl, W., Kern, U., Haas, J., Hajak, G., & Eichhammer, P. (2012).	Il rilassamento è stato utilizzato come tecnica associata alla respirazione.
The effect of ventilation on spectral analysis of heart rate and blood pressure variability during exercise. <i>Bartels, M. N., Jelic, S., Ngai, P., Gates, G., Newandee, D., Reisman, S. S., Basner, R. C., & De Meersman, R. E. (2004).</i>	L'intervento prevede l'inalazione di Co2.
The effects of mobile application for cardiorespiratory synchronization training on heart rate variability and electroencephalography. Lin, I.-M. (2017).	I gruppi di controllo non sono costituiti o non sono costituiti esclusivamente da programmi di respirazione.

Variability of phase shift between blood pressure and heart rate fluctuations: a marker of short-term circulation control. Halámek, J., Kára, T., Jurák, P., Soucek, M., Francis, D. P., Davies, L. C., Shen, W. K., Coats, A. J., Novák, M., Nováková, Z., & Al., E. (2003).	Gli obbiettivi e le misure di outcome non sono concordi con quelli del nostro studio.
Variations in the pre-ejection period induced by deep breathing do not predict the hemodynamic response to early haemorrhage in healthy volunteers. Simon Tilma Vistisen 1, Peter Juhl-Olsen, Christian Alcaraz Frederiksen, Hans Kirkegaard. (2013).	Le misure di outcome dello studio non corrispondono con quelle da noi investigate.

Tabella 3. Studi esclusi per criteri di eleggibilità

Caratteristiche degli studi

La *Tabella 2* riassume le caratteristiche principali di ognuno dei 7 articoli selezionati, mettendo in evidenza: disegno di studio, obiettivi, popolazione presa in esame, interventi effettuati, misure di outcome utilizzate e risultati ottenuti.

Tutti gli studi sono stati condotti su partecipanti adulti e in buono stato di salute.

Gli interventi sono stati condotti sempre confrontando gli effetti generati da due pattern respiratori differenti per caratteristiche e mai associati ad altro tipo di esercizio fisico o attività mentale.

Per quanto riguarda le misure di outcome, tutti gli studi analizzano gli effetti della respirazione su parametri di modulazione autonoma del sistema cardiovascolare (frequenza del battito cardiaco, variabilità della frequenza del battito cardiaco e pressione sanguigna); solo due studi, *Sano et al. 2015*(9) e *Pagaduan et al. 2019* (10), utilizzano misure di outcome riferite ad altri organi oltre a quelle suesposte: il primo valuta il volume del menisco lacrimale (come indice di secrezione lacrimale) e l'attività dell'amilasi salivare, il secondo utilizza invece la MSNA (attività nervosa simpatica muscolare).

Quanto alla tipologia degli studi inclusi, fatta eccezione per uno di questi (Strauss-Blasche et al. 2000 (11)) in cui non è chiaramente individuabile la randomizzazione dei partecipanti, sono tutti RCT. (9)(10)(12)(13)(14)(11) sono trial clinici di tipo crossover.

INFORMAZIONI GENERALI (titolo, autori, anno di pubblicazione, tipo di studio, obiettivo)	POPOLAZIONE	INTERVENTO	OUTCOME	RISULTATI
Abdominal breathing increases tear secretion in healthy women. Sano, K., Kawashima, M., Ikeura, K., Arita, R., & Tsubota, K. (2015). Tipo di studio: RCT crossover Obiettivo: determinare la relazione tra respirazione	20 soggetti sani (F=20) Età: 32.7 ± 11.1 (20-54) anni (occhio esaminato: destro) I partecipanti sono stati randomizzati e assegnati casualmente a uno dei due gruppi.	Gruppo 1: ABDOMINAL BREATHING Prima visita: 4 secondi di inalazione, 3 secondi di espirazione per 3 minuti Gruppo 2: NORMAL BREATHING Prima visita: respirazione normale per 3 minuti Seconda visita: i due protocolli sono stati scambiati tra i due gruppi.	Intervallo R- R Volume del menisco lacrimale Attività dell'amilasi salivare Polso e pressione sanguigna Le misure sono state effettuate prima, immediatamente	Sono stati confrontati i dati ottenuti dai due gruppi e, all'interno dello stesso gruppo, i dati ottenuti durante il trattamento, attraverso le varie misurazioni, con i dati iniziali. Intervallo R-R: nel G1 tende ad aumentare in ampiezza, più che nel G2. Volume del menisco lacrimale: nel G1 si evidenzia un aumento significativo dopo 15 min (P<0.01) rispetto a prima dell'intervento. Dopo 15 min aumenta significativamente anche rispetto al G2 (P<0.01).

addominale e volume del menisco lacrimale (usato per valutare la secrezione lacrimale) nelle donne sane.		I soggetti sono stati esaminati mentre erano seduti.	dopo, 15 min dopo e 30 min dopo che l'attività è stata completata.	Nel G2 rimane costante tra le varie misurazioni. Attività dell'amilasi salivare: tende a diminuire dopo 30 min in entrambi i gruppi (maggiormente nel G1), ma comunque nessuna differenza significativa tra le varie misurazioni. Nel G1 la pressione sanguigna sistolica mostra una significativa diminuzione immediatamente dopo l'intervento rispetto a prima dell'intervento ($P < 0.05$), più che nel G2. Il polso e la pressione sanguigna diastolica non mostrano cambiamenti significativi tra le varie misurazioni in entrambi i gruppi.
Acute effects of resonance frequency breathing on	10 soggetti sani (M=10) Età: 28.7 ± 4.8 anni	L'esperimento è stato sviluppato in due sessioni intervallate da 24h: nella	Respirazione	La frequenza respiratoria durante la RF e RF+1 era significativamente più bassa che

cardiovascular regulation. Pagaduan, J., Wu, S. S. X., Kameneva, T., & Lambert, E. (2019). Tipo di studio: RCT crossover Obbiettivi: comparare gli effetti in acuto della respirazione alla RF (frequenza di risonanza) soggettiva con gli effetti della respirazione a RF+1 respiri/min sull'attività nervosa simpatica muscolare (MSNA) e sulle funzioni baroriflesse.		prima è stata calcolata la RF dei partecipanti, mentre gli schemi di respirazione sono stati illustrati nella seconda sessione. Ai partecipanti, in posizione semi-supina, è stato chiesto di respirare spontaneamente (SB) per 10 minuti (baseline), poi a RF e RF+1 in maniera randomizzata per 10 minuti ciascuno. Le due sessioni erano separate da 10 minuti di riposo a respirazione spontanea. La respirazione a RF e RF+1 era guidata da un	MSNA (attività nervosa simpatica muscolare) BP (blood pressure) HR e HRV Le misurazioni sono state effettuate alla baseline, durante la respirazione a RF e durante la respirazione a RF+1.	nella SB ($p<0.01$), e in RF+1 più alta che in RF ($p<0.01$). MNSA: ridotta frequenza e incidenza dei burst in entrambi i gruppi RF e RF+1, rispetto al SB($p<0.05$) ($p<0.01$), accompagnata da più lunghi periodi di silenzio tra i burst simpatici e una maggiore concentrazione degli stessi tra metà inspirazione e inizio dell'espiazione. La RF induce una significativa riduzione della BP sistolica rispetto alla SB ($p<0.05$), ma non ci sono differenze significative rispetto alla RF+1. Non ci sono differenze significative nella BP diastolica e nella HR tra i pattern respiratori. RF e RF+1 portano entrambe a cambiamenti simili nell'HRV: nell'analisi del dominio dei tempi abbiamo un SD rate
---	--	---	---	--

		pacer visivo che mostrava le oscillazioni respiratorie e cardiache su un monitor.		(deviazione standard del battito cardiaco) maggiore rispetto alla SB ($p<0.05$)($p>0.01$) ; nell'analisi del dominio delle frequenze vediamo un aumento nelle oscillazioni dell'LF e una riduzione nelle oscillazioni dell'HF rispetto alla SB, ma senza differenze significative tra loro. RF e RF+1 sono associate entrambe a una maggiore efficacia dell'attività baroriflessa cardiaca, ma non a quella simpatica.
Comparative study on cardiac autonomic modulation during deep breathing test and diaphragmatic breathing in type 2 diabetes and healthy subjects.	94 soggetti sani I partecipanti sono stati randomizzati e divisi in due gruppi da 47. (Bilanciati per sesso, età, BMI,	Entrambe le prove sono state effettuate al mattino, quando i partecipanti erano più rilassati. Tutti sono stati esaminati in posizione supina. DBT: i partecipanti dovevano effettuare una	Domini temporali dell'HRV: E:I ratio (calcolato dagli intervalli R-R come massimo intervallo durante l'espiazione su minimo intervallo	Tutti i parametri del gruppo DBP sono risultati significativamente più alti rispetto a quelli del gruppo DPT nei partecipanti sani ($P<0.01$).

