

Etude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les apnées centrales du sommeil associées à l'insuffisance cardiaque chronique : données expérimentales animales et applications à l'Homme

Bruno Chenuel

▶ **To cite this version:**

Bruno Chenuel. Etude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les apnées centrales du sommeil associées à l'insuffisance cardiaque chronique : données expérimentales animales et applications à l'Homme. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2006. Français. NNT : 2006NAN11308 . tel-01754265

HAL Id: tel-01754265
https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01754265

Submitted on 30 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Université Henri Poincaré – Nancy I

Faculté de Médecine de Nancy

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Thèse de Doctorat de l'Université Nancy I

École Doctorale Biologie, Santé, Environnement.
Spécialité : BIOINGENIERIE

Étude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les apnées centrales du sommeil associées à l'insuffisance cardiaque chronique: données expérimentales animales et applications à l'Homme.

Bruno CHENUEL

Né le 10 Mars 1971

A Nîmes (Gard)

Soutenue publiquement le 10 octobre 2006

Jury :
- Pr Crance (Président du Jury)
- Pr Dempsey
- Pr Haouzi (Directeur de Thèse)
- Dr Oswald (Rapporteur)
- Pr Regnard (Rapporteur)
- Pr Similowski

Remerciements

A Madame et Messieurs les membres du Jury

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Crance, pour nous avoir assuré de sa confiance et de son soutien tout au long de ce travail. Nous lui exprimons notre profond respect et notre reconnaissance d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Nous le remercions de ses encouragements et de ses précieux conseils.

Monsieur le Professeur Jérome Dempsey, pour nous avoir accueilli comme Research Fellow dans son laboratoire et nous avoir guidé dans cette recherche expérimentale. Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre fidèle attachement.

Monsieur le Professeur Philippe Haouzi, pour nous avoir si souvent exprimé sa générosité et son soutien à toutes les étapes de ce travail. A celui sans qui rien n'aurait été possible, nous exprimons notre profonde admiration et notre indéfectible reconnaissance. Qu'ici soit remercié à la fois le Maître et l'Ami.

Madame le Docteur Monique Oswald-Mammosser, pour avoir accepté d'être l'un des rapporteurs de ce travail. Nous lui exprimons ici notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jacques Régnard, pour avoir accepté de juger ce travail et pour nous avoir aidé à améliorer sa qualité par ses remarques toujours constructives. Nous lui exprimons notre respect et notre gratitude.

Monsieur le Professeur Thomas Similowski, pour avoir accepté de juger cette thèse. Nous sommes honorés de l'intérêt qu'il a porté à ce travail. Nous lui exprimons ici notre gratitude pour la disponibilité dont il a fait part et notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Curtis Smith, pour nous avoir aidé et participé directement à plusieurs études expérimentales présentées dans ce travail. Nous lui exprimons ici notre reconnaissance et notre affection.

Au personnel du « John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine » de l'Université du Wisconsin-Madison, U.S.A. : Madame Kathy Henderson, Messieurs Anthony Jacques et Dave Pegelow. Nous les remercions de leur aide et leur exprimons toute notre gratitude.

A Messieurs Bernard Chalon et Bernard Tousseul, Mesdames Yvonne Bedez, Noëlle Bertin, Elisabeth Gerhardt, et Françoise Lorrain pour leur compétence et leur aide. Nous leur exprimons notre reconnaissance et notre sympathie.

A ma famille toujours présente.

A Aurélien, Antonin et Céline, avec toute mon affection et ma plus grande tendresse.

Table des matières

Introduction : **8**

1. Rappels physiologiques et physiopathologiques : **10**

1.1 Généralités sur la régulation ventilatoire durant le sommeil : **10**

1.1.1 Historique : 10

1.1.2 La régulation ventilatoire durant le sommeil : 11

1.1.2.1 Généralités: 11

1.1.2.2 Durant le sommeil lent (NREM sleep) : 11

1.1.2.3 Durant le sommeil paradoxal (REM sleep) : 12

1.2 La respiration de Cheyne-Stokes : **13**

1.3 Hypothèses physiopathologiques impliquées dans la génèse d'apnées centrales du sommeil: **16**

1.3.1 Principe général – les notions de seuil d'apnée et de « réserve en CO_2 » : 16

1.3.2 Les conditions nécessaires à une respiration périodique – le contrôle ventilatoire dans le domaine de l'hypocapnie : 19

1.3.3 Les structures pouvant être impliquées dans ces apnées induites par l'hypocapnie après hyperventilation : 22

1.3.4 Cas particulier de l'insuffisance cardiaque : 24

2 Les préparations animales d'apnées centrales du sommeil : **27**

2.1 La préparation animale chronique : le chien non anesthésié étudié durant son sommeil: **28**

2.1.1 Instrumentation chronique : 28

2.1.2 Mesures lors de l'expérimentation : 29

2.1.3 Caractérisation des stades de sommeil : 30

2.1.4 Utilisation de la ventilation assistée en mode inspiratoire pour définir le seuil d'apnée : 30

2.1.5 Interprétation de la « réserve en CO_2 » : 32

2.2 Le modèle d' « insuffisance cardiaque » : **34**

3 Hypothèses de travail- Questions posées : **35**

4 Etudes expérimentales : 37

4.1 **Etude des effets sur le seuil d'apnée et la genèse d'apnées centrales d'une inhibition sélective des chémorécepteurs périphériques par perfusion de dopamine :** 37

4.1.1 Justifications : 37

4.1.2 Méthodes et protocole : 38

4.1.3 Résultats: 39

4.1.4 Commentaires : 44

4.1.5 Conclusions :..... 47

4.2 **Interactions $PaCO_2/PaO_2$ et rôle des afférences vagales sur le seuil d'apnée chez le mouton anesthésié :** 48

4.2.1 Justifications : 48

4.2.2 Méthodes et protocole : 49

4.2.3 Résultats: 52

4.2.4 Commentaires et conclusions : 57

4.3 **Etude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse d'apnées centrales au cours d'une congestion vasculaire pulmonaire chez le chien non anesthésié et étudié durant son sommeil :** 59

4.3.1 Justifications : 59

4.3.2 Méthodes et protocole : 61

4.3.3 Résultats: 65

4.3.3.1 Effets d'une élévation de la pression atriale gauche sur la ventilation : 65

4.3.3.2 Effets de l'augmentation de la PAG sur la pression artérielle systémique et sur le débit cardiaque : 72

4.3.3.3 Effet de l'élévation de la PAG sur le seuil d'apnée et la «réserve en CO_2» : 76

4.3.4 Discussion : 80

4.3.4.1 Pertinence de la préparation animale : 80

4.3.4.2 Limites de cette préparation animale : 81

4.3.4.3 La congestion vasculaire pulmonaire est-elle à l'origine de la tachypnée ? 81

4.3.4.4 Pertinence de la préparation animale et des expérimentations réalisées en ce qui concerne leur apport dans la compréhension des troubles respiratoires du patient insuffisant cardiaque chronique : 83

4.3.4.5 Conclusions et perspectives : 86

Conclusions et perspectives - applications à l'Homme : 88

Références Bibliographiques : 98

Publications : 108

Chenuel B, Smith CA, Henderson KS, Dempsey JA. Ventilatory instability induced by selective carotid body inhibition in the sleeping dog. **Adv Exp Med Biol.** 2004;551:197-201.

Chenuel B, Smith CA, Henderson KS, Dempsey JA. Specific inhibition of carotid body chemoreceptors promotes periodic breathing in the sleeping dog. **J Appl Physiol.** 2005, May;98(5):1732-9.

Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, Chenuel B, Xie A, Nakayama H, Skatrud JB. The ventilatory responsiveness to CO(2) below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. **J Physiol.** 2004 Oct 1;560(Pt 1):1-11.

Smith CA, Rodman JR, Chenuel BJ, Henderson KS, Dempsey JA.Response time and sensitivity of the ventilatory response to CO2 in unanesthetized intact dogs: central vs. peripheral chemoreceptors. **J Appl Physiol.** 2006 Jan;100(1):13-9.

Chenuel BJ, Smith CA, Henderson KS, Dempsey JA. Increased propensity for apnea in response to acute elevations in left atrial pressure during sleep in the dog. **J Appl Physiol.** 2006 Apr 20; [Epub ahead of print]

Introduction :

L'insuffisance cardiaque chronique est une pathologie fréquente, dont la prévalence a presque doublé durant ces 20 dernières années notamment avec l'amélioration de la survie après infarctus du myocarde. Elle pose maintenant un problème de santé publique de tout premier ordre (63). En France, plus de 500000 personnes sont directement concernées et les dépenses engagées par cette affection représentent 1 % de l'ensemble des dépenses de santé (30).

Malgré les progrès considérables des thérapeutiques cardio-vasculaires, le taux de mortalité dans l'insuffisance cardiaque chronique reste élevé, variant de 5% à un an pour les patients asymptomatiques à 40 % à un an lorsqu'il existe une symptomatologie de repos (63).

Par conséquent, de nouvelles approches ont été envisagées ces 5 dernières années pour améliorer la prise en charge globale de ces patients insuffisants cardiaques (64). L'une d'elles est le diagnostic et le traitement spécifique des apnées du sommeil qui peuvent exister dans cette population . Néanmoins, si les problèmes respiratoires des insuffisants cardiaques ont été décrits par Cheyne dès 1818 (21), ce n'est que très récemment que la forme particulière de respiration périodique de Cheyne-Stokes a de nouveau attiré l'attention des cliniciens comme source d'une symptomatologie caractéristique d'un véritable syndrome d'apnées du sommeil (35, 53, 125). Toutefois, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette respiration périodique ne sont pas complètement élucidés et par conséquent il n'existe pas à l'heure actuelle de prise en charge spécifique, reconnue de façon consensuelle et internationale, autre qu'une stratégie thérapeutique à adapter à chaque patient insuffisant cardiaque (27). Parmi les raisons de cette connaissance incomplète de la physiopathologie de la respiration de Cheyne-Stokes il faut noter l'absence de développement d'un modèle animal simple d'apnées du sommeil dans des

conditions expérimentales proches du sujet insuffisant cardiaque, permettant des études physiopathologiques plus précises voire des essais thérapeutiques.

Le schéma physiopathologique classique proposé ces dernières années repose sur le rôle fondamental de l'hypocapnie consécutive à l'hyperventilation constatée chez les patients insuffisants cardiaques. Cette hypocapnie conduit au franchissement périodique d'un seuil d'apnée à l'origine des apnées centrales du sommeil. Notre travail a donc eu pour objectif de répondre à plusieurs questions: 1) Le seuil d'apnée est-il une donnée plastique, modifiée par certaines conditions d'environnement ? 2) Quels sont les rôles respectifs des chémorécepteurs périphériques et des mécanorécepteurs pulmonaires dans ces apnées induites par l'hypocapnie ? Enfin, sur un modèle animal original reproduisant en aigu les effets d'une congestion vasculaire pulmonaire rencontrée en chronique chez l'insuffisant cardiaque, quels mécanismes élémentaires sont impliqués dans la genèse d'une respiration périodique.

Après de brefs rappels physiologiques sur le contrôle respiratoire durant le sommeil et physiopathologiques actuels supposés être à l'origine des troubles respiratoires du sommeil rencontrés dans l'insuffisance cardiaque, ainsi que sur les principaux modèles animaux utilisés jusqu'ici, nous détaillerons les différentes étapes de notre travail. Nous développerons plus particulièrement les résultats obtenus sur notre modèle animal original, reproduisant de façon aiguë et réversible les conséquences d'une congestion vasculaire pulmonaire. Enfin, nous confronterons ces données expérimentales animales aux données obtenues chez l'Homme afin d'envisager les perspectives et les applications possibles de nos résultats.

1 Rappels physiologiques et physiopathologiques :

1.1 Généralités sur le contrôle respiratoire durant le sommeil :

1.1.1 Historique :

Peut-être parce que le sommeil a toujours été considéré comme une condition particulière, alors qu'il représente tout de même près de 30 % de la vie de l'Homme, ce n'est qu'à la fin du 19 ème siècle que les premières observations du sommeil normal apparaissent. Cette recherche connaît un nouvel essor avec le développement des techniques d'enregistrement électroencéphalographique (EEG) au début du 20ème siècle aboutissant à la caractérisation des différents stades EEG durant le sommeil en 1935 et l'individualisation du sommeil paradoxal (Rapid Eye Movements (REM) sleep) dans les années 50 (1, 2, 86). La première étude visant à caractériser la ventilation durant le sommeil est réalisée en 1944 par Magnussen qui rapporte alors l'observation fondamentale d'une ventilation réduite par rapport à l'éveil et à l'origine d'une élévation de la pression partielle de CO_2 dans le gaz alvéolaire (89). Mais, ce n'est qu'en 1963 que Bulow publia le premier article décrivant la respiration d'individus normaux, spécifiquement enregistrés durant leur sommeil lent à la lumière de leurs enregistrements EEG (13). Depuis, la recherche dans cette thématique du contrôle respiratoire durant le sommeil ou de ses perturbations n'a cessé de croître avec le développement de nouveaux outils à la fois diagnostiques et thérapeutiques.

1.1.2 La régulation ventilatoire durant le sommeil :

1.1.2.1 Généralités

Le sommeil étant défini comme un état d'inconscience dont on peut néanmoins être extrait à la faveur de stimulations variées, la composante volontaire du contrôle ventilatoire est alors non opérante et les influences supra-médullaires apparaissent fortement déprimées (42). Le retrait de ce que l'on a appelé la stimulation d'éveil (ou «Wakefulness drive ») est ainsi responsable de la diminution globale de la ventilation minute durant le sommeil et de la réduction généralisée du tonus musculaire à l'origine de l'augmentation des résistances des voies aériennes supérieures (103, 107). L'autre conséquence de la suppression de cette stimulation d'éveil est de renforcer l'importance de la régulation chimiomosensible durant le sommeil au sein des mécanismes de régulation ventilatoire (105).

La respiration est particulièrement calme et régulière durant le sommeil lent alors qu'elle est particulièrement irrégulière lors des phases de sommeil paradoxal pouvant associer des épisodes d'hyperventilation à des apnées (107).

1.1.2.2 Durant le sommeil lent (NREM sleep) :

- Ventilation et échanges gazeux : Chez l'Homme, la ventilation minute décroit de 1 à 2 l/min et $PaCO_2$ augmente de 2 à 4 mm Hg (13). La saturation artérielle en O_2 mesurée par voie transcutanée diminue quant à elle de 1 à 3 % (107). Cette réduction ventilatoire est à rapporter à une diminution des besoins métaboliques comme en témoigne une réduction de la consommation d'oxygène de 10 à 25 % mais aussi de la température corporelle de 1°C (76, 104, 131).

- Stratégie respiratoire : Des épisodes de respiration périodique peuvent être notés à l'endormissement et aux deux premiers stades de sommeil lent (sommeil

lent léger) (88). Cette respiration périodique transitoire durant quelques minutes seulement, consiste en une modulation crescendo et decrescendo du volume courant ainsi que de la fréquence respiratoire, dont la période varie de 5 à 25 secondes. avec une. Des apnées de 10 à 20 secondes peuvent être aussi observées. Cette respiration périodique du sommeil lent léger apparaît dépendante de l'âge : fréquente chez le nourrisson, en particulier prématuré, son incidence diminue jusqu'à l'adolescence puis augmente de nouveau pour être commune au troisième âge (40, 124, 128). En revanche, les stades III et IV, dits de sommeil lent profond, sont caractérisés par une ventilation parfaitement régulière (37, 107).

- Réponse ventilatoire au CO_2 : le gain de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est diminuée et ce d'autant plus que l'on avance plus profondément dans le sommeil lent. Chez l'Homme normal des valeurs minimales de ce gain autour de 0,5 l/min/mm Hg ont été observées contre 1 à 3 l/min/mm Hg à l'éveil (13).

- Réponse ventilatoire à l'hypoxie : elle est aussi déprimée de l'ordre de 40% (34).

- Muscles des voies aériennes supérieures (dilatateurs du pharynx et laryngés) : leur activité tonique enregistrable par électromyographie est considérablement réduite pendant le sommeil lent (6, 107).

1.1.2.3 Durant le sommeil paradoxal (REM sleep) :

-Ventilation et échanges gazeux : Chez l'Homme, la ventilation minute moyenne durant le sommeil paradoxal apparaît légèrement plus élevée que durant le sommeil lent, tout en restant tout de même moins élevée qu'à l'éveil et n'entraînant qu'une modification de l'ordre de 1 mm Hg de $PaCO_2$ par rapport au sommeil lent profond (61).

-Stratégie respiratoire : la respiration est très irrégulière avec des variabilités importantes du volume courant et de la fréquence respiratoire d'un

cycle respiratoire à un autre (37). Ces irrégularités ventilatoires sont indépendantes de la chémosensibilité comme l'ont montré les études réalisées chez des animaux chémodénervés au niveau périphérique et qui ont retrouvé une majoration des fluctuations ventilatoires (50). Les mêmes résultats ont été retrouvés après vagotomie bilatérale (44).

- Réponse ventilatoire au CO_2 : elle est très variable en sommeil paradoxal, de presque nulle à seulement réduite par rapport à celle notée lors du sommeil lent profond (107).

-Réponse ventilatoire à l'hypoxie : elle est réduite par rapport à l'éveil et non sensiblement différente de celle que l'on retrouve en sommeil lent profond. (107).

- Muscles des voies aériennes supérieures (dilatateurs du pharynx et laryngés) : leur activité tonique est pratiquement abolie (91).

1.2 La respiration de Cheyne-Stokes :

La respiration de Cheyne-Stokes est une respiration périodique définie par l'alternance d'épisodes d'apnée ou d'hypopnée et d'épisodes ventilatoires caractérisés par une modulation crescendo-decrescendo du volume courant (*cf Figure 1*) (111). Durant le sommeil elle conditionne des épisodes répétés d'apnées centrales du sommeil.

Environ 40 % des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque avancée (fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 30 % et dyspnée de stade II-III NYHA) présentent des apnées centrales du sommeil s'inscrivant dans le cadre d'une respiration de Cheyne-Stokes (69, 101, 116). A l'éveil, 20 à 30 % des sujets insuffisants cardiaques présentent spontanément une respiration périodique de Cheyne-Stokes (77).

Contrairement aux conséquences cardio-vasculaires largement étudiées des apnées obstructives du sommeil, à l'origine d'hypertension difficile à équilibrer et favorisant la progression d'une insuffisance cardiaque préexistante, les conséquences des apnées centrales du sommeil sur l'évolution de l'insuffisance cardiaque elle-même sont mal connues. La seule certitude repose sur le fait que la mise en évidence d'une respiration de Cheyne-Stokes chez un sujet insuffisant cardiaque est associée à mauvais pronostic (risque relatif de mortalité de 2,5 à 3) (55, 80). Ainsi, avant même d'envisager le traitement des apnées centrales du sommeil, l'identification des patients présentant une respiration de type Cheyne-Stokes permet d'isoler une population dont le suivi médical doit être rapproché et le traitement de l'insuffisance cardiaque optimal.

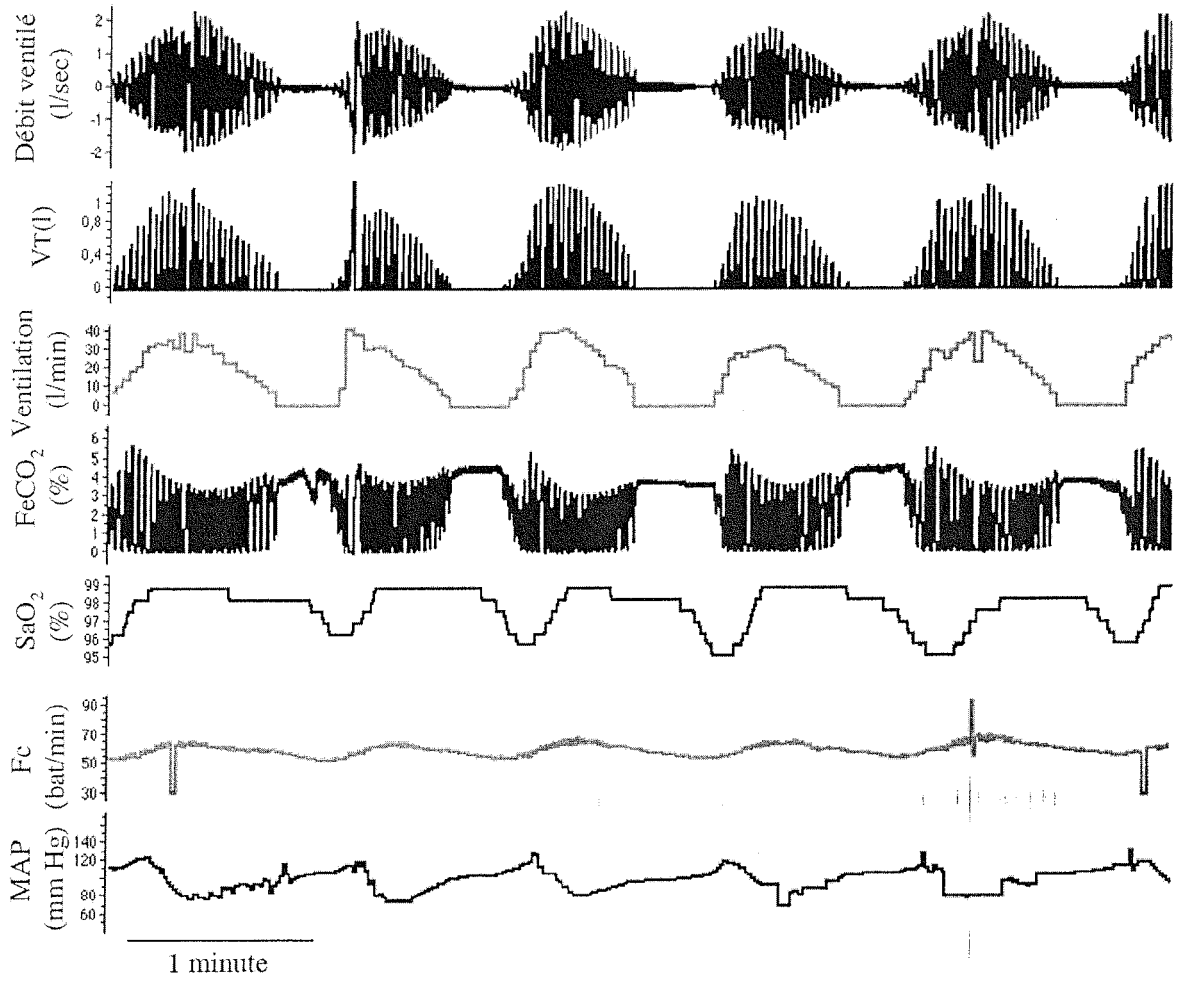


Figure 1 : Exemple typique d'une respiration périodique de Cheyne-Stokes avec apnées centrales du sommeil chez un patient insuffisant cardiaque chronique (Fraction d'éjection à 28 %). La ventilation est caractérisée par une alternance d'apnées centrales et de périodes de ventilation instable avec modulation crescendo et decrescendo du volume courant (VT). Ces oscillations de ventilation sont associées à des oscillations de la saturation transcutanée en O_2 (SaO_2), de la fréquence cardiaque (Fc) et de la pression artérielle moyenne (MAP). [Données personnelles].

1.3 Hypothèses physiopathologiques impliquées dans la genèse des apnées centrales du sommeil :

1.3.1 Principe général – les notions de seuil d'apnée et de « réserve en CO_2 » :

Les premières observations de respiration périodique ou d'apnées centrales chez des sujets sains soit exposés à l'hypoxie soit hyperventilés durant leur sommeil, ont dès le départ orienté vers le rôle fondamental de l'hypocapnie. Celle-ci est alors à l'origine d'un retard de l'inspiration suivante caractérisant l'apnée (interruption de tout débit ventilatoire durant au moins 10 secondes) (33, 42, 70, 129). Depuis les années 1990, les apports de la modélisation du contrôle respiratoire afin de mieux caractériser les facteurs principaux à l'origine de son instabilité ont confirmé le rôle majeur de la régulation chimiosensible dans la constitution d'une respiration instable durant le sommeil (65, 74, 122). En effet, durant le sommeil lent profond en particulier, alors que la régulation ventilatoire est sous la dépendance prédominante d'informations métaboliques, il existe un seuil d'apnée très précis, défini comme la valeur minimale de pression partielle de CO_2 dans le sang artériel ($PaCO_2$) en dessous de laquelle on note un retard à l'inspiration suivante, en d'autres termes un arrêt transitoire de la ventilation caractéristique d'une apnée. Ce seuil d'apnée est induit par la réduction de $PaCO_2$ de seulement 2 à 4 mm Hg par rapport à $PaCO_2$ de base (28, 62, 92, 117). Ce seuil d'apnée a aussi pu être mis en évidence à l'éveil chez un patient présentant un « locked-in syndrome », ayant donc perdu toute commande volontaire de sa ventilation et se rapprochant ainsi de la situation du sujet endormi. Alors, une hyperventilation transitoire réduisant $P_{ET}CO_2$ (Pression partielle de CO_2 de fin d'expiration) de seulement 2 mm Hg par rapport à la capnie spontanée est capable de produire une apnée lors de la reprise ventilatoire

spontanée (52). Très récemment, une étude menée par Thomson *et al.* a montré que le simple fait d'empêcher l'augmentation physiologique de $PaCO_2$ à l'endormissement de sujets sains, par l'utilisation d'une ventilation assistée, entraîne une apnée, montrant ainsi que le seuil d'apnée est très proche de la capnie d'éveil (126). Or ce seuil d'apnée apparaît être une donnée plastique, variable selon les conditions ou avec la pathologie (16, 95). Plus que de sa valeur absolue, la susceptibilité aux apnées dépend de sa proximité avec la capnie spontanée (31, 118, 119). Par exemple, s'il existe une faible différence entre la $PaCO_2$ de base et le seuil d'apnée (c'est-à-dire une «réserve en CO_2» de faible importance), alors une discrète augmentation de la ventilation (comme au cours d'un soupir par exemple), quelle qu'en soit la cause, peut engendrer une apnée (65, 138).La susceptibilité aux apnées sera dans ce cas d'autant plus grande.

La figure 2A illustre par un tracé polygraphique chez le chien non anesthésié étudié durant le sommeil lent, un exemple d'apnées centrales induites par l'hypocapnie par la technique d'hyperventilation transitoire au moyen d'une aide inspiratoire délivrée par un respirateur. Cette approche permet alors l'accès au seuil d'apnée et à la quantification de la « réserve en CO_2»

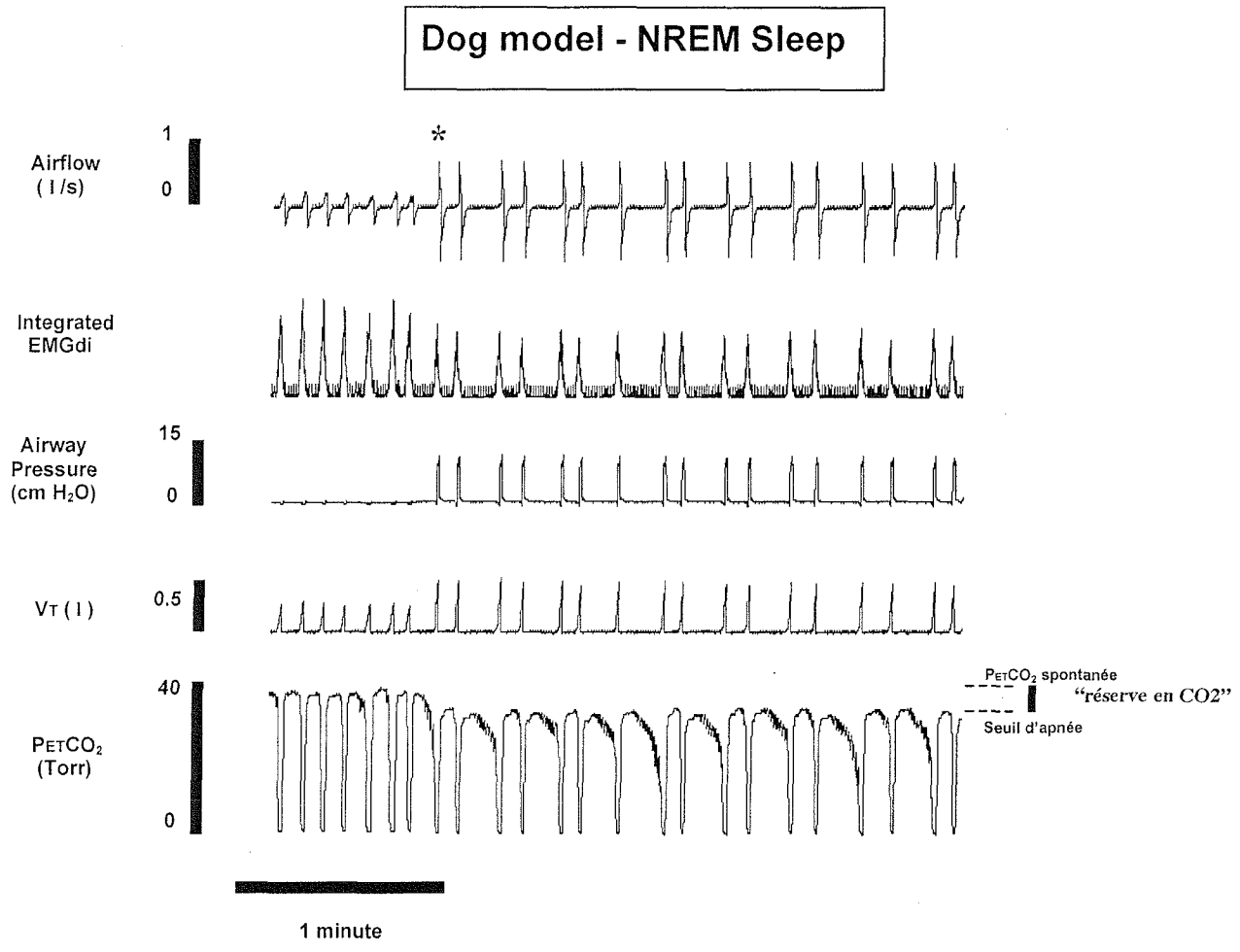


Figure 2A : Exemple d'apnée centrale induite par l'hypocapnie – notions de seuil d'apnée et de « réserve en CO_2 ». Etude réalisée chez le chien instrumenté et non-anesthésié, enregistré durant son sommeil. Durant toute l'expérimentation l'animal respire à sa propre fréquence, le respirateur est mis en route à l'astérisque. A chaque inspiration, le ventilateur délivre une pression d'aide inspiratoire (ici de 11 cm H_2O, pression trachéale) augmentant le volume courant (V_T) et diminuant de fait la $P_{ET}CO_2$ jusqu'à ce que celle-ci devienne inférieure au seuil d'apnée. Si la ventilation assistée est maintenue au delà de l'apnée initiale, une respiration périodique est enregistrée. Plus la « réserve en CO_2 » est de faible importance, plus la susceptibilité aux apnées centrales est importante (16, 17).

1.3.2 Les conditions nécessaires à une respiration périodique – le contrôle ventilatoire dans le domaine de l'hypocapnie :

Le développement d'apnées centrales ou d'une respiration périodique durant le sommeil nécessite au départ, une ou plusieurs stimulations respiratoires associées à une certaine augmentation du gain de la réponse ventilatoire. Ces stimulations doivent être suffisantes pour produire initialement une hyperventilation transitoire à l'origine d'une influence inhibitrice, de façon à déprimer ou éliminer la commande motrice respiratoire pour les cycles à venir. La plupart des modèles mathématiques du contrôle de la ventilation ont pu montrer une importante prédisposition à l'instabilité respiratoire lorsque le gain de la boucle de régulation du système réglant la ventilation est élevé, supérieur à 1 (« loop gain > 1 ») (19, 74, 75, 140). Or le « loop gain » est le produit mathématique de deux types de gain : 1) le gain de la partie sensible (détecteur) du système réglant (« Controller gain » = Gc) qui dicte l'amplitude de la réponse ventilatoire à la stimulation chimique et qui est habituellement appréhendé par la mesure de l'augmentation de ventilation lors de l'inhalation d'un mélange enrichi en CO_2 (unité :l/min/mm Hg); 2) le « plant gain » (=Gp) quantifie l'impact d'une modification de ventilation donnée sur la pression partielle de CO_2 dans le sang artériel, autrement dit l'efficacité de la partie active du système réglant (unité : mm Hg/l/min). Il peut être déterminé par la localisation de la capnie spontanée sur la relation hyperbolique entre $\dot{V}_A$ et P_ACO_2 pour une certaine $\dot{V}CO_2$ et par la résistance des voies aériennes (*cf Figure 2B).*

Mais d'autres facteurs sont aussi impliqués comme le débit cardiaque, la rapidité avec laquelle une modification gazométrique artérielle au niveau pulmonaire sera détectée par les chémorécepteurs (délai circulatoire), la

mécanique thoraco-pulmonaire, la capacité résiduelle fonctionnelle et le rapport Ventilation /Perfusion (74, 140).

Les interactions entre ces deux différents gains sont particulièrement importantes à considérer dans le domaine hypocapnique et nécessitent alors la détermination précise du seuil d'apnée. La *Figure 2B* illustre le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans la gamme hypocapnique et le « plant gain » sous différentes conditions chez l'animal et l'Homme (adapté de (16, 31, 95, 135, 137).).

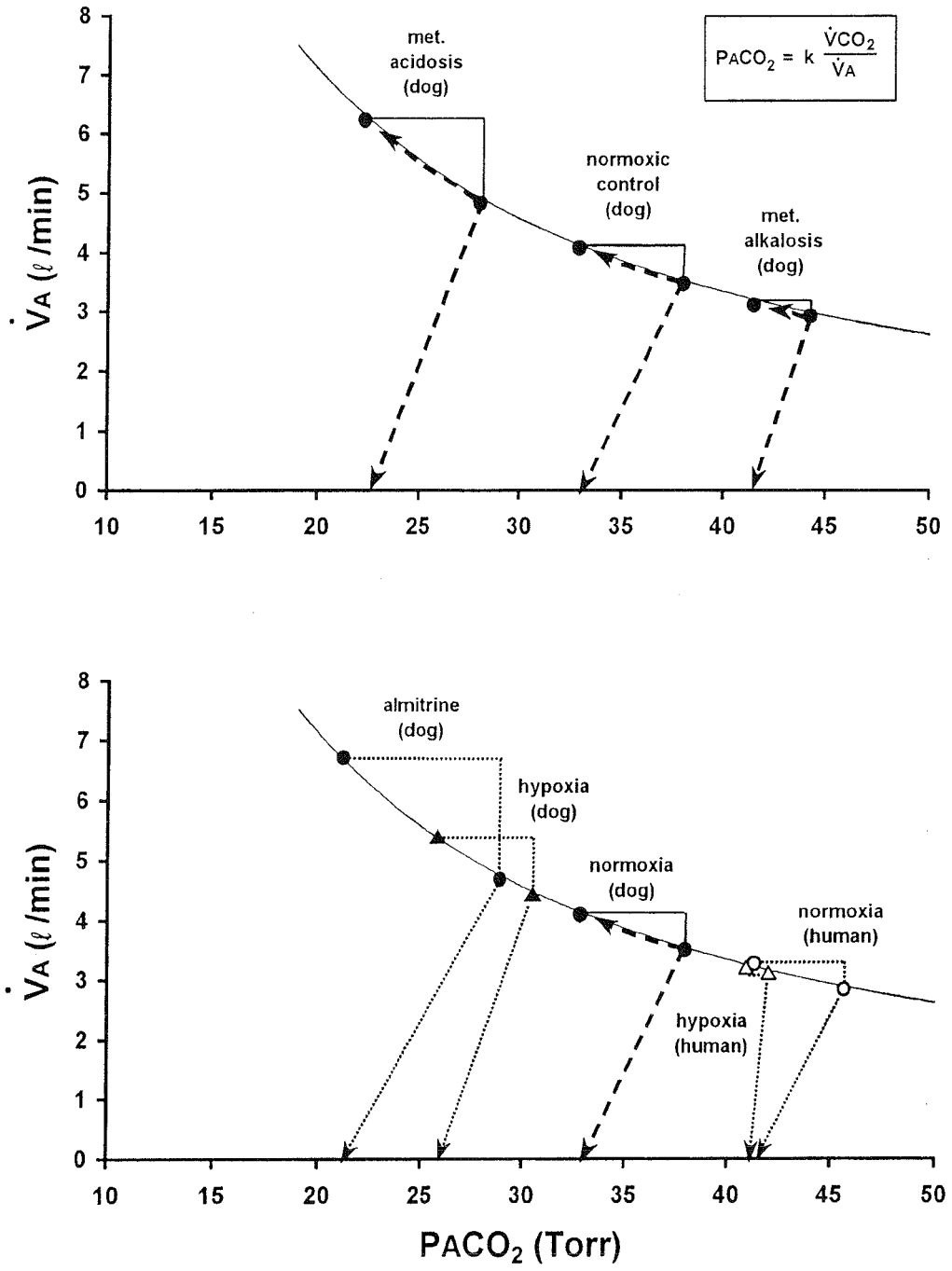


Figure 2B : Figure illustrant le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans la gamme hypocapnique et le "plant gain" pour différents états de stimulation ou d'inhibition du contrôle ventilatoire chez l'Homme et l'animal. Les données sont représentées sur une même ligne isométabolique théorique ($\dot{V}CO_2$ = 150 mℓ/min) par soucis de simplification. Les lignes en pointillés (diagonales joignant les points de capnie spontanée et de seuil d'apnée) et leurs

pentes indiquent le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 en hypocapnie dans chaque condition. Noter l'augmentation de pente de la relation $\dot{V}A/PACO_2$ sous hypoxie à la fois chez l'Homme et chez l'animal reflétant ainsi une nette augmentation de Gc dans ces conditions (schéma inférieur) alors que ces pentes ne sont pas différentes de celles de la situation de référence en cas d'acidose ou d'alcalose métaboliques (schéma supérieur) ou encore en cas de stimulation sélective des chémorécepteurs périphériques par l'almitrine. La hauteur de la barre verticale au dessus de la ligne isométabolique indique la modification de débit ventilatoire nécessaire pour réduire $PACO_2$ et franchir le seuil d'apnée (i.e. l'inverse du « plant gain », en d'autres termes, plus la modification de débit ventilatoire est importante, plus ce gain est faible). Par exemple chez l'animal, l'augmentation de $\dot{V}A$ nécessaire pour atteindre le seuil d'apnée en condition d'acidose métabolique (1.4 ℓ/min - « plant gain » faible) est près de 5 fois celui qui est nécessaire en cas d'alcalose métabolique (0.3 ℓ/min – « plant gain » élevé) (16, 31, 95, 135, 137).

1.3.3 Les structures pouvant être impliquées dans ces apnées induites par l'hypocapnie après hyperventilation:

Les structures chimiosensibles sont bien sûr plus particulièrement concernées. Qu'ils soient périphériques ou centraux, les chémorécepteurs sont directement ou indirectement sensibles aux variations de $PaCO_2$. Néanmoins, la prédominance d'une structure sur l'autre n'a pu être établie formellement, et le débat concernant un rôle plus important dans la genèse d'apnées centrales du sommeil d'une structure par rapport à l'autre, reste entier.

- les chémorécepteurs centraux (bulbaires) sont activés par la modification de la concentration en protons dans le liquide interstitiel cérébro-spinal comme l'ont montré les classiques études d'acidification du liquide céphalo-rachidien de Fencl et Pappenheimer (39). Plus récemment, Nattie et al. en produisant une

acidification localisée (par microdialyse) de quelques sites de chimioréception au niveau du tronc cérébral de rats éveillés ou en sommeil, ont pu augmenter la ventilation minute de 10 à 40 % par rapport à l'hyperventilation obtenue par hypercapnie systémique conventionnelle (97, 98). Inversement, l'ablation ou le refroidissement de chémorécepteurs centraux de la surface antérieure du bulbe peuvent entraîner des modifications ventilatoires importantes, allant jusqu'à la cessation complète du rythme respiratoire (115). Chez l'Homme présentant des apnées centrales du sommeil et/ou une respiration périodique, plusieurs études ont montré l'existence d'une réponse ventilatoire au CO_2 exagérée malgré l'inhalation concomitante d'un mélange hyperoxique inhibant de fait l'activité des chémorécepteurs périphériques, et ont ainsi orienté vers une sensibilité primaire prédominante des chémorécepteurs centraux responsable de l'hypocapnie les rapprochant de leur seuil d'apnée (66, 122).

- les chémorécepteurs périphériques (artériels) sont plus particulièrement connus pour leur stimulation élective par l'hypoxie; néanmoins, ils sont aussi sensibles aux variations de $PaCO_2$. Chez l'animal anesthésié la réponse ventilatoire attribuée aux chémorécepteurs carotidiens a pu être quantifiée lors de leur perfusion sélective par des bolus de sang hypercapnique (43). L'enregistrement du nerf du sinus chez le chat anesthésié a pu mettre en évidence une sensibilité au CO_2 certaine des chémorécepteurs carotidiens, même en hyperoxie (79). De plus, la dénervation des chémorécepteurs carotidiens est responsable chez l'animal non anesthésié étudié à l'éveil d'une réduction de 50 à 60 % de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie, même en hyperoxie (11 , 113). Enfin l'étude de lapins rendus insuffisants cardiaques chroniques par stimulation myocardique exagérée durant plusieurs semaines et présentant alors une respiration périodique, a montré une augmentation importante du gain de la réponse ventilatoire au CO_2 liée aux chémorécepteurs périphériques (inhalation d'un mélange hypercapnique sur un à 3 volumes courants seulement) (123). Les chémorécepteurs artériels semblent être les candidats idéaux pour rendre compte

d'une réponse ventilatoire aussi rapide à l'hypocapnie, en un à deux cycles respiratoires par rapport aux chémorécepteurs centraux qui ont une délai d'action plus long. De plus, il a déjà été démontré que la présence des chémorécepteurs carotidiens est requise pour qu'une hyperventilation transitoire durant le sommeil puisse entraîner des apnées centrales du sommeil chez le chien non anesthésié (94). Néanmoins, la perfusion isolée par du sang hypocapnique des chémorécepteurs carotidiens chez le chien non anesthésié ne permet pas d'entraîner un arrêt de la ventilation, orientant ainsi vers la nécessité d'association entre une hypocapnie et une stimulation des mécanorécepteurs pulmonaires (120). Aussi, les auteurs avaient alors évoqué la possibilité d'une interaction nécessaire de l'hypocapnie avec les mécanorécepteurs pulmonaires, obligatoirement mis en jeu lors des manœuvres d'hyperventilation par aide inspiratoire (augmentation brutale du volume courant) pour aboutir à une apnée.

1.3.4 Cas particulier de l'insuffisance cardiaque :

Le rôle capital de l'hypocapnie déjà évoqué précédemment dans la genèse des apnées centrales du sommeil est spécifiquement souligné chez l'insuffisant cardiaque (137). En effet, tout d'abord il est important de noter que le dénominateur commun de tout insuffisant cardiaque présentant des apnées centrales du sommeil, est la présence d'une hyperventilation relative, aussi bien au repos qu'à l'exercice, à l'origine d'une hypocapnie spontanée (99). Les mécanismes souvent évoqués de cette hyperventilation mais non formellement prouvés sont ceux d'une mise en jeu des fibres C pulmonaires par la congestion vasculaire pulmonaire (25). Sur ce fond chronique d'hypocapnie peuvent se surajouter des épisodes aigus plus marqués à la faveur d'hyperventilations transitoires formellement identifiées comme pourvoyeuses d'apnées centrales ou de respiration périodique de Cheyne-Stokes chez l'insuffisant cardiaque (122).

Xie *et al.* en 2002 ont montré que par cette hypocapnie relative par rapport aux sujets sains, la capnie spontanée est plus proche du seuil d'apnée et donc augmente naturellement la susceptibilité des insuffisants cardiaques aux apnées centrales du sommeil (137). Plus que la valeur absolue abaissée de la capnie en cas d'hyperventilation c'est cette proximité avec le seuil d'apnée qui semble être déterminante dans la genèse des apnées centrales de l'insuffisant cardiaque. En effet, si l'hypocapnie retrouvée a toujours été vérifiée à l'échelle d'un échantillon de patients, la littérature nous montre que tout insuffisant cardiaque sévère et hypocapnique à l'éveil ne présente pas forcément des apnées centrales du sommeil (68). D'autre part, l'étude récente de patients cirrhotiques présentant un même degré d'hypocapnie à l'éveil que des patients insuffisants cardiaques avec apnées centrales du sommeil, n'a pas mis en évidence d'apnées centrales du sommeil (67).

Enfin, l'importance du niveau de $PaCO_2$ dans le mécanisme de survenue des apnées centrales du sommeil chez l'insuffisant cardiaque est soulignée par la disparition complète de ces dernières lors d'inhalation de CO_2 ou d'adjonction d'un espace mort durant la nuit, permettant ainsi d'éloigner la capnie du sujet de son seuil d'apnée (*cf Figure 3*) (4, 73, 87, 134).

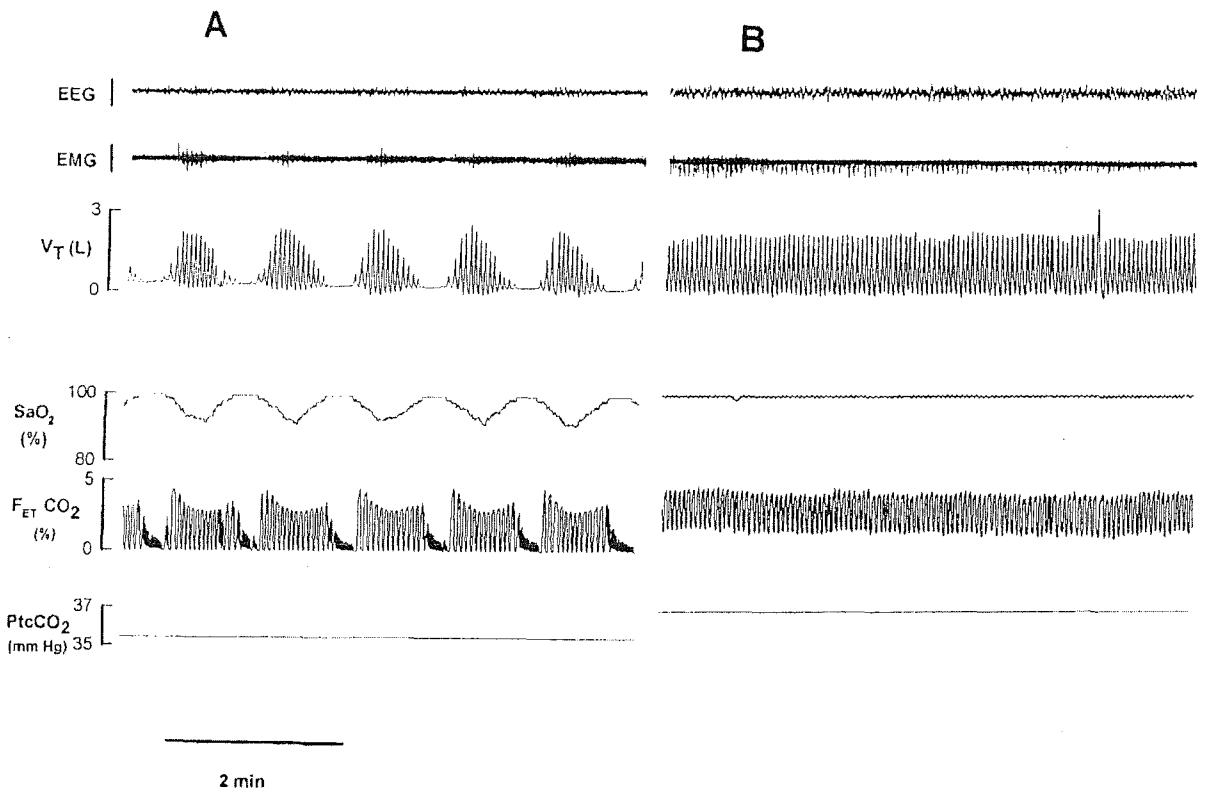


Figure 3 : Tracé polysomnographique durant le sommeil profond réalisé alors que le patient insuffisant cardiaque respire de l'air ambiant (A) et un mélange enrichi en CO_2 (B). La respiration périodique de Cheyne-Stokes est abolie par l'inhalation de CO_2, la fraction expirée en CO_2 est élevée au dessus du seuil d'apnée. Les oscillations de la saturation transcutanée en O_2 sont aussi abolies (d'après (87)).

2. Les préparations animales d'apnées centrales du sommeil :

L'observation d'apnées engendrées par l'hypocapnie n'est pas nouvelle, déjà en 1901, Fredericq au cours des premiers travaux de circulations croisées chez le chien anesthésié, avait constaté l'apparition d'apnées chez le chien receveur lorsque le chien donneur était hyperventilé (la tête de chaque chien étant alimentée par du sang issu du tronc de l'autre) (47). Dans les années 60 ces études ont été reprises par Kao *et al.* puis plus tard par Phillipson *et al.* en utilisant un échangeur artificiel inclus dans une circulation extracorporelle plutôt qu'un animal donneur (93, 108). A cette même époque, l'utilisation d'une ventilation assistée en mode aide inspiratoire (délivrance d'une pression positive à chaque inspiration initiée par le sujet lui-même) afin de produire une hypocapnie et par conséquent des apnées s'est développée. Cette technique d'hyperventilation à l'origine d'apnées a été utilisée sur de nombreuses espèces : chats (26, 29, 38, 78), chiens (20, 81, 96), rats (10, 48), lapins (3, 32), moutons (41, 132)... Dans la très grande majorité de ces préparations, les animaux étaient anesthésiés et seuls les effets de l'hypocapnie sur la régulation de la ventilation étaient étudiés. Ce n'est qu'à partir des années 90 que les premières préparations animales non anesthésiées, hyperventilées et étudiées durant leur sommeil ont été élaborées, en particulier par l'équipe du Pr Dempsey de l'Université du Wisconsin (U.S.A.) (133). Le choix du chien comme espèce repose sur plusieurs raisons. Tout d'abord, il est possible d'entraîner ou plutôt d'habituer les animaux à la présence humaine et d'enregistrer leur sommeil au sein du laboratoire, sans contraintes autres que celles liées au matériel d'enregistrement. Ensuite, la physiologie et l'anatomie du chien sont parfaitement décrites et familières dans la communauté physiologique respiratoire. Troisièmement, l'animal est de taille suffisante pour permettre des techniques chirurgicales et des matériaux implantables proches de ceux utilisés chez l'Homme. Enfin,

l'instrumentation chronique de ces animaux permet de répéter les expérimentations chez le même animal, et donc de limiter le nombre d'animaux à étudier.

2.1 La préparation animale chronique: le chien non anesthésié étudié durant son sommeil:

Il s'agit de chiens (femelles uniquement) de 19 à 25 kg étudiés à l'éveil et durant leur sommeil. Ces chiennes sont préalablement entraînées à dormir dans un laboratoire du sommeil climatisé (19-22°C) et insonorisé. Durant toute l'expérimentation le comportement de l'animal est surveillé en continu, à la fois par un investigateur assis à ses côtés et par un expérimentateur à l'extérieur du laboratoire du sommeil, au moyen d'un circuit de vidéo interne. Ce dernier permet ainsi de confronter en temps réel l'état de vigilance suspecté aux tracés somnographiques (électro-encéphalogramme et électro-oculogramme en particulier). Les procédures chirurgicales et le protocole expérimental ont été approuvés par le Comité d'Ethique et de la Protection Animale de l'Université du Wisconsin-Madison.

2.1.1 Instrumentation chronique :

Une procédure chirurgicale, séparée d'au moins trois semaines de la période d'étude, est réalisée sous asepsie stricte, anesthésie générale et prise en charge analgésique et antibiotique prophylactique postopératoire appropriée. Une trachéostomie est alors réalisée sur la ligne trachéale médiane, 2 cm sous le larynx. De même, 5 dérivations d'Electro-encéphalogramme (EEG) / Electro-oculograme (EOG) sont mises en place au moyen d'électrodes (acier inoxydable isolé par du Téflon, 316SS5T Medwire) implantées dans le tissu sous cutané au niveau de la partie externe de chaque fente palpébrale (EOG), 1,5 cm à gauche de la ligne médio crânienne en position pariétale (EEG), mastoïde droite

(électrode de référence EEG), protubérance occipitale (masse EEG). Enfin, des cathéters veineux et artériel fémoraux gauches sont installés. L'ensemble de ces cathéters et câbles d'enregistrement EEG/EOG sont extériorisés au niveau du dos de l'animal pour faciliter leur accessibilité et leur utilisation ultérieure.

2.1.2 Mesures lors de l'expérimentation :

La mise en place d'une sonde de trachéale (10 mm de diamètre extérieur, Shiley, Irvine, CA) a permis l'enregistrement du débit ventilatoire, mesuré par pneumotachographe chauffé (modèle 3700; Hans Rudolph, Kansas City, MO) connecté à un capteur de pression différentielle (modèle MP-45-14-871; Validyne, Northridge, CA). Le pneumotachographe a été calibré avant chaque expérimentation avec quatre niveaux connus de débits d'air. La pression trachéale (Ptr) a été mesurée par un capteur de pression (modèle MP-14-871; Validyne, Northridge, CA) connecté à un port spécifique au niveau du tube endotrachéal au moyen d'un cathéter en PVC de 1,7 mm de diamètre interne (high durometer PVC tubing ; Abbott Laboratories, North Chicago, IL). Le capteur de pression a été calibré avant chaque expérimentation par l'application de six régimes de pression connus. La pression artérielle systémique (fémorale) a été enregistrée à partir d'un capteur de pression de type Statham connecté à la partie extériorisée du cathéter. Le capteur de pression artérielle a été calibré quotidiennement à partir de 5 pressions connues. La pression partielle de CO_2 dans le gaz expiré a été mesurée en continu par un analyseur de CO_2 à infrarouge (Sable Systems, Inc. Las Vegas, NV) au travers d'un second branchement ménagé dans le tube endotrachéal. La ventilation assistée en mode inspiratoire a été réalisée au moyen d'un ventilateur (Veolar, Hamilton Medical, Rhazuns, Switzerland) relié au pneumotachographe en utilisant une valve tridirectionnelle, qui, en fonction du gonflement ou non d'un ballonnet, peut mettre en contact l'animal avec l'air ambiant ou bien le connecter au respirateur. Les signaux ont été numérisés (échantillonnage à 128 Hertz) et stockés sur le

disque dur d'un micro-ordinateur pour analyse ultérieure. L'ensemble des signaux ont été aussi enregistrés en continu sur un polygraphe (AstroMed K2G, West Warick, RI). Les variables respiratoires et les pressions sanguines ont été analysées cycle à cycle et battement par battement au moyen d'un logiciel développé par nos soins.

2.1.3 Caractérisation des stades de sommeil :

Les critères standards canins ont été appliqués pour identifier les stades de sommeil (106). Le sommeil lent (Non Rapid Eye Movement = NREM sleep state) a été défini par l'occurrence d'ondes lentes synchrones de fréquence inférieure à 10 Hertz à l'EEG, en absence de mouvements rapides des yeux. Un réveil a été défini sur le plan EEG par une désynchronisation et une accélération des ondes EEG (>10 Hz) durant plus de 3 secondes. Tous les essais expérimentaux avec réveils ou modification du stade de sommeil au cours des périodes témoins ou durant des mesures ont été exclus des analyses finales.

2.1.4 Utilisation de la ventilation assistée en mode inspiratoire pour définir le seuil d'apnée :

Les animaux respiraient spontanément au travers du branchement ouvert sur l'extérieur de la valve tridirectionnelle jusqu'au moment où le gonflement du ballonnet de cette même valve ferme la lumière de ce raccordement extérieur pour mettre le ventilateur, positionné en mode aide inspiratoire, en circuit direct avec l'animal. La dépression inspiratoire nécessaire au déclenchement de l'aide inspiratoire a été réglée sur sa valeur la plus faible (environ –1,5 cm H_2O) et aucune pression expiratoire positive n'a été utilisée (PEEP = 0 cm H_2O). L'animal continue à respirer spontanément à sa propre fréquence respiratoire. Lorsqu'il est connecté au ventilateur, il va déclencher une aide inspiratoire à chaque initiation d'une dépression inspiratoire, augmentant de fait son volume courant et réduisant sa capnie, jusqu'à ce que celle-ci soit suffisamment abaissée

pour engendrer une apnée puis une respiration périodique si l'animal reste connecté au respirateur. Chaque niveau d'aide inspiratoire a été maintenu durant 2 minutes puis le ballonnet de la valve tridirectionnelle a été dégonflé pour que l'animal puisse de nouveau respirer librement à l'extérieur. Une période d'au moins deux minutes séparait systématiquement deux essais. L'aide inspiratoire a été augmentée par paliers de 1 à 2 cm H_2O (de 2 à 20 cm H_2O) jusqu'à ce qu'une apnée ou une respiration périodique intervienne. Le temps expiratoire T_E a été mesuré depuis la cessation du débit inspiratoire jusqu'à l'occurrence de l'inspiration suivante. Une respiration périodique était définie visuellement par la présence d'au moins trois cycles de ventilation normale séparés par une apnée selon une périodicité manifeste (voir *figure 4*). Par ailleurs, pour parler d'apnée, la prolongation du temps expiratoire devait dépasser la durée du T_E moyen observé durant la période avant ventilation assistée, plus 3 déviations standards. Le seuil d'apnée a été défini comme la valeur minimale de $P_{ET}CO_2$ observée lors du cycle précédant immédiatement le début de la respiration périodique (voir *figure 2A*). Le seuil d'apnée pour chaque essai a été normalisé en l'exprimant par rapport à $P_{ET}CO_2$ spontanée (avant mise en route de l'aide inspiratoire ou eupnée) : $P_{ET}CO_2$ eupnée - $P_{ET}CO_2$ seuil d'apnée = « réserve en CO_2 ». Pour chaque animal, la « réserve en CO_2 » pour une condition donnée a été définie comme la différence minimale de $P_{ET}CO_2$ entre eupnée et apnée, c'est-à-dire correspondant à un seuil d'apnée le plus proche de $P_{ET}CO_2$ spontanée sans ventilation.

2.1.5 Interprétation de la « réserve en CO_2 »

La «réserve en CO_2» telle qu'elle a été définie précédemment a été utilisée comme un index de susceptibilité aux apnées pour un niveau de commande respiratoire donné. Elle est le résultat de deux facteurs intervenant dans le contrôle respiratoire et impliqués dans sa stabilité :le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 en dessous de l'eupnée (gain du système contrôleur dans la gamme hypocapnique = controller gain) et le gain du système effecteur (plant gain) correspondant à $\Delta PaCO_2/\Delta \dot{V}A$ déterminé en conditions spontanées (c'est-à-dire défini à partir du point d'intersection de $PACO_2$ avec $\dot{V}A$ sur la ligne donnée par l'équation de la ventilation alvéolaire $PaCO_2 = [\dot{V}CO_2 / \dot{V}A] \cdot k$). *Cf Figure 4.*

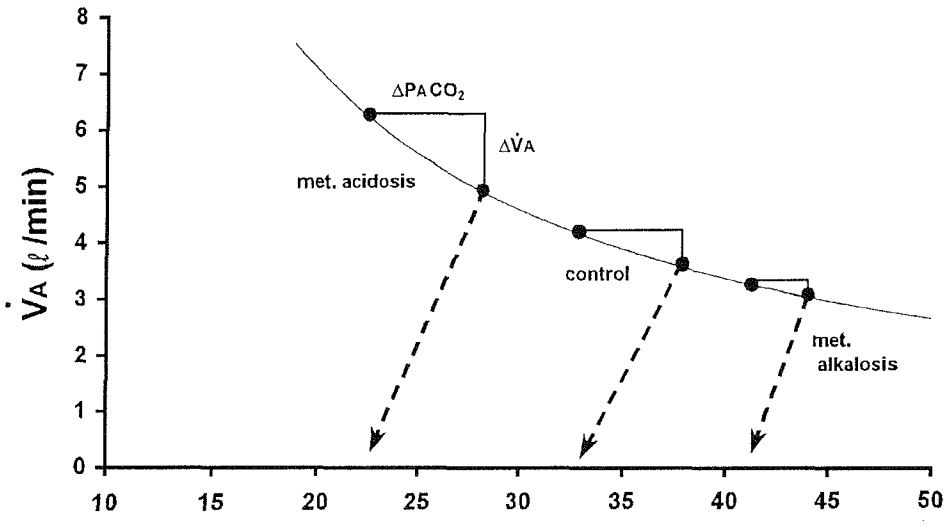


Figure 4 : Susceptibilité aux apnées du sommeil et niveau de stimulation du contrôle respiratoire. La ligne iso-métabolique décrivant la relation entre capnie et ventilation alvéolaire est théorique, elle a été construite en assumant constante la production de CO_2 à (150 ml/min) et en faisant figurer les valeurs mesurées de la capnie spontanée et du seuil d'apnée dans les différentes conditions : contrôle, acidose et alcalose métaboliques (adapté de Nakayama *et al.* (95)). En situation d'hyperventilation (stimulation de la ventilation par une acidose métabolique), la «réserve en CO_2» est élevée par rapport à la situation contrôle ($\Delta PaCO_2$ de 6,7 contre 5,1 mm de Hg), la variation de ventilation ($\Delta\dot{V}A$) nécessaire pour franchir ce nouveau seuil d'apnée, 6,7 mm de Hg en dessous de l'eupnée, est de 1,4 l/min. Elle n'est que de 0,3 l /min pour induire une apnée lorsque le contrôle ventilatoire est inhibé par une alcalose métabolique et ainsi à l'origine d'une diminution de la «réserve en CO_2» à 3,7 mm de Hg. Il existe une relation proportionnelle entre «réserve en CO_2» et niveau de stimulation ventilatoire. Plus la commande respiratoire est élevée, plus la «réserve en CO_2» est grande, protégeant alors contre la constitution d'une respiration périodique (18).

2.2 Le modèle d' « insuffisance cardiaque » :

Sur la préparation canine précédemment décrite nous avons cherché à reproduire en aigu les conséquences cardio-vasculaires rencontrées en chronique dans l'insuffisance cardiaque. L'objectif était de pouvoir créer ces conditions de façon réversible pour éviter la constitution rapide d'un œdème pulmonaire. Ainsi nous avons imaginé un système permettant la réalisation transitoire d'une congestion vasculaire pulmonaire au moyen d'un ballon gonflable et dégonflable à volonté implanté dans l'atrium gauche.

Ainsi, chez des animaux entraînés pour être étudiés durant leur sommeil, une seconde intervention chirurgicale est réalisée, au moins trois semaines après la première dans les mêmes conditions d'asepsie et d'anesthésie. Une thoracotomie gauche est entreprise pour présentation de l'oreillette gauche qui est incisée et à l'intérieur de laquelle est placé un cathéter dont l'extrémité est terminée par un ballonnet en silastic (silastic cathéter SMI, Saginaw, MI) pouvant contenir un volume maximal de 30 ml. L'autre extrémité du cathéter est extériorisée au niveau de la paroi thoracique gauche dans sa partie postérieure haute. Chez un animal, une sonde de mesure du débit cardiaque par ultrasons a été installée autour de l'aorte ascendante durant cette même procédure.

De la même façon, l'antalgie, la couverture antibiotique prophylactique et la période de récupération de 3 semaines avant toute nouvelle expérimentation ont été mises en oeuvre.

3. Hypothèses de travail- Questions posées :

Comme nous l'avons vu précédemment, le schéma physiopathologique généralement accepté comme étant responsable d'apnées centrales durant le sommeil est celui d'une hyperventilation transitoire (d'origine multiple : réveil, changement des résistances des voies aériennes.....) engendrant une hypocapnie qui franchit le seuil d'apnée et retarde ainsi l'inspiration suivante.

Le concept de franchissement de seuil d'apnée à l'origine d'apnées centrales induite par l'hypocapnie est récent et les structures anatomiques impliquées dans ces phénomènes physiopathologiques sont encore aujourd'hui méconnues. Aussi, notre contribution à cette recherche s'est faite en plusieurs étapes.

La première a consisté à préciser comment le seuil d'apnée est modifié lorsque les chémorécepteurs périphériques sont inhibés par la perfusion de dopamine, dans une préparation animale (chiens non anesthésiés) où les apnées centrales sont induites par l'hypocapnie, elle-même engendrée par une hyperventilation au cours du sommeil lent ? Finalement, quel est le rôle de ces chémorécepteurs périphériques à la fois dans la notion de seuil d'apnée mais aussi dans la genèse de ces apnées?

La seconde a été d'étudier la modification du seuil d'apnée en fonction de différentes conditions de stimulation ou d'inhibition naturelles des chémorécepteurs périphériques (hypoxie, hyperoxie,) sur une préparation animale aiguë de mouton anesthésié.

La troisième a eu pour objet de clarifier le rôle des mécanorécepteurs pulmonaires dans les apnées induites par l'hypocapnie chez cette même préparation animale aiguë de mouton anesthésié et hyperventilé. Les afférences vagales sont-elles indispensables à la constitution d'apnées centrales?

Enfin, la dernière étape a consisté au développement d'une préparation animale originale d'apnées centrales induites par l'hypocapnie (chien non anesthésié), reproduisant en aigu les conséquences d'une congestion vasculaire pulmonaire telle que l'on peut l'observer chez des patients insuffisants cardiaques chroniques. Chez cette préparation animale, quels mécanismes peuvent favoriser la constitution d'apnées centrales du sommeil ?

4. Etudes expérimentales :

Pour répondre aux différentes questions posées, 3 types d'expérimentations différentes ont été réalisés sur plusieurs préparations animales.

1) Etude des effets sur le seuil d'apnée et la survenue d'apnées centrales d'une inhibition sélective des chémorécepteurs périphériques par perfusion de dopamine chez le chien non anesthésié durant son sommeil lent (17).

2) Etude des interactions PO_2/PCO_2 sur le seuil d'apnée et du rôle des afférences vagales dans la genèse d'apnées centrales induite par l'hypocapnie après hyperventilation chez le mouton anesthésié (15).

3) Etude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse d'apnées centrales au cours d'une congestion vasculaire pulmonaire chez le chien non anesthésié durant son sommeil lent (18) .

4.1 Etude des effets sur le seuil d'apnée et la genèse d'apnées centrales d'une inhibition sélective des chémorécepteurs périphériques par perfusion intraveineuse de dopamine :

4.1.1 Justifications :

Il a déjà été démontré que l'activité des chémorécepteurs carotidiens est nécessaire pour qu'une hyperventilation transitoire durant le sommeil puisse entraîner des apnées centrales du sommeil chez le chien non anesthésié (94). Dans ce travail nous avons cherché à préciser comment une perfusion de

dopamine, destinée à spécifiquement inhiber les chémorécepteurs carotidiens, modifie le seuil d'apnée et la « réserve en CO_2 » ? La dopamine est en effet une thérapeutique fréquemment utilisée en cardiologie ou réanimation pour ses propriétés inotropiques cardiaques, mais elle est aussi connue pour diminuer la gain de la réponse ventilatoire à la stimulation hypercapnique par l'intermédiaire d'une profonde inhibition des chémorécepteurs carotidiens (7, 9, 14, 22, 24). D'un point de vue théorique, si la dopamine réduit le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans le domaine de l'hypocapnie de la même façon qu'elle le fait dans la gamme hypercapnique, une plus faible propension aux apnées centrales est attendue. Néanmoins, l'hypoventilation induite par l'inhibition des chémorécepteurs périphériques est à l'origine d'une important augmentation du « plant gain » et finalement, peut contrebalancer cette réduction du « controller gain » et même être responsable d'une facilitation des apnées. C'est pour répondre précisément à cette question que nous avons réalisé cette étude.

4.1.2 Méthodes et protocole :

6 chiennes non anesthésiées ont été étudiées durant leur sommeil (sommeil lent). La préparation animale est celle décrite au chapitre 2.1. Une perfusion intraveineuse continue de dopamine a été réalisée au moyen d'un pousse seringue électrique au débit de 3,7 ± 1,27 μg/kg/min. Cela, afin d'inhiber sélectivement les chémorécepteurs carotidiens et être à l'origine d'une hypoventilation stable, reflétée par une rétention de CO_2 de l'ordre de 4 mm Hg.

Protocole : Le seuil d'apnée correspondant à $P_{ET}CO_2$ à l'origine d'un retard à l'inspiration suivante a été déterminé par l'utilisation d'une ventilation assistée en mode d'aide inspiratoire, en normoxie sans perfusion de dopamine (référence) ou avec perfusion de dopamine.

Les résultats sont exprimés en valeur moyenne ± 1 écart type. Les résultats obtenus sans et sous dopamine ont été comparés par ANOVA avec mesures répétées. Une différence a été jugée statistiquement significative si $p < 0,05$.

4.1.3 Résultats :

Effets de la dopamine sur la ventilation spontanée :

Les effets de la perfusion intraveineuse de dopamine sur la ventilation spontanée sont représentés sur la *Figure 5.*

La ventilation-minute a été diminuée de 14,9 ± 5,7 % pour les six animaux (p = 0,033) durant toute la période de perfusion de dopamine. Cette hypoventilation a été responsable de l'augmentation de $P_{ET}CO_2$ de 3,9 ± 1,9 mm Hg (p = 0,004). A ce débit de perfusion, aucune modification de la pression artérielle systémique ou de la fréquence cardiaque n'a été constatée.

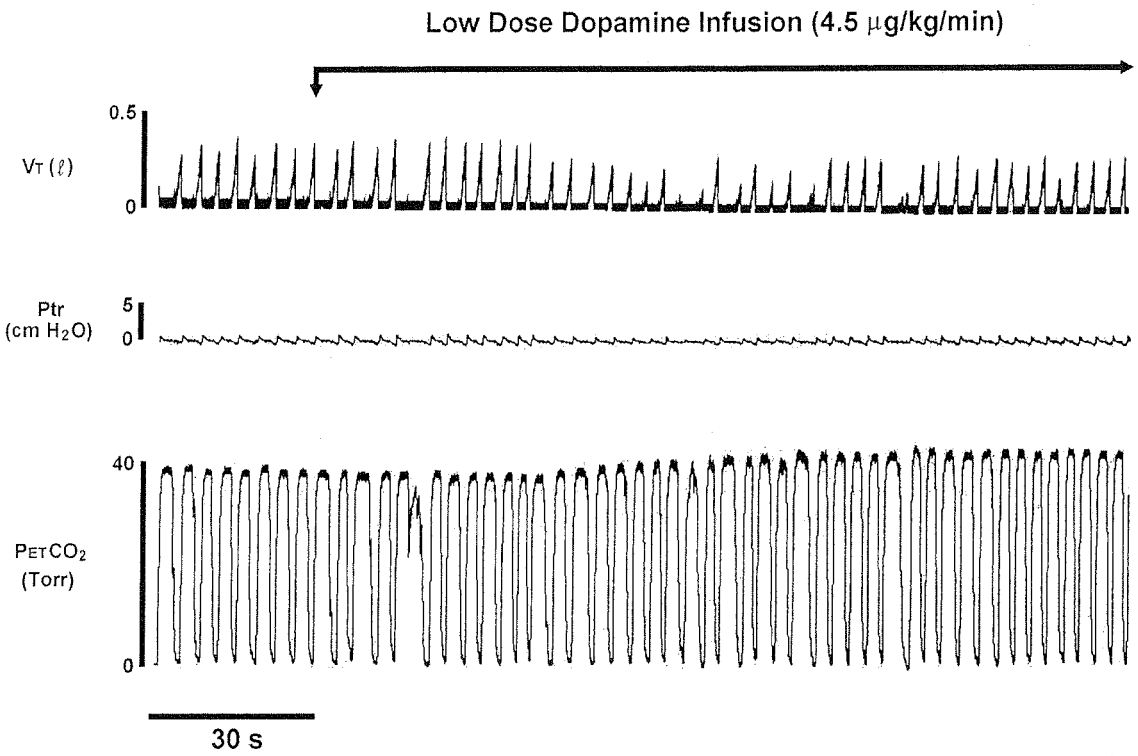


Figure 5 : Tracé typique des effets de la perfusion intraveineuse continue de dopamine à faible dose (4,5 μg/kg/min) au cours du sommeil lent chez un chien. La perfusion débute au niveau de la flèche et persiste tout le long de l'enregistrement. On voit bien l'augmentation de $P_{ET}CO_2$ qui, après un délai de 35 secondes, traduit l'hypoventilation et persiste tant que la perfusion de dopamine est maintenue. La détermination du seuil d'apnée par ventilation assistée en mode inspiratoire a été réalisée lorsque la $P_{ET}CO_2$ est stable (16).

Effets de la dopamine sur le seuil d'apnée et la « réserve en CO_2 » :

Sous dopamine, $P_{ET}CO_2$ qu'elle soit spontanée ou correspondant au seuil d'apnée a augmenté par rapport à la situation de référence, traduisant l'hypoventilation, mais pas dans les mêmes proportions. En effet, l'augmentation moyenne de $P_{ET}CO_2$ spontanée avant hyperventilation par aide inspiratoire (+3.9 ± 1.9 mm Hg) a été moindre que l'augmentation du seuil d'apnée lors de la ventilation assistée (+5.1 ± 1.9 mm Hg). Ainsi, la réduction de $P_{ET}CO_2$ nécessaire pour franchir le seuil d'apnée (« réserve en CO_2 ») a été significativement réduite sous dopamine chez les 6 animaux par rapport à la situation contrôle (2,7 ± 0,78 contre 3,9 ± 0,62 mm Hg, p=0.001). *cf Figure 6.*

Sous dopamine, le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans le domaine hypocapnique a été retrouvé inchangé par rapport à la valeur témoin. En revanche, le « plant gain » a été augmenté de 20,5 ± 11,3 % à la faveur de l'hypoventilation (déplacement vers la gauche sur la ligne isométabolique caractérisant la relation $\dot{V}_A/P_aCO_2$; *cf chapitres 1.3.2 et 2.1.5 pour les définitions et sens précis des notions de gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans le domaine hypocapnique et du « plant gain »*).

Les effets sur la susceptibilité aux apnées centrales de cette augmentation isolée du « plant gain », et responsable de la réduction de $P_{ET}CO_2$ nécessaire pour franchir le seuil d'apnée sous perfusion de dopamine par rapport à la situation témoin, sont illustrés sur les *Figures 7A et 7B.*

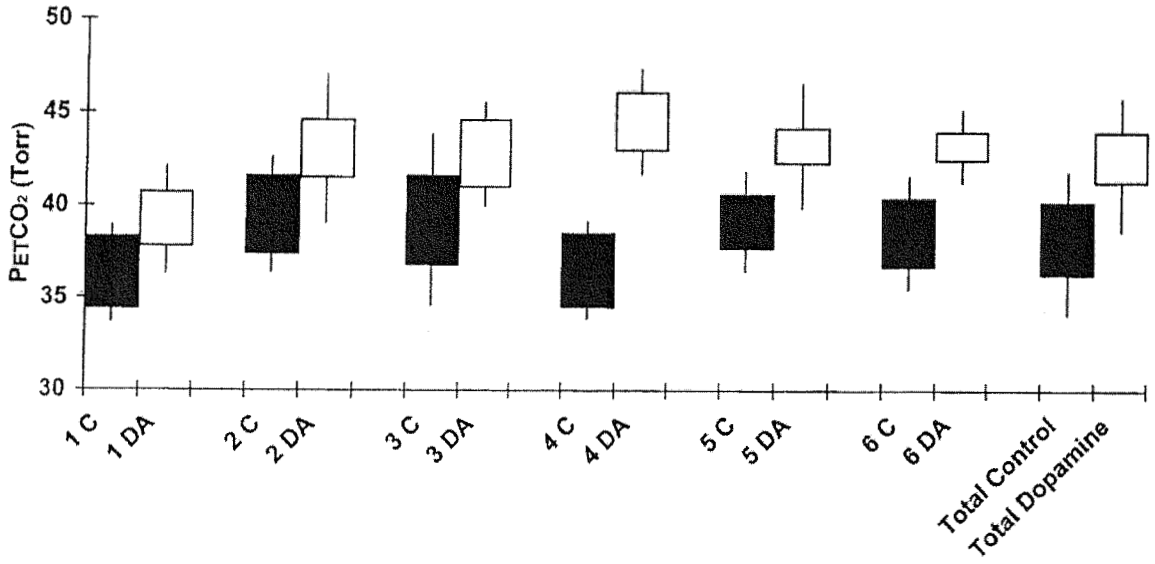


Figure 6 : Schéma représentant les valeurs moyennes de $P_{ET}CO_2$ spontanées (barres horizontales supérieures) et du seuil d'apnée (barres horizontales inférieures) pour chaque animal (numérotés de 1 à 6) et pour la moyenne des six animaux (« total »), dans les deux conditions : témoin (« control ou C») et sous dopamine (« dopamine ou DA»). La réduction de $P_{ET}CO_2$ nécessaire pour franchir le seuil d'apnée (« réserve en CO_2») est alors représentée par la hauteur entre les deux barres horizontales . Les lignes verticales au milieu de chaque barre représentent 1 écart type .

Noter la diminution de la « réserve en CO_2» sous dopamine par rapport à la situation contrôle ($2,7 \pm 0,78$ contre $3,9 \pm 0,62$ mm Hg, $p = 0.001$) (16).

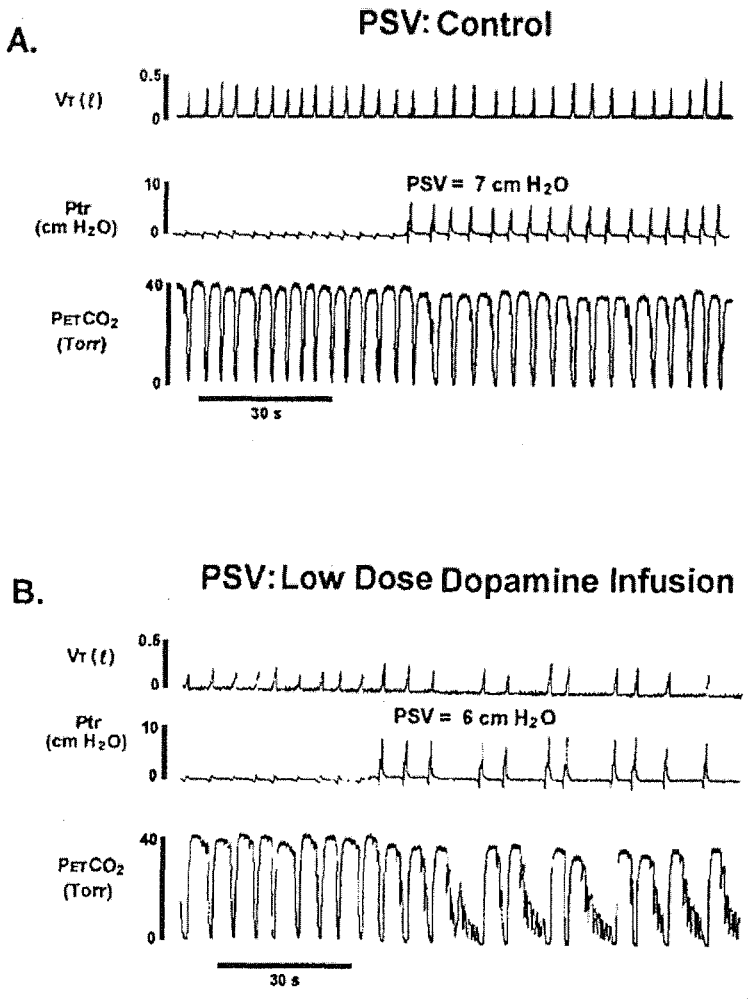


Figure 7A et 7B : Tracés représentatifs des effets d'une ventilation assistée par aide inspiratoire chez le même animal, sans perfusion de dopamine (A) et sous dopamine (B). En situation contrôle, une aide inspiratoire de 7 cm H_2O permettant de réduire $P_{ET}CO_2$ de 3,5 mm Hg n'a pas été capable d'engendrer une respiration périodique alors que sous dopamine, une pression de 6 cm H_2O a été responsable d'une réduction moindre de $P_{ET}CO_2$ (3,3 mm Hg) mais suffisante pour franchir le seuil d'apnée et être à l'origine d'une respiration périodique (16).

4.1.4 Commentaires :

La perfusion intraveineuse d'une faible dose de dopamine a été responsable d'une facilitation de la survenue d'apnées centrales induites par l'hypocapnie après hyperventilation par aide inspiratoire.

Les mécanismes précis à l'origine de cette plus grande instabilité respiratoire reposent sur l'augmentation isolée du « plant gain » lié à l'hypoventilation induite par la dopamine. On note alors un déplacement vers la gauche du point de capnie spontanée sur la ligne isométabolique représentative de la relation $\dot{V}A/PACO_2$. De plus, l'inhibition sélective des chémorécepteurs carotidiens par la dopamine n'a pas modifié le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans la gamme hypocapnique contrairement à ce qui a été démontré dans la gamme hypercapnique (diminution du gain) (7, 9, 14, 22, 24). L'extrapolation du gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans la gamme hypocapnie à partir de celui obtenu en hypercapnie ne peut donc être recommandée comme cela avait déjà été évoqué par Mateika *et al.* qui avaient trouvé chez des sujets souffrant d'apnées obstructives du sommeil une réponse ventilatoire à l'hypercapnie normale alors qu'elle était augmentée dans la gamme hypocapnique (90). A notre connaissance l'hypoxie et l'insuffisance cardiaque chronique, lorsqu'elle est accompagnée d'une respiration de Cheyne-Stokes, sont les seules conditions compatibles avec cette extrapolation. Dans ces deux cas, les gains de la réponse ventilatoire au CO_2 sont augmentés dans les gammes hypo et hypercapniques (90, 95, 102, 137).

Le niveau ventilatoire de base, par les modifications de la capnie spontanée qu'il engendre et par conséquent du « plant gain » que l'on peut prédire au vu de la relation $\dot{V}A/PACO_2$, peut ainsi jouer un rôle capital dans la stabilisation ou au contraire dans la déstabilisation du contrôle respiratoire par l'hypocapnie. Il influence considérablement le seuil d'apnée qui est une donnée

plastique ainsi que la réduction nécessaire pour le franchir. Différents stimuli mis en cause dans cette labilité modifiant la susceptibilité aux apnées centrales induites par l'hypocapnie chez le chien non anesthésié sont comparés sur la *Figure 8*. Par exemple, une hyperventilation induite par la stimulation pharmacologique spécifique des chémorécepteurs carotidiens avec de l'almitrine, est accompagnée d'une augmentation de la réduction de $P_{ET}CO_2$ nécessaire pour franchir le seuil d'apnée ($P_{ET}CO_2$ spontanée et seuil d'apnée ne sont pas diminués dans les mêmes proportions, le seuil d'apnée étant plus diminué que $P_{ET}CO_2$ spontanée). Le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans le domaine hypocapnique étant inchangé par rapport à la normale, l'augmentation de la « réserve en CO_2» est donc uniquement due à la diminution du « plant gain ». L'hypoxie, elle, est responsable d'une diminution de la « réserve en CO_2» par une diminution plus importante de $P_{ET}CO_2$ spontanée que celle du seuil d'apnée à la fois chez le chien mais aussi chez l'Homme (95, 135). Cette diminution de la « réserve en CO_2», malgré l'hyperventilation qui accompagne l'hypoxie et la réduction consécutive du « plant gain », est due à une augmentation du gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans le domaine hypocapnique.

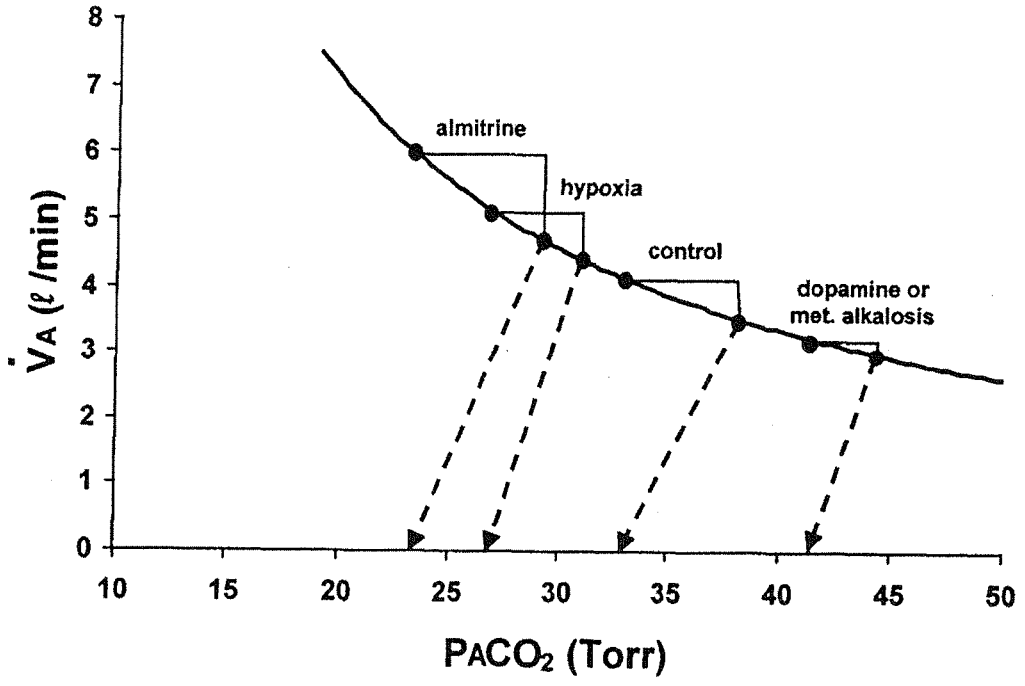


Figure 8 : Schéma illustrant l'effet de différents niveaux ventilatoires sur la réponse ventilatoire au CO2 dans la gamme hypocapnique (diagonales en pointillés) et le seuil d'apnée sur la relation $\dot{V}A/PACO_2$ en conditions isométaboliques ($\dot{V}CO_2$ = 150 ml/min).