Subbalakshmi, N. K., Adhikari, P., & Shanmugavel Jeganathan, P. (2014). Tipo di studio: RCT Obbiettivi: comparare gli effetti della respirazione diaframmatica (DBP) a quelli della respirazione profonda (DBT) sulla modulazione cardiaca autonoma in soggetti sani e diabetici. *considereremo solo la parte dello studio effettuata sui soggetti sani	BP e glicemia a digiuno) DBT Età: 52.10±8.52 M=28, F=19 DBP Età: 52.34±8.24 M=28, F=19	respirazione a 6 respiri/minuto con I= 5sec, E= 5 sec. DBP: i partecipanti dovevano effettuare una respirazione a 6 respiri/minuto con I= 5sec, E= 5 sec. La differenza in questo gruppo era che si richiedeva maggiore concentrazione e controllo durante la respirazione: si chiedeva di porre la mano destra sul petto e la sinistra al di sotto del margine costale; con l'inspirazione attraverso il naso si richiedeva di gonfiare l'addome, l'espirazione	durante l'inspirazione) SDNN rMSSD I dati sono stati raccolti tramite ECG per 60s durante gli interventi.	
--	---	---	---	--

		avveniva poi lentamente e in maniera controllata. Mentre la mano sull'addome doveva sollevarsi durante l'inspirazione e abbassarsi durante l'espiazione, l'altra sul torace doveva rimanere sempre ferma.		
Do cardiorespiratory variables predict the antinociceptive effects of deep and slow breathing? Zunhammer, M., Eichhammer, P., & Busch, V. (2013). Tipo di studio: RCT crossover	20 soggetti sani (M=10, F=10) Età: 24.4 (20.7–28.6 anni)	I partecipanti sono stati sottoposti a 4 sessioni di respirazione ciascuno, consistenti in respirazione controllata a: 1) 0.14 Hz (8.4 respiri/minuto), 2) 0.10 Hz (6 respiri/minuto), 3) 0.06 Hz (3.6 respiri/minuto),	Variabili cardiorespiratorie: 1. Intervallo R-R, e deviazione standard dell'intervallo R-R (SDRR) 2.CO2 respiratoria Le misurazioni ECG e della Co2	Modulazione significativa della SDRR e della CO2 respiratoria (ma non dell'intervallo R-R) da parte delle varie frequenze respiratorie. Tutte le frequenze, tranne quella a riposo sono in grado di aumentare significativamente la SDRR rispetto alla baseline: l'aumento è maggiore alla frequenza respiratoria di 0.1 Hz.

Obbiettivi: 1. Valutare se la percezione del dolore varia in relazione a 4 differenti frequenze di “Deep Slow Breathing” (DSB) controllata. 2. Valutare gli effetti di quattro diverse frequenze di respirazione controllata su variabili cardiorespiratorie. 3. Valutare se le modifiche date dalla DSB alle variabili cardiorespiratorie potrebbero prevedere cambiamenti nella nocicezione.		4) frequenza respiratoria soggettiva a riposo (14.4 respiri/minuto) Sono state create 20 diverse sequenze di intervento e i partecipanti sono stati assegnati in maniera randomizzata a queste sequenze. I partecipanti sono stati sottoposti prima dell'intervento ad una fase di training. Ogni sessione è stata eseguita a 7 giorni di distanza dalla precedente, alla stessa ora della giornata. I pazienti erano in posizione semisupina. La	sono state effettuate alla baseline e nei primi 7 minuti di respirazione controllata.	Per la CO₂, una diminuzione significativa rispetto alla baseline si osserva solo nella frequenza respiratoria a riposo.
---	--	--	--	---

(L'obiettivo al punto 2 è quello che maggiormente ci interessa per il nostro studio.)		baseline era costituita da 7 minuti di respirazione normale. Durante l'intervento, la respirazione era controllata tramite un feedback visivo su un monitor. Il rapporto I/E era 1:2 per tutte le frequenze. Ogni sessione aveva una durata di circa 80 min.		
Effects of respiratory time ratio on heart rate variability and spontaneous baroreflex sensitivity. Wang, Y. P., Kuo, T. B., Lai, C. T., Chu, J. W., & Yang, C. C. (2013).	14 soggetti sani (M=8, F=6) Età: 26±4 anni	Ai partecipanti è stato insegnato a controllare la propria respirazione tramite un segnale audio (doppio beep=inspirazione, singolo beep=espirazione). Sono stati esaminati quattro diversi rapporti	HRV BP Il parametri sono stati misurati durante tutto l'esperimento.	I parametri spettrali dell'HRV e la sensibilità baroriflessa non sono risultati essere influenzati dall'I/E durante la respirazione controllata in posizione supina o seduta. Al contrario, la respirazione a 0.1 Hz mostra una maggiore variabilità del ritmo

Tipo di studio: RCT crossover Obbiettivi: valutare se oltre alla frequenza respiratoria, il rapporto temporale I/E è in grado di modificare gli indici di risposta autonoma: HRV e sensibilità baroriflessa.		temporali I/E (spontanea, 1:1, 1:2, 1:3) a due frequenze respiratorie diverse (0.1 e 0.25 Hz). L'esperimento è stato eseguito sia in posizione seduta che supina in giorni differenti secondo un ordine randomizzato tra i partecipanti. Anche l'ordine delle frequenze respiratorie è stato randomizzato. L'ordine dei timing I/E è stato randomizzato tra i partecipanti ma era fisso per ciascun partecipante. Ciascuna sessione aveva la durata di 7 min, seguita da		cardiaco rispetto alla respirazione a 0.25 Hz.
--	--	--	--	---

		2 min di riposo a respirazione spontanea.		
How breathing can help you make better decisions: two studies on the effects of breathing patterns on heart rate variability and decision-making in business cases. De Couck, M., Caers, R., Musch, L., Fliegau, J., Giangreco, A., & Gidron, Y. (2019). Tipo di studio: RCT crossover Obbiettivi: STUDIO 1: esaminare gli effetti di due diversi	30 soggetti sani (bilanciati per sesso) Età: 23-58	I partecipanti sono stati istruiti a controllare la respirazione per almeno 5 minuti tramite un dispositivo biofeedback. Poi, a ciascuno è stato assegnato in maniera randomizzata a uno dei sei diversi ordini di esecuzione di tre diversi interventi: P1 (Symmetric breathing) E=I: 5 secondi di inspirazione, 2 secondi di pausa, 5 secondi di espirazione. P2 (pattern modificato)	Parametri temporali e spettrali dell'HRV (SDNN, RMSSD, LF, HF, LF/HF) Le misurazioni sono state effettuate in 4 momenti per almeno 5 minuti: baseline, P1, P2, SHAM.	Sia in P1 che in P2 è possibile osservare un aumento degli indici dell'HRV rispetto alla baseline e allo SHAM, fatta eccezione dell'HF. Nessuna differenza significativa è osservabile tra baseline e SHAM. Effetti maggiori sono stati visti in P2 rispetto a P1, sebbene non statisticamente significativi.