Les données pour l'Almitrine, l'hypoxie et l'alcalose métabolique ont été représentées à partir des données de Nakayama *et al*. (16, 95). Lorsqu'il le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans la gamme hypocapnique est inchangé par rapport à la normale, la « réserve en CO_2» est augmentée lorsque le « plant gain » est bas (almitrine) et abaissée lorsqu'il est élevé (dopamine et alcalose métabolique). Dans le cas de l'hypoxie, la « réserve en CO_2» est abaissée, favorisant la survenue d'apnées induite par l'hypocapnie, par une augmentation du gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans la gamme hypocapnique et ce malgré la diminution du « plant gain » liée à l'hyperventilation.

4.1.5 Conclusions :

L'inhibition des chémorécepteurs carotidiens par la dopamine est responsable d'une facilitation des apnées centrales induites par l'hypocapnie après hyperventilation selon un mécanisme non spécifique, lié à la diminution de stimulation de la commande ventilatoire. L'hypoventilation est à l'origine d'une augmentation du « plant gain » qui, en l'absence de modification du gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans le domaine hypocapnique contrairement à ce qui a pu être démontré dans la gamme hypercapnique (gain alors réduit), entraîne une diminution de la « réserve en CO_2» rendant le contrôle respiratoire plus facilement déstabilisable.

La réduction de $P_{ET}CO_2$ nécessaire pour franchir le seuil d'apnée s'avère donc être une donnée plastique, particulièrement dépendante du niveau de stimulation respiratoire et un excellent index de propension aux apnées centrales du sommeil induites par l'hypocapnie après hyperventilation. Plus cette « réserve en CO_2» est élevée, plus il est difficile de déstabiliser le contrôle respiratoire durant le sommeil et d'engendrer une respiration périodique.

Enfin, si l'intégrité des chémorécepteurs carotidiens est nécessaire pour la constitution d'une respiration périodique après hyperventilation comme l'a montré l'étude d'animaux chimiodénervés (94), leur inhibition ne protège en rien des apnées centrales, au contraire, mais selon un mécanisme non spécifique.

4.2 Interactions $PaCO_2/PaO_2$ et rôle des afférences vagales sur le seuil d'apnée chez le mouton anesthésié :

4.2.1 Justifications :

Le niveau basal de stimulation de la commande ventilatoire modifie considérablement la capnie spontanée et le seuil d'apnée dans des proportions parfois différentes. La « réserve en CO_2 » est alors changée, favorisant ou au contraire protégeant de la survenue d'apnées induites par l'hypocapnie après hyperventilation transitoire. Par exemple, comme nous avons pu l'observé en cas de perfusion de dopamine, l'hypoventilation entraîne une augmentation de $P_{ET}CO_2$ mais le seuil d'apnée est moins augmenté que la capnie spontanée, réduisant de fait la « réserve en CO_2 » et favorisant l'apparition d'une respiration périodique après hyperventilation. De la même façon, les conditions ambiantes de pression partielle d'oxygène sont à même de modifier la susceptibilité individuelle aux apnées du sommeil induites par l'hypocapnie. L'hypoxie d'altitude a été depuis de nombreuses années identifiée comme capable d'induire une respiration périodique durant le sommeil chez des sujets sains alors que l'effet stabilisant d'une hyperoxie sur cette respiration périodique d'altitude ou sur la respiration de Cheyne-Stokes des insuffisants cardiaques dans une moindre mesure a été mis en évidence plus récemment (8, 45, 54, 65). Néanmoins à notre connaissance aucune étude n'a confronté le seuil d'apnée vrai (correspondant à la capnie artérielle ayant conduit à l'apnée et non à $P_{ET}CO_2$) et ses variations aux différentes conditions ambiantes d'hypoxie ou d'hyperoxie.

Par ailleurs, il a été démontré qu'une hypocapnie isolée, présentée sélectivement aux chémorécepteurs carotidiens (sur un modèle de chien non anesthésié avec isolation fonctionnelle vasculaire de ces zones chimiosensibles et perfusées avec du sang dont on a maîtrisé $PaCO_2$) ne peut engendrer des apnées centrales (120). Mais l'étude de l'influence des informations mécaniques

afférentes vagales, mises en jeu lors de l'hyperventilation par aide inspiratoire, sur la susceptibilité aux apnées induites par l'hypocapnie et en particulier sur le seuil d'apnée, n'a pas encore été réalisée.

L'objectif de notre travail a donc été d'étudier l'évolution du seuil d'apnée en termes de capnie artérielle en fonction des conditions ambiantes de PO_2 ainsi qu'en fonction de la présence ou l'absence d'informations vagales afférentes.

4.2.2 Méthodes et protocole :

Notre travail nécessitant des prélèvements artériels multiples et répétés ainsi qu'une anesthésie vagale bilatérale réversible (refroidissement), une préparation animale anesthésiée d'expérimentation aiguë était nécessaire. Aussi, 8 moutons anesthésiés (femelles de 13 ±3 mois, 42 ±7 kg) ont été étudiés.

Après prémédication (kétamine intramusculaire : 15-20 mg kg^{-1}), une anesthésie a été initiée par une dose de charge intraveineuse de Sodium Thiopental (Nesdonal, 10-15 mg kg^{-1}) puis maintenue par perfusion intraveineuse d'uréthane (60-80 mg kg^{-1}) et de chloralose (10-15 mg kg^{-1}) permettant la persistance d'une ventilation spontanée.

Instrumentation :

Chaque animal a été trachéotomisé pour la mise en place d'une sonde trachéale (Shilley #7, Irvine, CA, U.S.A.) et un cathéter a été installé dans l'artère fémorale gauche pour les prélèvements artériels et la mesure en continu de la pression artérielle systémique. Chez 3 moutons, les nerfs vagues ont été exposés dans leur portion cervicale pour être refroidis ou réchauffés au contact d'un circuit fermé rempli d'éthylène glycol (Variostat, Peter Huber Kältemaschinenbau GmbH, Offenburg, Germany) dont nous avons au préalable fixé la température. Amenés à moins de 3 degrès Celsius, les vagues sont complètement bloqués et réchauffés secondairement pour un retour à la

température corporelle. L'efficacité du bloc vagal a été systématiquement authentifié par la disparition du réflexe d'Hering-Breuer.

Mesures :

Le débit ventilé a été mesuré à partir de la sonde trachéale par un pneumotachographe (Prevent, Medical Graphics Corporation, Saint-Paul, MN, U.S.A.) connecté à un capteur de pression (Validyne MP 45, Northridge, CA, U.S.A.). Les fractions inspirée et expirée de CO_2 et d'O_2 ont été mesurées par des analyseurs de gaz à réponse rapide (zirconium pour l'O_2 et infra-rouge pour le CO_2; Datex Analysers, Datex-Ohmeda Division, Instrumentation Corp. Helsinki, Finland).

Les signaux de débit instantané et les fractions de CO_2/O_2 ont été numérisés à 100 Hz pour le calcul cycle à cycle de la ventilation et des échanges gazeux (Modified CPX, Medical Graphics system, Medical Graphics Corporation, Saint-Paul, MN, U.S.A.).

Les prélèvements artériels itératifs ont été immédiatement analysés (ABL 500 Radiometer, Copenhagen, Danemark) et archivés pour une étude différée.

Induction des apnées :

Après plus de deux minutes de ventilation spontanée stable, la sonde trachéale a été connectée à un appareil de ventilation assistée (O'NYX Plus, Mallinckrodt, Les Ulis, France), réglé en mode aide inspiratoire (aucune pression expiratoire positive, trigger au minimum). Le respirateur reste connecté durant deux minutes et est retiré pour une nouvelle période de deux minutes de ventilation spontanée avant un nouvel essai. Quatre niveaux de pression ont été utilisés avec un ordre randomisé pour chaque animal :10, 20, 30, 40 cm H_2O. Les critères de respiration périodique et de définition d'une apnée ont été identiques à ceux utilisés sur le modèle de chien non anesthésié étudié durant son sommeil. La respiration périodique est affirmée visuellement par l'existence, durant les deux minutes de ventilation assistée, d'au moins 3 cycles

d'apnée et d'hyperventilation *(cf Figure 9)*. Une apnée est caractérisée par un temps expiratoire prolongé et supérieur à la moyenne du T_E avant hyperventilation plus 3 écarts-types.

Pour chaque essai, une première mesure des gaz du sang artériel a été réalisée durant la minute avant connexion au respirateur (valeur de référence) et la seconde, soit durant les premières secondes de la première apnée si une respiration périodique est induite, soit systématiquement à la fin de la première minute d'hyperventilation assistée en l'absence d'apnées induites, *cf Figure 9*. La différence de $PaCO_2$ entre les deux prélèvements (Delta-$PaCO_2$ = $PaCO_2$ référence – $PaCO_2$ ventil.assist.) a été utilisée pour normaliser les résultats obtenus afin de les comparer et comme un index de susceptibilité aux apnées centrales (équivalent de la « réserve en CO_2 »).

Protocole :

Les quatre niveaux d'aide inspiratoire ont été réalisés dans un ordre aléatoire dans trois conditions différentes : hyperoxie (FiO_2 = 0,8-1), normoxie (air ambiant) et hypoxie (FiO_2 =0,1-0,14).
Chez 3 animaux, l'aide inspiratoire de 40 cm H_2O a été réalisée plusieurs fois en hypoxie pendant l'anesthésie des nerfs vagues).

Statistiques :

Les résultats sont exprimés en valeur moyenne ± 1 écart type. Les essais durant lesquels : 1) une instabilité respiratoire a été notée pendant la période de référence, 2) un mouvement de l'animal est intervenu pendant l'hyperventilation ou encore 3) un problème technique lors du prélèvement artériel est apparu, n'ont pas été pris en compte pour l'analyse finale. (4 tests en normoxie, 8 en hypoxie et 6 en hyperoxie).

Les effets de chaque condition pour un niveau d'aide inspiratoire ont été comparés par ANOVA (mesures répétées). Une différence a été jugée statistiquement significative si $p < 0,05$.

4.2.3 Résultats :

Pour chaque essai, il a été possible ou non d'initier une respiration périodique, comme illustré sur les *Figures 9 et 10.*

Pour l'aide inspiratoire la plus faible (10 cm H_2O), il n'a pas été possible d'entraîner une respiration périodique systématique en hyperoxie ou en normoxie malgré une réduction de $PaCO_2$ respectivement de 6,08 ± 1,2 et 3,2 ±2,97 mm Hg. En revanche, en hypoxie, 3 essais sur 6 ont pu entraîner une respiration périodique avec une réduction de $PaCO_2$ de 2,1 ± 0,6 mm Hg.
Pour des aides inspiratoire plus grandes, une respiration périodique a systématiquement été déclenchée en normoxie et en hypoxie pour des écarts de $PaCO_2$ respectifs de 5,34 ± 1,45 et 3,4 ± 1,37 mm Hg ($p < 0,003$). Seule l'hyperoxie n'a pas permis une respiration périodique à tous les essais même avec l'aide inspiratoire maximale. Lorsque des apnées ont été induites, la réduction de $PaCO_2$ efficace a été très importante (9,8 ± 0,7 mm Hg) ; *cf Figure 11.*

Sur les 3 animaux chez qui un bloc vagal bilatéral a été réalisé par refroidissement, l'aide inspiratoire de 40 cm H_2O en hypoxie a été capable d'entraîner à chaque essai une respiration périodique. La réduction de $PaCO_2$ nécessaire à l'induction des apnées n'a pas été statistiquement modifiée par rapport aux animaux intacts, de même que le délai d'apparition de la première apnée ou sa durée. *Cf Figures 12A et 12B.*

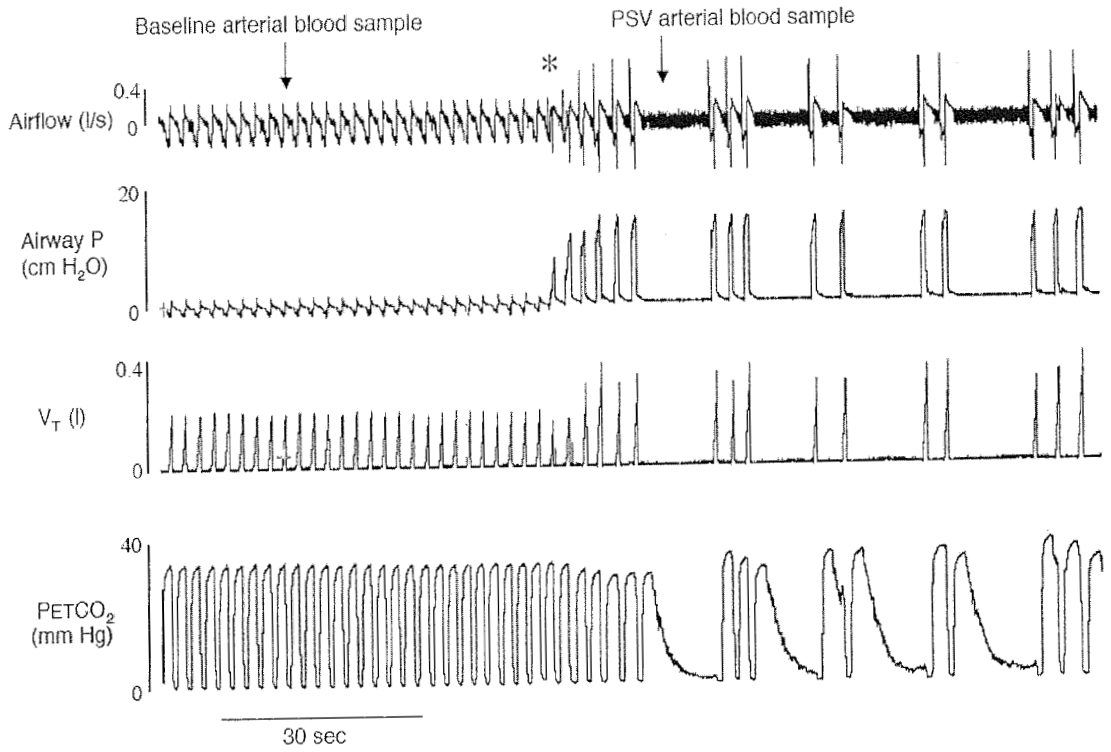


Figure 9 : Tracé polygraphique représentatif d'une ventilation assistée en mode aide inspiratoire (20 cm H_2O) en condition d'hypoxie, à l'origine d'une respiration périodique. L'aide inspiratoire a été débutée à l'astérisque et a été maintenue durant deux minutes. Le premier prélèvement artériel a été réalisé durant la minute précédant l'hyperventilation et le second, dans les premières secondes de la première apnée. La réduction de $PaCO_2$ a été de 5,8 mm Hg.

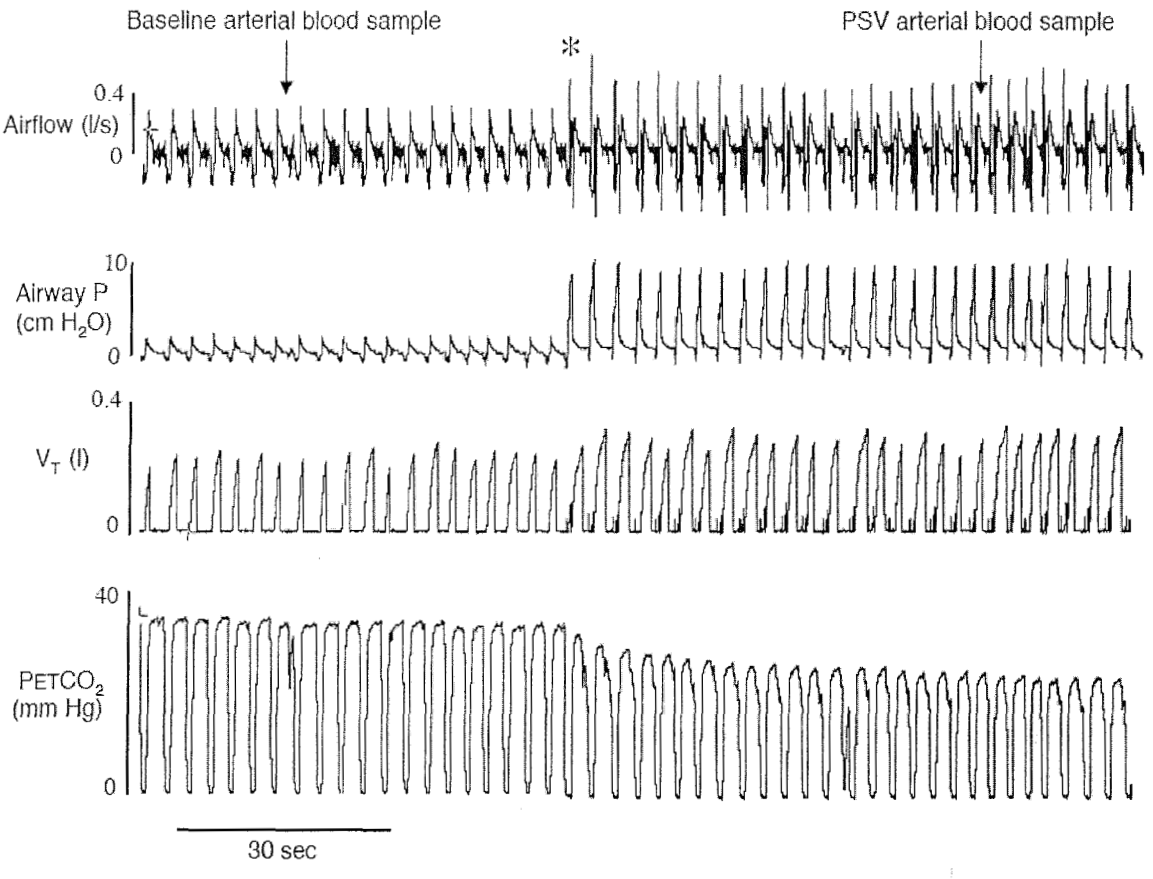


Figure 10 : Tracé polygraphique représentatif d'une ventilation assistée en mode aide inspiratoire (10 cm H_2O) en condition de normoxie, n'ayant pas engendré de respiration périodique. L'aide inspiratoire a été débutée à l'astérisque et a été maintenue durant deux minutes. Le premier prélèvement artériel a été réalisé durant la minute précédant l'hyperventilation et le second, une minute après. La réduction de $PaCO_2$ a été de 5,4 mm Hg.

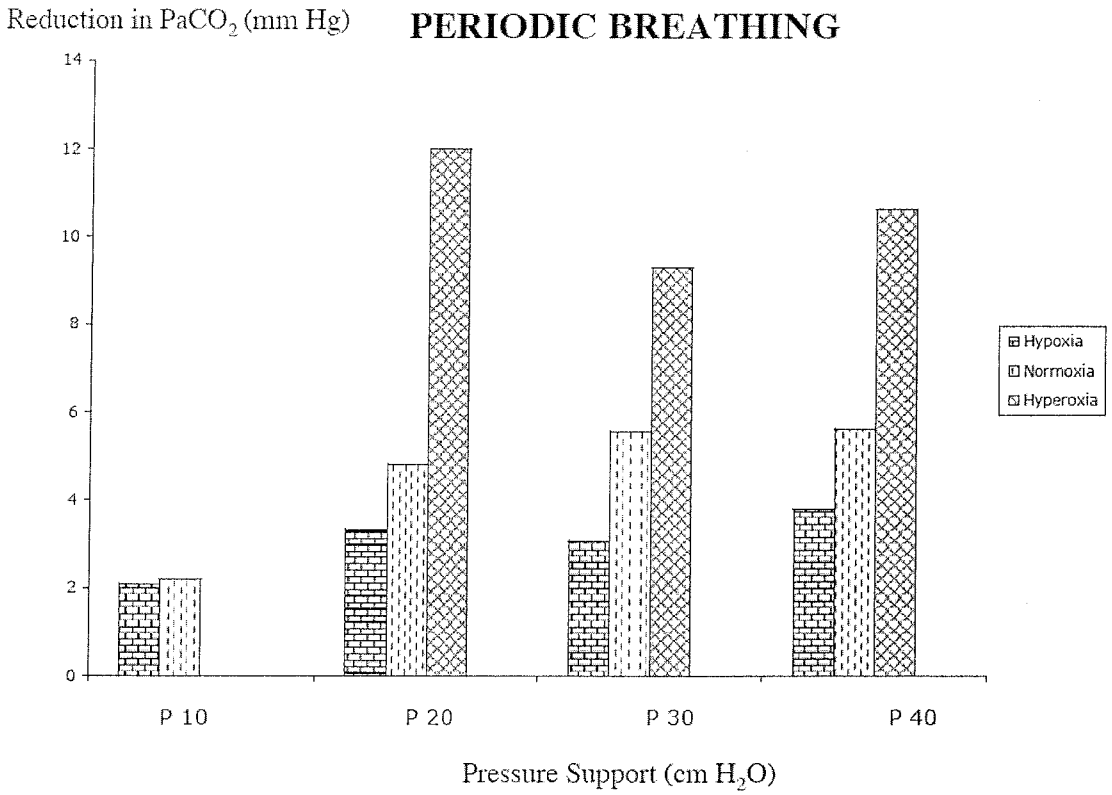
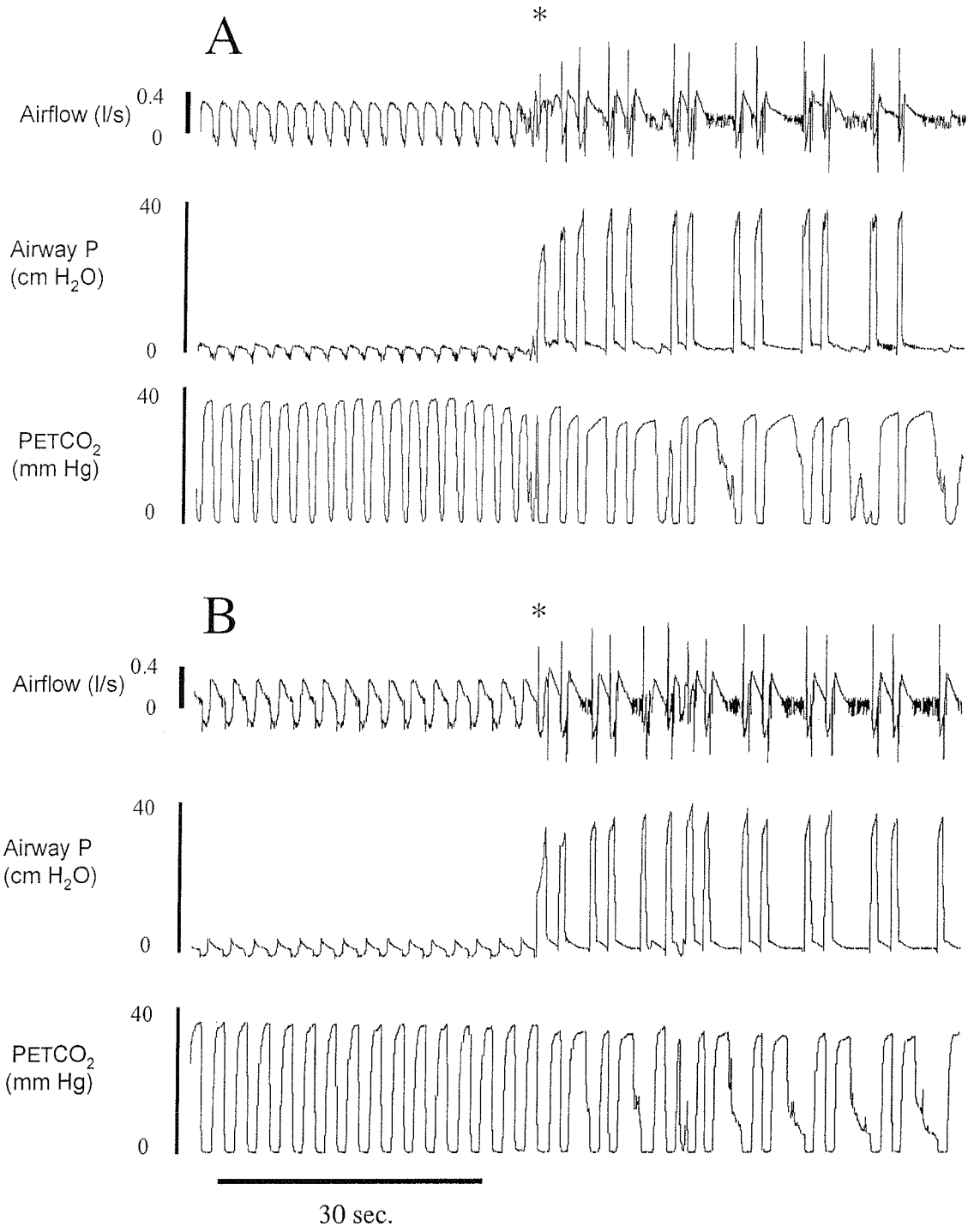


Figure 11 : Schéma représentant la réduction moyenne de $PaCO_2$ pour les 8 animaux, suffisante pour être à l'origine d'une respiration périodique en fonction des différentes conditions de PO_2 inhalée et pour chaque niveau d'aide inspiratoire. Noter qu'en hyperoxie, cette réduction de $PaCO_2$ est bien plus importante qu'en normoxie, et qu'inversement, elle est bien moindre en hypoxie (différences statistiquement significatives). On remarque que dans chaque situation d'oxymétrie, la réduction de $PaCO_2$ qui conduit à l'apparition d'une ventilation périodique n'est pas sensiblement modifiée par l'augmentation de l'aide inspiratoire.

Pour le plus bas niveau d'aide inspiratoire, 1 essai seulement, sur les 9 réalisés en normoxie, a été à l'origine d'une respiration périodique tandis qu'en hypoxie, 3 sur 6 ont déstabilisé le contrôle respiratoire.



Figures 12A et 12B : Tracés polygraphiques réalisés chez le même animal anesthésié sous hypoxie, bénéficiant d'une ventilation assistée par aide inspiratoire (40 cm H_20) à l'astérisque. En A les deux nerfs vagues sont intacts alors qu'en B, ils ont été refroidis à 1°C. Dans les deux cas l'on constate l'apparition d'une respiration périodique pour une réduction de PaCO2 similaire. Le délai d'apparition de la première apnée et la durée des apnées sont eux aussi comparables.

4.2.4 Commentaires et conclusions:

Ce travail d'expérimentation aiguë, réalisé sur une préparation animale de mouton anesthésié, a permis de montrer que la notion de seuil d'apnée, établie jusqu'ici sur les profils de $PETCO_2$, se retrouve aussi si l'on considère cette fois-ci $PaCO_2$. Comme chez l'animal non anesthésié, ce seuil d'apnée s'est avéré plastique. Il est influencé par les conditions basales du niveau de commande respiratoire, dicté par la PO_2 inhalée. La réduction de $PaCO_2$ nécessaire à la constitution d'une respiration périodique après ventilation assistée en mode aide inspiratoire a été particulièrement importante en hyperoxie (capnie spontanée plus éloignée du seuil d'apnée), ainsi en faveur d'une action stabilisatrice sur le contrôle respiratoire alors qu'à l'inverse, elle a été considérablement diminuée en hypoxie (capnie spontanée plus proche du seuil d'apnée), favorisant la survenue d'apnées centrales.

Ces données de gazométrie artérielle viennent donc totalement confirmer chez l'animal anesthésié les résultats obtenus chez l'animal non anesthésié à partir des pressions partielles de CO_2 de fin d'expiration.

Par ailleurs, nous avons pu montrer que le seuil d'apnée artériel n'a pas été significativement modifié par l'augmentation de la pression d'aide inspiratoire. Ceci est peu en faveur d'un rôle important des mécanorécepteurs pulmonaires stimulés par l'augmentation du volume courant lors de l'hyperventilation transitoire, dans la genèse d'apnées centrales induites par l'hypocapnie. Nous avons pu le confirmer secondairement chez nos 3 animaux étudiés alors que leurs vagues avaient été bloqués par le froid. La suppression des informations afférentes vagales durant toute l'hyperventilation n'a aucunement empêché la constitution d'une respiration périodique. Aucun effet n'a non plus été mis en évidence sur le seuil d'apnée ou sur la réduction de $PaCO_2$ nécessaire pour entraîner une respiration périodique. Ces informations

afférentes vagales ne sont non seulement pas indispensables à la survenue d'une respiration périodique induite par l'hypocapnie après hyperventilation, mais elles n'ont pas eu d'effet, dans un sens ou dans l'autre sur la susceptibilité à une ventilation instable.

4.3 Etude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse d'apnées centrales au cours d'une congestion vasculaire pulmonaire chez le chien non anesthésié et étudié durant son sommeil :

4.3.1 Justifications de notre approche :

Une respiration périodique est souvent retrouvée en cas d'insuffisance cardiaque, en particulier lorsqu'il existe une élévation de la pression capillaire pulmonaire, habituellement associée à une hyperventilation. A la faveur du traitement médical contre l'insuffisance cardiaque, alors que la pression capillaire pulmonaire diminue et la ventilation s'abaisse, la respiration périodique disparaît (12, 100, 121). Comme l'ont montré Xie *et al.*, les patients qui ont une insuffisance cardiaque chronique, n'ont pas d'élévation notable de $PaCO_2$ à l'endormissement et ainsi, la différence entre leur capnie spontanée et leur seuil d'apnée se trouve diminuée durant le sommeil (137). Cet abaissement de la « réserve en CO_2 » est alors responsable d'une plus grande susceptibilité aux apnées centrales du sommeil (95, 137). La question fondamentale est donc de savoir si ces constatations expriment une relation de cause à effet, comme on peut l'observer dans l'hypoxie (95) ou sont seulement liées à une coïncidence.

Or, il est difficile de prédire la réponse à cette question car à notre connaissance une seule étude a déjà exploré le contrôle respiratoire d'un animal éveillé ou durant son sommeil lors de la réalisation d'une congestion vasculaire pulmonaire (49). Les études chez l'animal anesthésié sont plus nombreuses mais les observations sont discordantes. La réponse ventilatoire à une augmentation de la pression auriculaire gauche ou plus généralement à une congestion vasculaire pulmonaire est le plus souvent une hyperventilation, essentiellement du fait d'une augmentation de la fréquence respiratoire (49, 60, 72, 112). Mais on peut aussi trouver dans la littérature, une bradypnée (36, 82, 84, 85) ou

encore aucun effet ventilatoire (127). Néanmoins, Giesbrecht et Younes, en étudiant la réponse ventilatoire à une élévation isolée de la pression vasculaire au niveau du lobe inférieur droit chez le chien, ont trouvé qu'une tachypnée n'était observée que lorsque l'animal était anesthésié. A l'éveil ou durant son sommeil, ils ont montré qu'une bradypnée était plus fréquente (49). Bien sûr ces différences de résultats proviennent en grande partie de la diversité des modèles animaux et des approches utilisées par les différents auteurs. Ainsi, Giesbrecht et Younes créèrent une situation très spécifique où l'élévation de la pression vasculaire pulmonaire dans un seul lobe pulmonaire n'avait rien de physiologique. Elle était majeure alors que dans l'insuffisance cardiaque chronique, cette élévation de la pression vasculaire pulmonaire s'étend à tout le réseau vasculaire pulmonaire et son amplitude est beaucoup plus faible. Ainsi, il est possible que des récepteurs différents aient été stimulés et/ou des récepteurs identiques, mais à des régimes de pression différents.

Par conséquent, au vu de cette littérature si contradictoire, il n'était pas évident d'anticiper sur les mécanismes pouvant être impliqués dans les apnées du sommeil rencontrées à la faveur d'une hyperventilation liée à une seule congestion vasculaire pulmonaire et motivant ainsi notre étude.

L'objectif premier était donc de tester l'hypothèse selon laquelle une congestion vasculaire pulmonaire aiguë, à des niveaux de pression similaires à ceux rencontrés dans l'insuffisance cardiaque chronique humaine, et concernant l'ensemble du système pulmonaire (en particulier vasculaire), prédispose à une instabilité respiratoire durant le sommeil. Ensuite, il s'agissait d'en éclaircir les mécanismes. Pour cela, nous avons utilisé une préparation canine non anesthésiée reproduisant de façon réversible une congestion vasculaire pulmonaire.

4.3.2 Méthodes :

Cinq chiennes non anesthésiées de 19 à 25 kg ont été étudiées à l'éveil et durant leur sommeil. La préparation animale est celle précédemment décrite au chapitre 2.1 et le même que lors de notre premier travail. Seule une seconde procédure chirurgicale a été rajoutée pour créer les conditions d'une congestion vasculaire pulmonaire réversible.

Cette seconde procédure chirurgicale a consisté en une thoracotomie gauche, permettant la mise en place, dans l'atrium gauche, d'un cathéter (silastic catheter, SMI, Saginaw, MI) dont l'extrémité a été équipée d'un ballonnet pouvant recevoir un volume maximal de 30 ml. Chez un animal seulement, une sonde de mesure du débit cardiaque par ultrasons de 20 mm de diamètre (Transonic Systems, Ithaca NY) a aussi été disposée autour de l'aorte ascendante.

Mesures lors de l'expérimentation :

Comme pour la première étude, la mise en place d'une sonde de trachéostomie (10 mm de diamètre extérieur, Shiley, Irvine, CA) a permis l'enregistrement du débit ventilatoire, mesuré par pneumotachographe chauffé (modèle 3700; Hans Rudolph, Kansas City, MO) connecté à un capteur de pression différentielle (modèle MP-45-14-871; Validyne, Northridge, CA). La pression trachéale (Ptr) a été mesurée par un capteur de pression (modèle MP-14-871; Validyne, Northridge, CA) connecté à un port spécifique au niveau du tube endotrachéal de trachéostomie. Les pressions sanguines systémique (fémorale) et atriale gauche ont été enregistrées à partir de capteurs de pression de type Statham connectés à la partie extériorisée des cathéters. Les capteurs de pression sanguine ont été calibrés quotidiennement à partir de 5 pressions connues. La pression partielle de CO_2 dans le gaz expiré a été mesurée en continu par un analyseur de CO_2 à infrarouge (Sable Systems, Inc. Las Vegas, NV) au travers d'un second branchement ménagé dans le tube endotrachéal. La

ventilation assistée en mode inspiratoire a été réalisée au moyen d'un ventilateur (Veolar, Hamilton Medical, Rhazuns, Switzerland) relié au pneumotachographe en utilisant une valve tridirectionnelle, qui, en fonction du gonflement ou non d'un ballonnet, peut mettre en contact l'animal avec l'air ambiant ou bien le connecter au respirateur. Les signaux ont été numérisés (échantillonnage à 128 Hertz) et stockés sur le disque dur d'un micro-ordinateur pour analyse ultérieure. Tous les signaux ont été aussi enregistrés en continu sur un polygraphe (AstroMed K2G, West Warick, RI). Les variables respiratoires et les pressions sanguines ont été mesurées cycle à cycle au moyen d'un logiciel développé par nos soins.

Caractérisation des stades de sommeil ; utilisation de la ventilation assistée en mode inspiratoire pour définir le seuil d'apnée ; interprétation de la « réserve en CO_2 » : Cf description du modèle animal au chapitre 2.1.

Protocole expérimental :

Un premier animal a été utilisé pour examiner les effets d'une élévation de la Pression Atriale Gauche (PAG) sur le débit cardiaque et sur les variables cardiaques et ventilatoires en fonction des différents stades de sommeil. L'étude du seuil d'apnée n'a pu être réalisée entièrement chez cet animal et les résultats obtenus alors n'ont donc pas été pris en compte pour l'expression finale des données dont la moyenne a ainsi été réalisée chez seulement 4 animaux.

Les études entreprises chez chacun des 4 animaux restants se sont étendues sur plusieurs jours au cours de périodes de sommeil lent et d'éveil. Les animaux n'ont pas été contraints ou attachés durant les expérimentations chroniques et la position dans laquelle ils ont choisi de dormir était parfaitement libre. Les animaux respiraient au travers de leur trachéostomie durant toute l'expérimentation. Le seuil d'apnée correspondant à $P_{ET}CO_2$ à l'origine d'un retard à l'inspiration suivante a été déterminé par l'utilisation d'une ventilation

assistée en mode d'aide inspiratoire en normoxie sans élévation de la PAG (essais témoins) ou avec augmentation aiguë de la PAG lors du gonflement du ballonnet atrial gauche ; *cf Figure 13.* La durée du gonflement du ballonnet atrial a été volontairement réstreinte à des périodes courtes (inférieures à 5 minutes) et la PAG moyenne maintenue inférieure à 8 mm de Hg (moyenne de 6,4 ± 0,8 mm Hg) pour limiter au maximum, le risque de survenue d'un œdème pulmonaire.

Le seuil d'apnée pour chaque essai a été normalisé en l'exprimant par rapport à $P_{ET}CO_2$ eupnée (avant mise en route de l'aide inspiratoire) : $P_{ET}CO_2$ seuil d'apnée - $P_{ET}CO_2$ eupnée = « réserve en CO_2 ». Après examen de la totalité des essais (moyenne de 29 ± 5 essais pour chaque animal, : extrêmes :21-37) pour chaque animal, la « réserve en CO_2 » pour une condition donnée a été définie comme la différence minimale de $P_{ET}CO_2$ entre eupnée et apnée, c'est-à-dire correspondant à un seuil d'apnée le plus proche de $P_{ET}CO_2$ spontanée sans ventilation.

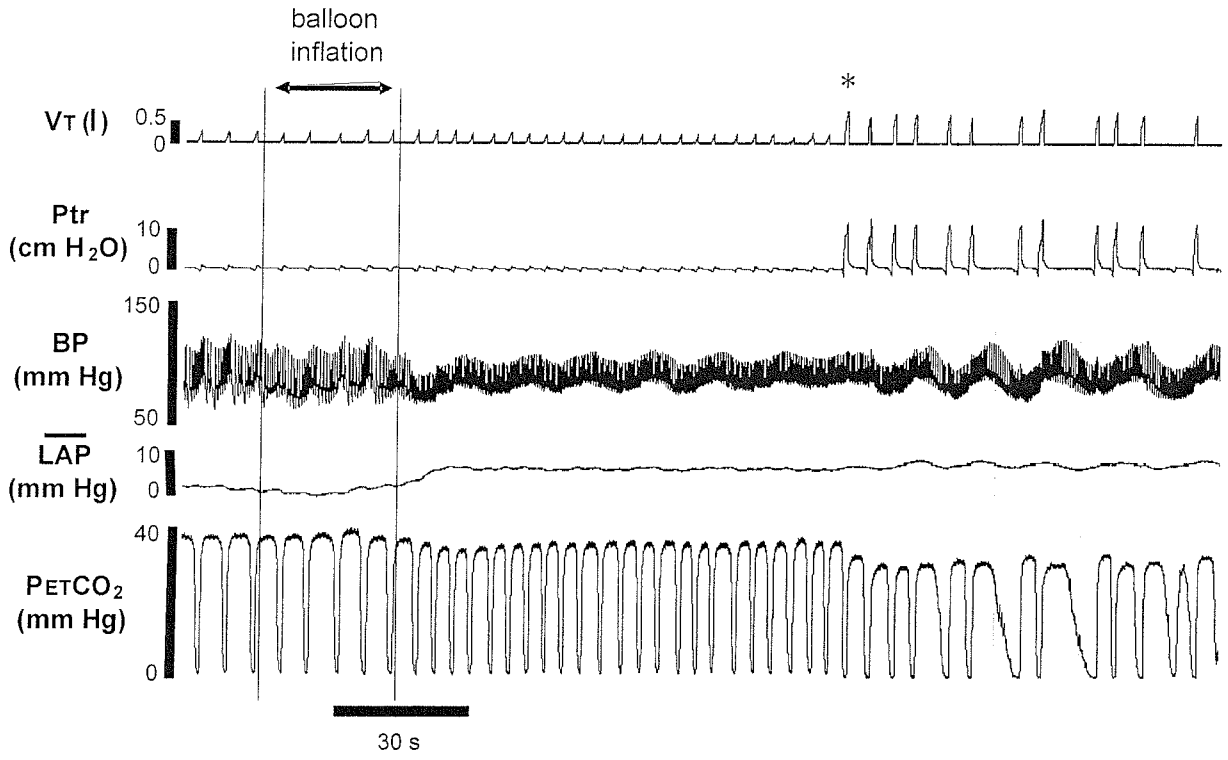


Figure 13: Tracé polygraphique représentatif d'une respiration périodique induite par l'utilisation d'une ventilation assistée par aide inspiratoire pour la détermination du seuil d'apnée durant une période de sommeil lent. Après gonflement du ballonnet dans l'atrium gauche (effectué entre les deux lignes verticales), une tachypnée apparaît sans délai et reste stable tant que le ballonnet est gonflé. L'aide inspiratoire, commencée à partir de l'astérisque (11 cm H_2O), est visible sous la forme d'amples pics positifs sur le tracé enregistrant la pression trachéale. Elle entraîne une augmentation immédiate du volume courant ainsi qu'une réduction de $P_{ET}CO_2$. Une respiration périodique est induite après le 4ème cycle respiratoire sous ventilation assistée. La $P_{ET}CO_2$ correspondante est alors retenue comme le seuil d'apnée. V_T=volume courant ; Ptr=pression trachéale; BP= pression artérielle systémique; $\overline{LAP}$=pression moyenne dans l'atrium gauche; $P_{ET}CO_2$=pression partielle de CO_2 dans le gaz expiré.

4.3.3 Résultats :

4.3.3.1 Effets d'une élévation de la pression atriale gauche sur la ventilation :

La *Figure 14* illustre les effets sur la ventilation d'une augmentation de la Pression Atriale Gauche moyenne durant le sommeil lent chez un des animaux étudiés. Près de 30 secondes ont été nécessaires à chaque essai pour gonfler le ballonnet atrial gauche de façon à amener la PAG autour de 6 mm de Hg (en moyenne 5,7 ± 1,1 mm de Hg). Cet objectif atteint, une hyperventilation a été notée immédiatement. En moyenne, la ventilation-minute est ainsi passée de 4,84 ± 0,99 l /min à 5,65 ± 1,04 l /min ($p = 0,008$). Cette augmentation du débit ventilatoire a été responsable d'une diminution de la pression partielle de fin d'expiration de CO_2 ($P_{ET}CO_2$) de 2,6 ± 1,5 mm de Hg ($p = 0,037$). L'augmentation du débit ventilatoire résultait essentiellement d'une augmentation de la fréquence respiratoire (f_b) de 5,9 ± 1,7 cycles/min ($p = 0,006$) alors que le volume courant (V_T) diminuait non significativement en passant de 0,35 ± 0,03 l à 0,3 ± 0,04 l (NS, $p > 0,14$) (Table 1).

Table 1. Effets de l'élévation de la PAG sur la ventilation spontanée et $PaCO_2$ durant le sommeil lent.

Animal	Augmentation moyenne de PAG (mm Hg)	Témoin $P_{ET}CO_2$ (mm Hg)	↑PAG $P_{ET}CO_2$ (mmHg)	Témoin $PaCO_2$ (mm Hg)	↑PAG $PaCO_2$ (mmHg)
B	4.7	40.8	36.2	37.2	35.8
C	7.2	37.2	34.5	35.1	33.9
L	5.5	37.1	35.7	35.8	34.2
M	5.6	nd	nd	nd	nd
T	5.5	38.8	37.1	38.3	35.7
Moyenne	5.7*	38.5	35.9*	36.6	34.9*
SD	1.1	1.8	1.1	1.4	1.65

Table 1 (suite)

Animal	Témoin $\dot{V}_I$ (l /min)	↑PAG $\dot{V}_I$ (l /min)	Témoin V_T (l)	↑PAG V_T (l)	Témoin f_b (cycl/min)	↑PAG f_b (cycl/min)
B	6.18	7.01	0.35	0.29	17.9	24.6
C	4.01	4.56	0.40	0.27	10.2	17.8
L	5.36	6.47	0.37	0.34	15.6	22.1
M	4.87	5.31	0.32	0.26	15.58	20.64
T	3.78	4.93	0.33	0.33	11.5	15.2
Moyenne	4.84	5.65*	0.35	0.30	14.16	20.05*
SD	0.99	1.04	0.03	0.04	3.21	3.66

* = significativement différent du témoin; nd = non déterminé

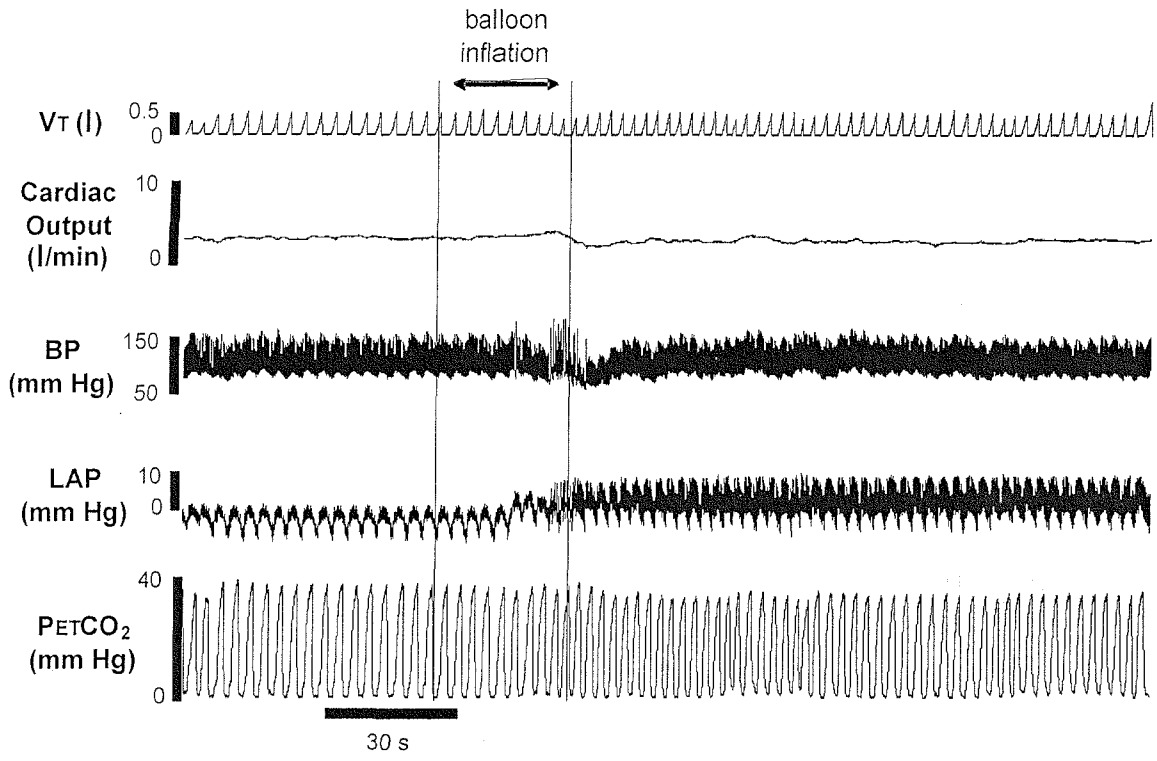


Figure 14 : Tracé polygraphique montrant les effets d'une élévation de la pression atriale gauche (LAP) sur la ventilation et les variables hémodynamiques, durant une période de sommeil lent. On note qu'après le gonflement du ballonnet atrial gauche une tachypnée intervient immédiatement. Il existe une diminution de la pression artérielle systémique (PAS) mais elle est transitoire, et la PAS revient rapidement à sa valeur initiale. Cette diminution de la PAS est associée à une augmentation de la fréquence cardiaque. Le débit cardiaque, quant à lui, baisse et reste diminué jusqu'à ce que la pression atriale gauche revienne à sa valeur initiale. VT=volume courant ; Cardiac output= débit cardiaque; BP= pression artérielle systémique; LAP=pression atriale gauche instantanée ; $P_{ET}CO_2$=pression partielle de fin d'expiration de CO_2 dans le gaz expiré.

Les effets de l'élévation de la PAG ont été aussi étudiés durant l'éveil chez 4 des 5 chiennes (Table 2). Les modifications ventilatoires ont été similaires à celles trouvées durant le sommeil lent. Le débit ventilatoire moyen a été augmenté, passant de 4,67±0,74 à 5,98±0,52 l/min et réduisant de fait $PaCO_2$ de 36,3±0,99 à 35,1±1,31 mm de Hg (NS; N=3; pas de prélèvements exploitables chez un animal). Comme durant le sommeil lent, cette hyperventilation a reposé sur une augmentation significative de la fréquence respiratoire (de 14,4 ± 2,1 à 20,3 ± 1,7 cycles/min; p = 0,011), surpassant la diminution du volume courant (0,33 ± 0,01 to 0,30 ± 0,01 l; Non Significatif, p > 0,14).

Table 2. Effets de l'élévation de la PAG sur la ventilation spontanée durant l'éveil.

Animal	Augmentation moyenne PAG (mm Hg)	Témoin $\dot{V}_I$ (l /min)	↑PAG $\dot{V}_I$ (l /min)	Témoin V_T (l)	↑PAG V_T (l)	Témoin f_b (cycl/min)	↑PAG f_b (cycl/min)
B	3.6	5.46	6.65	0.33	0.31	16.4	22.0
C	6.7	3.78	5.44	0.32	0.29	12.2	18.6
L	6.3	4.40	5.73	0.35	0.27	13.0	21.4
M	6.4	5.04	6.08	0.33	0.33	15.8	19.1
Moy.	5.7*	4.67	5.98*	0.33	0.30	14.4	20.3*
SD	1.4	0.74	0.52	0.01	0.03	2.1	1.7

* = significativement différent du contrôle.

La *Figure 15* est un exemple représentatif de l'hyperventilation induite par l'élévation de la PAG, indépendante des différents stades de sommeil ou même de l'état d'éveil. On la retrouve en sommeil paradoxal, même si bien sûr cette situation particulière du sommeil n'a pas été systématiquement ni spécifiquement étudiée.

Malgré une certaine variabilité, l'on note une relation linéaire entre l'augmentation de la PAG et la ventilation minute et/ou la fréquence respiratoire comme en témoigne la *Figure 16* ($\Delta \dot{V}_I = 0,135 \cdot \Delta PAG + 0,65$; $p < 0.0001$) ou f_b ($\Delta f_b = 0,74 \cdot \Delta PAG + 1,77$; $p < 0.0001$). L'étude plus précise et individuelle des essais a clairement montré que des augmentations faibles de la PAG, de l'ordre de 1 à 3 mm de Hg, ont été suffisantes pour entraîner une augmentation de la ventilation minute et de la fréquence respiratoire.

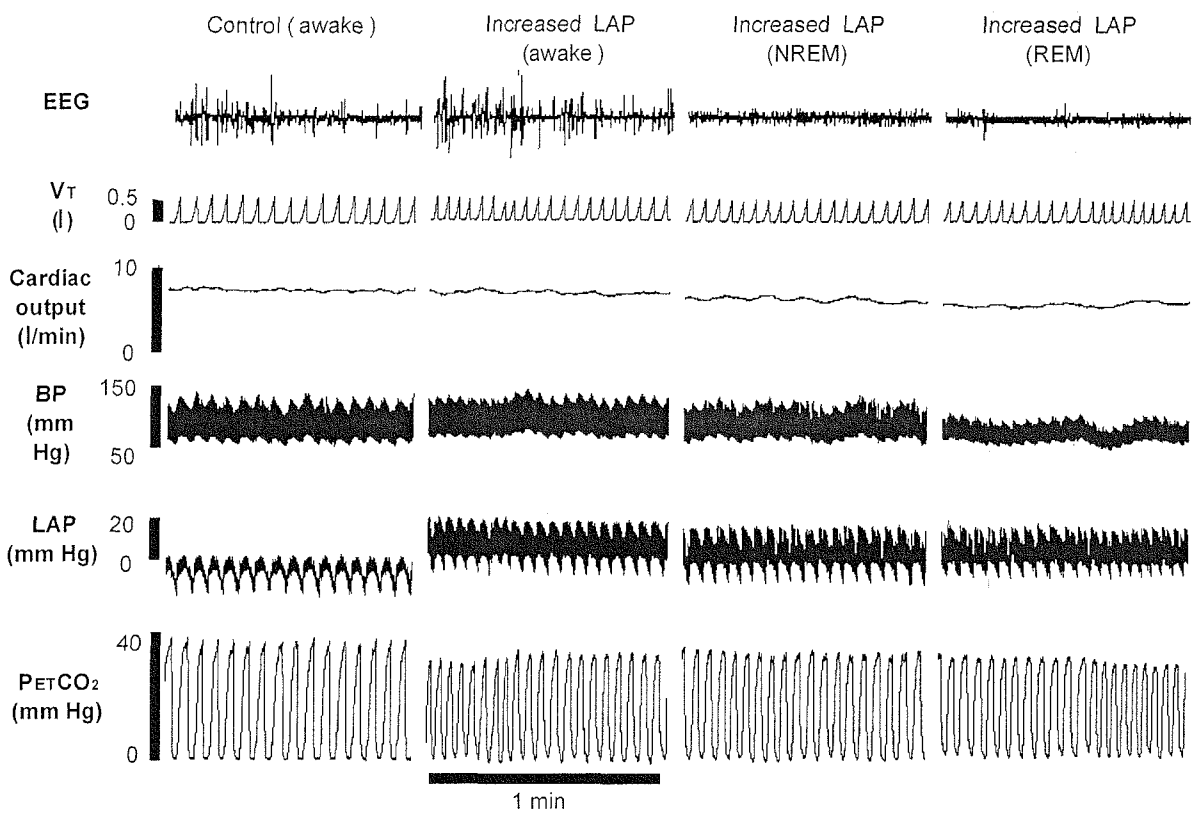


Figure 15 : Différentes sections d'un tracé polygraphique continu montrant les évolutions de l'hyperventilation (tachypnée), de l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la réduction du débit cardiaque en réponse à l'élévation de la pression atriale gauche durant l'éveil, sommeil lent (NREM) et paradoxal (REM). L'hyperventilation n'est pas modifiée par les différents stades de vigilance. EEG=électroencéphalogramme; VT=volume courant ; Cardiac output= débit cardiaque; BP= pression artérielle systémique; LAP=pression atriale gauche instantanée ; $P_{ET}CO_2$=pression partielle de CO_2 dans le gaz expiré.

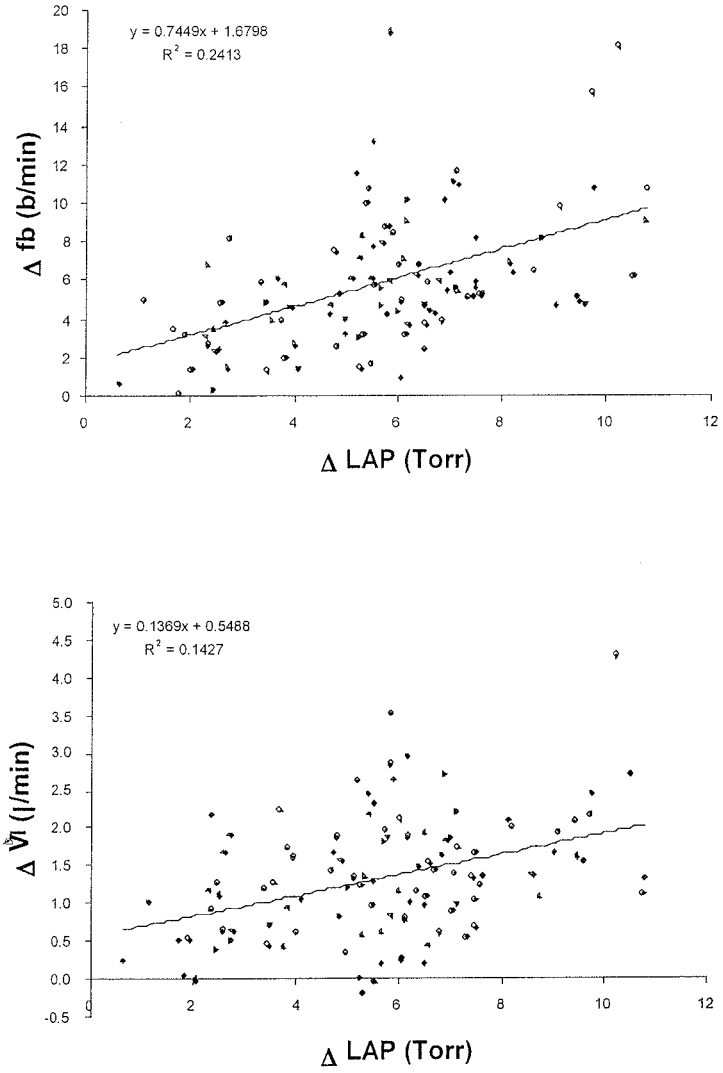


Figure 16 : Réponses ventilatoires (fréquence respiratoire et ventilation minute) en fonction de l'augmentation de la PAG pour tous les tests et pour tous les animaux. Il existe une relation linéaire entre ventilation ($\dot{V}_I$) ou augmentation de la fréquence respiratoire (f_b) et élévation de la PAG ($p<0.0001$).

4.3.3.2 Effets de l'augmentation de la PAG sur la pression artérielle systémique et sur le débit cardiaque :

Durant le sommeil lent, l'élévation expérimentale de la PAG a été responsable d'une diminution systématique et transitoire de la pression artérielle systémique moyenne. Progressivement, la pression artérielle systémique moyenne est remontée pour retrouver son niveau initial dans la minute qui a suivi l'inflation du ballon auriculaire gauche. Cette compensation a été réalisée par élévation de la fréquence cardiaque (+ 47 battements/min en moyenne ; $p = 0,006$) et diminution de l'amplitude pulsatile de la pression artérielle systémique (-16,6 mm de Hg en moyenne ; $p = 0,004$) *cf Figure 14* & Table 3. L'analyse globale des données concernant les 5 animaux a mis en évidence une relation linéaire entre l'augmentation de PAG et l'élévation de la fréquence cardiaque ($\Delta HR=4,84.\Delta LAP+21,4$; $p<0,0001$; *Fig. 17*).

Table 3. Effets de l'augmentation de la PAG sur la fréquence cardiaque spontanée et la pression artérielle durant le sommeil lent

Animal	Elévation moyenne PAG (mm Hg)	TEMOIN HR (b/min)	↑PAG HR (b/min)	TEMOIN MAP (mm Hg)	↑PAG MAP (mm Hg)	TEMOIN PP (mm Hg)	↑PAG PP (mm Hg)
B	4.7	83	129	86.3	105.0	66.9	46.3
C	7.2	105	146	77.5	80.4	45.5	35.8
L	5.5	102	147	89.1	91.3	37.9	24.1
M	5.6	162	186	107.2	93.5	70.0	56.2
T	5.5	74	153	84.7	87.2	59.2	33.8
Mean	5.7*	105	152*	89.0	91.5	52.4	39.3*
SD	1.1	34	21	11.1	10.4	13.1	12.3

* = significativement différent du contrôle. HR=fréquence cardiaque ; MAP= pression artérielle moyenne; PP= pression artérielle pulsée.

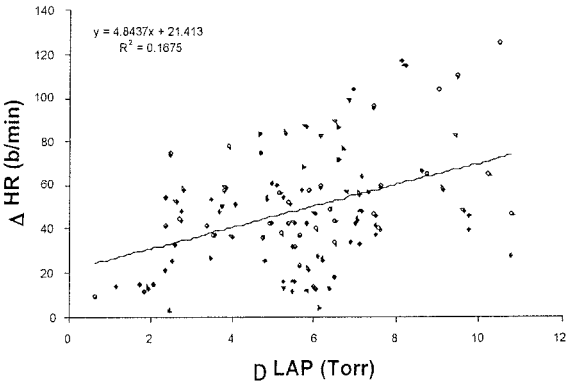


Figure 17 : Relation linéaire entre augmentation de la fréquence cardiaque (HR) et élévation de la PAG pour tous les tests et tous les animaux ($p<0.0001$).

Les 4 animaux étudiés durant l'éveil ont présenté des modifications des variables cardiovasculaires tout a fait semblables à celles obtenues durant le sommeil lent, en réponse à l'augmentation de la PAG (Table 4).

Chez l'animal instrumenté pour la mesure du débit cardiaque, l'élévation de la PAG (+5,9 ± 0,8 mmHg; p = 0,001) a été responsable d'une diminution persistante du débit cardiaque de 0,3 l ± 0,35 l/min quel que soit l'état d'éveil ou de sommeil (*Figures 14 & 15*). Contrairement à la pression artérielle systémique, le débit cardiaque reste abaissé, tant que la PAG reste élevée, on ne constate pas de retour progressif à la valeur contrôle.

Table 4. Effets de l'augmentation de la PAG sur la fréquence cardiaque spontanée et la pression artérielle systémique durant l'éveil.

Animal	Augmentation moyenne PAG (mm Hg)	TEMOIN HR (b/min)	↑PAG HR (b/min)	TEMOIN MAP (mm Hg)	↑PAG MAP (mm Hg)
B	3.6	85	143	84.3	98.3
C	6.7	91	143	85.1	87.2
L	6.3	90	155	78.7	88.7
M	6.4	159	193	116.1	109.4
Moy.	5.7*	106	158*	91.0	95.9
SD	1.4	35	24	16.9	10.3

* = significativement différent du contrôle.

4.3.3.3 Effet de l'élévation de la PAG sur le seuil d'apnée et la «réserve en CO_2 » :

Par rapport à la situation témoin, l'élévation de la PAG a été responsable d'une diminution de 1,5 ± 1,4 Torr du seuil d'apnée, durant le sommeil lent. Néanmoins, cette réduction du seuil d'apnée a été moindre que celle de $P_{ET}CO_2$ spontanée (avant la mise en route de la ventilation assistée), diminuée de 2,6 ± 1,5 Torr. Ainsi, la différence entre $P_{ET}CO_2$ correspondant au seuil d'apnée et $P_{ET}CO_2$ spontanée avant ventilation, définissant la « réserve en CO_2 », a été diminuée chez tous les animaux étudiés durant leur sommeil lent (-3,8 ± 0,98 Torr en situation contrôle, contre –2,6 ± 0,66 Torr avec élévation de la PAG; p = 0.01; *Figure 18*). Le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans le domaine hypocapnique apparaît élevé lorsque la PAG est augmentée chez tous les animaux (Table 5). Ce gain a été calculé à 1,31 l/min/Torr dans les conditions témoins et à 2,20 l/min/Torr durant l'élévation de la PAG ($p < 0,002$; *Figure 19*).

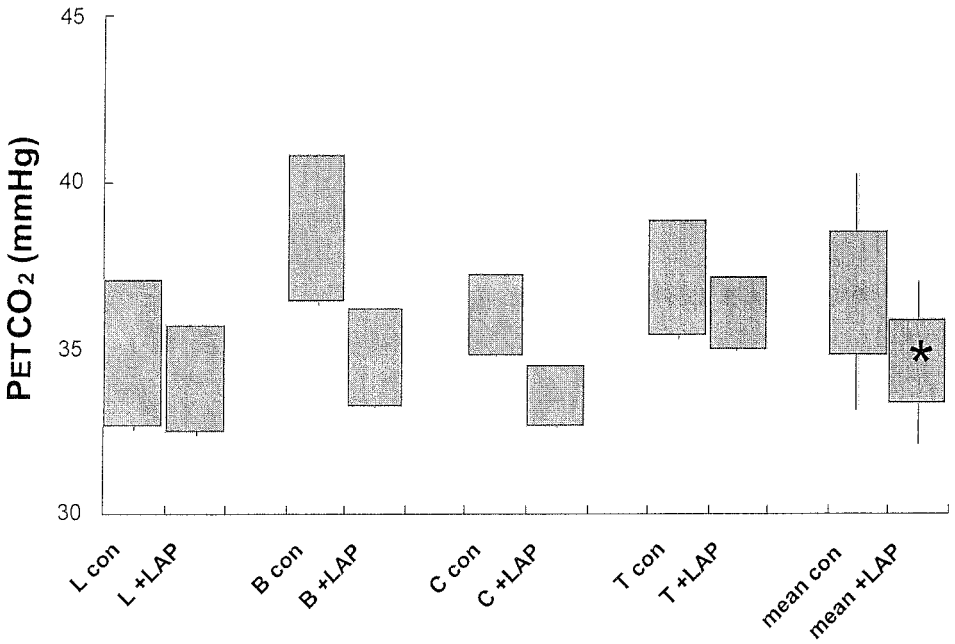


Figure 18 : « réserve en CO_2 » pour chaque animal et moyenne pour les 4 animaux. Noter que l'élévation de la PAG a significativement rapproché la capnie spontanée du seuil d'apnée (réduction de la « réserve en CO_2 »). La capnie spontanée a été diminuée de 2,6 ± 1,5 Torr mais le seuil d'apnée lui n'a été réduit que de 1,5 ± 1,4 Torr. * = significativement différent du témoin, $p < 0.05$.

Table 5. Gains de la réponse ventilatoire au CO_2 dans la gamme hypocapnique: Témoin *vs.* PAG augmentée, calculés pour $\dot{V}_I$ et $\dot{V}_A$ ($\dot{V}CO_2$ fixée à 150 ml/min pour le calcul de $\dot{V}_A$).

	$\dot{V}_I$		$\dot{V}_A$	
Animal	Témoin pente (l /min/Torr)	↑PAG pente (l /min/Torr)	Témoin pente (l /min/Torr)	↑PAG pente (l /min/Torr)
L	1.18	1.95	0.77	1.09
B	1.38	2.30	0.71	1.17
C	1.63	2.39	1.41	1.97
T	1.07	2.17	0.94	1.54
Moy.	1.31	2.20*	0.96	1.44*
SD	0.24	0.19	0.32	0.40

* = significativement différent de la pente témoin.

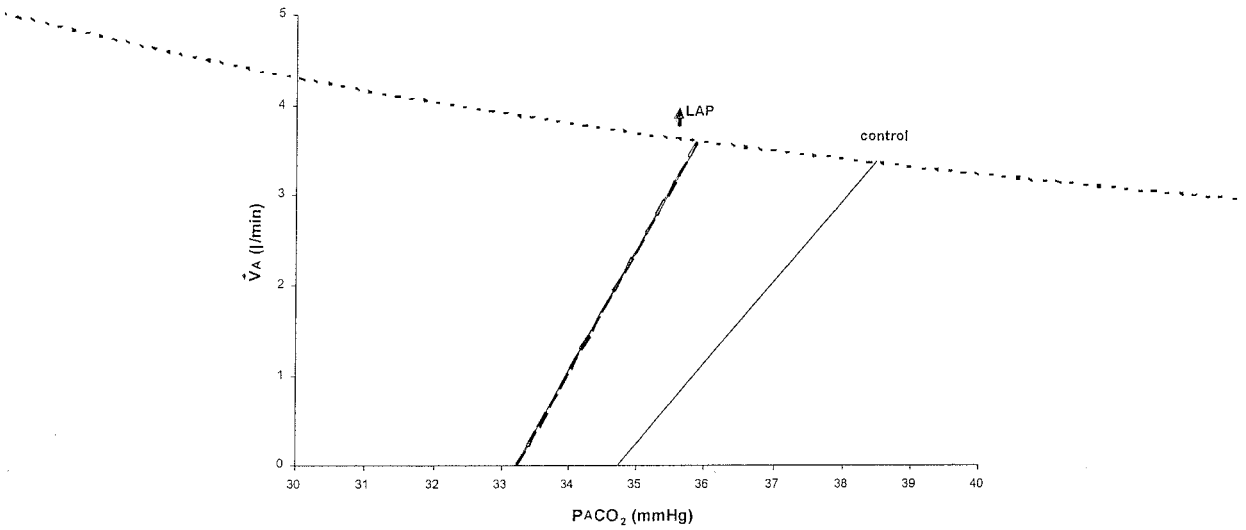


Figure 19 : Gains moyens de la réponse ventilatoire au CO_2 dans le domaine hypocapnique en situation témoin et durant l'augmentation de la PAG. $\dot{V}_A$ a été calculé en considérant que $\dot{V}CO_2$ est de l'ordre de 150 ml/min. La courbe en pointillés représente une production de CO_2 de 150 ml/min. La réponse ventilatoire en domaine hypocapnique est plus importante durant l'augmentation de la PAG, exprimée comme étant le rapport $\Delta\dot{V}_A / \Delta PaCO_2$ ou $\Delta\dot{V}_I / \Delta PaCO_2$. (voir Table 5). Malgré l'hyperventilation et la diminution concomittante du « plant gain », la pente de la réponse ventilatoire avec élévation de PAG est plus importante, résultant de la réduction de la « réserve en CO_2 ».

4.3.4 Discussion des résultats :

La principale information de ce travail a été de démontrer, chez l'animal entier et non anesthésié, qu'une congestion vasculaire pulmonaire globale induite par l'augmentation aiguë de la pression atriale gauche est à l'origine d'une hyperventilation systématique. Celle-ci repose essentiellement sur une tachypnée par élévation de la fréquence respiratoire. Deuxièmement, durant le sommeil lent, l'augmentation aiguë de la PAG rapproche la capnie spontanée du seuil d'apnée, diminuant de fait la « réserve en CO_2 et augmentant ainsi la susceptibilité aux apnées centrales du sommeil. Enfin, cette congestion vasculaire pulmonaire expérimentale n'a pas seulement augmenté de façon réflexe la ventilation mais elle a aussi augmenté la réponse ventilatoire au CO_2 dans le domaine de l'hypocapnie.

4.3.4.1 Pertinence de la préparation animale:

Nous pensons que notre étude a permis de démontrer objectivement, et en conditions réalistes chez l'animal entier non anesthésié, qu'une congestion vasculaire pulmonaire diffuse durant le sommeil lent entraîne une augmentation de la ventilation, tout à fait similaire à celle présentée par les patients insuffisants cardiaques chroniques (87). Nous pensons que cette stimulation de la ventilation provient essentiellement de l'activation des fibres-C pulmonaires par la congestion vasculaire pulmonaire (60, 114). Toutefois, des afférences provenant d'autres récepteurs pulmonaires ou localisés dans le système cardiovasculaire (atrium, ventricule droit, gros vaisseaux (veines en particulier)...) ont été mis en jeu et ont pu participer à cette réponse (49, 71, 85, 109).

4.3.4.2 Limites de cette préparation animale :

Nous pensons que les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la stimulation ventilatoire et de l'augmentation de la sensibilité respiratoire au CO_2 engendrées par la congestion vasculaire pulmonaire aiguë que nous avons expérimentalement créée, sont aussi impliqués dans l'insuffisance cardiaque chronique. Toutefois, nous ne pouvons exclure l'hypothèse qu'une congestion vasculaire pulmonaire secondaire à une insuffisance cardiaque chronique puisse entraîner des réponses quantitativement ou qualitativement différentes de celles observées dans notre expérimentation aiguë. En d'autres termes, la chronicité de la congestion vasculaire pulmonaire peut modifier les réponses que l'on peut obtenir lorsque l'on réalise une congestion vasculaire pulmonaire aiguë.

Notre objectif était initialement de reproduire les effets cardiovasculaires et respiratoires d'une congestion vasculaire pulmonaire similaire à celle que l'on retrouve dans l'insuffisance cardiaque chronique, plus que de déterminer les structures de réception responsables des modifications du contrôle respiratoire dans ces conditions. C'est pourquoi nous ne pouvons identifier avec précision la nature des récepteurs impliqués. Par ailleurs, quels qu'ils soient, le résultat net de la réponse ventilatoire devait être caractérisé chez l'animal entier non anesthésié et la nature des afférences impliquées n'était pas indispensable pour tester notre hypothèse.

d-3) La congestion vasculaire pulmonaire est-elle à l'origine de la tachypnée ?

Comme nous l'avons précisé dans la justification de notre travail, la littérature n'offre pas de vision consensuelle des effets ventilatoires liés à une élévation de la pression atriale gauche ou à une congestion vasculaire pulmonaire. Tachypnée, bradypnée et aucun effet ont été observés sur des modèles animaux anesthésiés (36, 49, 60, 72, 83-85, 112, 127). A notre

connaissance, la seule étude visant à clarifier les effets d'une congestion vasculaire pulmonaire chez l'animal non anesthésié a été réalisée par Giesbrecht G.G. et Younes M. en 1993 (49). Nos résultats s'avèrent opposés aux leurs puisqu'ils avaient observé une bradypnée alors que nous avons retrouvé une tachypnée. Les raisons de cette discordance ne sont pas évidentes mais elle peut être simplement liée aux méthodes d'expérimentation utilisées. En effet, il est important de noter que ces auteurs ont utilisé dans leurs expérimentations un système de pressurisation vasculaire d'un seul lobe inférieur chez chaque animal, à l'origine d'une élévation majeure de la pression vasculaire pulmonaire dans un territoire pulmonaire très localisé. L'insuffisance cardiaque chronique entraîne quant à elle une élévation des pressions vasculaires pulmonaires de façon diffuse mais aussi avec une amplitude bien moindre. Ainsi, il est possible que cette élévation très importante des pressions vasculaires pulmonaires dans un territoire pulmonaire très limité, tout à fait non physiologique et finalement peu ressemblante à ce qui se passe dans l'insuffisance cardiaque chronique, ait pu stimuler des récepteurs différents ou les mêmes récepteurs mais à des niveaux de pression très élevés, conduisant à une intégration centrale différente et à des réponses très différentes. La stimulation de récepteurs différents a été évoquée par Lloyd en 1988, qui observa que la stimulation des récepteurs d'adaptation lente pulmonaire est à l'origine d'une bradypnée, rapidement contrebalancée par une stimulation des fibres C pulmonaires, alors responsables d'une augmentation de la fréquence respiratoire (85). Le raisonnement similaire peut expliquer la réponse biphasique classiquement décrite après l'injection de capsaicine, c'est-à-dire une brève bradypnée voire même une apnée suivie par une tachypnée. Néanmoins, ces constatations ne permettent pas d'expliquer complètement les résultats de Giesbrecht *et al.*, hormis le fait que les hauts niveaux de pression ont probablement stimulé non seulement les récepteurs pulmonaires d'adaptation lente mais aussi les fibres C pulmonaires. Inversement, par notre approche nous avons peut être surestimé les effets d'une

congestion vasculaire pulmonaire en la réalisant en aigu par rapport à l'augmentation chronique de la PAG chez l'insuffisant cardiaque. En effet, Kappagoda *et al.* ont montré sur des lapins anesthésiés, rendus insuffisants cardiaques par destruction valvulaire mitrale préalable, qu'une congestion vasculaire pulmonaire chronique diminue la capacité des récepteurs pulmonaires à adaptation rapide, à répondre à une élévation modérée de la PAG (51).

4.3.4.4 Pertinence de cette préparation animale en ce qui concerne son apport dans la compréhension des troubles respiratoires du patient insuffisant cardiaque chronique :

Nous avons retrouvé les mêmes observations que celles qui sont faites au décours d'une congestion vasculaire pulmonaire de l'insuffisance cardiaque chronique humaine. Tout d'abord, l'hyperventilation qui est le trait commun à tous les patients insuffisants cardiaques (99). Ensuite, nos résultats indiquent une plus grande facilité à présenter une respiration périodique par une diminution de la réduction de PCO_2 par rapport à la capnie spontanée nécessaire au franchissement du seuil d'apnée (réduction de la « réserve en CO_2 »), comme cela a déjà été noté chez l'insuffisant cardiaque chronique par Xie *et al.* (137).

De façon identique aux résultats de Xie *et al.*, nous avons pu montrer que cette réduction de « réserve en CO_2 » est associée à une augmentation du gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans la gamme hypocapnique. Celle-ci a été suffisante pour s'opposer à l'effet stabilisant de l'hyperventilation induite par l'élévation de la PAG, traduit par un mouvement vers la gauche sur la ligne isométabolique reliant la ventilation alvéolaire à PCO_2 (cf *Figure 19*).

Par ailleurs, certains essais sur deux animaux ont mis en évidence une respiration périodique spontanée durant leur sommeil lent profond et lors de l'élévation aiguë de la PAG. Alors, des apnées n'ont pas été constatées mais un une modulation crescendo et decrescendo de la ventilation et du volume

courant, clairement périodique, a été notée. Durant ces oscillations respiratoires spontanées, la pression artérielle systémique a, elle aussi, oscillé malgré l'absence de nouvelle modification de la PAG (*Figure 20*). Les raisons de ces oscillations spontanées ne sont pas connues et il n'a pas été possible techniquement de se prononcer sur le lien de causalité : est-ce la pression artérielle oscillante qui induit une respiration oscillante ou l'inverse ? Toujours est–il que même durant ces périodes d'oscillations spontanées lors de l'élévation de la PAG, la « réserve en CO_2» s'avère diminuée, favorisant là encore la survenue d'apnée centrale du sommeil.

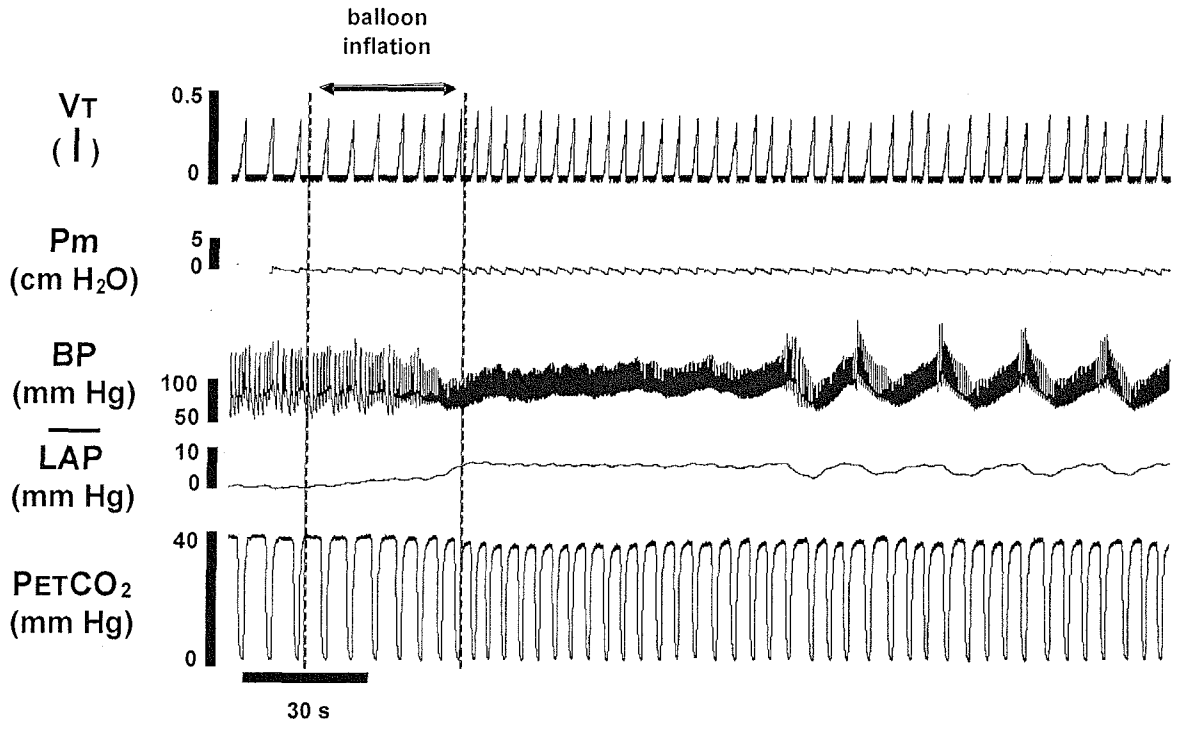


Figure 20 : Tracé polygraphique illustrant le développement spontané chez un animal d'une modulation crescendo/decrescendo du VT associée à des oscillations de la fréquence respiratoire et de la pression artérielle systémique, après l'augmentation de la PAG durant une période de sommeil lent. VT=volume courant ; Pm=pression trachéale; BP= pression artérielle systémique; $\overline{LAP}$=pression atriale gauche moyenne ; $P_{ET}CO_2$=pression partielle de CO_2 dans le gaz expiré.

4.3.5 Conclusions et perspectives :

L'ensemble de ces résultats suggère ainsi qu'une hypertension/congestion du réseau vasculaire pulmonaire, responsable d'une stimulation des récepteurs concernés, participe de façon importante à l'augmentation du gain de la réponse ventilatoire au CO_2 et à l'instabilité respiratoire constatée durant le sommeil des patients insuffisants cardiaques chroniques. Nos résultats sont en accord avec les données cliniques de Naughton *et al.* qui ont démontré que, chez des sujets insuffisants cardiaques chroniques présentant une respiration périodique, la pression pulmonaire capillaire bloquée est élevée (121). Toutefois, nous ne donnons pas la même interprétation puisque ces auteurs avancent que l'hyperventilation chronique liée à la congestion vasculaire pulmonaire est à l'origine des apnées centrales et de la respiration périodique. Pour notre part, nous pensons qu'une hyperventilation en-soi stabilise la ventilation car elle réduit le « plant gain » et élargit la « réserve en CO_2 ». Ainsi nous proposons que le principal facteur déstabilisant le contrôle respiratoire, lié à la congestion vasculaire pulmonaire, soit la réduction de la « réserve en CO_2 ». Celle-ci résulte du fait que le seuil d'apnée est alors plus abaissé que du seul fait de la réduction de la capnie spontanée par l'hyperventilation, en raison d'une nette augmentation du gain de sensibilité (« controller gain »).

Néanmoins, la principale limite de ce travail est que l'hypertension pulmonaire induite par l'inflation d'un ballon atrial gauche a été réalisée de façon aiguë. Nous n'avons ainsi peut être pas pu reproduire complètement la stimulation et/ou les modifications chroniques des caractéristiques des récepteurs concernés par l'hypertension pulmonaire à long terme des sujets insuffisants cardiaques chroniques. Par exemple, nous n'avons pas été en mesure

de reproduire les effets d'un œdème pulmonaire chronique, les altérations de la réactivité vasculaire cérébrale ou encore la dilatation chronique myocardique.

Dans les préparations animales que nous avons utilisées, le gain de la réponse ventilatoire au CO_2 (particulièrement dans la plage hypocapnique) semble être un déterminant important de la survenue d'une respiration périodique en cas de congestion vasculaire pulmonaire comme elle est habituelle dans l'insuffisance cardiaque chronique. Cette congestion vasculaire pulmonaire est aussi à l'origine d'une hyperventilation chronique. Toutefois, il est probable que cette augmentation du gain de cette réponse ventilatoire au CO_2 en hypocapnie n'est pas le seul mécanisme impliqué dans l'instabilité du contrôle respiratoire durant le sommeil chez l'insuffisant cardiaque chronique. Par exemple, l'augmentation de la sensibilité des chémorécepteurs carotidiens présente chez les insuffisants cardiaques chroniques (23, 87, 110, 123) peut conduire à une plus grande augmentation de ventilation lors de leur stimulation pendant le sommeil et ainsi, étant donné le rôle pivot des chémorécepteurs périphériques pour repérer les réductions transitoires et rapides de PCO_2, conduire à une plus grande sensibilité du seuil d'apnée (94). De plus les réponses vasculaires cérébrales à l'hyper ou hypocapnie sont significativement réduites chez les patients insuffisants cardiaques chroniques manifestant une respiration périodique. Ceci peut donc conduire à une moins bonne protection cérébrale et médullaire (chémorécepteurs centraux) à la modification du liquide céphalorachidien liée aux variations de PCO_2 et par conséquent modifier la réponse ventilatoire au dessus et au dessous de la capnie spontanée (136).

Conclusions et perspectives

L'ensemble des travaux réalisés et exposés précédemment permettent les conclusions suivantes :

1- Si la présence des chémorécepteurs carotidiens est indispensable à la constitution d'une respiration périodique induite par l'hypocapnie après hyperventilation transitoire chez le chien non anesthésié étudié durant son sommeil (94), leur inhibition sélective par la dopamine a favorisé la survenue d'apnées centrales. Le mécanisme retrouvé à l'origine de cette plus grande susceptibilité aux apnées centrales sous dopamine s'est avéré être non spécifique, lié à la seule diminution du niveau de stimulation de la commande respiratoire, telle que l'on peut aussi l'observer lors d'une alcalose métabolique par exemple. Par l'hypoventilation liée à la perfusion de dopamine, la capnie spontanée est plus élevée que la normale et le seuil d'apnée est aussi décalé vers le haut, mais davantage que la capnie spontanée. Sous dopamine, le rapprochement du seuil d'apnée de la capnie spontanée facilite ainsi l'induction des apnées centrales en réduisant la réduction de PCO_2 nécessaire à leur déclenchement. La « réserve en CO_2» apparaît ainsi comme l'index le plus approprié pour évaluer la susceptibilité aux apnées centrales induites par l'hypocapnie après hyperventilation. Lorsque la « réserve en CO_2 » est élevée, on observe un effet protecteur vis-à-vis d'une éventuelle instabilité ventilatoire et lorsqu'elle est réduite, la survenue d'apnées centrales après hyperventilation est favorisée.

2- Les notions de seuil d'apnée et de « réserve en CO_2» ont été confirmées dans le sang artériel et non plus seulement en terme de pression partielle de CO_2 de fin d'expiration. Elles correspondent à une réalité

physiologique accessible par des structures anatomiques identifiées (chémorécepteurs) et sont considérablement modifiées par le niveau de PaO2 résultant d'une hypoxie ou d'une hyperoxie. L'hypoxie déstabilise le contrôle ventilatoire tandis que l'hyperoxie le stabilise. Les mécanismes à l'origine de ces effets sont une modification de la « réserve en CO_2».

Les afférences vagales, mises en jeu par l'augmentation brutale et importante du volume courant lors de l'hyperventilation assistée par aide inspiratoire, ne sont pas indispensables à la constitution d'apnées centrales et/ou d'une respiration périodique. Leur suppression par bloc vagal ne modifie pas la susceptibilité aux apnées, en ne changeant ni le seuil d'apnée ni la « réserve en CO_2».

3- Chez le chien non anesthésié, une congestion vasculaire pulmonaire expérimentale par élévation de la pression dans l'atrium gauche est responsable d'une hyperventilation à la faveur d'une augmentation immédiate de la fréquence respiratoire. Cette hyperventilation est associée à une augmentation du gain de la réponse ventilatoire au CO_2 dans la gamme hypocapnique. Le résultat net sur la « réserve en CO_2» est une diminution, ce qui facilite la survenue d'une respiration périodique sous aide inspiratoire. Ces résultats sont en accord avec les données disponibles chez l'Homme. Ainsi, malgré le caractère aigu de la congestion vasculaire pulmonaire expérimentalement réalisée chez nos animaux, les conséquences chroniques de l'insuffisance cardiaque sur la régulation ventilatoire durant le sommeil peuvent être appréhendées par cette préparation animale originale.