pattern di respirazione, diversi per il timing inspirazione / espirazione (I: E), sull'HRV, in uomini e donne sani. STUDIO 2: esaminare se uno dei due pattern respiratori possa essere ritenuto più efficace per un migliore processo decisionale in condizioni di stress. Per i nostri obiettivi, abbiamo considerato solo lo STUDIO 1.		E>I: 5 secondi di inspirazione, 2 secondi di pausa, 7 secondi di espirazione. SHAM: guardare un film naturalistico emozionalmente neutro senza audio e respirando normalmente. Tutti i partecipanti prima di cominciare hanno eseguito 5 minuti di respirazione spontanea senza BFB (baseline). Ciascun intervento era preceduto da una fase di training di 5 minuti e aveva la durata di 5 minuti. Tra un intervento e		
--	--	---	--	--

		l'altro c'erano 2 minuti di pausa.		
Relative timing of inspiration and expiration affects respiratory sinus arrhythmia. Strauss-Blasche, G., Moser, M., Voica, M., McLeod, D. R., Klammer, N., & Marktl, W. (2000). Tipo di studio: trial clinico crossover non randomizzato Obbiettivi: studiare l'effetto del rapporto tra il tempo di espirazione e il tempo di inspirazione	12 soggetti sani (F=5, M=7) Età: 30±6 anni (23-42 anni)	Ai partecipanti, seduti su una sedia reclinabile, è stato chiesto di allenarsi a controllare la propria E/I ratio tramite l'uso di un sistema biofeedback (30 minuti). Dopo 8 min (baseline), a metà dei partecipanti è stato chiesto di ispirare lentamente ed espirare rapidamente (LISE) per 2min, mentre all'altra metà è stato chiesto di fare l'opposto (SILE). Dopo un riposo di 3 min, le istruzioni sono state invertite tra i due gruppi.	IBI (inter-beat interval) HR(heart rate) HRV (logRSA, HF, LF, MF) I parametri sono stati misurati alla baseline, durante respirazione LISE, durante respirazione SILE.	Durante il breathing pattern SILE, l'HF e l'ampiezza dell'RSA è significativamente aumentata rispetto alla baseline e al pattern LISE, dove le ampiezze non cambiano o addirittura si riducono rispetto alla baseline. Durante la respirazione SILE il battito cardiaco aumenta rapidamente, mentre nel gruppo LISE l'aumento è meno pronunciato.

(E/I ratio) sulla RSA, mantenendo costante la frequenza respiratoria.		La procedura è stata ripetuta dopo un riposo di 5 min. Ai soggetti è stato fornito un feedback visivo della propria escursione addominale come misura del proprio pattern respiratorio.		
---	--	---	--	--

Tabella 4. Studi inclusi per criteri di eleggibilità

Rischio di bias

Complessivamente gli studi risultano essere di qualità discreta.

- Dominio 1: rischio di bias correlato al sistema di randomizzazione

I sette studi analizzati sono classificati come “Unclear risk” per quanto riguarda la randomizzazione e l’assegnazione agli interventi poiché quasi nessuno ne descrive le modalità.

- Dominio 2: rischio di bias dovuto a modifiche degli interventi previsti (effetto dell’assegnazione nell’intervento)

Negli studi non si riscontrano grosse modifiche degli interventi previsti nonostante quasi nessuno prevedesse che partecipanti e personale fossero all’oscuro dell’intervento ricevuto.

La maggiore possibile fonte di bias è costituita negli studi crossover dal fatto che non tutti specificano la durata dell’effetto e il necessario tempo di wash-out.

- Dominio 3: rischio di bias dovuto alla mancanza di dati di outcome

Solo in due studi si verifica la perdita di dati di outcome per alcuni partecipanti, tuttavia questa mancanza sembra essere coerentemente giustificata e bilanciata.

- Dominio 4: rischio di bias negli outcome

Nonostante la mancanza di cecità del personale negli studi è stato dato un giudizio “Low risk” in quanto non si ritiene che questo aspetto possa influenzare gli outcomes dato che si tratta unicamente di misure oggettive.

- Dominio 5: rischio di bias nella selezione dei risultati riportati

Negli studi analizzati vi è un report completo degli outcome.

I dettagli relativi ad ogni singolo studio sono riportati in *Appendice*.