L'ensemble de ces travaux a donc permis de clarifier les mécanismes par lesquels une hypocapnie, après hyperventilation transitoire appliquée sur un niveau basal normal ou modifié de commande ventilatoire (bas avec la dopamine ou élevé en cas de congestion vasculaire pulmonaire), peut entraîner des apnées centrales. Néanmoins, nous n'avons pas pu identifier plus avant les structures impliquées dans l'hyperventilation communément retrouvée chez les patients insuffisants cardiaques chroniques avec respiration périodique, jouant un rôle crucial dans la facilitation des apnées centrales. D'autres voies, sources de stimulation ventilatoire doivent être explorées comme, par exemple, la possibilité d'une stimulation ventilatoire par la distension veineuse associée à l'insuffisance cardiaque chronique. La possibilité d'une régulation respiratoire liée aux modifications circulatoires a déjà été évoquée dès les années 1930 Harrison *et al.* (59). Ces auteurs avaient montré pour rendre compte du lien entre la réponse ventilatoire à l'exercice et les échanges gazeux, que l'augmentation de la ventilation était liée à des changements circulatoires induits par l'effort et qui se résumaient à une modification des pressions au niveau du coeur et des grosses veines. Plus récemment, ce système de régulation respiratoire à partir d'informations circulatoires périphériques a été démontré, mais il n'a pas encore été étudié dans ce contexte pathologique d'insuffisance cardiaque (56-58).

Par ailleurs, il nous faut aussi confronter nos résultats à la réalité d'une respiration de Cheyne-Stokes chez l'insuffisant cardiaque et s'il est certain que l'hypocapnie peut être responsable d'apnées centrales après hyperventilation, la seule chémosensibilité ne semble pas pouvoir expliquer pleinement les oscillations périodiques retrouvées dans cette pathologie.

Plusieurs points restent en effet à discuter et motivent des recherches supplémentaires :

1) l'hypocapnie peut être responsable d'une apnée sur un ou deux cycles comme nous avons pu le démontrer sur nos modèles animaux. Chez l'insuffisant cardiaque avec respiration de Cheyne-Stokes, cette apnée est décalée dans le temps, *cf Figure 21.* Ce décalage est classiquement mis sur le compte de l'augmentation du temps circulatoire liée à l'insuffisance cardiaque. Cependant, si l'apnée associée au Cheyne-Stokes répond parfaitement au schéma d'une hypocapnie qui franchit le seuil d'apnée et qui sera détectée avec retard par les chémorécepteurs, pourquoi la reprise ventilatoire ne répond-elle pas avec une cinétique semblable ? En particulier, comme représenté sur la *Figure 21,* pourquoi la ventilation maximale n'apparaît-elle pas décalée de la capnie maximale de fin d'apnée avec un délai circulatoire comparable ?

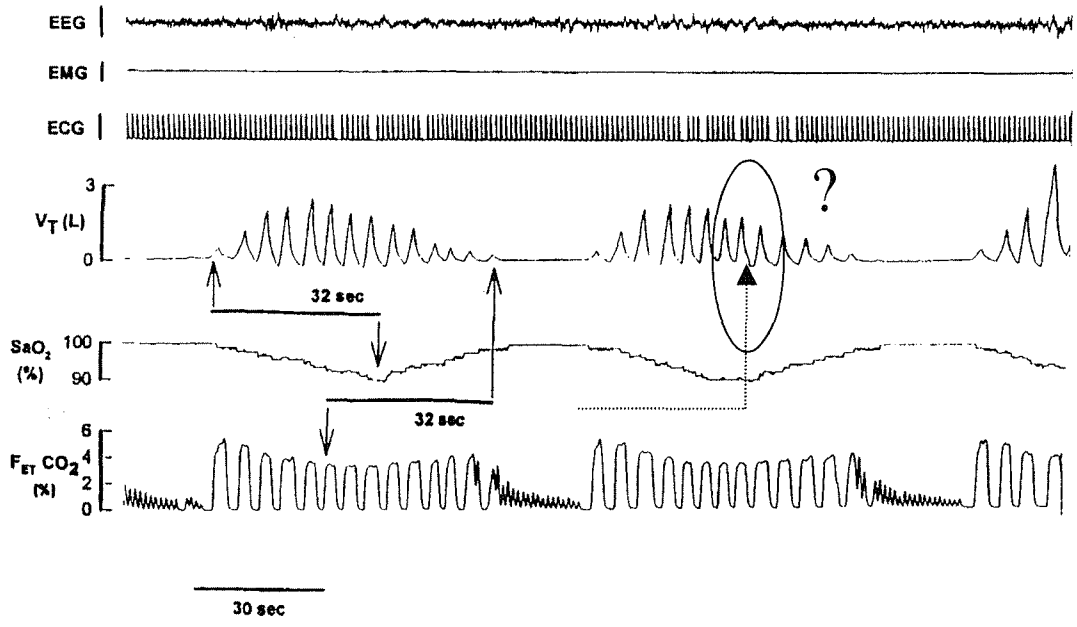


Figure 21 : Tracé représentatif d'une respiration de Cheyne-Stokes avec apnées centrales chez un patient insuffisant cardiaque (d'après (87)) . Le temps de circulation entre les poumons et les chémorécepteurs carotidiens a été estimé par le temps nécessaire pour enregistrer la désaturation artérielle maximale après apnée, au moyen d'un oxymètre de pouls placé au niveau d'un lobe d'oreille. Ce temps apparaît égal au temps nécessaire pour que le point de capnie le plus bas soit responsable d'une apnée. Lors de l'apnée, le CO_2 s'accumule et doit être maximal en fin d'apnée, en appliquant le même temps de circulation, on peut voir que l'hyperventilation maximale est intervenue plus tôt.

2) L'inhalation d'un mélange enrichi en CO_2 permet de façon incontestable de stabiliser la régulation ventilatoire en cas de respiration périodique de Cheyne-Stokes durant le sommeil, en régularisant totalement l'activité ventilatoire (87 , 134). Néanmoins, des données préliminaires obtenues chez des personnes en insuffisance cardiaque qui ont une respiration de Cheyne-Stokes font apparaître que l'effet du CO_2 n'est pas immédiat et la cinétique de régularisation de la ventilation ne se superpose pas à la cinétique de la régulation chimiosensible, *cf Figure 22*. Par ailleurs, on constate aussi sur la figure que la réapparition de la respiration périodique après inhalation de CO_2 n'est pas précédée d'une hyperventilation inaugurale qui déstabiliserait à nouveau la régulation ventilatoire. Les oscillations ventilatoires semblent donc être indépendantes d'événements ventilatoires intercurrents venant déstabiliser la régulation ventilatoire.

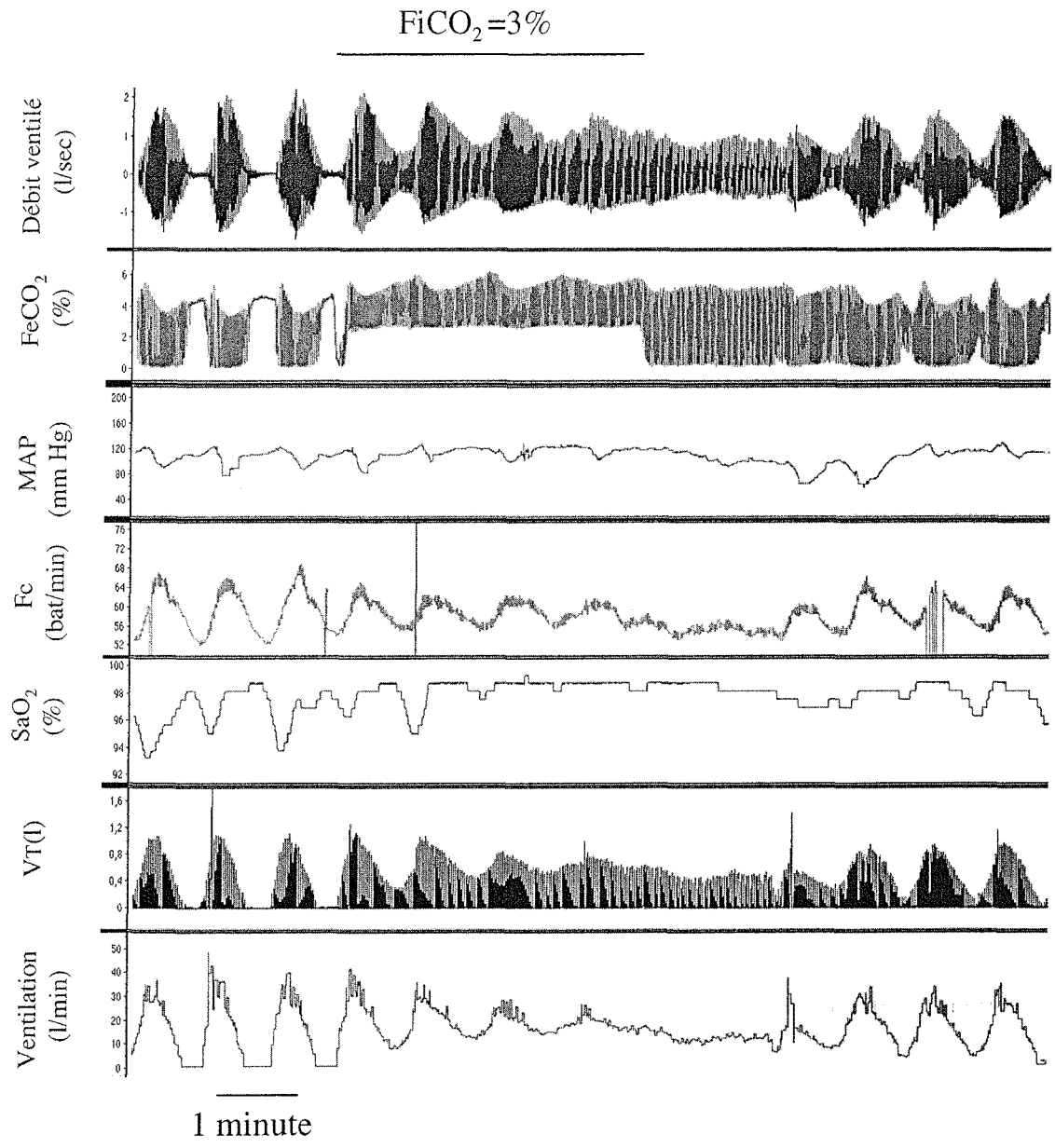


Figure 22 : Tracé polygraphique représentant l'évolution des variables ventilatoires et cardiovasculaires durant l'inhalation d'une fraction inspirée de 3% de CO_2 chez un patient insuffisant cardiaque chronique présentant une respiration de Cheyne-Stokes avec apnées centrales. L'inhalation de CO_2 est symbolisée par le trait horizontal en haut de la figure. Si la fraction expirée de CO_2 ($FeCO_2$) est immédiatement plus élevée que la normale et le reste durant toute la durée d'inhalation, les oscillations de la ventilation et des variabless cardiovasculaires (pression artérielle et fréquence cardiaque) demeurent. Elles ne disparaissent qu'après un délai de plus de 5 minutes d'inhalation de CO_2. L'effet stabilisant du CO_2 persiste après la fin de son inhalation mais les oscillations réapparaissent alors que $FeCO_2$ est toujours plus élevée que sa valeur avant inhalation. MAP=pression artérielle moyenne ; Fc=fréquence cardiaque ; SaO_2= saturation transcutanée en O_2 ; VT=volume courant. [Données personnelles].

3) Enfin, comment intégrer ces modifications chimiosensibles à l'origine d'une périodicité ventilatoire aux oscillations circulatoires démontrées par divers auteurs et qui paraissent précéder les oscillations ventilatoires ? En effet, les oscillations ventilatoires de la respiration de Cheyne-Stokes chez l'insuffisant cardiaque chronique sont associées à des oscillations des débits cardiaques et cérébraux, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (5, 46 , 139). Chez quelques patients, nous avons pu enregistrer en même temps que la respiration périodique, l'oscillation des variables métaboliques (consommation d'oxygène=$\dot{V}O_2$ et production de CO_2=$\dot{V}CO_2$) qui semblent effectivement être en avance sur l'évolution de la ventilation ; *cf Figure 23.* Il est évident que cette approche ne permet pas d'accéder avec certitude aux cinétiques d'évolution des variables respiratoires et métaboliques puisque méthodologiquement les secondes découlent directement des premières. Ainsi, affirmer la réalité d'oscillations métaboliques ou circulatoires primitives à l'origine des oscillations ventilatoires à partir de ces seules constatations est impossible. Mais les travaux de recherche sur la régulation ventilatoire à l'exercice réalisés durant ces deux dernières décennies, ont permis de démontrer que la ventilation s'adapte continuellement aux besoins métaboliques en suivant très étroitement les profils de la consommation d'O_2 et de la production de CO_2 (130). Or, pourquoi la régulation ventilatoire durant le sommeil serait-elle foncièrement différente de celle à l'exercice ? L'analogie ne peut constituer une preuve mais elle mérite d'être explorée.

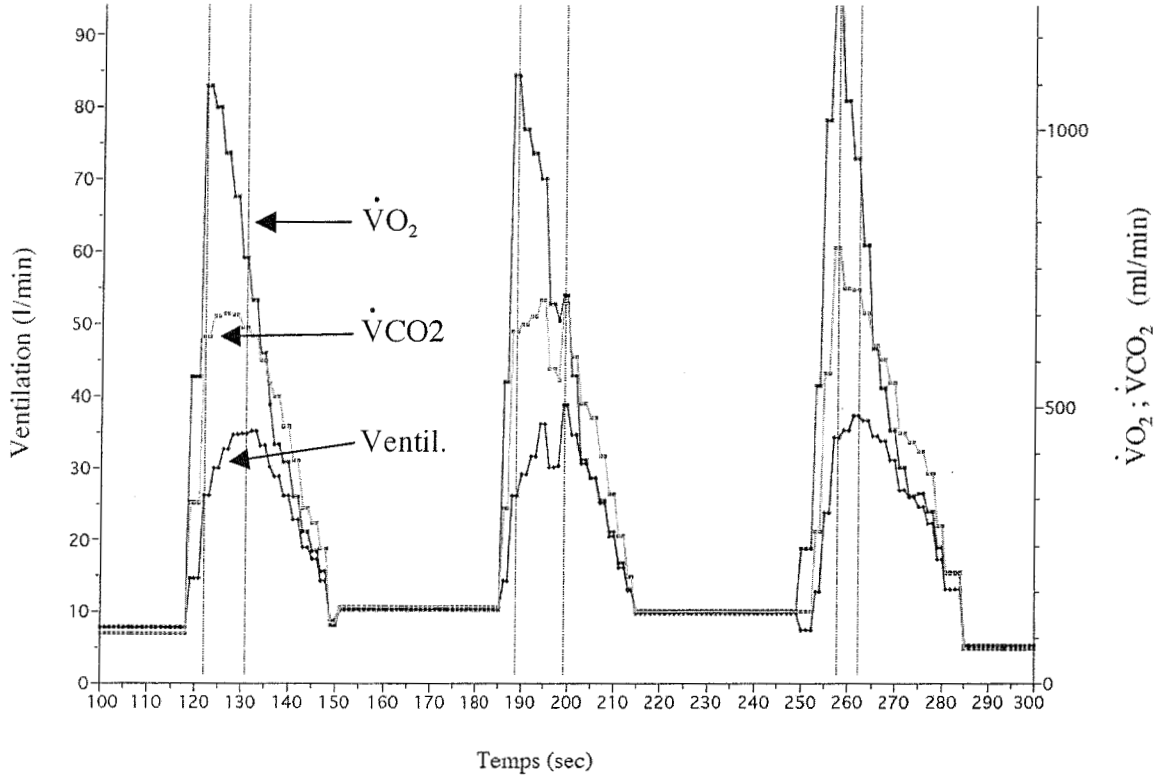


Figure 23 : Figure représentant l'évolution concomitante de la ventilation (ventil.), de la prise d'O_2 ($\dot{V}O_2$) et du rejet de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) chez un sujet insuffisant cardiaque présentant une respiration de Cheyne-Stokes avec apnées centrales. (mesure des échanges gazeux et de la ventilation par CPX, Medical Graphics system, Medical Graphics Corporation, Saint-Paul, MN, U.S.A.). Noter que les variables métaboliques oscillent elles aussi avec la même périodicité que la ventilation. La consommation d'O_2 en particulier semble être en avance par rapport à l'évolution de la ventilation, tandis que le profil de cette dernière apparaît plus spécifiquement suivre le profil de la production de CO_2 comme cela a déjà été décrit dans la régulation ventilatoire à l'exercice (130). [Travaux personnels].

En conclusion, il est indéniable que la régulation chimique de la ventilation joue un rôle important dans la genèse des apnées centrales associées à la respiration de Cheyne-Stokes chez l'insuffisant cardiaque, mais elle ne peut rendre compte, seule, de la totalité des phénomènes oscillatoires observés. Notre contribution a été de clarifier les mécanismes de facilitation d'apnées induites par l'hypocapnie après hyperventilation. Cependant, on ne peut ignorer les modifications circulatoires inhérentes à l'insuffisance cardiaque elle-même, dont le niveau et les mécanismes d'implication sont encore méconnus dans la respiration périodique de Cheyne-Stokes. Il reste à préciser les relations entre oscillations ventilatoires et modifications des variables circulatoires. Ensuite, il sera alors possible de mieux comprendre la physiopathologie de cette affection et d'envisager des traitements spécifiques adaptés.

Références Bibliographiques :

1. **Aserinsky E, and Kleitman N**. Regularly occuring periods of eye mobility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 118: 273-274, 1953.
2. **Aserinsky E, and Kleitman N**. Two types of ocular mobility occuring in sleep. *J Appl Physiol* 8: 1-10, 1955.
3. **Bach G, Blasius W, and Keul W**. The regular influence of the duration volume and frequency of induced hyperventilation on the duration of apnea in rabbits. *Pflugers Arch* 263: 272-282, 1956.
4. **Badr MS, Grossman JE, and Weber SA**. Treatment of refractory sleep apnea with supplemental carbon dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 561-564, 1994.
5. **Ben-Dov I, Sietsema KE, Casaburi R, and Wasserman K**. Evidence that circulatory oscillations accompany ventilatory oscillations during exercise in patients with heart failure. *Am Rev Respir Dis* 145: 776-781, 1992.
6. **Berger RJ**. Tonus of extrinsic laryngeal muscles during sleep and dreaming. *Science* 134: 840, 1961.
7. **Berkenbosch A, DeGoede J, Olievier CN, and Ward DS**. Effect of exogenous dopamine on the hypercapnic ventilatory response in cats during normoxia. *Pflugers Arch* 407: 504-509, 1986.
8. **Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C, Skatrud J, and Wilson P**. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol (London)* 343: 507-526, 1983.
9. **Bisgard GE, Mitchell RA, and Herbert DA**. Effects of dopamine, norepinephrine and 5-hydroxytryptamine on the carotid body of the dog. *Respir Physiol* 37: 61-80, 1979.
10. **Boden AG, Harris MC, and Parkes MJ**. Apneic threshold for CO2 in the anesthetized rat: fundamental properties under steady-state conditions. *J Appl Physiol* 85: 898-907, 1998.
11. **Bouverot P, Puccinelli R, Flandrois R, and Vauzelle A**. [Respiratory Effects of Chronic Section of Hering Nerves in the Awake Dog.]. *C R Seances Soc Biol Fil* 157: 2045-2048, 1963.
12. **Buda AJ, Schroeder JS, and Guillenminault C**. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressures in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol* 1: 67-74, 1981.
13. **Bulow K**. Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand* 59: 209, 1963.
14. **Cardenas H, and et al.** Dopamine-induced ventilatory depression in the rat, mediated by carotid nerve afferents. *Neurosci Lett* 24: 29-33., 1981.

15. **Chenuel B, Haouzi P, Chalon B, Tousseul B, Bedez Y, and Gille J.** Interactions of PaCO2 and PaO2 on the apneic threshold in anesthetized sheep., edited by 2005 EB. San Diego: Faseb J, 2005.
16. **Chenuel BJ, Smith CA, Henderson KS, and Dempsey JA.** Increased propensity for apnea via dopamine-induced carotid body inhibition in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 98: 1732-1739, 2005.
17. **Chenuel BJ, Smith CA, Henderson KS, and Dempsey JA.** Ventilatory instability induced by selective carotid body inhibition in the sleeping dog. *Adv Exp Med Biol* 551: 197-201, 2004.
18. **Chenuel BJ, Smith CA, Skatrud JB, Henderson KS, and Dempsey JA.** Increased Propensity for Apnea in Response to Acute Elevations in Left Atrial Pressure During Sleep in the Dog. *J Appl Physiol* 2006.
19. **Cherniack NS, and Longobardo GS.** Cheyne-Stokes breathing. An instability in physiologic control. *N Engl J Med* 288: 952-957, 1973.
20. **Cherniack NS, Longobardo GS, Staw I, and Heymann M.** Dynamics of carbon dioxide stores changes following an alteration in ventilation. *J Appl Physiol* 21: 785-793, 1966.
21. **Cheyne J.** A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted to fat. *Dublin Hospital Rep* 2: 216-223, 1818.
22. **Chow CM, and et al.** Influences of endogenous dopamine on carotid body discharge and ventilation. *J Appl Physiol* 60: 370-375., 1986.
23. **Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Piepoli M, and Coats AJ.** Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J* 18: 480-486, 1997.
24. **Chua TP, Ponikowski PP, Harrington D, Chambers J, and Coats AJ.** Contribution of peripheral chemoreceptors to ventilation and the effects of their suppression on exercise tolerance in chronic heart failure. *Heart* 76: 483-489, 1996.
25. **Churchill E, and Cope O.** The rapid shallow breathing resulting from pulmonary congestion and edema. *J Exp Med* 49: 531-537, 1929.
26. **Connelly CA, and Wurster RD.** Sympathetic rhythms during hyperventilation-induced apnea. *Am J Physiol* 249: R424-431, 1985.
27. **Cormican LJ, and Williams A.** Sleep disordered breathing and its treatment in congestive heart failure. *Heart* 91: 1265-1270, 2005.
28. **Datta AK, Shea SA, Horner RL, and Guz A.** The influence of induced hypocapnia and sleep on the endogenous respiratory rhythm in humans. *J Physiol* 440: 17-33, 1991.
29. **De Goede J, Berkenbosch A, Olievier CN, and Quanjer PH.** Ventilatory response to carbon dioxide and apnoeic thresholds. *Respir Physiol* 45: 185-199, 1981.

30. **Delahaye F, de Gevigney G, Gaillard S, and Cheneau E.** [Epidemiology and economic impact of heart failure in France]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 91: 1307-1314, 1998.
31. **Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, Chenuel B, Xie A, Nakayama H, and Skatrud JB.** The ventilatory responsiveness to CO(2) below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *J Physiol* 560: 1-11, 2004.
32. **Dinse HR, Fallert M, Bohmer G, and Chaplain RA.** Metabolic control of respiratory neuronal activity and the accompanying changes in breathing movements of the rabbit. III. Phase shifts in respiratory neurons induced by inflation and collapse of the lung, hyperventilation, or metabolic modifiers. *Pflugers Arch* 365: 69-75, 1976.
33. **Douglas C, and Haldane J.** The causes of periodic or Cheyne-Stokes breathing. *J Physiol (London)* 38: 401-419, 1909.
34. **Douglas N, White D, Weil J, Pickett C, Martin R, Hudgel D, and Zwillich C.** Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* 125: 286-289, 1982.
35. **Dowdell WT, Javaheri S, and McGinnis W.** Cheyne-Stokes respiration presenting as sleep apnea syndrome. Clinical and polysomnographic features. *Am Rev Respir Dis* 141: 871-879, 1990.
36. **Downing SE.** Reflex effects of acute hypertension in the pulmonary vascular bed of the dog. *Yale J Biol Med* 30: 43-56, 1957.
37. **Duron B, Tassinari CA, and Gastaut H.** Analyse spirographique et électromyographique de la respiration au cours du sommeil contrôlé par l'EEG chez l'Homme normal. *Rev Neurol Paris* 115: 562-574, 1966.
38. **Eldridge FL.** Posthyperventilation breathing: different effects of active and passive hyperventilation. *J Appl Physiol* 34: 422-430, 1973.
39. **Fencl V, Miller TB, and Pappenheimer JR.** Studies on the respiratory response to disturbances of acid-base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. *Am J Physiol* 210: 459-472, 1966.
40. **Fenner A, Schalk U, Hoenicke H, Wendenburg A, and Rochling T.** Periodic breathing in premature and neonatal babies : incidence, breathing pattern, respiratory gas tension, responses to changes in ambient air. *Pediatr Res* 7: 174-183, 1973.
41. **Filley GF, and Heineken FG.** A blood gas disequilibrium theory. *Br J Dis Chest* 70: 223-245, 1976.
42. **Fink B.** Influence of cerebral activity in wakefulness on regulation of breathing. *J Appl Physiol* 16: 15-20, 1961.
43. **Fitzgerald RS, Zajtchuk JT, Penman RWB, and Perkins J.** Ventilatory response to transient perfusion of the carotid chemoreceptors. *Am J Physiol* 207: 1305-1313, 1964.

44. **Foutz A, Netick A, and Dement W**. Sleep state effects on breathing after spinal cord transection and vagotomy in the cat. *Respir Physiol* 37: 89-100, 1979.
45. **Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, and Lundgren R**. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest* 111: 163-169, 1997.
46. **Franklin KA, Sandstrom E, Johansson G, and Balfors EM**. Hemodynamics, cerebral circulation, and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration. *J Appl Physiol* 83: 1184-1191, 1997.
47. **Fredericq L**. Sur l'apnée. *Arch Biol Paris* 17: 561-576, 1901.
48. **Fukuda Y, and Honda Y**. Effects of hypocapnia on respiratory timing and inspiratory activities of the superior laryngeal, hypoglossal, and phrenic nerves in the vagotomized rat. *Jpn J Physiol* 33: 733-742, 1983.
49. **Giesbrecht GG, and Younes M**. Respiratory response to pulmonary vascular congestion in intact conscious dogs. *J Appl Physiol* 74: 345-353, 1993.
50. **Guazzi M, and Freis E**. Sino-aortic reflexes and arterial pH, PO2 and PCO2 in wakefulness and sleep. 217: 1623-1627, 1969.
51. **Gunawardena S, Bravo E, and Kappagoda CT**. Effect of chronic mitral valve damage on activity of pulmonary rapidly adapting receptors in the rabbit. *J Physiol* 511 (Pt 1): 79-88, 1998.
52. **Guz A**. Control of breathing in man : insights from the "locked-in" syndrome. *Respir Physiology* 106: 13-20, 1996.
53. **Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, and Kryger MH**. Respiration and abnormal sleep in patients with congestive heart failure. *Chest* 96: 480-488, 1989.
54. **Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, and Kryger MH**. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 111: 777-782, 1989.
55. **Hanly PJ, and Zuberi-Khokhar NS**. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 272-276, 1996.
56. **Haouzi P, Chenuel B, and Chalon B**. Control of breathing and muscle perfusion in humans. *Exp Physiol* 86: 759-768, 2001.
57. **Haouzi P, Chenuel B, Chalon B, and Huszczuk A**. Distention of venous structures in muscles as a controller of respiration. *Adv Exp Med Biol* 499: 349-356, 2001.
58. **Haouzi P, Chenuel B, and Huszczuk A**. Sensing vascular distension in skeletal muscle by slow conducting afferent fibers: neurophysiological basis and implication for respiratory control. *J Appl Physiol* 96: 407-418, 2004.
59. **Harrison W, Calhoun J, and Harrison T**. Afferent impulses as a cause of increased ventilation during muscular exercise. *Am J Physiol* 99: 68-73, 1932.
60. **Hatridge J, Haji A, Perez-Padilla JR, and Remmers JE**. Rapid shallow breathing caused by pulmonary vascular congestion in cats. *J Appl Physiol* 67: 2257-2264, 1989.

61. **Hedemark LL, and Kronenberg RS**. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia during sleep in adults. *J Appl Physiol* 53: 307-312, 1982.
62. **Henke KG, Arias A, Skatrud JB, and Dempsey JA**. Inhibition of inspiratory muscle activity during sleep: chemical and nonchemical influences. *Am Rev Respir Dis* 138: 8-15, 1988.
63. **Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, and Levy D**. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22: 6A-13A, 1993.
64. **Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, and Smith SC, Jr.** ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 104: 2996-3007, 2001.
65. **Javaheri S**. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 341: 949-954, 1999.
66. **Javaheri S**. Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: prevalence, impact, and treatment. *Sleep* 19: S229-231, 1996.
67. **Javaheri S, Almoosa K, and Mendenhall C**. Hypocapnia is not a predictor of central sleep apnea in patients with cirrhosis. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 908-911, 2005.
68. **Javaheri S, and Corbett WS**. Association of low PaCO2 with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med* 128: 204-207, 1998.
69. **Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, and Roselle GA**. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 97: 2154-2159, 1998.
70. **Joern A, Shurley J, Brooks R, Guenter C, and Pierce C**. Short-term changes in sleep patterns on arrival at the South Polar Plateau. *Arch Intern Med* 125: 649-654, 1970.
71. **Kappagoda CT, Ravi K, and Teo KK**. Effect of pulmonary venous congestion on respiratory rate in dogs. *J Physiol* 408: 115-128, 1989.
72. **Kaufman MP, and Forster HV**. Reflexes controlling circulatory, ventilatory and airway responses to exercise. In: *Handbook of Physiology Section 12: Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems*, edited by Rowell L, and Shepherd J. New York, Oxford: Oxford University Press, 1996, p. 381-447.

73. **Khayat RN, Xie A, Patel AK, Kaminski A, and Skatrud JB.** Cardiorespiratory effects of added dead space in patients with heart failure and central sleep apnea. *Chest* 123: 1551-1560, 2003.
74. **Khoo MC.** Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* 122: 167-182, 2000.
75. **Khoo MC, Kronauer RE, Strohl KP, and Slutsky AS.** Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J Appl Physiol* 53: 644-659, 1982.
76. **Kreider MB, Buskirk ER, and Bass DE.** Oxygen consumption and body temperatures during the night. *J Appl Physiol* 12: 361-366, 1958.
77. **Kremser C, O'Toole M, and Leff A.** Oscillatory hyperventilation in severe heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 59: 900-905, 1987.
78. **Lahiri S.** Carotid chemoreceptor activity and post-hyperventilation apnoea [proceedings]. *J Physiol* 272: 84P-85P, 1977.
79. **Lahiri S, and DeLaney RG.** Stimulus interaction in the responses of carotid body chemoreceptor single afferent fibers. *Respir Physiol* 24: 249-266., 1975.
80. **Lanfranchi P, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner C, and Giannuzzi P.** Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 99: 1435-1440, 1999.
81. **Little RC, and Smith CW.** Cardiovascular Response to Acute Hypocapnia Due to Overbreathing. *Am J Physiol* 206: 1025-1030, 1964.
82. **Lloyd BB.** An aspect of the system analysis of the respiration system. pp. 186-90. *In: Loeschcke HH, ed Acid base homeostasis of the brain extracellular fluid a* 25: 25, 1977.
83. **Lloyd TC, Jr.** Cardiopulmonary baroreflexes: effects of pulmonary congestion and edema. *J Appl Physiol* 43: 107-113, 1977.
84. **Lloyd TC, Jr.** Effects of pulmonary congestion and of left atrial distention on breathing in dogs. *J Appl Physiol* 45: 385-391, 1978.
85. **Lloyd TCJ.** Breathing resonse to lung congestion with and without left heart distention. *J Appl Physiol* 65: 131-136, 1988.
86. **Loomis A, Harvey E, and Hobart G.** Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81: 597-598, 1935.
87. **Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, and Douglas Bradley T.** Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1490-1498, 1999.
88. **Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, and Lebrun R.** Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 32: 701-705, 1972.
89. **Magnussen G.** *Studies on the respiration during sleep.* London: Lewis, 1944.

90. **Mateika J, and Ellythy M.** Chemoreflex control of ventilation is altered during wakefulness in humans with OSA. *Respir Physiol Neurobiol* 138: 45-57, 2003.
91. **Megirian D, and Sherrey J.** Respiratory functions of the laryngeal muscles during sleep. *Sleep* 3: 289-298, 1980.
92. **Meza S, Mendez M, Ostrowski M, and Younes M.** Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 85: 1929-1940, 1998.
93. **Michel CC, and Kao FF.** Use of a Cross-Circulation Technique in Studying Respiratory Responses to Co2. *J Appl Physiol* 19: 1070-1074, 1964.
94. **Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, and Dempsey JA.** Carotid body denervation eliminates apnea in response to transient hypocapnia. *J Appl Physiol* 94: 155-164, 2003.
95. **Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, and Dempsey JA.** Effect of ventilatory drive on CO2 sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1251-1259, 2002.
96. **Natsui T, and Honda Y.** Effect of Prolonged Hyperventilation on Threshold ...Pco2... For Respiratory System of Dogs. *Jpn J Physiol* 13: 413-420, 1963.
97. **Nattie E.** Multiple sites for central chemoreception: their roles in response sensitivity and in sleep and wakefulness. *Respir Physiol* 122: 223-235, 2000.
98. **Nattie EE, and Li A.** CO2 dialysis in the medullary raphe of the rat increases ventilation in sleep. *J Appl Physiol* 90: 1247-1257, 2001.
99. **Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, and Bradley TD.** Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 148: 330-338, 1993.
100. **Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, and Bradley TD.** Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO2 in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 1598-1604, 1994.
101. **Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, and Bradley TD.** Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 92-97, 1995.
102. **Nielsen M, and Smith H.** Studies on the regulation of respiration in acute hypoxia with an appendix on respiratory control during prolonged hypoxia. *Acta Physiol Scand* 24: 293-313, 1952.
103. **Orem J, and Lydic R.** Upper airway function during sleep and wakefulness: experimental studies on normal and anesthetized cats. *Sleep* 1: 49-68, 1978.
104. **Parmeggiani PL.** Temperature regulation during sleep : a study in homeostasis. In: *Physiology in Sleep*, edited by Orem J, and Barnes CD. New-York: Academic, 1980, p. 97-143.

105. **Phillipson E.** Control of breathing in sleep. *Am Rev Respir Dis* 118: 909-939, 1978.
106. **Phillipson E, Murphy E, and Kozar L.** Regulation of respiration in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 40: 688-693, 1976.
107. **Phillipson E, and Bowes G.** Control of breathing during sleep. In: *Handbook of Physiology Section 3, The Respiratory System VolII, Control of Breathing, Part 2*, edited by Cherniack N, and Widdicombe J. Bethesda: American Physiological Society, 1986, p. 649-689.
108. **Phillipson EA, Duffin J, and Cooper JD.** Critical dependence of respiratory rhythmicity on metabolic CO2 load. *J Appl Physiol* 50: 45-54, 1981.
109. **Pisarri TE, Jonzon A, Coleridge JC, and Coleridge HM.** Rapidly adapting receptors monitor lung compliance in spontaneously breathing dogs. *J Appl Physiol* 68: 1997-2005, 1990.
110. **Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Francis D, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, and Piepoli M.** Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 100: 2418-2424, 1999.
111. **Pryor W.** Cheyne-Stokes respirationin patients with cardiac enlargement and prolonged circulation time. *Circulation* 4: 223-238, 1951.
112. **Roberts AM, Bhattacharya J, Schultz HD, Coleridge HM, and Coleridge JC.** Stimulation of pulmonary vagal afferent C-fibers by lung edema in dogs. *Circ Res* 58: 512-522, 1986.
113. **Rodman JR, Curran AK, Henderson KS, Dempsey JA, and Smith CA.** Carotid body denervation in dogs: eupnea and the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia. *J Appl Physiol* 91: 328-335, 2001.
114. **Schertel ER, Adams L, Schneider DA, Smith KS, and Green JF.** Rapid shallow breathing evoked by capsaicin from isolated pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 61: 1237-1240, 1986.
115. **See WR, Schlaefke ME, and Loeschcke HH.** Role of chemical afferents in the maintenance of rhythmic respiratory movements. *J Appl Physiol* 54: 453-459, 1983.
116. **Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, and Bradley TD.** Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1101-1106, 1999.
117. **Skatrud JB, and Dempsey JA.** Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 55: 813-822, 1983.
118. **Smith CA, Chenuel BJ, Nakayama H, and Dempsey JA.** Ventilatory responsiveness to CO2 above & below eupnea: relative importance of peripheral chemoreception. *Adv Exp Med Biol* 551: 65-70, 2004.
119. **Smith CA, Rodman JR, Chenuel BJ, Henderson KS, and Dempsey JA.** Response time and sensitivity of the ventilatory response to CO2 in unanesthetized intact dogs: central vs. peripheral chemoreceptors. *J Appl Physiol* 100: 13-19, 2006.

120. **Smith CA, Saupe KW, Henderson KS, and Dempsey JA**. Ventilatory effects of specific carotid body hypocapnia in dogs during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 79: 689-699, 1995.
121. **Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, and Naughton MT**. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 99: 1574-1579, 1999.
122. **Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, and Naughton MT**. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2194-2200, 2000.
123. **Sun SY, Wang W, Zucker IH, and Schultz HD**. Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* 86: 1264-1272, 1999.
124. **Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, and Levison H**. Changes in ventilation and and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol* 51: 557-564, 1981.
125. **Takasaki Y, Orr D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, and Bradley TD**. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 140: 1578-1584, 1989.
126. **Thomson S, Morrell MJ, Cordingley JJ, and Semple SJ**. Ventilation is unstable during drowsiness before sleep onset. *J Appl Physiol* 99: 2036-2044, 2005.
127. **Wead WB, Cassidy SS, and Reynolds RC**. Pulmonary edema in dogs fails to cause reflex responses. *Am J Physiol* 252: H89-99, 1987.
128. **Webb P**. Periodic breathing during sleep. *J Appl Physiol* 37: 899-903, 1974.
129. **Weil J, Kryger M, and Scoggin C**. Sleep and breathing at high altitude. In: *Sleep Apnea Syndromes*, edited by Guillemenault C, and Dement W. New York: Liss, AR, 1978, p. 119-136.
130. **Whipp BJ**. The control of exercise hyperpnea. In: *The regulation of breathing*, edited by Hornbein T. New-York: 1981, p. 1069-1139.
131. **White DP, Weil JV, and Zwillich CW**. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 59: 384-391, 1985.
132. **Wilkinson MH, Berger PJ, Blanch N, Brodecky V, and Jones C**. Source of respiratory drive during periodic breathing in lambs. *Respir Physiol* 104: 115-126, 1996.
133. **Xi L, Smith CA, Saupe KW, Henderson KS, and Dempsey JA**. Effects of rapid-eye-movement sleep on the apneic threshold in dogs. *J Appl Physiol* 75: 1129-1139, 1993.
134. **Xie A, Rankin F, Rutherford R, and Bradley TD**. Effects of inhaled CO2 and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol* 82: 918-926, 1997.

135. **Xie A, Skatrud JB, and Dempsey JA**. Effect of hypoxia on the hypopnoeic and apnoeic threshold for CO2 in sleeping humans. *J Physiol* 535: 269-278, 2001.
136. **Xie A, Skatrud JB, Khayat R, Dempsey JA, Morgan B, and Russell D**. Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 371-378, 2005.
137. **Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, and Dempsey JA**. Apnea-Hypopnea Threshold for CO2 in Patients with Congestive Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1245-1250, 2002.
138. **Xie A, Wong B, Phillipson EA, Slutsky AS, and Bradley TD**. Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 489-495, 1994.
139. **Yajima T, Koike A, Sugimoto K, Miyahara Y, Marumo F, and Hiroe M**. Mechanism of periodic breathing in patients with cardiovascular disease. *Chest* 106: 142-146, 1994.
140. **Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, and Shewchuk W**. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1181-1190, 2001.

Publications

Ventilatory instability induced by selective carotid body inhibition in the sleeping dog

B.J. Chenuel*, C.A. Smith°, K.S. Henderson° & J.A. Dempsey°

1. INTRODUCTION

There is a considerable evidence that hypocapnia is a major contributor to the genesis of central apnea and periodic breathing (PB) in humans during sleep. Studies using mechanical ventilation to lower the arterial carbon dioxide pressure ($PaCO_2$) have shown that during non-rapid eye movement sleep (NREM), when respiration is under predominantly metabolic control, there is a highly sensitive apneic threshold (AT) induced by reduction in $PaCO_2$ that were only 2 to 4 mm Hg less than eupneic $PaCO_2$.[1-4] If there is a small difference between the AT for CO_2 ($P_{AT}CO_2$) and the eupneic $PaCO_2$ (a narrow "CO_2 reserve"), then a relatively small increase in ventilation (ventilatory overshoot), from whatever cause, could result in apnea. Conversely, if there is a large difference between eupneic $PaCO_2$ and $P_{AT}CO_2$ (a wide "CO_2 reserve") then a larger increment of ventilation is required to produce apnea.

Recently, Nakayama *et al.* have shown that the "CO_2 reserve" is plastic and depends on the background ventilatory drive.[5] More specifically, the "CO_2 reserve" is proportional to the ventilatory drive (*Fig. 1*); the greater the drive the wider the "CO_2 reserve" (*i.e.,* susceptible to apnea). For example, *Figure 1* shows that, for a given metabolic rate, steady-state metabolic acidosis resulted in hyperventilation and increased the "CO_2 reserve" from 5.1 to 6.7 Torr. Thus, an increase in alveolar ventilation of 1.4 l/mn was required to reach the new AT, 6.7 Torr below eupnea. Steady-state metabolic alkalosis resulted in hypoventilation. At this level, an

*Laboratoire de Physiologie, EA 3450, Faculté de Médecine de Nancy,Université Henri Poincaré, France
°John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine, University of Wisconsin, Madison, U.S.A.

increase in alveolar ventilation of only 0.3 l/min was required to reach the new AT, 3.7 Torr below eupnea. Current theory holds that specifically depressing carotid body (CB) chemoreceptor input and gain would tend to stabilize the ventilatory control system. So, the question we asked was would a CB-specific depressant be different from the apnea-enhancing effects of metabolic alkalosis, which depend on both peripheral and central chemoreceptors.

Hypoxia is the exception to this generalization; despite a marked increase in ventilatory drive and hyperventilation, the "CO_2 reserve" was narrowed and the slope of the CO_2 ventilatory response to CO_2 below eupnea was steepened. Specific pharmacological stimulation of the CB with almitrine resulted in a hyperventilation comparable to that seen with hypoxia, but the "CO_2 reserve" was widened proportional to the increase in ventilation just as it was with metabolic acidosis.

Another paper by Nakayama and colleagues demonstrated that the CBs are required to produce apneas within the time frame that they observed in during naturally occurring sleep apnea.[6] Taken together, these two papers by Nakayama *et al.* are strong evidence in support of a major role for carotid body chemoreceptors in the genesis of apnea/PB during sleep. However, Smith *et al.* using a vascularly isolated and perfused CB model, have shown that severe CB hypocapnia alone, or CB hyperoxia alone, will not significantly prolong TE.[7] However, there is evidence that hyperoxia at least does not completely silence the CBs.[8] These findings raise two questions: 1) if CBs are completely silenced, will apnea result? 2) if CBs are inhibited specifically, will the "CO_2 reserve" narrow, *i.e.,*will the susceptibility to apnea increase?

We addressed these questions by using dopamine, a relatively specific inhibitor of the carotid body ventilatory chemoreflex. We employed a high dose (bolus) of dopamine to completely silence the CB chemoreceptor. We also used a lower dose (infusion) of dopamine to test the effect of specific inhibition of the CB on the "CO_2 reserve". Preliminary findings to date suggest that a) complete silencing of the CB chemoreceptor will cause apnea and, b) specific CB chemoreceptor inhibition will narrow the "CO_2 reserve" and increase susceptibility to apnea.

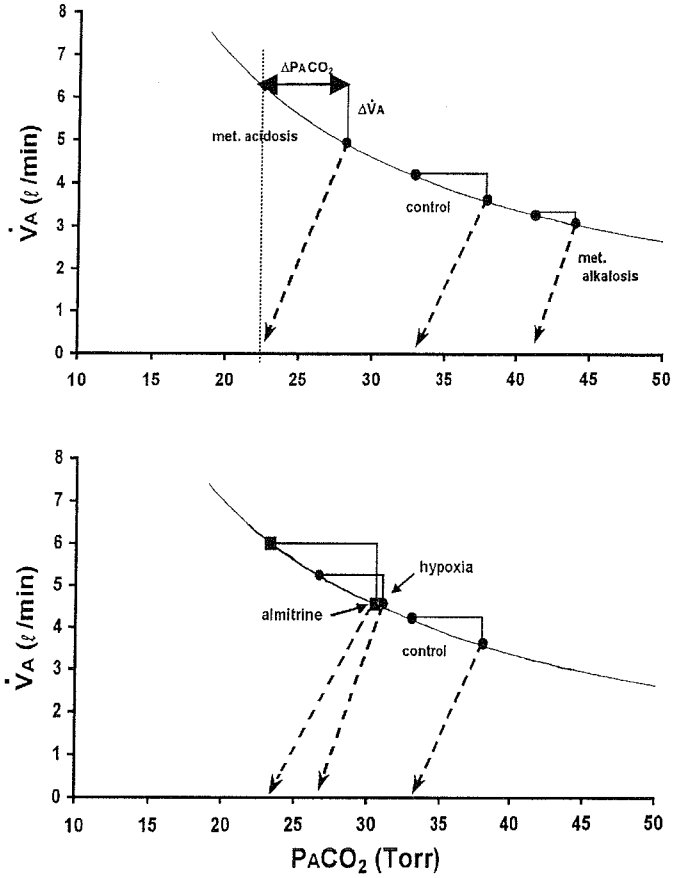


Figure 1. Effects of changes in background ventilatory drive on apnea susceptibility. Two principal determinants of apnea: the CO_2 reserve from spontaneous breathing to the apneic threshold and the change in ventilation above eupnea required to lower $P_{ET}CO_2$ sufficiently to reach the apneic threshold are shown during conditions of control, metabolic acidosis and alkalosis, non-hypoxic peripheral chemoreceptor stimulation via almitrine, and hypoxia in the sleeping dog. (adapted from Nakayama *et al.* ,with permission[5]). The isometabolic line describing the relationship between $PaCO_2$ and $\dot{V}A$ is theoretical and was constructed using an assumed constant $\dot{V}CO_2$ of 150 ml/min and the measured $P_{ET}CO_2$ during spontaneous eupneic breathing and at apneic thresholds. The diagonal dashed lines join eupneic and apneic points and their slopes indicate the gain below eupnea of the ventilatory response to CO_2 in each condition. Note the reduced increase in ventilation from spontaneous eupnea required to reach the apneic threshold during metabolic alkalosis whereas the slope of the ventilatory response to CO_2 remained unchanged from control, unlike hypoxia with a clear increased slope.

2. METHODS

Studies were performed over several days during non-rapid eye movement sleep on four unanesthetized female mixed-breed dogs (from 20 to 24 kg). They were trained to sleep in an air-conditioned, sound-attenuated chamber and chronically instrumented. This chronically instrumented model is described in detail elsewhere .[6] Briefly, the dogs were prepared with a chronic tracheostomy, a five-lead electroencephalogram montage and an arterial catheter (only two dogs).

Dogs breathed via a cuffed endotracheal tube, inserted into the chronic tracheostomy. Airflow, tracheal pressure, airway PO_2 and PCO_2 and systemic blood pressure were monitored, digitized and stored for subsequent analysis. All ventilatory data were analysed on a breath-by-breath basis.

Hypocapnia was created by pressure support ventilation (PSV). Using a silent balloon valve placed on the inspiratory way, the dog could breathe spontaneously from room air or be switched to PSV by inflation of the balloon. In PSV mode, the dog triggered each breath, once triggered the ventilator delivered a pre-set levels of inspiratory pressure support thereby increasing tidal volume (VT) and decreasing $PETCO_2$. A wide range of pressures was used over multiple trials on each dog. A threshold value for hypocapnia was determined at the point where apnea and PB were initiated. PB was identified visually by the presence of at least three cycles of hyperpnea and apnea with a consistent periodicity. Further, the apnea lengths had to be at least three standard deviations greater than baseline TE. The apneic threshold was taken to be the $PETCO_2$ observed in the breath immediately preceding the start of the PB.

Our index of propensity toward breathing instability is the "CO_2 reserve" defined as the difference in $PETCO_2$ between baseline ventilation (as the mean $PETCO_2$ during one minute of spontaneous breathing just before the start of PSV) and the apneic threshold.

The preliminary experimental protocol consisted of determination of the AT and the "CO_2 reserve" by means of PSV under control conditions and during low dose dopamine intra-venous infusion.

- Control: PSV was initiated at 4 cm H_2O during NREM sleep, maintained for two minutes and followed by return to spontaneous breathing for at least two minutes. This was repeated with 2 cm H_2O increments until apnea and clear PB occurred.
- Intra-venous infusion (or bolus) of Dopamine : two ranges of doses were used. A low dose of dopamine (from 1.5 to 5 µg/kg/min) was intravenously infused to achieve a stable hypoventilation prior to and for the duration of, the PSV trials, in order to determine the "CO_2 reserve". The high dose of dopamine (from 6 to 50 µg/kg/min) was

performed to assess the ventilatory dose-response, in the absence of pressure support.

3. RESULTS

The ventilatory effects of PSV resulted in a progressive pattern depending on the level of pressure support. At low level of pressure support, TE was prolonged consistently but only by ~ 30 % and the VT of the first spontaneous breath right after PSV was systematically reduced in the same proportion. At higher level of PSV and increased VT and with further reductions in $P_{ET}CO_2$, apneas (TE > Mean baseline TE + 3*SD) appeared regularly and periodic, cluster-type breathing was observed. This abrupt transition from small change in breath timing to substantial TE prolongation and periodic breathing pattern was a consistent feature of achieving the apneic threshold during progressive hypocapnia via PSV.

In intact conditions, an increase in inspiratory minute ventilation via increased VT from PSV sufficient to decrease the $P_{ET}CO_2$ by about 4 mm Hg (i.e., "CO_2 reserve"= $P_{AT}CO_2$ - $P_{ET}CO_{2\ SPONTANEOUS}$) was required to produce apnea/periodicity.

With slow intra-venous infusion of low dose of dopamine, the minute ventilation during NREM sleep decreased approximately by 1 l/min, leading to an increase in $P_{ET}CO_2$ about 4 mm Hg.

In this background of decreased ventilatory drive and hypoventilation, there was a narrowed "CO_2 reserve"(approximately - 3 mm Hg compared to control). The gain of the slope of the ventilatory reduction in response to hypocapnia below hypocapnia was not different from normoxic eupnea.

Using a high dose of dopamine, spontaneous ventilation during NREM sleep was dramatically reduced, leading to an initial apnea, followed by a clear hypoventilation or unstable breathing. The apnea occurs rapidly after the injection of dopamine and its length depends on the dose (TE from 3 to 16 times control TE for the highest dose).

4. DISCUSSION :

Our preliminary findings suggest two conclusions: 1) Abrupt and complete silencing of the carotid body chemoreceptor afferent output will cause apnea in the sleeping dog. 2) Specific inhibition of the carotid body chemoreceptor will narrow the "CO_2 reserve" in proportion to the decrease in background ventilation.

Our first conclusion implies that if the CB chemoreceptors are silenced rapidly apnea can result. This is unlikely to occur naturally in sleep apnea as a result of a ventilatory overshoot. We think it is more likely that an interaction between CB hypocapnia and lung stretch secondary to the increased VTs during the ventilatory overshoot is required to produce apnea in naturally occurring conditions.[9]

Our second conclusion suggests that specific CB inhibition alone, has no unique effects on ventilatory drive or gain of the CB. Therefore, inhibition of the CBs, or central chemoreceptors, or both in combination appear to produce qualitatively equivalent effects. In other words, dopamine (CB inhibition alone) produced effects on "CO_2 reserve" and CO_2 response gain below eupnea that was identical to that produced by metabolic alkalosis (both CB and central inhibition) at a comparable level of hypoventilation.

ACKNOWLEDGEMENTS

These studies were supported in part by NIH/NHLBI.

REFERENCES

1. Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 1983; 55(3) :813-822.
2. Henke KG, Arias A, Skatrud JB, Dempsey JA. Inhibition of inspiratory muscle activity during sleep. Chemical and non chemical influences. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(1) : 8-15.
3. Datta AK, Shea SA, Homer RL, Guz A. The influence of induced hypocapnia and sleep on the endogenous respiratory rhythm in humans. *J Physiol* 1991; 440 : 17-33.
4. Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 1998; 85(5) : 1929-1940.
5. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(9) : 1251-1259.
6. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA. Carotid body denervation eliminates apnea in response to transient hypocapnia. *J Appl Physiol* 2003; 94(1) : 155-164.
7. Smith CA, Saupe KW, Henderson KS, Dempsey JA. Ventilatory effects of specific carotid body hypocapnia in dogs during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 1995; 79(3) : 689-699.
8. Lahiri S, Delaney RG.Relationship between carotid chemoreceptor activity and ventilation in the cat. *Respir Physiol* 1975; 24 : 267-286.
9. Bajic J, Zuperku EJ, Tonkovic-Capin M, Hopp FA. Interaction between chemoreceptor and stretch receptor inputs at medullary respiratory neurons. *Am J Physiol* 1994; 266 : R1951-1961.

J Appl Physiol 98: 1732–1739, 2005.
First published December 10, 2004; doi:10.1152/japplphysiol.00749.2004.

Increased propensity for apnea via dopamine-induced carotid body inhibition in sleeping dogs

Bruno J. Chenuel,[1,2] Curtis A. Smith,[2] Kathleen S. Henderson,[2] and Jerome A. Dempsey[2]

[1]*Laboratoire de Physiologie, EA 3450, Faculté de Médecine de Nancy, Université Henri, Poincaré, France; and* [2]*John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine and Department of Population Health Sciences, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin*

Submitted 16 July 2004; accepted in final form 8 December 2004

Chenuel, Bruno J., Curtis A. Smith, Kathleen S. Henderson, and Jerome A. Dempsey. Increased propensity for apnea via dopamine-induced carotid body inhibition in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 98: 1732–1739, 2005. First published December 10, 2004; doi: 10.1152/japplphysiol.00749.2004.—We determined the effects of specific carotid body chemoreceptor inhibition on the propensity for apnea during sleep. We reduced the responsiveness of the carotid body chemoreceptors using intravenous dopamine infusions during non-rapid eye movement sleep in six dogs. Then we quantified the difference in end-tidal P_{CO_2} ($P_{ET_{CO_2}}$) between eupnea and the apneic threshold, the "CO_2 reserve," by gradually reducing $P_{ET_{CO_2}}$ transiently with pressure support ventilation at progressively increased tidal volume until apnea occurred. Dopamine infusions decreased steady-state eupneic ventilation by 15 ± 6%, causing a mean CO_2 retention of 3.9 ± 1.9 mmHg and a brief period of ventilatory instability. The apneic threshold $P_{ET_{CO_2}}$ rose 5.1 ± 1.9 Torr; thus the CO_2 reserve was narrowed from −3.9 ± 0.62 Torr in control to −2.7 ± 0.78 Torr with dopamine. This decrease in the CO_2 reserve with dopamine resulted solely from the 20.5 ± 11.3% increase in plant gain; the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnea was unchanged from normal. We conclude that specific carotid chemoreceptor inhibition with dopamine increases the propensity for apnea during sleep by narrowing the CO_2 reserve below eupnea. This narrowing is due solely to an increase in plant gain as the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnea was unchanged from normal control. These findings have implications for the role of chemoreceptor inhibition/stimulation in the genesis of apnea and breathing periodicity during sleep.

sleep apnea; chemoreceptors; hypoventilation; apneic threshold; CO_2 reserve

SLEEP UNMASKS A SENSITIVE, hypocapnic-induced apneic threshold that commonly resides within 2–4 Torr of eupneic arterial P_{CO_2} (Pa_{CO_2}) (23). This difference between eupneic and apneic Pa_{CO_2} in non-rapid eye movement (NREM) sleep may be viewed as a "CO_2 reserve," the magnitude of which is predictive of the susceptibility to apnea in the face of a transient ventilatory overshoot in sleep. This CO_2 reserve is highly labile. It is determined by the plant gain at the prevailing eupneic Pa_{CO_2} and by the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnea (17, 27). In the face of changing ventilatory stimuli, the relative influences on these two gains will determine the CO_2 reserve (11).

The presence of the carotid body chemoreceptors has been shown to be required to cause the apnea that normally occurs after a transient hyperventilation in the sleeping animal (16). In the present study, we used dopamine to assess the influence of specific carotid chemoreceptor inhibition on the CO_2 reserve and its major determinants during sleep. Dopamine is a drug commonly used to provide inotropic support to critically ill patients; it is also known to decrease the slope of the ventilatory response slope to CO_2 above eupnea (1, 2, 4, 9, 19). Dopamine is the primary inhibitory neurotransmitter in the carotid body, and its exogenous administration could be viewed as the inhibitory analog of the increased slope of the ventilatory response to CO_2 above eupnea observed with hypoxia (6). Thus if dopamine were to decrease the ventilatory response slope below eupnea to a similar extent as it did above eupnea, we would predict a widening of the CO_2 reserve and a reduced probability of apnea. On the other hand, if the increased plant gain attending any dopamine-induced hypoventilation was unopposed by a reduced ventilatory response slope to CO_2 below eupnea, we would predict a narrowed CO_2 reserve and increased propensity toward apnea.

METHODS

Six unanesthetized female mixed-breed dogs weighing between 19 and 25 kg were studied during NREM sleep. The dogs were trained to lie quietly and sleep in an air-conditioned (19–22°C) sound-attenuated chamber. The dogs' behavior was monitored throughout all experiments by an investigator seated within the chamber and also by closed-circuit television. The surgical and experimental protocols of this study were approved by the Animal Care and Use Committee of the University of Wisconsin-Madison.

Chronic instrumentation. Two surgical procedures were performed under general anesthesia with strict sterile surgical techniques and appropriate postoperative analgesics and antibiotics. In the first procedure, a chronic tracheostomy was created and a 5-lead EEG/electrooculogram montage was installed. After at least a 3-wk recovery, a second procedure was performed in three of the six dogs to install indwelling catheters in the left femoral artery and left femoral vein. Catheters and electrode wires were tunneled subcutaneously to the cephalad portion of the dog's back where they were exteriorized. This chronically instrumented model has been described in detail elsewhere (17).

Carotid body denervation. In two dogs, an additional short surgical procedure was performed to bilaterally denervate the carotid bodies (CBX). Briefly, the carotid sinus region was exposed bilaterally and all tissues surrounding the carotid sinus were removed over a distance of 1–2 cm. CBX was confirmed before each experiment by a lack of a significant ventilatory response to intravenous bolus injection of 20–40 μg/kg of sodium cyanide.

Address for reprint requests and other correspondence: B. Chenuel, Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine de Nancy, Ave. de la Forêt de Haye, B.P. 184, 54505 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex, France (E-mail: bruno.chenuel@medecine.uhp-nancy.fr).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. The article must therefore be hereby marked "*advertisement*" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

8750-7587/05 $8.00 Copyright © 2005 the American Physiological Society

Downloaded from jap.physiology.org on November 9, 2005

Measurements. The dogs were intubated via the chronic tracheostomy with a cuffed endotracheal tube (10 mm outer diameter; Shiley, Irvine, CA). Airflow was measured via a heated pneumotachograph system (model 3700; Hans Rudolph, Kansas City, MO, and model MP-45–14-871; Validyne, Northridge, CA) connected to the endotracheal tube. The pneumotachograph was calibrated before each study with four known flows. Tracheal pressure (Ptr) was measured with a pressure transducer (model MP-45–14-871; Validyne) connected to a port in the endotracheal tube by means of 1.7 mm inner diameter high durometer polyvinyl chloride tubing (Abbott Laboratories, North Chicago, IL). The pressure transducer was calibrated before each study by applying six known pressures. Airway P_{CO_2} was monitored by means of an infrared CO_2 analyzer (Sable Systems, Las Vegas, NV) through a second port in the endotracheal tube. The pressure support ventilator (Veolar, Hamilton Medical, Rhazuns, Switzerland) was connected to the pneumotachograph using a silent balloon-valve system such that the dog could breath spontaneously from room air or be switched abruptly to pressure support ventilation (PSV) by inflation of the balloon. All signals were digitized (128-Hz sampling frequency) and stored on the hard disk of a personal computer for subsequent analysis. Key signals were also recorded continuously on a polygraph (AstroMed K2G, West Warick, RI). All ventilatory and blood pressure data were analyzed on a breath-by breath or beat-by-beat basis by means of custom analysis software developed in our laboratory.

Staging of sleep state. Standard canine criteria were applied to identify the sleep stages (22). NREM sleep was defined as a synchronized low-frequency (<10 Hz) EEG associated with an absence of rapid eye movement. EEG arousal was defined as a desynchronization and speeding (>10 Hz) of the EEG for >3 s. All trials that had arousals and/or sleep state change during the control or experimental periods were excluded from further analysis.

Experimental protocols. Studies in each dog were performed over the course of several days during periods of NREM sleep. The animals were unrestrained during the experiments and the body position in which they chose to sleep was not restricted. The dogs breathed through their tracheostomies throughout the experiment. The apneic threshold for CO_2 was determined by means of PSV (see below) during normoxic control conditions and during carotid body inhibition with steady-state dopamine infusion.

Use of PSV to define the apneic threshold. Dogs breathed room air spontaneously through the open port in the balloon valve (see *Measurements*). The ventilator was set in the pressure support mode and the trigger sensitivity was set as low as possible (approximately -1.5 cmH_2O), and the expiratory positive airway pressure was set at 0 cmH_2O. When the balloon was inflated and the low-resistance shunt to the room was sealed, the ventilator delivered preset levels of inspiratory pressure support whenever the trigger threshold was reached [i.e., the dog set its own frequency; increased pressure support resulted in increased tidal volume (V_T)]. Each pressure support level was maintained for 2 min, and then the balloon was deflated and the dog was allowed to breathe spontaneously again. At least 2 min elapsed before another PSV trial was performed. PSV was increased in steps of 1–2 cmH_2O (range 2–20 cmH_2O) until apneas and periodic breathing were observed. Expiratory time (T_E) was measured from the end of the inspiratory flow to the onset of the next inspiration. Periodic breathing was identified visually by the presence of at least three cycles of hyperpnea and apnea with a consistent periodicity (see Fig. 1). Furthermore, the apnea lengths had to be at least three standard deviations greater than the baseline T_E. The apneic threshold was taken to be the P_{ETCO_2} observed in the breath immediately preceding the start of periodic breathing (Fig. 1). The apneic threshold in each trial was normalized by expressing it as a difference in end-tidal P_{CO_2} (P_{ETCO_2}) from control, i.e., apneic threshold P_{ETCO_2} − eupneic P_{ETCO_2} (CO_2 reserve). After examination of all trials (mean: 17 trials, range: 11–28) in a given dog, the CO_2 reserve for a given condition was taken to be the narrowest CO_2 reserve observed, i.e., the apneic threshold P_{ETCO_2} closest to the eupneic P_{ETCO_2}.

Interpreting the CO_2 reserve. The CO_2 reserve as defined in the previous paragraph is an index of the propensity for apnea at the prevailing background ventilatory drive. It is the result of two factors, namely the gain of the ventilatory response to CO_2 below eupnea and the "plant gain" ($\Delta Pa_{CO_2}/\dot{V}_A$, where $\dot{V}_A$ is alveolar ventilation) as determined under the prevailing eupneic conditions (i.e., by the point of intersection of Pa_{CO_2} with $\dot{V}_A$ along a given isometabolic line defined by the $\dot{V}_A$ equation: $Pa_{CO_2} = [\dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_A]\cdot k$), where $\dot{V}_{CO_2}$ is CO_2 production and k is a constant.

Intravenous infusion of dopamine. Dopamine solution was prepared on the day of each experiment. Dopamine HCl (Sigma, St. Louis, MO) was diluted in sterile saline (0.9% NaCl) to obtain the 1 mg/ml solution used for intravenous infusion. A pump was used for intravenous infusion (model 975, Harvard Apparatus, Holliston, MA), and its rate was modified to achieve a dose that provided a degree of peripheral chemoreceptor inhibition sufficient to cause a moderate amount of steady-state hypoventilation and CO_2 retention.

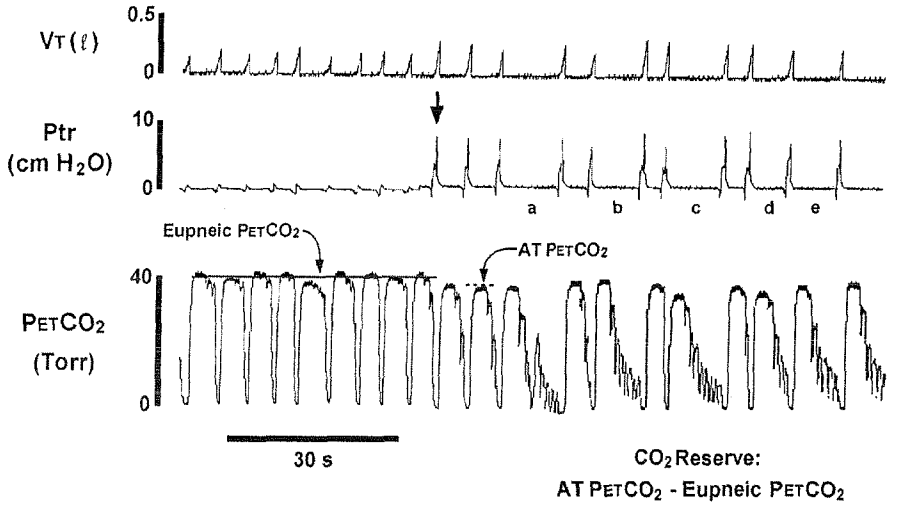


Fig. 1. Method of determining apneic threshold with pressure support ventilation (PSV). PSV applied at arrow on tracheal pressure trace (Ptr). In intact dogs, when the appropriate pressure was reached, a pattern of 2–4 PSV breaths interspersed at regular intervals with apneas (a,b,c. . .) ensued. Apneic threshold end-tidal P_{CO_2} (AT P_{ETCO_2}) was taken to be the P_{ETCO_2} of the breath immediately preceding the first clear apnea (see METHODS for criteria). CO_2 reserve is the difference between the AT P_{ETCO_2} and the eupneic P_{ETCO_2}. V_T, tidal volume.

Downloaded from jap.physiology.org on November 9, 2005

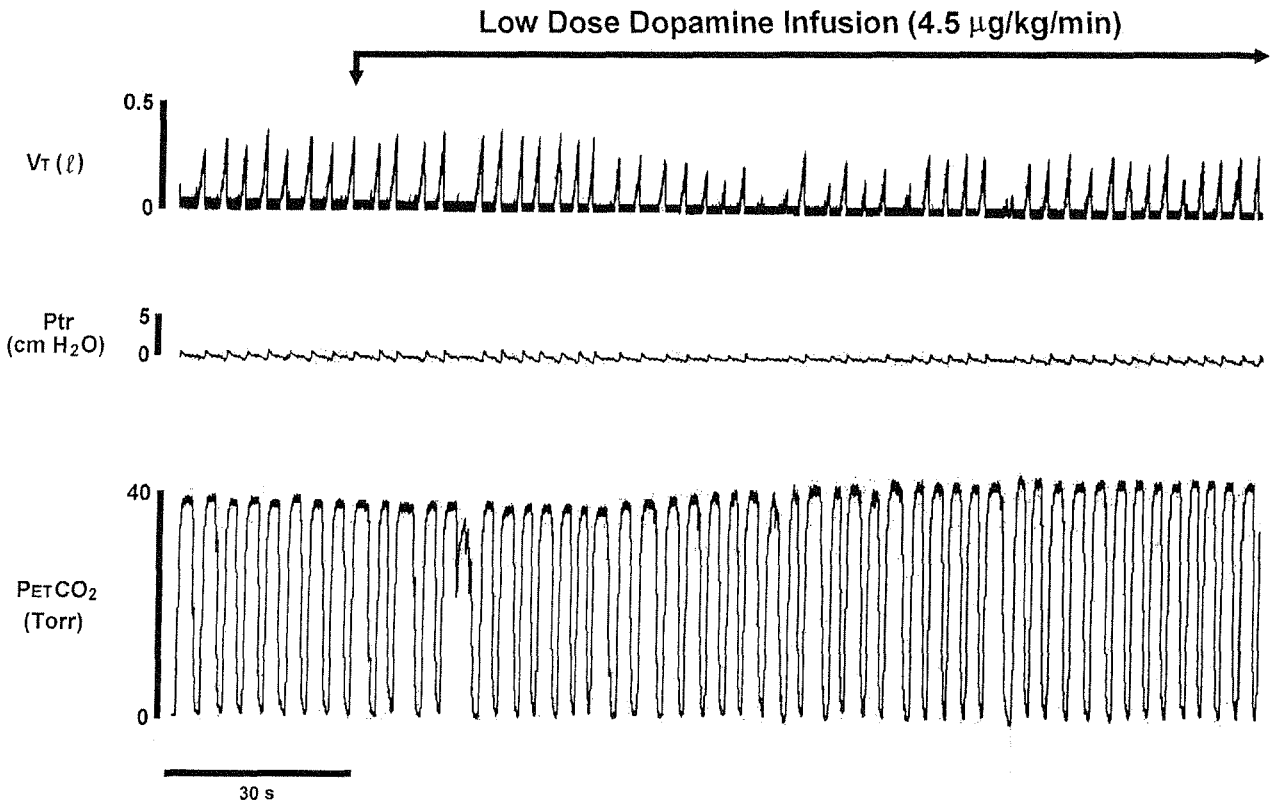


Fig. 2. A typical low-dose dopamine infusion in an intact sleeping dog. Note the clear hypoventilation that developed after a delay of ~35 s, which then persisted throughout the remainder of the infusion period. Apneic threshold determination by the PSV method would occur later in the trial during the steady state of hypoventilation.

RESULTS

Ventilatory and cardiovascular effects of dopamine infusion alone. The effects of dopamine (3.7 ± 1.27 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) infusion on eupneic ventilation are illustrated in Fig. 2 and summarized in Table 1. After a mean delay of 38.8 ± 8.6 s after the initiation of intravenous infusion, ventilation decreased an average of 14.9 ± 5.7% for the six dogs (P = 0.033). This hypoventilation persisted for the duration of the infusion, causing a mean CO_2 retention of 3.9 ± 1.9 Torr (P = 0.004), which was largely the result of a significant reduction in breathing frequency (13.9 to 11.9 breaths/min; P = 0.04). All trials also showed an initial transient instability characterized by waxing and waning of V_T (see Fig. 2). V_T stabilized 1.5–2 min after the start of dopamine infusion and remained stable for the duration of the infusion period (range: 1–3 h). On cessation of dopamine infusion, ventilation returned to normal within 2 min. Arterial blood pressure and heart rate did not change with dopamine infusion.

Control infusions of physiological saline solution at the same flow rates used for dopamine infusion had no effect on ventilatory or cardiovascular variables.

Effects of dopamine infusion on the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnea. The average increase in eupneic P_{ETCO_2} (3.9 ± 1.9 Torr) was less than the increase in the apneic threshold P_{ETCO_2} (5.1 ± 1.9 Torr; see Table 2). As a result, the CO_2 reserve narrowed in all six dogs (mean of −3.9 ± 0.62 to −2.7 ± 0.78 Torr, P = 0.001; range −1.5 to −3.6 Torr; see Fig. 3 and Table 2).

Table 1. *Ventilatory and cardiovascular effects of dopamine infusion*

Condition	T_I, s	T_E, s	f_b, breaths/min	V_T, liter	$\dot{V}_I$, l/min	V_T/T_I, l/s	P_{ETCO_2}, Torr	Gp, Torr·l^{-1}·min^{-1}	BPa, mmHg	HR, beats/min
Control (n = 6)	1.5 (0.26)	3.36 (1.26)	14 (3.2)	0.28 (0.04)	3.83 (0.59)	0.19 (0.05)	40.2 (1.5)	12.78 (0.92)	129/61 (14/5)	78 (7)
Low-dose dopamine (n = 6)	1.53 (0.24)	3.76 (0.79)	11.9*(2.2)	0.28 (0.06)	3.26*(0.29)	0.19 (0.04)	44.1*(1.8)	15.4 (1.21)	126/59 (20/4)	91 (14)

Values are means (SD); n = 4 for arterial blood pressure (BPa) and heart rate (HR). Steady-state dopamine data were obtained from intervals of non-rapid eye movement (NREM) sleep of between 5 and 20 min in length that were observed between 10 min and 1 h after the start of dopamine infusion (3.27 ± 1.27 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$). T_I and T_E, inspiratory and expiratory time, respectively; f_b, breathing frequency; V_T, tidal volume; $\dot{V}_I$, inspired minute ventilation; P_{ETCO_2}, end-tidal P_{CO_2}. Plant gain (Gp) calculated for an increment of 1 mmHg from the steady-state values using: alveolar ventilation ($\dot{V}_A$) = ($k \cdot \dot{V}_{CO_2}$)/P_{CO_2} assuming a CO_2 production ($\dot{V}_{CO_2}$) of 150 ml/min and where k is a constant. *$P < 0.05$.

Downloaded from jap.physiology.org on November 9, 2005

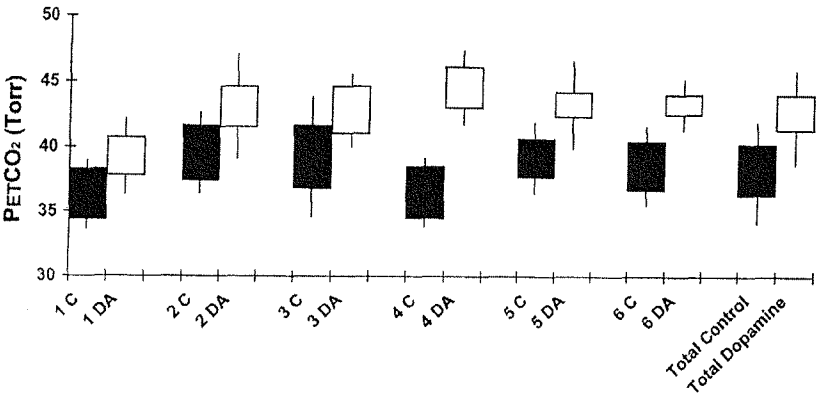


Fig. 3. Mean CO_2 reserves for each dog during control and dopamine (DA) infusion. *Top* of bar, spontaneous, eupneic value for each condition; *bottom* of bar, apneic threshold. Height of each bar represents the CO_2 reserve. Error bars = 1 SD. C, control.

The determinants of the CO_2 reserve are illustrated in Fig. 4. The magnitude of the CO_2 reserve is determined by the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnea and the eupneic plant gain, i.e., the change in Pa_{CO_2} for a given change in $\dot{V}A$ (see METHODS). With dopamine infusion, the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnea was unchanged. The plant gain increased from 12.78 ± 0.92 (Torr/l) in control to 15.35 ± 1.21 during dopamine infusion. Thus the decrease in the CO_2 reserve resulted solely from the 20.5 ± 11.3% increase in plant gain that in turn resulted from the hypoventilation caused by dopamine infusion.

The decrease in the CO_2 reserve meant that the transient increase in $\dot{V}A$ above eupnea required to reach the apneic threshold was decreased from 0.35 ± 0.06 in control to 0.19 ± 0.06 l/min during dopamine infusion (see Figs. 4 and 5, *A* and *B*, and Table 2). Figure 5, *A* and *B*, illustrates the effects of this increased plant gain on susceptibility to apnea with a representative example showing that, with dopamine infusion, apnea was achieved during pressure support ventilation at 6 cmH_2O and a decrease in P_{ETCO_2} of 3.3 Torr. On the other hand, in control conditions a slightly higher level of pressure support with a reduction in P_{ETCO_2} of 3.5 Torr had no effect on breath timing.

Effects of CBX on the ventilatory response to dopamine infusion. CBX caused a consistent hypoventilation during eupnea in NREM sleep (7 trials in 2 dogs) P_{ETCO_2} (6.5 ± 1.1 Torr). CBX virtually abolished the hypoventilation induced by dopamine infusion that occurred when these dogs were intact. Figure 6 shows an example of dopamine infusion in a CBX dog in which no changes in P_{ETCO_2}, amplitude, or timing of ventilation, or blood pressure and heart rate are evident. Figure 7 illustrates all seven trials in the two CBX dogs and shows that there is no clear pattern of change in eupneic P_{ETCO_2} in response to dopamine infusion. This contrasts with the consistent response when the carotid bodies were intact and all trials in six dogs showed marked hypoventilation (mean P_{ETCO_2} increased 4 Torr; Table 1). VT, breathing frequency, blood pressure, and heart rate also did not change consistently with dopamine infusion in the CBX dogs.

DISCUSSION

Our major finding was that specific, steady-state reduction in sensitivity of the carotid body chemoreceptors by means of dopamine infusion reduced the CO_2 reserve from −3.9 mmHg in control to −2.7 mmHg, i.e., a 31% narrowing. Thus dopamine increased the propensity for apnea in response to further small transient increases in $\dot{V}A$ and reductions in Pa_{CO_2}. We determined that dopamine infusion had no significant effect on the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnea. Accordingly, the narrowing of the CO_2 reserve was solely the result of the increased plant gain that accompanied the dopamine-induced hypoventilation as a consequence of the hyperbolic shape of the $Pa_{CO_2}/\dot{V}A$.

Limitations/assumptions. We assumed that dopamine was a specific inhibitor of the carotid body chemoreceptors. We believe this is a reasonable assumption at moderate doses of dopamine. Although there appear to be some species- and dose-related differences, most literature supports the idea that dopamine is relatively specific for the carotid body chemoreceptors at moderate doses (1, 3, 9). Data from the present study are consistent with this idea; Figs. 6 and 7 show that in CBX dogs there is virtually no response to dopamine infusion at 4.6 ± 0.2 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$. Thus the ventilatory inhibition that we observed with low-dose dopamine infusions can be attributed entirely to dopamine's

Table 2. *Effects of dopamine infusion on the CO_2 reserve (AT P_{ETCO_2} − eupneic P_{ETCO_2}) as determined by progressive pressure-support ventilation*

Condition	Pressure Applied, cmH_2O	VT, liter	Apnea Duration, s	Eupneic P_{ETCO_2}, Torr	AT P_{ETCO_2}, Torr	CO_2 Reserve, Torr	CO_2 Response Slope, $l \cdot min^{-1} \cdot Torr^{-1}$	ΔVA to Reach AT l/min
Control (n = 6)	10.9 (1.2)	0.61 (0.05)	9.5 (2.5)	40.2 (1.5)	36.3 (1.46)	−3.9 (0.6)	0.92 (0.1)	0.35 (0.06)
Low-dose dopamine (n = 6)	7.4*(2.2)	0.38*(0.09)	8.5 (2.5)	44.1*(1.8)	41.4*(1.87)	−2.7*(0.78)	1.27 (0.56)	0.19*(0.06)

Values are means (SD) Pressure applied, pressure required to cause apnea/periodicity. CO_2 response is controller "gain" from eupnea to apneic threshold (AT.) $\Delta\dot{V}A$ assumes $\dot{V}CO_2$ = 150 ml/min. *$P < 0.05$.

Downloaded from jap.physiology.org on November 9, 2005

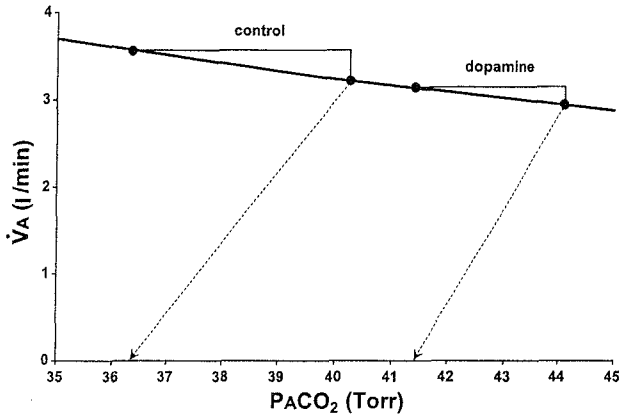


Fig. 4. Schema illustrating the effect of dopamine on the ventilatory response slope to CO_2 below eupnea (dashed lines) and the apneic threshold assuming isometabolic conditions (CO_2 production = 150 ml/min). Note the narrowed CO_2 reserve, relative to control, during dopamine infusion despite an unchanged CO_2 response slope below eupnea; the narrowing was the result of the increased plant gain that accompanied the hypoventilation. $\dot{V}_A$, alveolar ventilation; P_{ACO_2}, alveolar P_{CO_2}.

inhibitory effect on the carotid body chemoreceptors. Much higher dose dopamine infusions appear to have a delayed inhibitory effect on ventilation, which does not require the presence of carotid chemoreceptors (2).

In quantifying the apneic threshold using PSV, two types of feedback influences on the control of breathing have been identified, in both sleeping dogs and humans. First, a mechanical effect of PSV at raised V_T occurs, as evidenced by an average 20% reduction in diaphragm EMG and a 30% prolongation of T_E on the first breath of PSV and during the steady-state of PSV when inspired CO_2 fraction was raised to hold P_{ETCO_2} constant at normocapnic levels (17). Second, the major influence of PSV at raised V_T is hypocapnia, which, at the apneic threshold P_{ETCO_2}, results in T_E prolongation of 2.5–3.5 times control T_E. That hypocapnia was required to cause apnea immediately after a transient increase in V_T via PSV was confirmed by showing that CBX prevented the occurrence of apnea with the rapid time course and moderate CO_2 reserve observed in the intact animal (16).

Also, it is important to recognize that although a greater or lesser propensity for apnea is clearly an important determinant of periodic breathing, our findings speak only to the initiation of apnea as commonly occurs after a transient ventilatory overshoot in sleep and is critically dependant on the magnitude of the CO_2 reserve below eupnea. The mechanisms that perpetuate periodic apneas and/or unstable breathing are also determined by the propensity for transient hyperventilation and other factors, which we have not measured in this study (see below).

Lability of the CO_2 reserve and the propensity for apnea. Several stimuli that cause hyperventilation have been shown to change the susceptibility for apnea by increasing or decreasing the CO_2 reserve below eupnea during sleep. Some of these influences, together with the present findings with dopamine infusion are compared in Fig. 8. Hyperventilation, as induced by metabolic acidosis, or carotid body-specific almitrine infusion were both accompanied by an increased CO_2 reserve, as the P_{ETCO_2} at the apneic threshold was reduced out of proportion to the reduction in the eupneic P_{ETCO_2}. The slope of the CO_2 response between eupnea and apnea was not changed significantly; thus the increased CO_2 reserve was due entirely to the reduction in plant gain. In contrast, in hypoxia the CO_2 reserve during NREM sleep was narrowed in healthy dogs (17) and humans (27), as eupneic Pa_{CO_2} was reduced more than the apneic threshold P_{ETCO_2}. Similar findings were observed in human patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep (28). In both of these instances, the CO_2 reserve was reduced despite an accompanying hyperventilation and reduced plant gain, because the slope of the CO_2 response below eupnea was increased.

In the present study we used dopamine to create hypoventilation via carotid chemoreceptor-specific inhibition of ventilatory drive. Dopamine infusion showed a reduction in CO_2 reserve, solely because of the accompanying hypoventilation and increased plant gain, with no significant change in the slope of the ventilatory response to reduced P_{CO_2} between eupnea and apnea. The narrowing of the CO_2 reserve caused by dopamine was identical to that previously shown during short-term metabolic alkalosis in the sleeping dog (17). Also, during metabolic alkalosis, the decrease in CO_2 reserve was attribut-

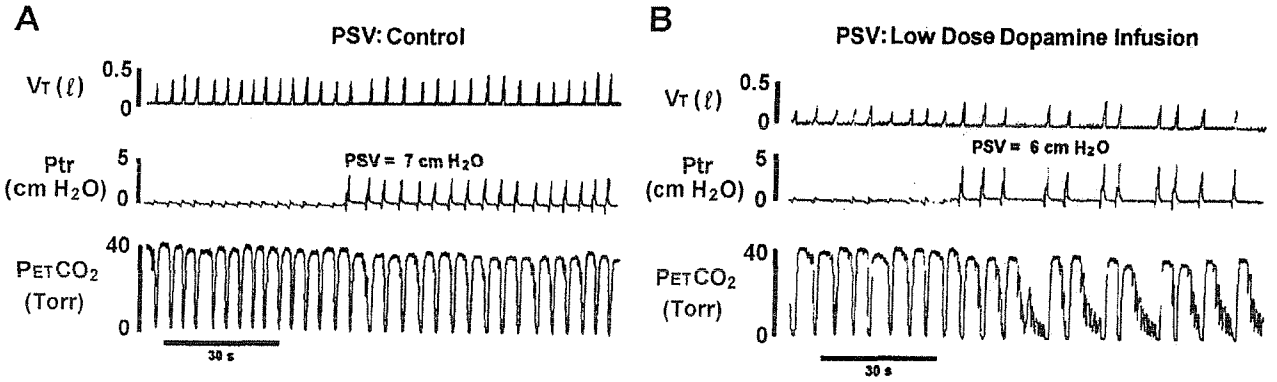


Fig. 5. PSV trials in the same dog during control and during dopamine infusion. In control (*A*), a PSV level of 7 cmH_2O did not result in periodic breathing, whereas a PSV level of 6 cmH_2O (and therefore less hypocapnia; see text) did elicit periodicity in the steady state of low-dose dopamine infusion (*B*).