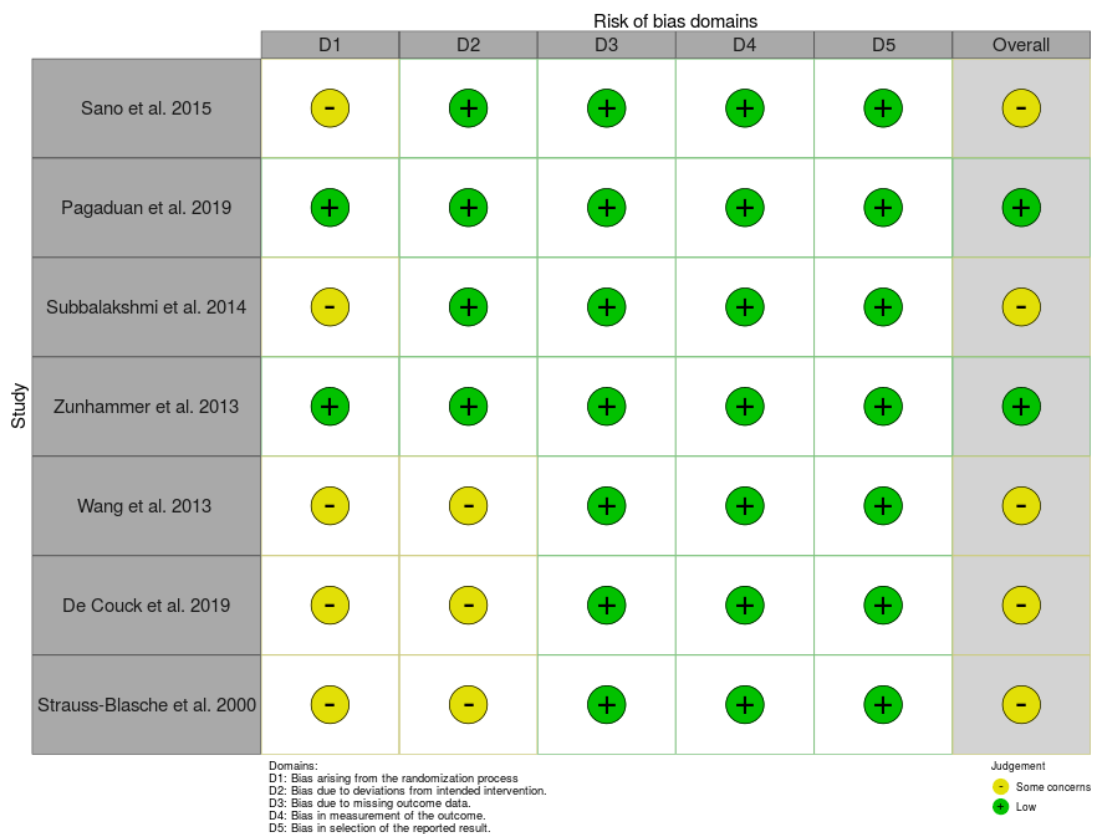


Figura 7. Traffic-light plot

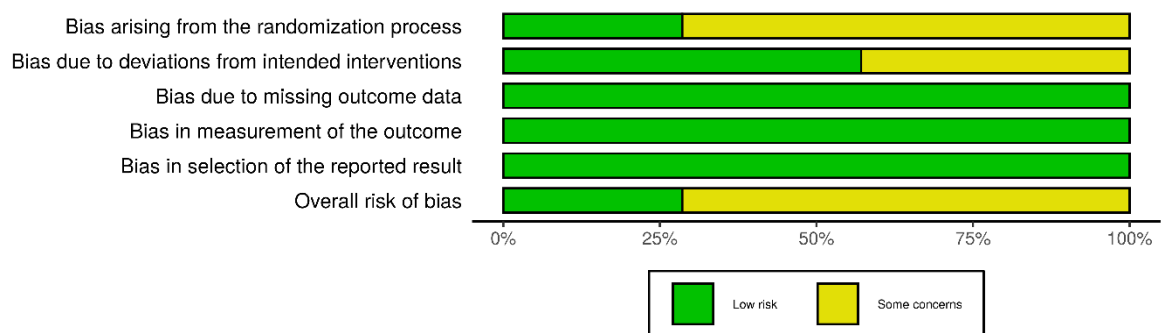


Figura 8. Weighted Summary Plot

Sintesi dei risultati

Gli studi individuati dalla nostra ricerca sembrano differenziarsi tra loro perlopiù per la modalità di intervento. Abbiamo individuato principalmente tre variabili della respirazione utilizzate negli interventi, pertanto i risultati saranno suddivisi in base al fatto che valutino gli effetti della variazione del controllo del diaframma, della frequenza respiratoria e del timing di inspirazione ed espirazione.

Controllo del diaframma

Gli studi che hanno analizzato gli effetti della respirazione diaframmatica rispetto ad altri tipi di respirazione sull'attivazione del sistema nervoso autonomo sono due: *Sano et al. 2015(9)* e *Subbalakshmi et al. 2014(15)*.

Sano et al. 2015(9), attraverso uno studio crossover randomizzato, hanno voluto osservare gli effetti che la respirazione diaframmatica ha sulla lacrimazione, rispetto alla respirazione spontanea, in un gruppo di 20 donne sane volontarie. La lacrimazione può essere considerata un parametro per la valutazione dell'attivazione del sistema nervoso autonomo in quanto le ghiandole lacrimali sono proprio sotto il suo controllo e in particolare il parasimpatico è considerato responsabile di una maggiore produzione lacrimale. La variazione nella secrezione lacrimale è stata valutata tramite l'altezza del menisco lacrimale. Altri parametri utili considerati per valutare la performance del SNA sono stati l'intervallo RR, la concentrazione dell'amilasi salivare e la pressione sanguigna. Gli interventi avevano una durata di 3 minuti con i partecipanti in posizione seduta. Le misurazioni sono state effettuate prima dell'intervento (baseline), immediatamente dopo l'intervento, dopo 15 minuti e dopo 30 minuti dalla fine dell'intervento. Dai risultati dello studio si evince complessivamente una maggiore attivazione del sistema parasimpatico con la respirazione addominale rispetto alla respirazione spontanea, individuata dall'aumento significativo del volume del menisco lacrimale dopo 15 min dalla fine dell'intervento; dalla diminuzione della pressione sanguigna sistolica immediatamente dopo l'intervento e della maggiore tendenza dell'intervallo RR ad aumentare in ampiezza. La riduzione della concentrazione dell'amilasi salivare, non essendo significativa, non ci permette di affermare che ci possa essere un cambiamento nell'attività nervosa simpatica.

Lo studio *Subbalakshmi et al. 2014* partiva come un RCT in cui partecipanti con diabete di tipo II e partecipanti sani venivano sottoposti a due diversi training respiratori e ne venivano valutati gli effetti sulla modulazione cardiaca autonoma. Per la nostra revisione abbiamo

considerato solamente la parte dell'esperimento condotto sulla popolazione sana. Subbalakshmi et al. 2014(15) quindi, in due gruppi paralleli di soggetti sani, confrontano gli effetti della respirazione diaframmatica (DPB) con quelli di una respirazione profonda (DBT) alla stessa frequenza respiratoria e stesso timing di inspirazione ed espirazione sui parametri del dominio temporale dell'HRV (E:I ratio, SDNN e r.MSSD). Tutti i parametri risultano significativamente più alti nel gruppo DPB rispetto a quelli del gruppo DBT, indicando una complessiva attivazione parasimpatica maggiore. Le misurazioni sono state effettuate durante gli interventi. Non è specificata la durata degli interventi. I partecipanti erano in posizione supina.

Timing di inspirazione ed espirazione

Sulle variazioni del timing di inspirazione ed espirazione sono tre gli studi individuati: *De Couck et al. 2019(14)*, *Strauss-Blasche et al. 2000 (11)* e *Wang et al. 2013 (13)*.

De Couck et al. 2019(14) hanno condotto il loro studio con l'obiettivo esaminare gli effetti di due pattern respiratori, differenti solo per il timing di inspirazione ed espirazione (I:E ratio) sull'HRV: essi, partendo dal presupposto che la frequenza del battito cardiaco diminuisce durante l'espirazione, hanno ipotizzato che un pattern respiratorio costituito da una lunghezza maggiore della fase espiratoria potesse incrementare l'attività vagale. Il trial è di tipo crossover e include una popolazione sana e bilanciata per sesso ed età. I partecipanti sono stati assegnati in maniera randomizzata ad una di sei sequenze caratterizzate da un ordine diverso di intervento comprendenti ciascuna: P1 (pattern simmetrico I:E), P2 (pattern asimmetrico I<E) e SHAM (visione di un film naturalistico emozionalmente neutro senza audio e respirando normalmente), ognuno della durata di 5 minuti e intervallato da un riposo a respirazione spontanea di 2 minuti. Come misure di outcome sono stati utilizzati tutti i parametri sia temporali che spettrali dell'HRV (SDNN, RMSSD, LF, HF, LF/HF). Dai risultati si evince un aumento significativo di tutti gli indici dell'HRV, eccetto l'HF, rispetto alla baseline e allo SHAM, sia in P1 che in P2. Effetti maggiori, seppure non significativi, riguardano P2 rispetto a P1. I risultati indicano complessivamente un'attivazione parasimpatica, essendo l'HRV indice di attivazione vagale. Quanto all'HF, sappiamo che questo riflette l'attività vagale ed è chiamata anche "banda respiratoria" perché influenzata dalla respirazione quando essa ha una frequenza compresa all'incirca tra 9 e 24 respiri/min; la banda LF invece riflette sia l'attività simpatica che quella parasimpatica, quindi è plausibile che in questo studio l'incremento dell'attività parasimpatica sia visibile nell'aumento delle oscillazioni della banda LF poiché il tipo di respirazione utilizzata negli

interventi adotta una frequenza respiratoria inferiore rispetto a quella della respirazione spontanea.

Strauss-Blasche et al. 2000 (11), hanno utilizzato uno studio crossover per valutare gli effetti delle variazioni temporali dell'inspirazione e dell'espirazione sull'HRV e in particolare sull'RSA in 12 soggetti sani. I partecipanti, seduti su una sedia reclinabile, sono stati istruiti ad eseguire una respirazione controllata per 2 minuti tramite dispositivo biofeedback costituita da frequenza respiratoria costante (intorno a 10 respiri/min) e da rapporti E/I differenti: in un trial si aveva una lunga inspirazione seguita da una breve espirazione (LISE); viceversa nell'altro una breve inspirazione era seguita da una lunga espirazione (SILE). Sono stati eseguiti dapprima 30 minuti di addestramento, poi i valori di baseline sono stati ricavati durante una fase di 8 minuti a respirazione spontanea. Successivamente, a metà dei partecipanti è stato detto di effettuare una respirazione di tipo SILE e all'altra metà di tipo LISE per due minuti. Dopo tre minuti di pausa, le indicazioni sono state invertite tra i due gruppi. Tutta la procedura è stata ripetuta dopo altri 5 minuti di riposo. Dalla valutazione dell'HR e dell'HRV si evince che l'RSA e quindi l'HF è più rappresentata nel pattern SILE rispetto al pattern LISE indicando una maggiore attivazione parasimpatica; questo evento è collegato al fatto che la frequenza del battito cardiaco subisce un aumento maggiore durante l'inspirazione quando questa è veloce piuttosto che quando è lenta, evidenziando che il blocco vagale inspiratorio è sensibile alla pendenza dell'inspirazione.