Downloaded from jap.physiology.org on November 9, 2005

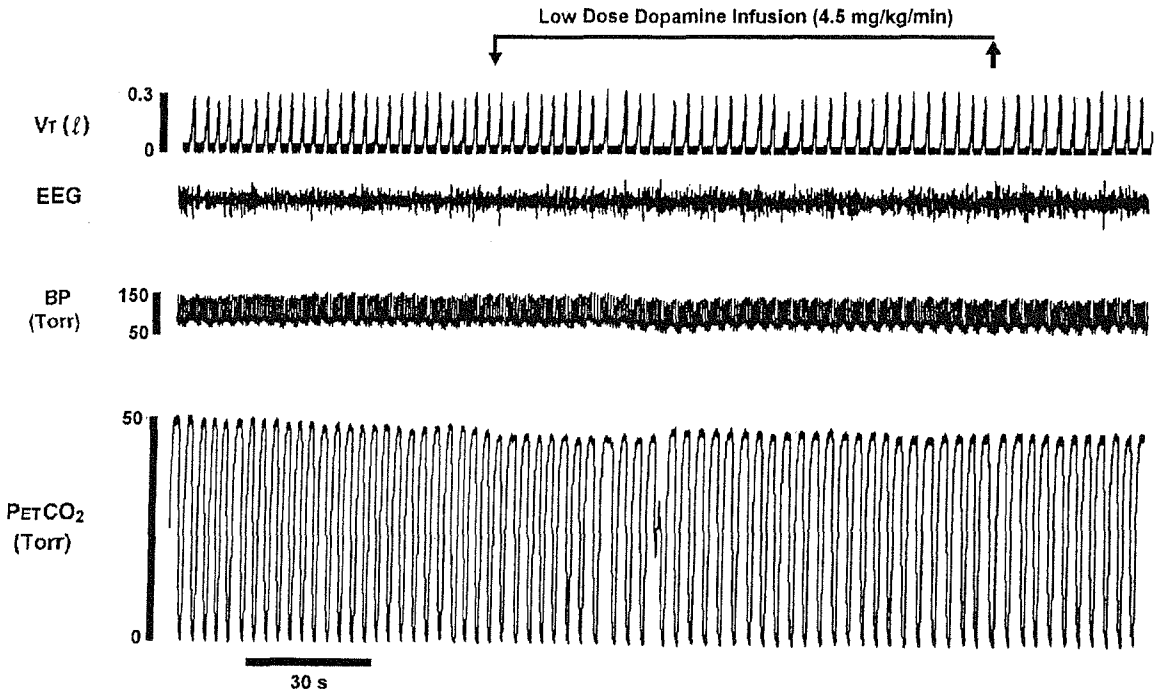


Fig. 6. A dopamine infusion trial after carotid body dennervation (CBX). Note lack of effect on ventilation, blood pressure (BP), or heart rate. Contrast this with the effects of low-dose dopamine in the intact dog (Fig. 2).

able solely to the increased plant gain resulting from the accompanying hypoventilation.

In summary, changes in chemoreceptor drive all have significant effects on the CO_2 reserve that are predictable based on the direction of the change in eupneic Pa_{CO_2} when only the plant gain is altered and in the absence of any significant change in the slope of the CO_2 response below eupnea. The exceptions observed to date are hypoxia and chronic heart failure, conditions that enhance the slope of the CO_2 response below eupnea, thereby markedly reducing the CO_2 reserve even in the face of the reductions in plant gain that accompany the background hyperventilation.

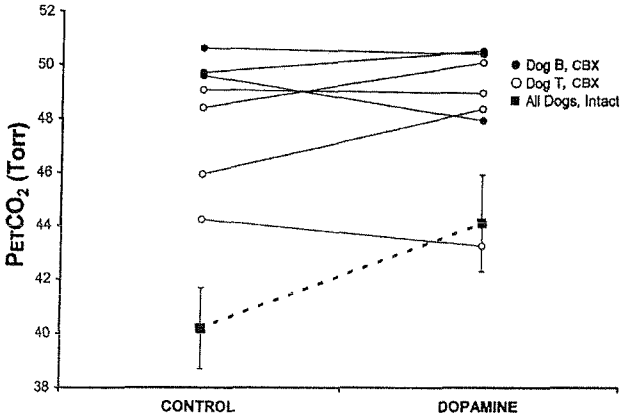


Fig. 7. Mean P_{ETCO_2} changes for all dopamine infusion trials in the 2 CBX dogs contrasted with the mean change for these 2 dogs when they were intact (dashed). Note the lack of a consistent effect after CBX.

Carotid chemoreceptor inhibition vs. denervation. The reduced CO_2 reserve during dopamine infusion in the present study contrasts with the marked resistance to apnea observed after CBX in the sleeping dog (16). Nakayama et al. (16) observed that after CBX, twice as much hypocapnia was

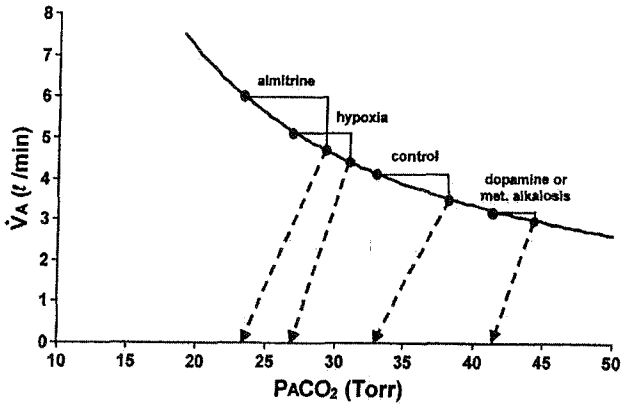


Fig. 8. Schema illustrating the effect of different background ventilatory drives on the ventilatory response slope to CO_2 below eupnea (dashed lines) and the apneic threshold assuming isometabolic conditions (CO_2 production = 150 ml/min). Control and dopamine infusion data are from the present study (Fig. 4). Almitrine and hypoxia data are replotted from Nakayama et al. (17). Note that almitrine has a widened CO_2 reserve as one would predict given its unchanged CO_2 response slope below eupnea. That is, analogous to the effects of dopamine in the inhibitory direction, almitrine's widened CO_2 reserve is due to the decreased plant gain that accompanied the hyperventilation. Contrast this with the hypoxia data, which have a narrower CO_2 reserve despite a similar hyperventilation; the increase in the CO_2 response slope below eupnea more than compensated for the increased plant gain met, Metabolic.

Downloaded from jap.physiology.org on November 9, 2005

required (using pressure support ventilation) to produce apneas equal in length to those observed when the dogs were intact. In addition, acute steady-state hyperoxia, which is well known to reduce carotid sinus nerve activity, had no effect (compared with normoxia) on eupneic $P_{ET_{CO_2}}$, the apneic threshold, or CO_2 reserve in sleeping dogs. Furthermore, periodic breathing during pressure support ventilation was never observed in the CBX animal in contrast to the periodicity readily produced during dopamine infusion in the intact animal.

This difference between carotid chemoreceptor inhibition and denervation is not explained by differences in plant gain, because background hypoventilation is substantially more severe after carotid body denervation (+9 Torr Pa_{CO_2} > intact control) vs. dopamine infusion (+4 Torr Pa_{CO_2}). The difference lies, then, in a much greater CO_2 response gain below eupnea when the carotid chemoreceptors are intact, and this difference underscores the critical importance of the carotid chemoreceptor in causing apnea in response to a transient hyperventilation (16). Therefore, carotid chemoreceptors retain an important role in causing hypocapnia-induced apnea even when their baseline output is markedly depressed.

Chemoreceptor-induced breathing periodicity and changes in the CO_2 reserve. It has been proposed that the propensity for breathing instability and periodicity during sleep is enhanced by the relative dominance of carotid (over central) chemoreceptor contributions to the total ventilatory drive (11). This idea was supported by the increased instability in breathing pattern observed when carotid chemoreceptor sensitivity was enhanced pharmacologically via infusion of the dopamine antagonist domperidone in anesthetized cats (8) or of adenosine in sleeping humans (7). Significant correlations have also been reported in humans between the propensity for periodic breathing during sleep in hypoxia (13) or in chronic heart failure (5, 25, 26) and an enhanced ventilatory response to carotid chemoreceptor stimulation. Furthermore, the sleeping dog demonstrated periodic breathing during pressure support ventilation only when the carotid bodies were intact (16).

On the other hand, our current evidence with dopamine infusion has shown that specific carotid chemoreceptor inhibition does not protect against a propensity for apnea in response to transient hyperventilation. To the contrary, the increased plant gain and unchanged ventilatory response slope below eupnea reduced the CO_2 reserve; spontaneous breathing was also momentarily unstable during dopamine infusion (see Fig. 2). In contrast, specific stimulation of carotid chemoreceptors via almitrine widened the CO_2 reserve (via reduced plant gain and unchanged ventilatory response slope below eupnea), thereby reducing the propensity for apnea in response to transient hyperventilation (17).

These apparently conflicting sets of evidence concerning the effect of specific carotid body chemoreceptor inhibition are compatible if one considers that periodic breathing requires the repetitive cycling of both a ventilatory overshoot and an undershoot. Thus together the data suggest that the propensity for periodic breathing will be increased in those situations where the ventilatory response slopes above and below eupnea are increased, thus increasing the likelihood of ventilatory overshoots and increasing the efficacy of undershoots despite the decreased plant gain (e.g., hypoxia, chronic heart failure). Conversely, the propensity for periodic breathing will be decreased in those situations where the ventilatory response slopes above and/or below eupnea are decreased, thus decreasing the likelihood of ventilatory overshoots as well as reducing the efficacy of undershoots despite the increased plant gain. The finding that an unstable spontaneous breathing pattern was short lived during dopamine infusion [or during metabolic alkalosis (17)] demonstrates that a reduced CO_2 reserve will enhance the propensity for apnea but is not sufficient, by itself, to perpetuate ventilatory instability or periodic breathing.

CO_2 responsiveness above and below eupnea. Traditionally, the ventilatory response slope to hypercapnia (i.e., above eupnea) has been used to define chemoreceptor sensitivity to CO_2. It is usually assumed that the slope of this response may be extrapolated below eupnea, where the apneic threshold for CO_2 is defined as the P_{CO_2} intercept at zero ventilation (6). This extrapolation may be justified under certain conditions, such as moderate-to-severe hypoxia, which has been shown to increase the slope of the ventilatory response both above (18) and below (15) eupnea. Similarly, congestive heart failure patients experience periodic breathing in sleep and tend to have enhanced CO_2 response slopes both above (10) and below eupnea (28). However, there are also circumstances where these slopes are not comparable. In sleeping dogs, Nakayama et al. (17) showed that almitrine administration results in no change in the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnea, yet this drug is known to cause an increase in slope above eupnea (12, 14, 20, 21, 24). Furthermore, in the present study, we demonstrate that dopamine administration, despite its reported slope-decreasing properties above eupnea (1, 2, 4, 9, 19) results in an essentially normal slope below eupnea. Mateika and Ellythy (15) assessed the ventilatory response to CO_2 during wakefulness in normal and obstructive sleep apnea patients. Both groups had comparable response slopes above what they term the ventilatory recruitment threshold but this threshold itself was elevated in the obstructive sleep apnea group as a result of an increased ventilatory response slope below eupnea. Thus an altered response slope above eupnea does not always mandate a similar slope change below eupnea and, therefore, extrapolation for the determination of the apneic threshold and CO_2 reserve is not universally justified (6).

GRANTS

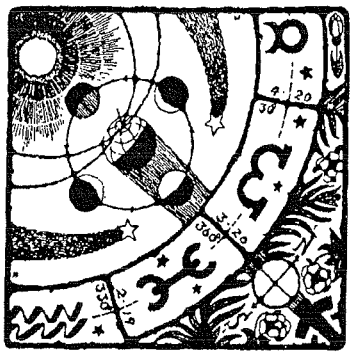
This work was supported in part by grants from the National Heart, Lung, and Blood Institute. B. Chenuel was supported by grants from the "Université Henri Poincaré de Nancy," the University of Wisconsin-Madison, the "Société de Pneumologie de Langue Française," the "Association des Chefs de Service du C.H.U. de Nancy," the Philippe Foundation, the "Collège Lorrain de Pathologie Thoracique," and the "Laboratoire Glaxo-SmithKline."

REFERENCES

1. **Berkenbosch A, DeGoede J, Olievier CN, and Ward DS.** Effect of exogenous dopamine on the hypercapnic ventilatory response in cats during normoxia. *Pflügers Arch* 407: 504–509, 1986.
2. **Bisgard GE, Mitchell RA, and Herbert DA.** Effects of dopamine, norepinephrine and 5-hydroxytryptamine on the carotid body of the dog. *Respir Physiol* 37: 61–80, 1979.
3. **Cardenas H and Zapata P.** Dopamine-induced ventilatory depression in the rat, mediated by carotid nerve afferents. *Neurosci Lett* 24: 29–33, 1981.
4. **Chow CM, Winder C, and Read DJ.** Influences of endogenous dopamine on carotid body discharge and ventilation. *J Appl Physiol* 60: 370–375, 1986.
5. **Chua T, Ponikowski P, Harrington D, Chambers J, and Coats A.** Contribution of peripheral chemoreceptors to ventilation and the effects of their suppression on exercise tolerance in chronic heart failure. *Heart* 76: 483–489, 1996.

Downloaded from jap.physiology.org on November 9, 2005

6. **Cunningham DJC, Robbins PA, and Wolff CB.** Integration of respiratory responses to changes in alveolar partial pressures of CO_2 and O_2 and in arterial pH. In: *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing.* Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1986, sect. 3, vol. II, pt. 2, chapt. 15, p. 475–528.
7. **Gleeson K and Zwillich CW.** Adenosine infusion and periodic breathing during sleep. *J Appl Physiol* 72: 1004–1009, 1992.
8. **Hsiao C, Lahiri S, and Mokashi A.** Peripheral and central dopamine receptors in respiratory control. *Respir Physiol* 76: 327–336, 1989.
9. **Ide T, Shirahata M, Chou CL, and Fitzgerald RS.** Effects of a continuous infusion of dopamine on the ventilatory and carotid body responses to hypoxia in cats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 22: 658–664, 1995.
10. **Javaheri S.** A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 341: 949–954, 1999.
11. **Khoo MC.** Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* 122: 167–182, 2000.
12. **Lagneaux D.** Ventilatory responses of the rat to mild hypercapnic stimulation before and after almitrine bismesylate. *Respir Physiol* 65: 379–388, 1986.
13. **Lahiri S, Maret K, and Sherpa MG.** Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol* 52: 281–301, 1983.
14. **Lahiri S, Mokashi A, Huang W, Sherpa AK, and Di Giulio C.** Stimulus interaction between CO_2 and almitrine in the cat carotid chemoreceptors. *J Appl Physiol* 67: 232–238, 1989.
15. **Mateika JH and Ellythy M.** Chemoreflex control of ventilation is altered during wakefulness in humans with OSA. *Respir Physiol Neurobiol* 138: 45–57, 2003.
16. **Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, and Dempsey JA.** Carotid body denervation eliminates apnea in response to transient hypocapnia. *J Appl Physiol* 94: 155–164, 2003.
17. **Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, and Dempsey JA.** Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1251–1260, 2002.
18. **Nielsen M and Smith H.** Studies on the regulation of respiration in acute hypoxia; with a appendix on respiratory control during prolonged hypoxia. *Acta Physiol Scand* 24: 293–313, 1952.
19. **Nishino T and Lahiri S.** Effects of dopamine on chemoreflexes in breathing. *J Appl Physiol* 50: 892–897, 1981.
20. **Olievier CN, Berkenbosch A, DeGoede J, and Kruyt EW.** Almitrine bismesylate and the central and peripheral ventilatory response to CO_2. *J Appl Physiol* 63: 66–74, 1987.
21. **O'Regan RG, Majcherczyk S, and Przybyszewski A.** Effects of almitrine bismesylate on activities recorded from nerves supplying the carotid bifurcation in the cat. *Eur J Respir Dis* 126: 197–202, 1983.
22. **Phillipson EA, Murphy E, and Kozar LF.** Regulation of respiration in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 40: 688–693, 1976.
23. **Skatrud JB and Dempsey JA.** Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 55: 813–822, 1983.
24. **Stanley NN, Galloway JM, Gordon B, and Pauly N.** Increased respiratory chemosensitivity induced by infusing almitrine intravenously in healthy man. *Thorax* 38: 200–204, 1983.
25. **Takasaki Y, Ott D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, and Bredley T.** Effect of nasal continuous positive pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 140: 1578–1584, 1989.
26. **Van de Brone P, Oren R, Abouassaly A, Somers E, and Somers V.** Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 81: 432–436, 1998.
27. **Xie A, Skatrud JB, and Dempsey JA.** Effect of hypoxia on the hypopnoeic and apnoeic threshold for CO_2 in sleeping humans. *J Physiol* 535: 269–278, 2001.
28. **Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, and Dempsey JA.** Apnea-hypopnea threshold for CO_2 in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1245–1250, 2002.



Downloaded from jap.physiology.org on November 9, 2005

Journal of Applied Physiology

J Physiol 560.1 (2004) pp 1–11

Topical Review

The ventilatory responsiveness to CO_2 below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep

Jerome A. Dempsey, Curtis A. Smith, Tadeuez Przybylowski, Bruno Chenuel, Ailiang Xie, Hideaki Nakayama and James B. Skatrud

The John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine, Department of Population Health Sciences, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, 53726-2368, USA

Sleep unmasks a highly sensitive hypocapnia-induced apnoeic threshold, whereby apnoea is initiated by small transient reductions in arterial CO_2 pressure (P_{aCO_2}) below eupnoea and respiratory rhythm is not restored until P_{aCO_2} has risen significantly above eupnoeic levels. We propose that the 'CO_2 reserve' (i.e. the difference in P_{aCO_2} between eupnoea and the apnoeic threshold (AT)), when combined with 'plant gain' (or the ventilatory increase required for a given reduction in P_{aCO_2}) and 'controller gain' (ventilatory responsiveness to CO_2 above eupnoea) are the key determinants of breathing instability in sleep. The CO_2 reserve varies inversely with both plant gain and the slope of the ventilatory response to reduced CO_2 below eupnoea; it is highly labile in non-random eye movement (NREM) sleep. With many types of increases or decreases in background ventilatory drive and P_{aCO_2}, the slope of the ventilatory response to reduced P_{aCO_2} below eupnoea remains unchanged from control. Thus, the CO_2 reserve varies inversely with plant gain, i.e. it is widened with hyperventilation and narrowed with hypoventilation, regardless of the stimulus and whether it acts primarily at the peripheral or central chemoreceptors. However, there are notable exceptions, such as hypoxia, heart failure, or increased pulmonary vascular pressures, which all increase the slope of the CO_2 response below eupnoea and narrow the CO_2 reserve despite an accompanying hyperventilation and reduced plant gain. Finally, we review growing evidence that chemoreceptor-induced instability in respiratory motor output during sleep contributes significantly to the major clinical problem of cyclical obstructive sleep apnoea.

(Resubmitted 21 July 2004; accepted 22 July 2004; first published online 29 July 2004)
Corresponding author J. A. Dempsey: The John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine, Department of Population Health Sciences, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, 53726-2368, USA. Email: jdempsey@wisc.edu

Sleep effects on ventilatory control stability

Sleep presents major challenges to the stability of ventilatory control and to the homeostatic regulation of O_2 and CO_2 transport. All healthy humans hypoventilate to a significant degree at sleep onset and throughout the night (P_{aCO_2}, 2–8 mmHg > awake). Furthermore, resistance to flow through the upper airway is increased variably but significantly in a very large percentage of healthy subjects, and cyclical overshoots and undershoots of ventilation occur in a significant segment of the population who do not experience ventilatory instability in wakefulness.

Several factors contribute to these effects of sleep. First, the loss of supra-pontine neural input to the medullary respiratory pattern generator ('wakefulness drive') results in reduced rhythmic and tonic activation of both phrenic and hypoglossal motor neurones (Orem *et al.* 1985). (The magnitude of the respiratory motor output attributable to 'wakefulness' drives has been included in theoretical models of respiratory control (Longobardo *et al.* 2002). However, this wakefulness input has no fixed magnitude. Rather, its most important characteristic is its marked variability, as opposed to the highly reproducible responses obtained in NREM sleep, in response to such perturbations as changes in airway resistance or hypocapnia (Skatrud & Dempsey, 1983; Wilson *et al.* 1984).) Second, sleep state is not constant, which greatly enhances the opportunity for changing respiratory drives and airway resistance. Third, the supine position and the associated reduction in functional residual capacity occurring in sleep will reduce caudal traction on and therefore narrow the upper airway, and will also cause greater arterial O_2

© The Physiological Society 2004

DOI: 10.1113/jphysiol.2004.072371

desaturation and CO_2 retention for any given apnoeic length.

There are multiple, complex causes of sleep-induced periodic breathing. The propensity for unstable, periodic breathing in a given subject or condition has been assessed using the concept of 'loop gain' (G_L), the combination of three types of gain, namely controller (G_c), plant (G_p), and mixing (G_m) gains (Khoo, 2000; Younes *et al.* 2001). The higher the G_L, the greater the probability of periodic breathing. This quantitative approach to predicting ventilatory instability and periodicity has provided a valuable tool for understanding the complex, multifaceted determinants of periodic breathing. However it is a concept that was developed to characterize the dynamic behaviour of linear systems (Khoo, 2000). Thus the usefulness of the G_L index as a predictor of instability only applies over the range of linear changes in the ventilatory stimulus–response slope and does not consider the mechanisms and/or conditions which predispose to apnoea. (Loop gain (G_L) is determined by: (a) plant gain (Δ pulmonary capillary $P_{CO_2}/\Delta\dot{V}_A$) as determined by the position of $\dot{V}_A$ *versus* P_{aCO_2} on the iso-metabolic line (see Fig. 2 below), and also by $\dot{V}_A : \dot{Q}$ distribution and the prevailing functional residual capacity (FRC) (b) controller gain ($\dot{V}_E/P_{ACO_2}$) as determined by chemosensitivity (above eupnoea), lung and airway mechanics and respiratory muscle power output; and (c) mixing gain (Δ chemoreceptor P_{CO_2}/Δ pulmonary capillary P_{CO_2}), as determined by circulatory delay time, thoracic blood volume and brain extracellular fluid volume (Younes *et al.* 2001).) Accordingly, when P_{aCO_2} falls below eupnoea and apnoea ensues, controller gain, and therefore loop gain would actually be reduced (i.e. the CO_2 ventilatory response slope is zero), thereby predicting a stable breathing pattern even in the face of apnoea.

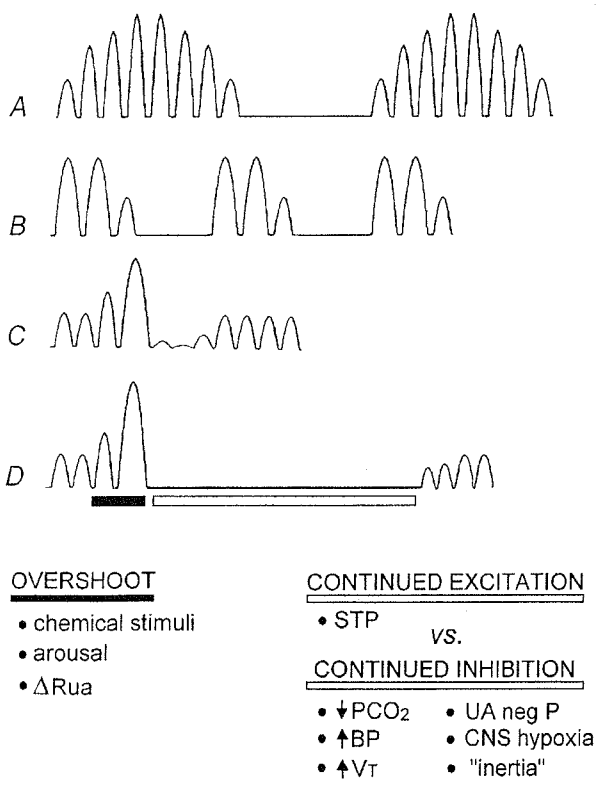


Figure 1. Schematic representation of the factors influencing sleep-induced breathing instabilities
A, Cheyne-Stokes respiration in heart failure; *B*, periodic breathing clusters in hypoxia. *C* and *D* isolated ventilatory overshoots followed by hypopnea (*C*) or apnoea (*D*). The ventilatory overshoot is determined by: (a) increased magnitude of chemoreceptor stimuli, which in turn are dependent upon the duration of any preceding apnoea or hypopnoea, the functional residual capacity and the metabolic rate; (b) the gain of the chemoreceptor response, which in part depends upon state of consciousness; and (c) the translation of respiratory drive to ventilation which is dependent upon the prevailing upper airway resistance. Following the ventilatory overshoot a continued excitatory short-term potentiation (STP) of respiratory motor output favours stabilization of breathing pattern. The effectiveness of STP as a stabilizer will depend upon the magnitude and duration of the preceding stimulus. Inhibitory effects opposing STP (and causing apnoea) include: lung stretch at high V_T which will have a carry-over inhibitory effect, baroreceptor stimulation coincident with the rising systemic pressure during the overshoot phase which also contributes to a reduced respiratory motor output to both the pump and upper airway musculature, and transient hypocapnia. 'Inertia' refers to the continued short-term inhibition of inspiratory drive, prolongation of apnoea and delayed resumption of rhythmic respiration in the face of a P_{aCO_2} which increases to above eupnoeic levels.

We believe a neglected but important element to 'controller' gain is the CO_2 responsiveness *below* eupnoea, i.e. over the range between eupnoea and apnoea. Certainly, understanding how apnoeas occur is an important part of understanding periodic breathing, for several reasons: (a) apnoeas are an integral ingredient of many types of periodic breathing; (b) apnoeas permit the accumulation of large amounts of chemoreceptor sensory stimuli which in turn will promote arousal and cause subsequent ventilatory overshoots; (c) the marked reductions in respiratory motor output which initiate the apnoea may also trigger airway muscle hypotonicity, and cause airway narrowing and even closure (see examples below under 'Ventilatory control instability and obstructive sleep apnoea'). In this brief review we focus on the causes, lability, and consequences of the gain of the CO_2 response below eupnoea and the associated change in the CO_2 reserve between eupnoea and the apnoeic threshold.

Our view of the multiple factors affecting transient ventilatory overshoots (hyperventilation) and undershoots (hypoventilation) in NREM sleep are shown in Fig. 1 and are based on the observation that significant transient overshoots in ventilation and blood pressure precede and terminate most apnoeic and/or hypopnoeic events. An increased drive to breathe, depending on its magnitude and duration, also causes a persistent, centrally mediated excitatory 'memory' effect or short-term

© The Physiological Society 2004

potentiation (STP) which would normally prevent a sudden ventilatory undershoot and maintain ventilatory stability (Eldridge & Millhorn, 1986). There are several factors which oppose this stabilizing effect of STP during this post-hyperpnoeic period (see Fig. 1). However, as outlined below, during NREM sleep it is the transient hypocapnia initiated during the ventilatory overshoot which is the dominant inhibitory influence required to cause the apnoea.

The apnoeic thresholds

The 'unmasking' of a highly sensitive apnoeic threshold in NREM sleep, some 2–5 mmHg P_{aCO_2} below (sleeping) eupnoeic P_{aCO_2} and within 1–2 mmHg of the normal waking eupnoeic P_{aCO_2} has been documented in healthy sleeping subjects in several ways. First, positive-pressure mechanical ventilation through a nasal mask was used to progressively reduce P_{aCO_2} below eupnoea, which caused progressive, linear reductions in the amplitude of diaphragm EMG until apnoea occurred (Skatrud & Dempsey, 1983). Mechanical ventilation also elicits a non-chemical, neuro-mechanical inhibitory effect on the amplitude of respiratory motor output (Henke *et al.* 1988), but this can be minimized by using a subject-triggered pressure support form of mechanical ventilation and a background of continuous positive airway pressure (CPAP) to minimize upper airway resistance (Meza *et al.* 1998). Second, mechanical ventilation was used to control airway and chest wall mechanics in normal subjects during NREM sleep and wakefulness, to demonstrate a sleep-induced increase of 2–4 mmHg in the set-point for P_{aCO_2} which was independent of any sleep-induced changes in airway resistance (Simon *et al.* 1993). Third, periodic breathing caused by chronic heart failure, hypoxia, or idiopathic central apnoea was alleviated by small increments in P_{aCO_2} (via increased inspired CO_2 fraction (F_{IO_2}); Berssenbrugge *et al.* 1983; Xie *et al.* 1997). Finally, Semple *et al.* (Semple *et al.* 1999) recently used mechanical ventilation to control tidal volume at waking, eupnoeic levels in order to prevent the hypoventilation and increase in P_{aCO_2} normally experienced upon transition from awake to light sleep. At sleep onset, apnoeas of up to 15 s ensued. These observations demonstrate the marked CO_2 dependence of ventilatory control at sleep onset and the critical importance of the normal sleep-induced hypoventilation as a deterrent to apnoea and instability.

Apnoea really has two P_{CO_2} 'thresholds', namely the apnoeic initiation threshold (as outlined above) and the higher P_{aCO_2} at which apnoea is terminated and respiratory rhythm re-initiated. In real life when apnoeas are initiated by transient reductions in alveolar P_{CO_2} (P_{ACO_2}), some of the delay in resumption of breathing rhythm is likely to be due to a persistent alkalinity in the environment of the brain chemoreceptors at a time when arterial P_{CO_2} (P_{aCO_2}) is restored to eupnoeic levels. However, even when apnoeas are caused experimentally by purely mechanical feedback at normocapnic P_{aCO_2} (using controlled mechanical ventilation or upper airway negative pressure) the P_{aCO_2} will rise 3–5 mmHg or so above spontaneous eupnoea before breathing is re-initiated (Leevers *et al.* 1994; Satoh *et al.* 2001). What causes this persistent, prolongation of apnoea to occur in the face of rising chemoreceptor stimuli, i.e. a so-called 'inertial' or short-term inhibition effect, following the cessation of rhythmic respiratory motor output? Expiratory muscle EMG consistently shows tonic activity throughout the apnoea (Satoh *et al.* 2001), suggesting that inspiratory neuronal activity is actively and reciprocally inhibited (Sears *et al.* 1982). Recordings from medullary respiratory neurones during apnoeas may (Remmers *et al.* 1986) or may not (Orem & Vidruk, 1998) also show tonic activity of expiratory or post-inspiratory neurones and may even show persistent rhythmic activity of some bulbar inspiratory neurones (Batsel, 1967). So, apnoeas are clearly not quiet, passive events but are alive with a variety of tonic and even rhythmic neural activities. Together, these two P_{CO_2} thresholds in sleep mean that even small transient reductions in P_{aCO_2} will initiate apnoea and that prolongation of apnoea will exacerbate hypercapnia and hypoxaemia leading to transient arousals and ventilatory overshoots upon apnoea termination.

Lability of the apnoeic threshold and the CO_2 reserve

The apnoeic threshold and the CO_2 reserve are not fixed quantities. They will change inversely with both the sensitivity of the ventilatory response to CO_2 below eupnoea and the plant gain. Thus, increasing the drive to breathe and lowering the prevailing steady-state P_{aCO_2} does not mean that one is at greater risk of inducing apnoea and/or ventilatory instability. Similarly, simply increasing the background P_{aCO_2} via sustained hypoventilation does not protect against crossing the apnoeic threshold. In fact quite the opposite occurs. For example, unstable, periodic ventilatory patterns during sleep in short-term hypoxia or chronic heart failure (CHF) are *stabilized* when *further hyperventilation* and hypocapnia are induced by increasing background drive by pharmacological means (Sutton *et al.* 1979; Javaheri *et al.* 1996) or by sojourning for longer periods at high altitude (Berssenbrugge *et al.* 1984).

Influence of background drive

There appear to be two reasons for the increased protection against apnoea and instability afforded by increased ventilatory drive, as illustrated in Fig. 2. First, hyper- or hypoventilation means relocation along the isometabolic $\dot{V}_A : P_{aCO_2}$ hyperbola. Accordingly, with increased background drive and therefore high $\dot{V}_A$ and low P_{aCO_2}, plant gain is reduced, i.e. the increase in $\dot{V}_A$ required for a given reduction in P_{aCO_2} is increased. Second,

© The Physiological Society 2004

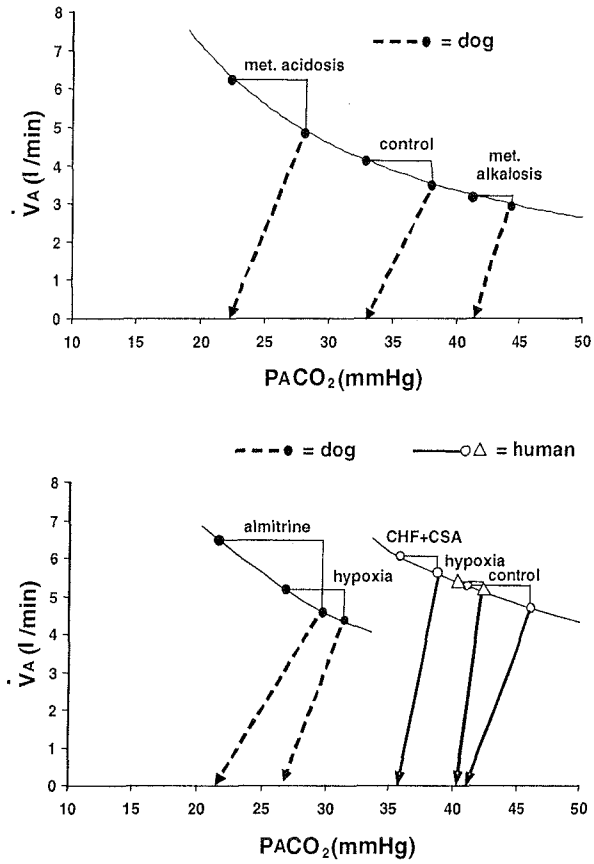


Figure 2. The effects of changing background ventilatory drive on the gain of the ventilatory responsiveness to CO_2 below eupnoea, on 'plant gain' and on the CO_2 reserve (ΔP_{ETCO_2} eupnoea – apnoea) in sleeping dogs and humans
Data are plotted on separate isometabolic lines for dogs (CO_2 flow ($\dot{V}_{CO_2}$) = 150 ml min^{-1}) and for humans ($\dot{V}_{CO_2}$ = 250 ml min^{-1}). The diagonal dashed or continuous lines join eupnoeic and apnoeic points and their slopes indicate the gain below eupnoea of the ventilatory response to hypocapnia in each condition. The height of the vertical bar above the isometabolic line indicates the increase in $\dot{V}_A$ required to reduce the P_{aCO_2} to the apnoeic threshold (i.e. the inverse of plant gain). The CO_2 reserve is the difference in P_{ACO_2} between eupnoea and the apnoeic threshold. Note in the sleeping dog: (a) that the slope of the CO_2 response below eupnoea remained unchanged during hyper- or hypoventilation; (b) the required increase in $\dot{V}_A$ to reach apnoea under background conditions of hyperventilation via metabolic acidosis ($\Delta\dot{V}_A$ = 1.4 l min^{-1}) is about twice that required in control and almost five times that required with the background condition of hypoventilation via metabolic alkalosis (0.3 l min^{-1}); (c) the greater protection against apnoea during these backgrounds of hyper- *versus* hypoventilation are due solely to the change in G_p. Similarly, almitrine infusion (see bottom panel) caused hyperventilation, with no significant influence on the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnoea. However, in hypoxia (bottom panel) note the increased slope (*versus* control) of $\dot{V}_A$–P_{aCO_2} relationship between eupnoea and the apnoeic threshold in dogs and especially in humans and in chronic heart failure (CHF) patients with Cheyne-Stokes periodic respiration (CSA). Thus in these latter two examples the CO_2 reserve is narrowed significantly despite the background hyperventilation and reduced plant gain. (Data compiled from Xie *et al.* 2001, 2002; Nakayama *et al.* 2003; and from author's laboratory.)

the slope of the decrease in $\dot{V}_A$ with a reduction in end-tidal CO_2 pressure (P_{ETCO_2}) below eupnoea showed no significant change from control in the background of hyper- or hypoventilation attending these metabolic acid–base derangements. Thus, the CO_2 reserve (i.e. ΔP_{ETCO_2} required between eupnoea and the apnoeic threshold) changed inversely with the change in plant gain, as ΔP_{ETCO_2} averaged 1.8 times higher in metabolic acidosis (6.7 ± 0.8 mmHg) than in metabolic alkalosis 3.7 ± 1.0 mmHg) (Nakayama *et al.* 2002).

These changes in plant gain accompanied by no change in the ventilatory sensitivity to reductions in CO_2 below eupnoea markedly enhance the likelihood that the apnoeic threshold is crossed (with further transient ventilatory perturbations) in metabolic alkalosis and greatly reduces this likelihood in metabolic acidosis. For example, as shown by contrasting Fig. 3*A* and *B*, the enhanced susceptibility to apnoea and to periodic breathing during the hypoventilation of metabolic alkalosis was manifested: (a) consistently in response to small transient reductions in P_{ETCO_2} accompanying the transient increases in tidal volume (V_T) at even the lowest levels of pressure support ventilation (PSV); and (b) occasionally during spontaneous eupnoea (i.e. with no PSV applied) – periodic breathing occurs over several minutes sometimes triggered by a single augmented breath but other times with no apparent triggering other than the background hypoventilation.

Influence of the type of background drive

In hypoxia, the accompanying hyperventilation and reduced plant gain – by itself – protects against apnoea and instability, just as occurred with increased non-hypoxic stimuli to breathe (e.g. pharmacological carotid chemoreceptor stimulation and metabolic acidosis – see Figs 2 and 3*A*). However, in hypoxia the stabilizing factor of reduced plant gain is counteracted by an increase in the slope of the ventilatory response to reduced P_{aCO_2} below eupnoea, thereby greatly reducing the magnitude of the CO_2 reserve between eupnoea and apnoea (see Fig. 2; bottom panel and Fig. 3*C*) (Xie *et al.* 2001; Nakayama *et al.* 2002). The effect of even relatively mild hypoxia (P_{ETO_2} 54–64 mmHg) was especially evident in the sleeping human in whom the average CO_2 reserve between eupnoea and apnoea was reduced by two-thirds from 3.4 to 1.1 mmHg ΔP_{ETCO_2}. In the presence of hypoxia, the ventilatory response to CO_2 *above* eupnoea is also increased in slope (Cunningham *et al.* 1986) and this would cause greater ventilatory overshoots in response to transient chemical stimuli, thereby further enhancing opportunities to reach the apnoeic threshold.

Many congestive heart failure (CHF) patients experience highly unstable and periodic 'Cheyne-Stokes' respiration in sleep and this often coincides with

© The Physiological Society 2004

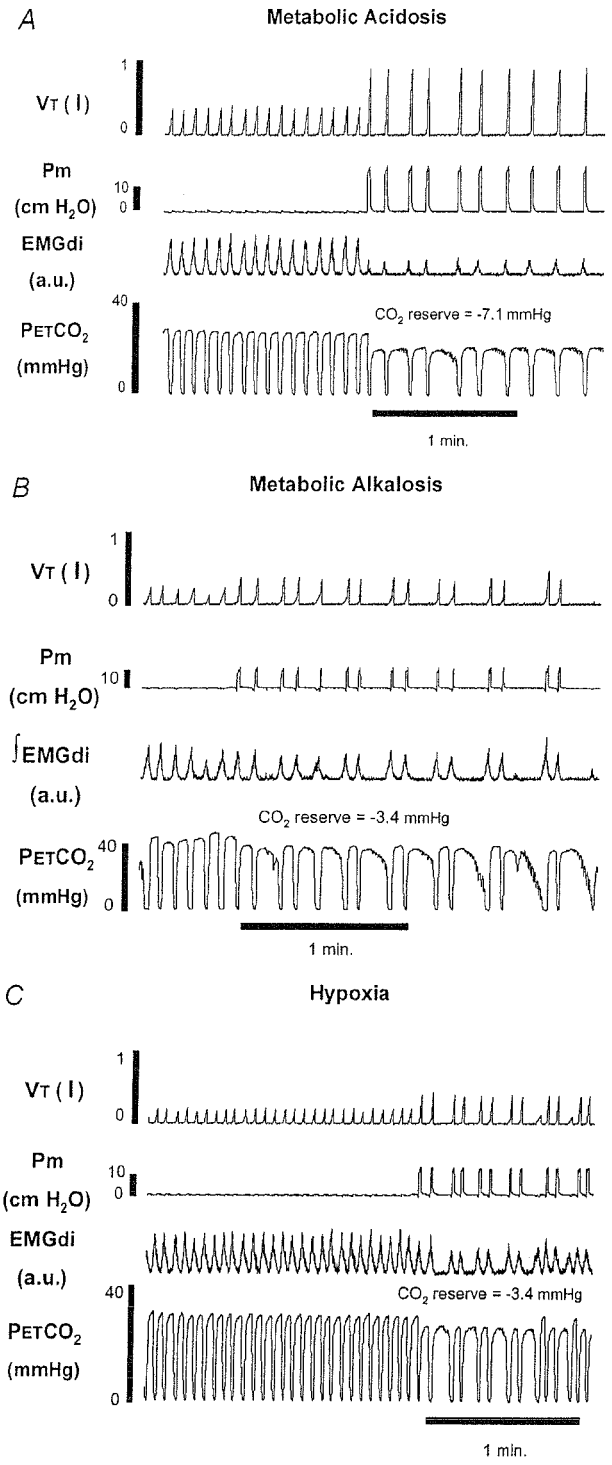


Figure 3. Apneic threshold lability
A, polygraph record in a tracheostomized dog during NREM sleep of a pressure support trial (PSV) during 5 h of metabolic acidosis achieved via oral acetazolamide administration (arterial pH = 7.34, $[HCO_3^-]$ 16 mequiv l^{-1}, P_{aCO_2} 30 mmHg). The protocol used to determine the apnoeic threshold required several trials of incremental increases in PSV. Note that with metabolic acidosis a tracheal pressure (P_M) of over 20 cmH_2O, an increase in V_T of over 2× baseline eupnoea and a reduction in P_{ETCO_2} of 7 mmHg was required to cause apnoea and subsequent periodic breathing. *B*, polygraph record of a pressure support trial in NREM sleep during 1 h of metabolic alkalosis via I.V. $NaHCO_3$ (arterial pH = 7.51 $[HCO_3^-]$ = 35 mequiv l^{-1}, P_{CO_2} = 44 mmHg). Note that a tracheal pressure of 9 cmH_2O induced via PSV was required to cause apnoea and subsequent periodic breathing. Contrast the CO_2 reserve of 3 mmHg (eupnoea – apnoeic threshold ΔP_{CO_2}) in this condition of background hypoventilation with that of 7 mmHg in the condition of background hyperventilation via metabolic acidosis (Fig. 3*A*). *C*, polygraph record of a pressure support trial in NREM sleep after ~1 h of hypoxia (P_{aO_2} = 47 mmHg, P_{aCO_2} = 31 mmHg). Despite a similar level of background hyperventilation as with metabolic acidosis (see Fig. 3*A*), in hypoxia the CO_2 reserve (eupnoeic P_{ETCO_2} – apnoeic threshold P_{ETCO_2}) was reduced by one-half, because hypoxia increased the slope of the CO_2 response below eupnoea. (Also see Fig. 2, bottom panel.) Note, in the 3 PSV trials shown in Fig. 3*A–C*, that diaphragm EMG amplitude is reduced on the first breath of PSV, an effect which we also found when P_{ETCO_2} was held normocapnic throughout PSV trials. These non-chemoreceptor, neuro-mechanical inhibitory effects of PSV averaged reductions of 5–20% in EMG_{di} and 30% prolongations of TE (Nakayama *et al.* 2002).

chronic hyperventilation and hypocapnia. As explained above, by itself, this hyperventilation in CHF will decrease plant gain and stabilize breathing pattern. However, several influences apparently override this protection. Many investigators have reported that severe CHF is accompanied by increased peripheral chemo-responsiveness (Sun *et al.* 1999) and prolonged circulation times, both of which would contribute to ventilatory overshoot and periodicity. In addition the CO_2 reserve below eupnoea is markedly reduced to less than one-half normal in these patients, for two reasons (Xie *et al.* 2002). First, as is the case with hypoxia, the ventilatory response slope to CO_2 below eupnoea is significantly increased in CHF patients (see Fig. 2). Second, these patients experience little or no significant hypoventilation and therefore no increase in P_{aCO_2} in the transition from awake to NREM sleep (also see below).