Wang et al. 2013 (13) hanno studiato gli effetti del timing respiratorio su HRV e sensibilità baroriflessa. A 14 soggetti sani volontari è stato insegnato a respirare a due frequenze respiratorie differenti (0.1 e 0.25 Hz), sia in posizione seduta che in posizione supina. Per ognuna di queste condizioni, i partecipanti dovevano respirare secondo 4 differenti timing di I/E (non controllato, 1:1, 1:2 e 1:3) in un ordine randomizzato. Dai risultati si evince che sia l'HRV che la sensibilità baroriflessa non sono influenzate dai diversi timing I/E durante la posizione supina o seduta

Frequenza respiratoria

Tre sono gli studi sulle variazioni della frequenza respiratoria nella modulazione autonoma: *Pagaduan et al. 2019* (10), *Zunhammer et al. 2019*(12) e *Wang et al. 2013* (13).

Pagaduan et al. 2019 (10) hanno voluto studiare gli effetti di una particolare frequenza respiratoria, la “resonance frequency” (RF), sulla MSNA (attività nervosa simpatica muscolare) e sulle funzioni baroriflesse vascolari e cardiache. La RF è una frequenza

respiratoria in grado di sincronizzare le oscillazioni del battito cardiaco con la respirazione e pertanto reputata di essere un grado di massimizzare l’RSA e influenzare il sistema nervoso autonomo. Essa è stata confrontata, in uno studio randomizzato crossover su dieci soggetti sani volontari di sesso maschile, con gli effetti dell’RF+1 (ossia la stessa respiratory frequency + 1 respiro/min). L’RF è stata calcolata su ciascun partecipante secondo il protocollo di *Lehrer and colleagues (2000)* (16) ed è stata identificata come quella frequenza maggiormente in grado di aumentare le oscillazioni nella banda LF dell’HRV. Essa risulta essere significativamente più bassa della frequenza respiratoria spontanea, e anche della respirazione a RF+1. Il giorno successivo è stato eseguito l’intervento costituito da dieci minuti di respirazione spontanea in posizione semi-supina, durante cui erano calcolati i valori di baseline, successivamente i partecipanti eseguivano una sessione di RF e una di RF+1, ciascuna della durata di 10 minuti e intervallata da 10 minuti di riposo a respirazione spontanea secondo un ordine randomizzato. Le misure di outcome comprendevano MSNA, BP, HR e HRV. Complessivamente si registra una significativa attivazione parasimpatica identificata dalla riduzione della pressione sanguigna sistolica e dall’aumento delle oscillazioni nella banda LF dell’HRV e dell’attività baroriflessa cardiaca; mentre un’inibizione dell’attività simpatica è indicata dalla riduzione dei parametri dell’MSNA. I dati si riferiscono a entrambi gli interventi, RF e RF+1, rispetto alla respirazione spontanea. Nessuna differenza significativa si riscontra negli effetti riportati dai due interventi.

Zunhammer et al. 2019(12), infine, analizzano l’impatto di frequenze respiratorie differenti sulla regolazione dello SNA. Attraverso uno studio crossover, 20 partecipanti sani volontari in posizione semi-supina sono stati sottoposti a 4 sessioni randomizzate di respirazione a frequenze diverse: 0.14 Hz, 0.1 Hz, 0.6 Hz, frequenza respiratoria soggettiva a riposo, secondo 20 sequenze differenti a cui i partecipanti sono stati assegnati in maniera randomizzata. Gli effetti autonomici sono evidenziati attraverso le misurazioni dell’intervallo RR e l’SDDR. Nei risultati si riscontra che tutte le frequenze respiratorie sono in grado di modulare l’SDDR rispetto alle baseline, ma il più largo aumento di questo parametro sembra essere quello alla frequenza di 0.1 Hz (6 respiri/min), Nessuna modificazione risulta invece per quanto riguarda l’intervallo RR. Poiché l’SDDR è la misura più generale dell’HRV e il suo aumento è comunemente interpretato come attivazione parasimpatica e/o inibizione ortosimpatica possiamo, il presente studio ci informa di una maggiore attività vagale alla frequenza respiratoria di 0.1 Hz, indentificando in questa la cosiddetta “resonance frequency”.

Sempre dallo studio di *Wang et al. 2013* (13), che abbiamo visto indagare gli effetti del timing I/E sui parametri dell'HRV e sulla sensibilità baroriflessa senza giungere a risultati significativi, sappiamo invece che ci sono differenze nelle modificazioni degli stessi outcome da parte delle due frequenze respiratorie utilizzate che evidenziano una maggiore variabilità del ritmo cardiaco a 0.1 Hz piuttosto che a 0.25 Hz.

DISCUSSIONI

Lo scopo di questa revisione è stato quello di valutare quali siano le caratteristiche della respirazione che, messe a confronto tra loro, risultano più efficaci nel determinare effetti sulla modulazione del sistema nervoso autonomo e quali siano tali effetti.

Partendo dalle conoscenze di base già esplicate nell'introduzione, possiamo confermare, attraverso i risultati ottenuti che è evidente negli outcome di tutti gli articoli presi in considerazione una complessiva responsività simpato-vagale durante o in seguito alla respirazione.

Le tecniche di respirazione lenta controllata sembrano promuovere tutte una predominanza del sistema nervoso parasimpatico, mediata dal nervo vago. L'aumento del tono vagale all'interno del sistema cardiovascolare è riscontrabile tramite un aumento dell'HRV e dell'ampiezza dell'RSA.

Un pattern respiratorio può essere definito mediante la frequenza respiratoria, il volume corrente, l'attivazione del diaframma, la durata di inspirazione ed espirazione e le pause fra queste.

Come già detto precedentemente, gli studi individuati come eleggibili per la nostra revisione utilizzano negli interventi principalmente tre parametri e le loro variazioni: il controllo del diaframma, il timing di inspirazione ed espirazione e la frequenza respiratoria; pertanto saranno discussi separatamente secondo questo schema.

Controllo del diaframma

I due studi che considerano nei loro interventi il controllo attivo del diaframma sono quelli di *Sano et al. 2015*(9) e *Subbalakshmi et al. 2014*(15).

Già studi precedenti (17) sostengono che la respirazione ottimale necessiti del controllo attivo del diaframma. Tramite analisi effettuate con RMI e spirometria è stato visto che maggiore è l'escursione del diaframma tra inspirazione ed espirazione, maggiore è il volume corrente (18). Inoltre la respirazione diaframmatica sembra facilitare l'esecuzione della respirazione lenta (19).

Dai risultati di entrambi gli studi si evince chiaramente come una respirazione caratterizzata da focus attentivo sul diaframma sia in grado di indurre una modulazione del SNA maggiore rispetto ad altri tipi di respirazione; nello specifico, entrambi ci informano circa una

maggior attivazione del sistema parasimpatico con questo tipo di respirazione, dandoci poche e non significative informazioni riguardo l'attività simpatica.

Il dato è più fortemente riscontrabile nello studio di *Subbalakshmi et al.* 2014(15), in cui il controllo attivo del diaframma è realmente l'unica variabile aggiunta tra i due tipi di respirazione standardizzati alla stessa frequenza e allo stesso timing di inspirazione-espiazione.

Entrambi gli studi sembrano avere gruppi di intervento bilanciati per caratteristiche, sebbene *Sano et al.* 2015(9) utilizzi un campione costituito solamente da 20 partecipanti, tutte di sesso femminile e di nazionalità giapponese, giustificandosi dicendo che, per gli obiettivi del suo studio, questo tipo di popolazione sia più predisposta a secchezza oculare. Questa condizione in cui i partecipanti appartengono ad un unico genere ed etnia potrebbe apparire limitante nella valutazione dei risultati, tuttavia il fatto che gli stessi outcomes si ottengono anche dal campione da *Subbalakshmi et al.* 2014(15), più ampio ed eterogeneo, rende pressoché trascurabile l'ipotesi di un possibile bias di randomizzazione.

Sempre *Sano et al.* 2015(9), poi, potrebbe essere suscettibile a bias dal momento che utilizza un tipo di studio, il crossover, che di per sé è soggetto a rischio di bias in quanto dagli autori non è stata calcolata né esplicitata una stima del tempo di durata dell'effetto, ma il fatto che i due esperimenti vengano effettuati in giorni differenti fa sì che il tempo di wash-out tra una prova e l'altra sia sufficiente.

Quanto alle misure di outcome utilizzate, è interessante vedere che mentre *Subbalakshmi et al.* 2014(15) utilizzano solamente i parametri più frequentemente indagati in letteratura, inerenti il sistema cardiocircolatorio, *Sano et al.* 2015 (9) si spingono oltre, considerando anche l'efficacia della respirazione sulla modulazione autonoma di altri organi/sistemi diversi da quello suddetto, informazione utile per ipotizzare successivi studi in cui la respirazione è utilizzata per il trattamento di disfunzioni diverse da quelle cardiocircolatorie.

Inoltre *Sano et al.* 2015 (9) ci dicono che effettuano interventi di 3 minuti ciascuno e ci danno informazioni sugli outcomes non solo durante l'intervento ma anche successivamente, fino a dopo 30 minuti dalla fine; al contrario *Subbalakshmi et al.* 2014(15) si soffermano solo sulla misurazione degli effetti della respirazione durante gli interventi, di cui, tra l'altro non ci indicano la durata; questo ci impedisce di trarre conclusioni certe sulla durata necessaria dell'esercizio respiratorio per impostare un eventuale intervento terapeutico i cui effetti non siano solo in acuto.

Timing di inspirazione ed espirazione

Non vi è concordanza, invece, quanto alle evidenze riguardanti l'influenza del timing di inspirazione ed espirazione nella modulazione del sistema nervoso autonomo.

I tre gli studi individuati su questo tema sono *De Couck et al. 2019*(14), *Strauss-Blasche et al. 2000* (11) e *Wang et al. 2013* (13).

Secondo *De Couck et al. 2019*(14) un pattern respiratorio costituito da una fase espiratoria più lunga dell'inspirazione, non sembrerebbe avere effetti significativamente maggiori rispetto a un pattern 1:1; entrambi portano ad una maggiore attivazione parasimpatica rispetto alla baseline.

Allo stesso modo *Wang et al. 2013* (13) non individuano nessuna variazione su HRV e sensibilità baroriflessa utilizzando quattro diversi timing di inspirazione ed espirazione.

Strauss-Blasche et al. 2000 (11), al contrario, evidenziano come la lunghezza, e quindi la velocità della fase inspiratoria possa influire sul blocco vagale inspiratorio. Lo studio, infatti, mostra come il pattern respiratorio SILE (short inspiration, long expiration), caratterizzato da una inspirazione più veloce, porti ad un aumento più repentino del battito cardiaco nella fase inspiratoria che rivela una maggiore inibizione vagale. Se questo sia frutto di un concomitante aumento dell'attività simpatica, non è dato sapersi visto che essa non è stata indagata nello studio, tuttavia, nello stesso pattern SILE, si riscontra una maggiore ampiezza dell'RSA testimoniante un incremento dell'attività parasimpatica.

Riguardo questa discordanza fra i risultati dei vari studi, è possibile che differenze nei tempi di respirazione (secondi effettivi) siano influenti. Inoltre tutti e tre gli studi utilizzano campioni di popolazione piuttosto ridotti che potrebbero non essere sufficienti per indagare correttamente gli effetti su alcune misure dell'HRV. (14)

Nel complesso tuttavia possiamo dire che è possibile che il rapporto tra tempo di espirazione e inspirazione potrebbe avere un impatto sull'HRV.

Frequenza respiratoria

Sulla frequenza respiratoria *Zunhammer et al. 2019*(12) e *Wang et al. 2013* (13) riportano risultati coerenti.

Zunhammer et al. 2019(12), confrontando gli effetti di quattro diverse frequenze respiratorie, individua nella frequenza di 0.1 Hz (6 respiri/min) il pattern maggiormente in grado di

apportare cambiamenti significativi al livello dell'SDRR esprimendo così una maggiore attivazione parasimpatica.

Lo stesso dato lo ritroviamo nello studio di *Wang et al. 2013* (13), dove non sono visibili modificazioni autonome cambiando il timing di inspirazione ed espirazione, ma una maggiore variabilità del ritmo cardiaco è identificabile alla frequenza di 0.1 Hz rispetto a quella di 0.25 Hz.

Il dato è in accordo con quanto già presente in letteratura. E' noto infatti che l'HRV raggiunge il suo massimo ad una frequenza respiratoria che si aggira attorno ai 0.1 Hz, denominata "resonance frequency" ossia "frequenza di risonanza" (RF)(20)(21). In altre parole la respirazione controllata a 6 respiri/minuto sarebbe quella più in grado di migliorare il meccanismo della "respiratory sinus aritmia", ossia una forma di aritmia cardiaca fisiologica collegata al ciclo della respirazione. Poiché l'RSA è frutto di un meccanismo riflesso realizzato dal nervo vago, si ritiene che l'ottimizzazione dello stesso sia indice di una maggiore attivazione parasimpatica.

Partendo da queste conoscenze, *Pagaduan et al. 2019* (10) hanno voluto studiare se una respirazione ad RF personalizzata fosse più efficace nell'indurre modificazioni nella regolazione cardiovascolare rispetto ad una respirazione impostata a un ritmo lento differente: dopo aver calcolato in maniera personalizzata la RF seguendo il protocollo di *Leher et al 2000*(16), hanno confrontato gli effetti della RF a quelli della RF+1 respiri al minuto, non trovando però significative differenze. In entrambi i pattern tuttavia si è visto un incremento dell'attività parasimpatica tramite l'aumento delle oscillazioni nella banda LF dell'HRV e un miglioramento dell'attività baroriflessa cardiaca.

Questo ci semplifica le cose dal punto di vista clinico, poiché è evidente che leggere variazioni rispetto alla frequenza ottimale, che necessiterebbe di un più stretto controllo, non dovrebbero influire sugli effetti di un eventuale trattamento.

Ciò che è interessante inoltre, è che quello di *Pagaduan et al. 2019* (10) sembra essere l'unico studio che cerca di indagare anche sugli effetti simpatici, e lo fa attraverso la misurazione della MSNA (attività nervosa simpatica muscolare), in cui si può notare un cambiamento del pattern dei burst simpatici con la respirazione lenta controllata che depone per un effetto simpato-inibitorio, sebbene questi non siano completamente associabili ad un vero e proprio cambiamento dell'attività simpatica.

Sempre riguardo alla regolazione della MSNA questo studio ci informa che, per individuarla, è necessario un task motorio più lungo (qui 10 minuti) in confronto ai 3 e 4 minuti utilizzati nei precedenti lavori rispettivamente di *Limberg et al. 2013*(22) e *Raupach et al. 2008*(23) che non avevano trovato nessun effetto sulla MSNA. Anche questa informazione va tenuta in considerazione per l'eventuale pianificazione di un programma terapeutico.

LIMITI

In letteratura esistono molti studi sulla respirazione, ma spesso questa è associata ad altre pratiche psico-fisiche, per questo la selezione degli articoli ci ha condotti ad un numero esiguo di risultati. La ricerca limitata a due database (MEDLINE e The Cochrane Library), inoltre, potrebbe aver lasciato fuori dalla revisione potenziali risultati eleggibili.

Le conclusioni raggiunte tramite questo studio sono significative sebbene probabilmente non complete: il basso numero di articoli inclusi, i campioni di popolazioni sempre piuttosto piccoli e la tipologia di studio più utilizzata (il cross-over) facilmente suscettibile di bias depongono a favore di questa ipotesi.

Inoltre la maggior parte dei papers reperiti valuta gli effetti autonomici della respirazione sul sistema cardio-circolatorio: a questo proposito, un altro limite di questa revisione potrebbe essere il fatto che le misure di outcome analizzate contemplano l'interpretazione di dati che potrebbero necessitare di competenze specialistiche più approfondite.

CONCLUSIONI

In accordo con la revisione degli studi presi in considerazione e le conoscenze di base possiamo affermare, in conclusione, che l'esercizio respiratorio ha profondi effetti sull'attività autonoma.

Nell'ottica di definire quali fossero gli effetti apportati dalla respirazione al sistema nervoso autonomo e quali fossero i pattern maggiormente in grado di instaurare un'ottimizzazione dell'attività autonoma, il nostro studio ci informa che, sempre, la respirazione lenta controllata è in grado di ottimizzare il bilanciamento simpato-vagale nei soggetti sani, creando uno spostamento verso la dominanza parasimpatica attraverso un aumento del tono vagale.

Tali effetti sembrano essere amplificati attraverso un esercizio respiratorio costituito da frequenza respiratoria a 0.1 Hz (6 respiri/minuto) e respirazione diaframmatica. E' possibile, inoltre, seppure controverso, che anche il timing di inspirazione ed espirazione possa modificare l'HRV, laddove un pattern respiratorio caratterizzato da una fase inspiratoria più breve e veloce sembra indurre una maggiore ampiezza dell'RSA.

Poche o limitate informazioni sono ricavabili circa la durata necessaria per l'efficacia del training respiratorio, gli effetti a lungo termine e gli effetti sul sistema ortosimpatico. In base a ciò, sarebbe interessante indagare con successivi studi questi aspetti in modo tale da standardizzare un programma di training respiratorio.

Anche la posizione ottimale da adottare durante la respirazione è dubbia dal momento che negli studi vengono utilizzate posizione seduta, supina o semi-supina ma non è stata fatta un'indagine se e quale possa essere più efficace, pertanto questo sarebbe un altro dato da tenere in considerazione per studi futuri.

Oltre a questo, ci si auspica anche che altri studi si concentrino su effetti autonomici al di fuori del sistema cardiocircolatorio dimodoché i risultati possano essere utilizzati e applicati eventualmente al trattamento di patologie o disfunzioni di altri organi, dunque anche su popolazioni non sane.

Keypoints

- 1) La respirazione lenta controllata è sempre in grado di bilanciare l'attività autonoma a favore di quella parasimpatica aumentando il tono vagale.
- 2) Il controllo attivo del diaframma durante la respirazione induce una maggiore attivazione parasimpatica.
- 3) E' possibile che anche il timing di inspirazione ed espirazione si in grado di modificare l'HRV, laddove un pattern respiratorio caratterizzato da una fase inspiratoria più breve e veloce sembra indurre una maggiore ampiezza dell'RSA, attestante un'incrementata attività parasimpatica.
- 4) La frequenza respiratoria migliore per ottimizzare il bilanciamento simpato-vagale è quella attorno agli 0.1 Hz (6 respiri/minuto) ed è nota come "resonance frequency".

BIBLIOGRAFIA

1. Busch V, Magerl W, Kern U, Haas J, Hajak G, Eichhammer P. The effect of deep and slow breathing on pain perception, autonomic activity, and mood processing--an experimental study. *Pain Med.* 2012 Feb;13(2):215–28.
2. Russo MA, Santarelli DM, O'Rourke D. The physiological effects of slow breathing in the healthy human. *Breathe.* 2017;13(4):298–309.
3. Zaccaro A, Piarulli A, Laurino M, Garbella E, Menicucci D, Neri B, et al. How Breath-Control Can Change Your Life: A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Slow Breathing. *Front Hum Neurosci.* 2018;12(September):1–16.
4. Hall JE. Guyton e Hall, Fisiologia Medica. 13a ed. Edra, editor. 2013.
5. Ambrosi G, Cantino D, Castano P, Correr S, D'Este L, Donato RF, et al. Anatomia dell'uomo. 2a ed. Edi-ermes, editor. 2008.
6. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014;
7. Valderrama M, Navarro V, Le Van Quyen M. Heart rate variability as measurement of heart-brain interactions. *Epilepsies.* 2010.
8. Malik M, Camm AJ, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal.* 1996.
9. Sano K, Kawashima M, Ikeura K, Arita R, Tsubota K. Abdominal breathing increases tear secretion in healthy women. *Ocul Surf [Internet].* 2015;13(1):82-87. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01111278/full>
10. Pagaduan J, Wu SSX, Kameneva T, Lambert E. Acute effects of resonance frequency breathing on cardiovascular regulation. *Physiol Rep [Internet].* 2019;7(22). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02050435/full>
11. Strauss-Blasche G, Moser M, Voica M, McLeod DR, Klammer N, Marktl W. Relative

- timing of inspiration and expiration affects respiratory sinus arrhythmia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000 Aug;27(8):601–6.
12. Zunhammer M, Eichhammer P, Busch V. Do cardiorespiratory variables predict the antinociceptive effects of deep and slow breathing? *Pain Med* [Internet]. 2013;14(6):843-854.
Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00905101/full>
 13. Wang YP, Kuo TB, Lai CT, Chu JW, Yang CC. Effects of respiratory time ratio on heart rate variability and spontaneous baroreflex sensitivity. *J Appl Physiol* [Internet]. 2013;115(11):1648-1655.
Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01002355/full>
 14. De Couck M, Caers R, Musch L, Fliegauf J, Giangreco A, Gidron Y. How breathing can help you make better decisions: two studies on the effects of breathing patterns on heart rate variability and decision-making in business cases. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2019;139:1-9.
Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01966968/full>
 15. Subbalakshmi NK, Adhikari P, Shanmugavel Jeganathan P. Comparative study on cardiac autonomic modulation during deep breathing test and diaphragmatic breathing in type 2 diabetes and healthy subjects. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2014;5(4):456-463.
Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01053962/full>
 16. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: Rationale and manual for training. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2000;
 17. Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tamaoki T, Tsubota K. Efficacy of punctum plug treatment in short break-up time dry eye. *Optom Vis Sci*. 2008;85(8):E758–63.
 18. Ibrahim OMA, Dogru M, Takano Y, Satake Y, Wakamatsu TH, Fukagawa K, et al. Application of visante optical coherence tomography tear meniscus height

measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology* [Internet]. 2010;117(10):1923–9.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.optha.2010.01.057>

19. Dogru M, Ishida K, Matsumoto Y, Goto E, Ishioka M, Kojima T, et al. Strip meniscometry: A new and simple method of tear meniscus evaluation. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(5):1895–901.
20. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu SE, Eckberg DL, Edelberg R, et al. Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosom Med*. 2003;65(5):796–805.
21. Vaschillo EG, Vaschillo B, Pandina RJ, Bates ME. Resonances in the cardiovascular system caused by rhythmical muscle tension. *Psychophysiology*. 2011;48(7):927–36.
22. Limberg JK, Morgan BJ, Schrage WG, Dempsey JA. Respiratory influences on muscle sympathetic nerve activity and vascular conductance in the steady state. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2013;304(12):1615–23.
23. Raupach T, Bahr F, Herrmann P, Luethje L, Heusser K, Hasenfuß G, et al. Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(2):387–92.

APPENDICE

Valutazione del rischio di bias negli studi inclusi

Sano et al. 2015

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process in a cross-over trial	1.1 Was the allocation sequence random?	NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N
	1.4 Is a roughly equal proportion of participants allocated to each of the two groups?	NI
	1.5 If N/PN/NI to 1.4: Are period effects included in the analysis?	NI
	Risk-of-bias judgement	SOME CONCERNS
	Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	/
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention) in a cross-over trial	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during each period of the trial?	Y
	2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during each period of the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended interventions beyond what would be expected in usual practice?	N
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended interventions unbalanced between the two interventions and likely to have affected the outcome?	/
	2.5 Was there sufficient time for any carry-over effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	PY
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	/
Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data in a cross-over trial	3.1 Were data for this outcome available for all or nearly all, participants randomized?	Y
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Are the proportions of missing outcome data and reasons for missing outcome data similar across interventions?	/
	3.3. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that results were robust to the presence of missing outcome data?	/
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	/
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome in a cross-over trial	4.1 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	4.2 Was the assessment of the outcome likely to be influenced by knowledge of intervention received?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	/
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result in a cross-over trial	Are the reported outcome data likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
	5.1. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
	5.2 ... multiple analyses of the data?	N
	5.3 ... the outcome of a statistical test for carry-over?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	/

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process in a cross-over trial	1.1 Was the allocation sequence random?	NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N
	1.4 Is a roughly equal proportion of participants allocated to each of the two groups?	NI
	1.5 If N/PN/NI to 1.4: Are period effects included in the analysis?	Y
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	/
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention) in a cross-over trial	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during each period of the trial?	Y
	2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during each period of the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended interventions beyond what would be expected in usual practice?	N
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended interventions unbalanced between the two interventions and likely to have affected the outcome?	/
	2.5 Was there sufficient time for any carry-over effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Y
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	/
Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data in a cross-over trial	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Are the proportions of missing outcome data and reasons for missing outcome data similar across interventions?	/
	3.3. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that results were robust to the presence of missing outcome data?	/
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	/
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome in a cross-over trial	4.1 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	4.2 Was the assessment of the outcome likely to be influenced by knowledge of intervention received?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	/
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result in a cross-over trial	Are the reported outcome data likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
	5.1. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
	5.2 ... multiple analyses of the data?	N
	5.3 ... the outcome of a statistical test for carry-over?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	/

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	N
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N
	Risk-of-bias judgement	SOME CONCERNS
	Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	/
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	N
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	/
	2.5 If N/PN/NI to 2.4: Were these deviations likely to have affected the outcome?	/
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	/
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	/
Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	/
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	/
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	/
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	/
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N
	4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants ?	Y
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	/
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	/
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y
	Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
	5.2. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
	5.3 ... multiple analyses of the data?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	/

Zunhammer, et al. 2013

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process in a cross-over trial	1.1 Was the allocation sequence random?	Y
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N
	1.4 Is a roughly equal proportion of participants allocated to each of the two groups?	Y
	1.5 If N/PN/Ni to 1.4: Are period effects included in the analysis?	/
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	/
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention) in a cross-over trial	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during each period of the trial?	N
	2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during each period of the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended interventions beyond what would be expected in usual practice?	N
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended interventions unbalanced between the two interventions and likely to have affected the outcome?	/
	2.5 Was there sufficient time for any carry-over effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Y
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	/
Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data in a cross-over trial	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N
	3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Are the proportions of missing outcome data and reasons for missing outcome data similar across interventions?	Y
	3.3. If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that results were robust to the presence of missing outcome data?	Y
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	/
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome in a cross-over trial	4.1 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	4.2 Was the assessment of the outcome likely to be influenced by knowledge of intervention received?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	/
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result in a cross-over trial	Are the reported outcome data likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
	5.1. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
	5.2 ... multiple analyses of the data?	N
	5.3 ... the outcome of a statistical test for carry-over?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	/

Wang et al. 2013

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process in a cross-over trial	1.1 Was the allocation sequence random?	NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N
	1.4 Is a roughly equal proportion of participants allocated to each of the two groups?	NI
	1.5 If N/PN/NI to 1.4: Are period effects included in the analysis?	NI
	Risk-of-bias judgement	SOME CONCERNS
	Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	/
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention) in a cross-over trial	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during each period of the trial?	PY
	2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during each period of the trial?	PY
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended interventions beyond what would be expected in usual practice?	N
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended interventions unbalanced between the two interventions and likely to have affected the outcome?	/
	2.5 Was there sufficient time for any carry-over effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI
	Risk-of-bias judgement	SOME CONCERNS
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	/
Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data in a cross-over trial	3.1 Were data for this outcome available for all or nearly all, participants randomized?	N
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Are the proportions of missing outcome data and reasons for missing outcome data similar across interventions?	Y
	3.3. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that results were robust to the presence of missing outcome data?	PY
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	/
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome in a cross-over trial	4.1 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PY
	4.2 Was the assessment of the outcome likely to be influenced by knowledge of intervention received?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	/
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result in a cross-over trial	Are the reported outcome data likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
	5.1. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
	5.2 ... multiple analyses of the data?	N
	5.3 ... the outcome of a statistical test for carry-over?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	/

De Couck et al. 2019

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process in a cross-over trial	1.1 Was the allocation sequence random?	NI
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N
	1.4 Is a roughly equal proportion of participants allocated to each of the two groups?	Y
	1.5 If N/PN/NI to 1.4: Are period effects included in the analysis?	/
	Risk-of-bias judgement	SOME CONCERNS
	Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	/
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention) in a cross-over trial	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during each period of the trial?	Y
	2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during each period of the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended interventions beyond what would be expected in usual practice?	N
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended interventions unbalanced between the two interventions and likely to have affected the outcome?	/
	2.5 Was there sufficient time for any carry-over effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI
	Risk-of-bias judgement	SOME CONCERNS
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	/
Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data in a cross-over trial	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Are the proportions of missing outcome data and reasons for missing outcome data similar across interventions?	/
	3.3. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that results were robust to the presence of missing outcome data?	/
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	/
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome in a cross-over trial	4.1 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	4.2 Was the assessment of the outcome likely to be influenced by knowledge of intervention received?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	/
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result in a cross-over trial	Are the reported outcome data likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
	5.1. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N
	5.2 ... multiple analyses of the data?	N
	5.3 ... the outcome of a statistical test for carry-over?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	/

Strauss-Blasche et al. 2000

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process in a cross-over trial	1.1 Was the allocation sequence random?	PN
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NO
	1.4 Is a roughly equal proportion of participants allocated to each of the two groups?	Y
	1.5 If N/PN/Ni to 1.4: Are period effects included in the analysis?	/
	Risk-of-bias judgement	SOME CONCERNS
	Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	I
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention) in a cross-over trial	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during each period of the trial?	Y
	2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during each period of the trial?	Y
	2.3. If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended interventions beyond what would be expected in usual practice?	N
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended interventions unbalanced between the two interventions and likely to have affected the outcome?	/
	2.5 Was there sufficient time for any carry-over effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI
	Risk-of-bias judgement	SOME CONCERNS
	Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	/
Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data in a cross-over trial	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y
	3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Are the proportions of missing outcome data and reasons for missing outcome data similar across interventions?	/
	3.3. If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that results were robust to the presence of missing outcome data?	/
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	/
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome in a cross-over trial	4.1 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y
	4.2 Was the assessment of the outcome likely to be influenced by knowledge of intervention received?	N
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	/
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result in a cross-over trial	Are the reported outcome data likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
	5.1. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NO
	5.2 ... multiple analyses of the data?	NO
	5.3 ... the outcome of a statistical test for carry-over?	NO
	Risk-of-bias judgement	LOW RISK
	Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	/