Influence of REM sleep

In (phasic) REM sleep the CO_2 reserve is widened and much more variable than in NREM sleep (Xi *et al.* 1993). Accordingly, central apnoeas and periodic breathing following a ventilatory overshoot are rare in REM sleep, just as are augmented ventilatory responses to chemoreceptor stimuli (Phillipson & Bowes, 1986). Thus, while tachypnea and a variable V_T are common in REM sleep, apnoea and periodic breathing occur very rarely, even in CHF or hypoxia or central sleep apnoea syndrome (Berssenbrugge *et al.* 1983; Hanly *et al.* 1989). In REM sleep, ponto-medullary inspiratory neurones are markedly excited (Orem, 1994) and apparently (like behavioural inputs in wakefulness) cause dissociation of the respiratory pattern generator from the usual excitatory or inhibitory

© The Physiological Society 2004

inputs from chemo- and mechano-receptors (Phillipson & Bowes, 1986; Smith *et al.* 1997).

Causes of changes in ventilatory responsiveness below eupnoea and reductions in the CO_2 reserve

Why do conditions of sustained hyperventilation elicited by hypoxia and CHF cause an increased slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnoea and a reduced CO_2 reserve in sleep? A popular concept suggests that a dominance of peripheral over central chemoreceptor contributions to the total ventilatory drive creates instability (Cherniack & Longobordo, 1994; Khoo, 2000). This opinion is based on evidence of ventilatory instability in conditions such as hypoxia, medullary chemoreceptor ablation and carotid chemoreceptor sensitization (via dopamine receptor blockade). However, this hypothesis was not supported by more direct tests in the sleeping animal. First, as shown in Fig. 2, non-hypoxic pharmacological stimulation of carotid chemoreceptors and ventilation using almitrine (which, like hypoxia increases carotid body and ventilatory sensitivity to CO_2; Nishino & Lahiri, 1981), did not mimic the effects of hypoxia by increasing the slope of the ventilatory response below eupnoea and narrowing the CO_2 reserve (see Fig. 2). Rather, with almitrine-induced hyperventilation, the slope of the CO_2 response below eupnoea remained unchanged from control and the CO_2 reserve was widened in proportion to the decrease in plant gain – just as occurred with (normoxic) metabolic acidosis.

The same rationale led us to try the reverse experiment. We recently used low-dose dopamine infusion to cause hypoventilation (i.e. increased G_p) and to reduce the CO_2 responsiveness of the carotid chemoreceptors (Lahiri *et al.* 1980, 1989; Nishino & Lahiri, 1981; Sabol & Ward, 1987). Like metabolic alkalosis (see above) the slope of the CO_2 response below eupnoea remained unchanged from control (see Fig. 2); thus the CO_2 reserve was narrowed in proportion to the increase in plant gain. During dopamine infusion, brief apnoeas and periodic breathing occurred occasionally during spontaneous breathing in sleep and consistently with small transient perturbations in V_T and P_{CO_2} provided by low levels of pressure support ventilation. This instability in ventilatory control during dopamine infusion contrasted with the marked resistance to apnoea and periodic breathing found during PSV-induced transient hypocapnia following carotid body denervation (CBX) (Nakayama *et al.* 2003). Perhaps this difference between dopamine and CBX reflects the importance to hypocapnic-induced apnoea and periodicity of at least some level of carotid body CO_2 responsiveness – even if markedly subnormal – in the face of a high plant gain and reduced CO_2 reserve.

So, contrary to predictions based on the peripheral–central chemoreceptor imbalance concept (Khoo, 2000), non-hypoxic stimulation of the carotid chemoreceptors combined with hypocapnic inhibition of the central chemoreceptors, *widened* the CO_2 reserve and enhanced ventilatory stability. Furthermore, non-hypoxic inhibition of the peripheral chemoreceptors combined with hypercapnoeic stimulation of the central chemoreceptors narrowed the CO_2 reserve and made the control system more susceptible to apnoea and periodicity.

Through what other mechanisms might hypoxia increase the slope of the ventilatory response to reduced P_{CO_2} below eupnoea and move the eupnoeic P_{aCO_2} so close to the apnoeic threshold? First, perhaps a unique sensory output from the carotid chemoreceptors is elicited by hypoxia which is quite different from pharmacological stimuli. Certainly different stimuli such as hypoxia, P_{CO_2} and pH have been shown to activate quite different types of receptors within the carotid chemoreceptor (Summers *et al.* 2002).

A second potential mediator of these effects might be found in the central inhibitory effects of hypoxia on ventilatory control, as has been well documented in anaesthetized animals (Neubauer & Bisgard, 1994), but at present the findings on this question in unanaesthetized preparations are contradictory. On the one hand, the well-known cerebral vasodilatory effects of hypoxia would be expected to inhibit breathing by reducing medullary P_{CO_2} for any given arterial P_{CO_2}. For example, 30–40% swings in middle cerebral artery blood flow were recently found to accompany periodic breathing in NREM sleep (mostly Stage II) in hypoxic humans (see Fig. 4). The observed increases in cerebral blood flow correspond to large reductions of 6–8 mmHg in the P_{CO_2} difference between arterial and jugular venous blood (Chapman *et al.* 1979). In awake humans we reduced the slope of the cerebral blood flow response to hypercapnia by about 65% via indomethicin administration, and this caused an average 50% increase in the steady-state ventilatory response to inhaled CO_2 (Xie *et al.* 2003). This study and other earlier studies using fixed reductions in cerebral blood flow in awake goats (Chapman *et al.* 1979) show that changes in cerebral blood flow clearly influence the chemical control of breathing, presumably acting via changes in brain chemoreceptor P_{CO_2}. On the other hand, in sleeping unanaesthetized dogs in which the isolated and extra-corporally perfused carotid chemoreceptors were maintained normocapnic and normoxic (Curran *et al.* 2000), cerebral hypoxia *per se* was found to stimulate – not depress – eupnoeic ventilation. A similar intact, isolated carotid chemoreceptor preparation used in the awake goat showed that short-term potentiation of ventilatory output immediately following carotid chemoreceptor stimulation was not affected by CNS hypoxia (Engwall *et al.* 1994). This fundamental question concerning the influence of CNS hypoxia and cerebral blood flow on ventilatory control

© The Physiological Society 2004

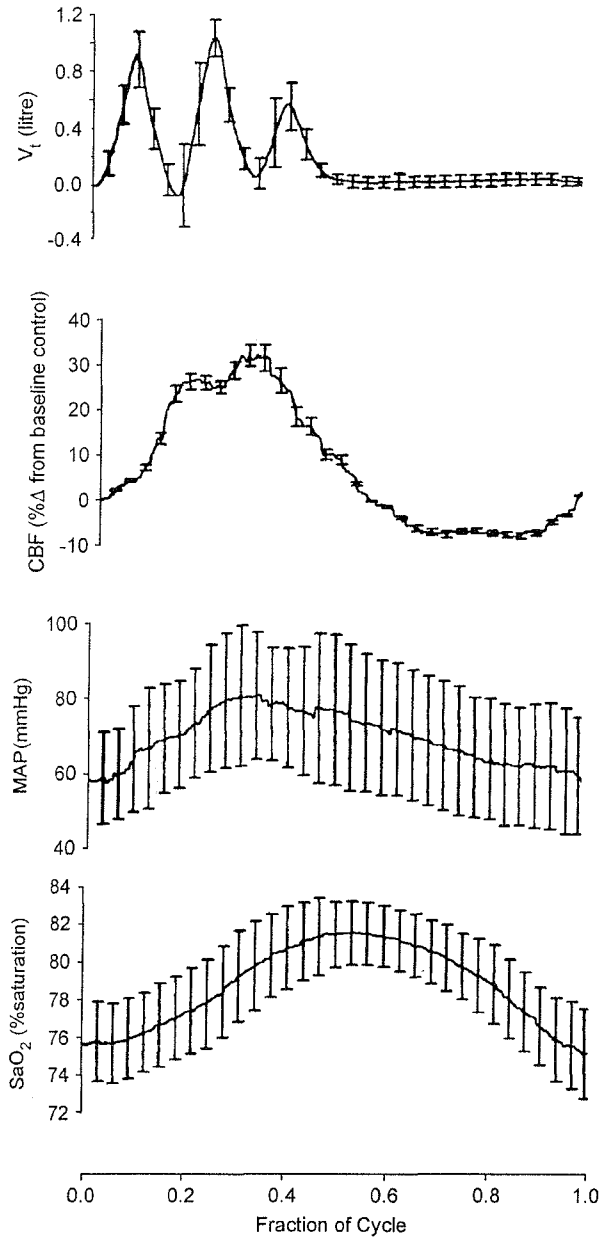


Figure 4. The effects of one night of hypoxic exposure ($F_{IO_2} = 0.11$) on periodic breathing and middle cerebral artery (MCA) blood flow during NREM sleep in the healthy human
Shown are signal averaged data over 150 periodic breathing cycles in a single healthy subject. These data are representative of those found in six additional subjects. Each periodic cycle averaged 22 s in duration and consisted of three hyperpnoeic tidal breaths followed by an 8–12 s apnoea. Note the average 30% increase in MCA blood velocity (CBF) as determined by Doppler ultra-sound measurements and the increase in mean arterial pressure (MAP) which began at the termination of the apnoea and peaked during the ventilatory overshoot phase. Immediately following the ventilatory overshoot, CBF fell 10% below baseline control (data from authors' laboratory). A transfer function analysis of the gain, phase and coherence between MCA flow velocity and MAP changes showed that changes in cerebral blood flow throughout the cycle always led those in MAP. Based on this correlative analysis and previous ganglionic blockade studies of breath-hold apnoea in awake subjects (Przybylowski *et al.* 2003), we attribute the increases in CBF to the transient hypoxaemia caused by the apnoeas and the subsequent decreases in CBF below baseline to the transient hypocapnia caused by the ventilatory overshoot. These marked increases in CBF may exacerbate brain extra-cellular fluid (ECF) hypocapnia, thereby reducing the CO_2 reserve and precipitating apnoea and periodic breathing. SaO_2, arterial O_2 saturation.

needs to be further addresed in physiological preparations – both awake and asleep.

Why a reduced CO_2 reserve in CHF?

The reduced CO_2 reserve observed with CHF patients cannot be attributed to arterial hypoxaemia which usually is absent in CHF. Correlative evidence suggests that elevated pulmonary capillary wedge pressures may stimulate a vagally mediated hyperventilation in these patients (Solin *et al.* 1999). Whether this specific stimulus would, like hypoxia, sensitize the slope of the CO_2 response below eupnoea and reduce the CO_2 reserve remains unknown.

Another promising explanation for the reduced CO_2 reserve in CHF might be found in a blunted cerebrovascular endothelial response to CO_2. The effects of CO_2 on cerebral blood flow provide an important counter-regulatory mechanism which serves to minimize changes in brain $[H^+]$, thereby stabilizing the breathing pattern in the face of perturbations in P_{aCO_2}. For example, hypocapnia normally causes marked cerebral vasoconstriction and reduced cerebral blood flow which attenuates the fall in brain P_{CO_2} relative to that in arterial blood. Accordingly, ventilatory inhibition in response to reduced P_{CO_2} will be lessened because of the attenuated decrease in central chemoreceptor $[H^+]$. Patients with CHF (Georgiadis *et al.* 2000) and an animal model of CHF (Caparas *et al.* 2000) show reduced cerebral blood flow responses to CO_2. More specifically, our recent data showed that CHF patients with periodic breathing in sleep demonstrate a significantly attenuated reduction in cerebral blood flow response to hypocapnia relative to CHF patients without periodicity (Xie *et al.* 2003).

Again, an important potential role for cerebral blood flow in the regulation of breathing and breathing stability is implicated. Its true contributions will depend upon the relative importance of central chemoreceptor P_{CO_2} in causing apnoea. In this regard, the elegantly documented increase in carotid chemoreceptor responsiveness in an animal model of CHF (Sun *et al.* 1999) points to sensitization of peripheral chemoreceptor inputs as a potentially important determinant of a sensitized apnoeic threshold and reduced CO_2 reserve.

To summarize the findings of changing susceptibilities to apnoea and periodic breathing, we believe there is no easily determined, single index such as loop gain, at

© The Physiological Society 2004

least as presently conceived, which predicts ventilatory instability in sleep. Rather, at a minimum it is important to consider plant gain together with several elements of controller gain in response to ΔP_{CO_2} both above eupnoea (i.e. the gain of the response to increased ventilatory stimuli – both chemical and state-related) and below eupnoea. The change in the spontaneous, eupnoeic P_{aCO_2} in the transition from wakefulness to sleep may also have an important bearing on the magnitude of the CO_2 reserve and ventilatory stability during sleep. *All* of these variables are significant determinants of the propensity for both ventilatory overshoot and undershoot.

Ventilatory control instability and obstructive sleep apnoea

How might the occurrence of instability in central respiratory motor output during sleep relate to the major clinical problem of repetitive airway obstruction and high resistance hypopnoeas in the 'obstructive sleep apnoea syndrome' (OSA)? Conventional opinion would cite the highly significant risk factors of obesity and the volume of upper airway soft tissue structures and cranio-facial abnormalities in OSA (Dempsey *et al.* 2002; Schwab, 2003) to support the idea that the inherent passive collapsibility of upper airway is the dominant determinant of OSA and that sleep promotes the obstruction by removing the abnormally augmented activation of upper airway dilator muscles present during wakefulness in OSA patients (White, 2002). However, there is accumulating evidence to demonstrate that neuro-mechanical control of the stability and coordination of motor output to both the respiratory pump muscles and the resistance muscles of the upper airway during sleep is also likely to be a significant player in many types of repetitive sleep apnoeas. For example, many OSA patients display an enhanced controller (and therefore loop) gain during sleep, which would predispose to periodic breathing (Younes *et al.* 2001). When these types of patients were tracheostomized in order to bypass the upper airway, marked periodic breathing during sleep was revealed (Onal & Lopata, 1982). Furthermore, the severe OSA patient's ability to effectively compensate (via effective neural control of the respiratory muscles of both the upper airway and the pump, without EEG arousal) for airway narrowing and increased mechanical load was shown by correlational analysis to be a more important determinant of the degree of cycling behaviour of airway patency and ventilation than was the inherent passive collapsibility of the airway (Younes, 2003).

An implication of these clinical data is that an inherently collapsible airway may allow for significant airway narrowing and even obstruction in sleep, but any subsequent repetitive cycling behaviour in airway patency and ventilation is critically dependent upon neuro-chemical control mechanisms. What is not known from these reports in long-standing OSA patients is the extent to which their predisposition towards instability in neural control is inborn and/or is exacerbated by chronic intermittent hypoxia – a well-known cause of increased carotid chemoreceptor gain and CNS neuro-transmitter turnover (Ling *et al.* 2001; Peng *et al.* 2001).

In addition to these clinical examples outlined above, there are many experimentally documented links between respiratory neural control and airway patency. First, unstable oscillations in respiratory motor output produced in sleep during the transition from normoxia to hypoxia (and from steady-state hypoxia to normoxia) will cause airway obstruction which occurs at the nadir of the cycling respiratory motor output (Warner *et al.* 1987). Likewise, in OSA patients the nadir of upper airway muscle EMG activity coincides with the onset of airway obstruction (Suratt *et al.* 1985). We emphasize that an oscillating respiratory motor output precipitated by transient hypoxia caused airway obstruction during periods of low respiratory motor output only in those subjects who had upper airways that were highly compliant and already narrowed prior to the induction of an oscillating respiratory drive (e.g. a snorer with an airway resistance (R_{ua}) of 20–50 $cmH_2O\,l^{-1}\,s^{-1}$ during sleep). However, even in these subjects, if the hypoxia was continued for several minutes leading to full-blown, cluster-type periodic breathing, airway obstruction did not persist. On the contrary, upon re-initiation of breathing rhythm at the termination of each apnoea, inspiratory motor output and flow rate were very high and R_{ua} was reduced to near waking levels (Warner *et al.* 1987). Apparently the steep crescendo in chemoreceptor (plus arousal)-driven inspiratory motor output upon apnoea cessation must include marked and near-simultaneous activation of both pharyngeal dilator and inspiratory pump muscles.

Second, bronchoscopy performed during induced or naturally occurring central apnoeas, revealed that upper airway obstruction occurs early (< 10 s) during the central apnoeic period and even in the absence of inspiratory efforts (Badr *et al.* 1995). Apparently, all so-called 'central' apnoeas have an 'obstructive' airway component, but this is usually not detectable in the absence of inspiratory effort.

Third, obstructive apnoeas will precipitate central apnoeas and oscillatory ventilation. For example, with airway obstruction, accumulation of chemoreceptor stimuli will cause ventilatory overshoots and hypocapnia, followed by central apnoea or hypopnoea (Iber *et al.* 1986). Transient arousals at apnoea termination are likely to enhance the magnitude of the overshoot and subsequent cycling. In addition, the mechanical events occurring in a narrowed or obstructed airway, such as negative pressure, pharyngeal tissue deformation and/or palatal

© The Physiological Society 2004

tissue vibration at high frequency (simulating snoring) are excitatory to pharyngeal muscle activity but inhibitory to respiratory pump muscles (Eastwood *et al.* 1999). These dual reflex responses to airway pressures serve to preserve or restore airway patency (Brouillette & Thach, 1979) but also act to reduce respiratory motor output to the pump muscles and will even cause central apnoea if the airway pressure changes occur during the expiratory phase (Harms *et al.* 1996).

These many links between the stability of respiratory motor output and airway resistance have implications for both the diagnosis and treatment of OSA. For example, routine non-invasive polysomnography does not include independent, sensitive, measures of respiratory motor output or effort; nor does it provide accurate assessment of airway calibre during an apnoea in the absence of inspiratory effort (Kryger, 1994; Morrell *et al.* 1995). Accordingly, reductions in central respiratory drive preceding an obstruction or the prevalence of truly 'mixed' (central plus obstructive) apnoeas are likely to be underestimated. Future treatment of OSA may need to focus on both optimizing neural drive to the upper airway muscles and on preventing subsequent apnoeas and cycling by stabilizing respiratory motor output (Strohl, 2003).

References

Badr MS, Toiber F, Skatrud JB & Dempsey J (1995). Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol* **78**, 1806–1815.

Batsel HL (1967). Activity of bulbar respiratory neurons during passive hyperventilation. *Exp Neurol* **19**, 357–374.

Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C, Skatrud J & Wilson P (1983). Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol* **343**, 507–526.

Berssenbrugge AD, Dempsey JA & Skatrud JB (1984). Effects of sleep state on ventilatory acclimatization to hypoxia in humans. *J Appl Physiol* **57**, 1089–1096.

Brouillette RT & Thach BT (1979). A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol* **46**, 772–779.

Caparas S, Clair M, Krombach R, Hendrick J, Houck W, Kribbs S, Mukherjee R, Tempel G & Spinale F (2000). Brain blood flow patterns after the development of congestive heart failure: effect of treadmill exercise. *Crit Care Med* **28**, 209–214.

Chapman RW, Santiago TV & Edelman NH (1979). Effects of graded reduction of brain blood flow on chemical control of breathing. *J Appl Physiol* **47**, 1289–1294.

Cherniack N & Longobordo GS (1994). Periodic breathing in sleep. In *Sleep and Breathing*, ed. Saunders N, pp. 157–190. Marcel Dekker, New York.

Cunningham DJC, Robbins PA & Wolff CB (1986). Integration of respiratory responses to changes in alveolar partial pressuresof CO2 and O2 and in arterial pH. In *Handbook of Physiology*, vol. II, ed. Fishman APF, pp. 475–528. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.

Curran AK, Rodman JR, Eastwood PR, Henderson KS, Dempsey JA & Smith CA (2000). Ventilatory responses to specific CNS hypoxia in sleeping dogs. *J Appl Physiol* **88**, 1840–1852.

Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR & Goodman B (2002). Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest* **122**, 1–13.

Eastwood PR, Satoh M, Curran AK, Zayas MT, Smith CA & Dempsey JA (1999). Inhibition of inspiratory motor output by high-frequency low-pressure oscillations in the upper airway of sleeping dogs. *J Physiol* **517**, 259–271.

Eldridge FL & Millhorn DE (1986). Oscillation, gating, and memory in the respiratory control system. *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing*, vol. 2, pp. 93–114. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.

Engwall MJ, Smith CA, Dempsey JA & Bisgard GE (1994). Ventilatory afterdischarge and central respiratory drive interactions in the awake goat. *J Appl Physiol* **76**, 416–423.

Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S, Uhlmann F, Krivokuca M, Zierz S & Werdan K (2000). Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *Eur Heart J* **21**, 407–413.

Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA & Kryger MH (1989). Respiration and abnormal sleep in patients with congestive heart failure. *Chest* **96**, 480–488.

Harms CA, Zeng YJ, Smith CA, Vidruk EH & Dempsey JA (1996). Negative pressure-induced deformation of the upper airway causes central apnea in awake and sleeping dogs. *J Appl Physiol* **80**, 1528–1539.

Henke KG, Arias A, Skatrud JB & Dempsey JA (1988). Inhibition of inspiratory muscle activity during sleep: chemical and nonchemical influences. *Am Rev Respir Dis* **138**, 8–15.

Iber C, Davies SF, Chapman RC & Mahowald MM (1986). A possible mechanism for mixed apnea in obstructive sleep apnea. *Chest* **89**, 800–805.

Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P & Roselle GA (1996). Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* **335**, 562–567.

Khoo MC (2000). Determinants of ventilatory instability and variability. *Respir Physiol* **122**, 167–182.

Kryger MH (1994). Monitoring respiratory and cardiac finction. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*, ed. Kryger MH, Roth T & Demert W, pp. 984–993. W.B. Saunders, Philadelphia.

Lahiri S, Mokashi A, Huang W, Sherpa AK & Di Giulio C (1989). Stimulus interaction between CO2 and almitrine in the cat carotid chemoreceptors. *J Appl Physiol* **67**, 232–238.

Lahiri S, Nishino T, Mokashi A & Mulligan E (1980). Interaction of dopamine and haloperidol with O2 and CO2 chemoreception in carotid body. *J Appl Physiol* **49**, 45–51.

Leevers AM, Simon PM & Dempsey JA (1994). Apnea after normocapnic mechanical ventilation during NREM sleep. *J Appl Physiol* **77**, 2079–2085.

© The Physiological Society 2004

Ling L, Fuller DD, Bach KB, Kinkead R, Olson EB Jr & Mitchell GS (2001). Chronic intermittent hypoxia elicits serotonin-dependent plasticity in the central neural control of breathing. *J Neurosci* **21**, 5381–5388.

Longobardo G, Evangelisti CJ & Cherniack NS (2002). Effects of neural drives on breathing in the awake state in humans. *Repir. physiol* **129**, 317–33.

Meza S, Giannouli E & Younes M (1998). Control of breathing during sleep assessed by proportional assist ventilation. *J Appl Physiol* **84**, 3–12.

Morrell MJ, Badr MS, Harms CA & Dempsey JA (1995). The assessment of upper airway patency during apnea using cardiogenic oscillations in the airflow signal [see comments]. *Sleep* **18**, 651–658.

Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB & Dempsey JA (2002). Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* **165**, 1251–1260.

Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB & Dempsey JA (2003). Carotid body denervation eliminates apnea in response to transient hypocapnia. *J Appl Physiol* **94**, 155–164.

Neubauer JA & Bisgard GE (1994). Peripheral and central effects of hypoxia. In *Regulation of Breathing*, 2nd edn, ed. Dempsey JA & Pack AI, pp. 617–668. Marcel Dekker, New York.

Nishino T & Lahiri S (1981). Effects of dopamine on chemoreflexes in breathing. *J Appl Physiol* **50**, 892–897.

Onal E & Lopata M (1982). Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* **126**, 676–680.

Orem J (1994). Central respiratory activity in rapid eye movement sleep: augmenting and late inspiratory cells. *Sleep* **17**, 665–673. Published erratum appears in *Sleep* **18**, 137.

Orem J, Osorio I, Brooks E & Dick T (1985). Activity of respiratory neurons during NREM sleep. *J Neurophysiol* **54**, 1144–1156.

Orem J & Vidruk EH (1998). Activity of medullary respiratory neurons during ventilator-induced apnea in sleep and wakefulness. *J Appl Physiol* **84**, 922–932.

Peng Y, Kline DD, Dick TE & Prabhakar NR (2001). Chronic intermittent hypoxia enhances carotid body chemoreceptor response to low oxygen. *Adv Exp Med Biol* **499**, 33–38.

Phillipson EA & Bowes G (1986). Control of breathing during sleep. In *Handbook of Physiology: the Respiratory System*, ed. Cherniack NS & Widdicombe JG, pp. 649–689. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.

Przybylowski T, Bangash MF, Reichmuth K, Morgan BJ, Skatrud JB & Dempsey JA (2003). Mechanisms of the cerebrovascular response to apnoea. *J Physiol* **548**, 323–332.

Remmers JE, Richter DW, Ballantyne D, Bainton CR & Klein JP (1986). Reflex prolongation of stage I of expiration. *Pflugers Arch* **407**, 190–198.

Sabol SJ & Ward DS (1987). Effect of dopamine on hypoxic–hypercapnic interaction in humans. *Anesth Analg* **66**, 619–624.

Satoh M, Eastwood PR, Smith CA & Dempsey JA (2001). Nonchemical elimination of inspiratory motor output via mechanical ventilation in sleep. *Am J Respir Crit Care Med* **163**, 1356–1364.

Schwab RJ (2003). Pro: Sleep apnea is an anatomic disorder. *Am J Respir Crit Care Med* **168**, 270–273.

Sears TA, Berger AJ & Phillipson EA (1982). Reciprocal tonic activation of inspiratory and expiratory motoneurones by chemical drives. *Nature* **299**, 728–730.

Semple SJG, Cordingly JJ, Thomson S & Morrell MJ (1999). Prevention of the rise in PCO_2 at sleep onset may cause ventilatory instability. *Am J Respir Crit Care Med* **159**, A461.

Simon PM, Dempsey JA, Landry DM & Skatrud JB (1993). Effect of sleep on respiratory muscle activity during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* **147**, 32–37.

Skatrud JB & Dempsey JA (1983). Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* **55**, 813–822.

Smith CA, Henderson KS, Xi L, Chow C, Eastwood PR & Dempsey JA (1997). Neural-mechanical coupling of breathing in REM sleep. *J Appl Physiol* **83**, 1923–1932.

Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH & Naughton MT (1999). Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* **99**, 1574–1579.

Strohl KP (2003). Con: sleep apnea is not an anatomic disorder. *Am J Respir Crit Care Med* **168**, 271–272; discussion 272–273.

Summers BA, Overholt JL & Prabhakar NR (2002). CO(2) and pH independently modulate L-type Ca(2+) current in rabbit carotid body glomus cells. *J Neurophysiol* **88**, 604–612.

Sun SY, Wang W, Zucker IH & Schultz HD (1999). Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* **86**, 1264–1272.

Suratt PM, McTier R & Wilhoit SC (1985). Alae nasi electromyographic activity and timing in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* **58**, 1252–1256.

Sutton JR, Houston CS, Mansell AL, McFadden MD, Hackett PM, Rigg JR & Powles AC (1979). Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. *N Engl J Med* **301**, 1329–1331.

Warner G, Skatrud JB & Dempsey JA (1987). Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol* **62**, 2201–2211.

White DP (2002). Airway reflexes: changes with sleep. In *Sleep Apnea*, ed. Preb AI, pp. 155–178. Marcel Dekker, Inc., New York.

Wilson P, Skatrud J & Dempsey J (1984). Effects of slow wave sleep on ventilatory compensation to inspiratory elastic loading. *Respir Physiol* **55**, 103–120.

Xi L, Smith CA, Saupe KW, Henderson KS & Dempsey JA (1993). Effects of rapid-eye-movement sleep on the apneic threshold in dogs. *J Appl Physiol* **75**, 1129–1139.

Xie A, Khayat R, Puleo D, Morgan B & Skatrud J (2003). Cerebrovascular response to CO_2 in patients with congestive heart failure. *Am J Respirat Crit Care Med* **197**, A173.

© The Physiological Society 2004

Xie A, Rankin F, Rutherford R & Bradley TD (1997). Effects of inhaled CO2 and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol* **82**, 918–926.

Xie A, Skatrud JB & Dempsey JA (2001). Effect of hypoxia on the hypopnoeic and apnoeic threshold for CO_2 in sleeping humans. *J Physiol* **535**, 269–278.

Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS & Dempsey JA (2002). Apnea-hypopnea threshold for CO2 in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* **165**, 1245–1250.

Younes M (2003). Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **168**, 645–658.

Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C & Shewchuk W (2001). Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* **163**, 1181–1190.

Acknowledgements

Original research from the author's laboratory reported in this review was supported by NHLBI, the American Heart Association, and the Veterans Administration Merit Review. We are indebted to Kathy Henderson and Ben Dempsey for technical assistance.

© The Physiological Society 2004

J Appl Physiol 100: 13–19, 2006.
First published September 15, 2005; doi:10.1152/japplphysiol.00926.2005.

Response time and sensitivity of the ventilatory response to CO_2 in unanesthetized intact dogs: central vs. peripheral chemoreceptors

C. A. Smith, J. R. Rodman, B. J. A. Chenuel, K. S. Henderson, and J. A. Dempsey

John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine, Department of Population Health Sciences, School of Medicine, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin

Submitted 29 July 2005; accepted in final form 7 September 2005

Smith, C. A., J. R. Rodman, B. J. A. Chenuel, K. S. Henderson, and J. A. Dempsey. Response time and sensitivity of the ventilatory response to CO_2 in unanesthetized intact dogs: central vs. peripheral chemoreceptors. *J Appl Physiol* 100: 13-19, 2006. First published September 15, 2005; doi:10.1152/japplphysiol.00926.2005.—We assessed the speed of the ventilatory response to square-wave changes in alveolar P_{CO_2} and the relative gains of the steady-state ventilatory response to CO_2 of the central chemoreceptors vs. the carotid body chemoreceptors in intact, unanesthetized dogs. We used extracorporeal perfusion of the reversibly isolated carotid sinus to maintain normal tonic activity of the carotid body chemoreceptor while preventing it from sensing systemic changes in CO_2, thereby allowing us to determine the response of the central chemoreceptors alone. We found the following. *1*) The ventilatory response of the central chemoreceptors alone is 11.2 (SD = 3.6) s slower than when carotid bodies are allowed to sense CO_2 changes. *2*) On average, the central chemoreceptors contribute ~63% of the gain to steady-state increases in CO_2. There was wide dog-to-dog variability in the relative contributions of central vs. carotid body chemoreceptors; the central exceeded the carotid body gain in four of six dogs, but in two dogs carotid body gain exceeded central CO_2 gain. If humans respond similarly to dogs, we propose that the slower response of the central chemoreceptors vs. the carotid chemoreceptors prevents the central chemoreceptors from contributing significantly to ventilatory responses to rapid, transient changes in arterial P_{CO_2} such as those after periods of hypoventilation or hyperventilation ("ventilatory undershoots or overshoots") observed during sleep-disordered breathing. However, the greater average responsiveness of the central chemoreceptors to brain hypercapnia in the steady-state suggests that these receptors may contribute significantly to ventilatory overshoots once unstable/periodic breathing is fully established.

carotid body; chemosensitivity; control of breathing; sleep apnea

RECENT INVESTIGATIONS HAVE reemphasized the need for accurate assessment, in an intact physiological preparation, of both the speed of response and relative gains of the central vs. the peripheral chemoreceptors to changes in arterial P_{CO_2} (Pa_{CO_2}) (3, 5, 21, 24, 31). Despite decades of study, both of these questions remain controversial.

Speed of Response

On the one hand, it is well established that changes in alveolar P_{CO_2} are reflected in brain extracellular fluid pH within a few seconds, a time course that is consistent with lung to brain circulation time (1, 9, 19, 23, 34). In addition, recent findings have shown that some types of medullary chemosensitive neurons are closely associated with small arteries (3, 24, 31) and would, therefore, be ideally suited to respond rapidly to changes in Pa_{CO_2}. On the other hand, recent studies in unanesthetized, carotid body-denervated (CBD) preparations have shown a relatively slow response time on the order of 30–35 s (5, 21).

Sensitivity

Studies using isolation of the central chemoreceptors via pontomedullary perfusion in the anesthetized cat demonstrated that the carotid chemoreceptors accounted for 20–50% of the steady-state ventilatory response to hypercapnia (15). On the other hand, results from awake and anesthetized cats (22, 30) and awake goats (11, 26, 27) suggested that central chemoreceptors were responsible for all of the ventilatory response to hypercapnia. What has been lacking to date is a specific test of the sensitivity of the ventilatory response to CO_2 mediated by the central chemoreceptors in an unanesthetized intact preparation with clear separation of the carotid body and central chemosensors, but in which all essential sensory inputs to the respiratory controller are intact.

Limitations of CBD Studies

A potential major limitation of CBD is the possibility of reduced gain of the central respiratory control system after the denervation, and several studies support this concept. It has recently been shown that hypoxic carotid body stimulation affects the output of putative chemoreceptor neurons in the retrotrapezoid nucleus (14, 20), raising the concern that denervation would remove an important input to the central chemosensor. Other studies have documented functional deficits in medullary raphe and pre-Bötzinger complex after CBD (16, 18).

A second potential limitation of CBD is the well-known change in acid-base status due to the variable but often marked CO_2 retention observed post-CBD (e.g., Refs. 12, 29).

A third major limitation of CBD studies is the concern that there may be time-dependent compensatory changes after denervation. That is, after the initial rise in Pa_{CO_2} after denervation, Pa_{CO_2} may fall and the gain of the ventilatory response to CO_2 may rise gradually over days to weeks presumably due to alterations/upregulation of the central chemoreceptor, central controller, and/or aortic chemoreceptors (2, 17, 25).

Accordingly, we sought to quantify the differences between central and peripheral CO_2 sensitivity and speed of response in the intact, unanesthetized preparation. We utilized extracorporeal perfusion of the vascularly isolated carotid sinus (and, therefore, the carotid body) in the unanesthetized dog to maintain normal blood gases at the carotid body chemorecep-

Address for reprint requests and other correspondence: C. A. Smith, Rm. 4245 MSC, Univ. of Wisconsin, 1300 Univ. Ave., Madison, WI 53706 (e-mail: casmith4@wisc.edu).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. The article must therefore be hereby marked "*advertisement*" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

8750-7587/06 $8.00 Copyright © 2006 the American Physiological Society

Downloaded from jap.physiology.org on January 6, 2006

Journal of Applied Physiology

tors while isolating it from systemic changes in P_{CO_2}, P_{O_2}, or pH. Thus we could assess the response time and sensitivity of the ventilatory response to hypercapnia when only the central chemoreceptors could sense the hypercapnia and also when the carotid body chemoreceptors were present and providing normal, tonic, afferent output. Our major findings were the following. *1*) When acting alone, the central chemoreceptors delayed the ventilatory response to increased Pa_{CO_2} by ~11 s, or ~58% slower than the intact animal. 2) The central chemoreceptors alone contribute the majority of the steady-state ventilatory response to CO_2, but the relative contribution of central vs. carotid body chemoreceptors varied markedly among dogs.

METHODS

Studies were performed on 12 unanesthetized, female, mixed-breed dogs (20–25 kg). Two series of studies were performed. In one series, six of these dogs were used to address the speed of response of the central chemoreceptors (4 intact, carotid sinus perfused and 2 studied before and after CBD). In the second series, the remaining six dogs were used to address the relative contribution of the central chemoreceptors to the gain of the ventilatory response to hypercapnia. All studies were performed during quiet wakefulness. The dogs were trained to lie quietly in an air-conditioned (19–22°C) sound-attenuated chamber. Throughout all experiments, the dogs' behavior was monitored by an investigator seated within the chamber and also by closed-circuit television. The Animal Care and Use Committee of The University of Wisconsin-Madison approved the surgical and experimental protocols for this study.

Chronic Instrumentation

Our preparation required two surgical procedures performed under general anesthesia and with strict sterile surgical techniques and appropriate postoperative analgesics and antibiotics. In the first procedure, a chronic tracheostomy was created, and a five-lead electroencephalogram-electrooculogram montage was installed. Electroencephalogram leads were tunneled subcutaneously to the cephalad portion of the dog's back where they were exteriorized.

In the second procedure, the left carotid body was denervated, and the right carotid sinus was equipped with a vascular occluder and catheter to permit extracorporeal perfusion of the reversibly isolated carotid sinus-carotid body (see *Carotid Sinus Perfusion* below). Indwelling catheters were also placed in the abdominal aorta and abdominal vena cava via branches of the femoral artery and vein, respectively. Catheters were tunneled subcutaneously to the cephalad portion of the dog's back where they were exteriorized. Dogs recovered for at least 4 days before study.

In the two CBD dogs, the second procedure consisted solely of CBD. This was achieved by stripping the adventitia and any surrounding tissue away from all vessels in the carotid sinus region.

Carotid Sinus Perfusion

Dogs lay unrestrained on a bed in an air-conditioned, sound-attenuated chamber. The extracorporeal perfusion circuit was primed with ~700 ml of saline, 120 ml of allogenic blood, and 5,000 U of heparin (derived from beef lung) and supplemented with 2,500 U/h. P_{CO_2}, P_{O_2}, and pH in the perfusion circuit were matched to a given dog's eupneic values by adjustment of the gas concentrations supplying the circuit and by addition of $NaHCO_3$. The carotid sinus region was perfused at flow rates <100 ml/min, which raised the pressure in the sinus region by <10 mmHg. Before data acquisition, a 30-min period of normal perfusion of the carotid sinus region was used to ensure uniformity between systemic and extracorporeal circuit blood. Intravenous boluses of NaCN (~20 mg/kg) were used to confirm isolation of the carotid sinus during perfusion and also served to confirm denervation of the contralateral carotid body. These techniques have been described in detail in previous publications (6, 32, 33).

Use of unilateral CBD. Our method of carotid body perfusion does require unilateral CBD on the nonperfused side. Although the potential effect on the central ventilatory control system mentioned in the introduction is a concern, we think it is probably not significant. There is evidence using this preparation in both the goat (4) and the dog (33) showing that unilateral CBD has little consistent effect on ventilation during control, air-breathing conditions or on ventilatory responses. Apparently, there is sufficient redundancy in the control system to compensate for the loss of one carotid body.

Experimental Setup and Measurements

The dogs breathed via an endotracheal tube inserted into the chronic tracheostomy. Airflow was measured with a heated pneumotachograph system (model 3700, Hans Rudolph, Kansas City, MO; model MP-45-14-871, Validyne, Northridge, CA) connected to the endotracheal tube. The pneumotachograph was calibrated before each study with four known flows. One-milliliter arterial or perfusion circuit samples were analyzed for pH, P_{O_2}, and P_{CO_2} on a blood-gas analyzer (model ABL-505, Radiometer, Copenhagen, Denmark). The blood-gas analyzer was validated daily with dog blood tonometered with three different combinations of P_{O_2} and P_{CO_2} covering the range encountered in the experiments. Samples were corrected for both body temperature and systematic errors revealed by tonometry. Ventilation and blood pressure signals were digitized (128-Hz sampling frequency) and stored on the hard disk of a personal computer for subsequent analysis. Key signals were also recorded continuously on a polygraph (Gould ES 2000 or AstroMed K2G). All ventilatory data were analyzed on a breath-by-breath basis by means of custom analysis software developed in our laboratory.

Experimental Protocol: Response Time Study

The control protocol consisted of several 1- to 2-min exposures to near-square-wave increases (+10–12 Torr) in $P_{ET_{CO_2}}$ (Fig. 1). In this

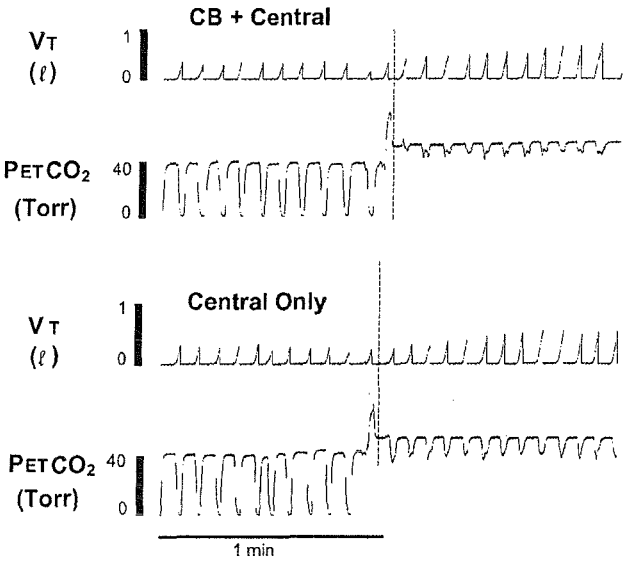


Fig. 1. Polygraph tracing of representative trials of ventilatory responses to near-square-wave increases in end-tidal P_{CO_2} ($P_{ET_{CO_2}}$) in the same dog. Vertical dashed lines mark the first elevation in $P_{ET_{CO_2}}$. Contrast the rapid (6.5 s) ventilatory response when both carotid body and central chemoreceptors sensed the increased arterial P_{CO_2} (Pa_{CO_2}) (CB + Central; *top*) with the delayed response (16.4 s) when only the central chemoreceptors could sense the increased Pa_{CO_2} (Central Only; *bottom*). V_T, tidal volume.

Journal of Applied Physiology
Downloaded from jap.physiology.org on January 6, 2006

situation, both carotid body chemoreceptors and central chemoreceptors were exposed to the elevations in Pa_{CO_2} ("CB + Central"). The test protocol consisted of identical CO_2 challenges, but normocapnic, normoxic, and normohydric carotid sinus perfusion was maintained throughout each trial, thus maintaining normal conditions at the carotid body, despite subsequent increases in systemic Pa_{CO_2} ("Central Only"). CBD dogs were assessed similarly, except the comparison was pre- vs. postdenervation.

Experimental Protocol-Relative Sensitivity Study

The control protocol consisted of one to five steady-state CO_2 response tests in dogs surgically prepared for carotid sinus perfusion but in which endogenous perfusion of the carotid sinus with normal systemic blood was permitted to occur (i.e., CB + Central). Each of two to three levels of increased inspired CO_2 fraction in air was presented for ~5 min in random order. The test protocol consisted of CO_2 challenges identical to those used during endogenous perfusion, but normocapnic, normoxic, and normohydric carotid sinus perfusion was maintained throughout each trial, thus maintaining normal conditions at the carotid body, despite subsequent increases in systemic Pa_{CO_2} (i.e., Central Only).

Data Collection and Analysis

Speed of response. We determined the time to the first significant ventilatory response [breath-by-breath minute ventilation ($\dot{V}_I$)]. A $\dot{V}_I$ response was considered significant if it was three standard deviations greater than the mean of the preceding normocapnic $\dot{V}_I$.

Relative sensitivity. Ventilatory data from the last minute of each 5-min interval of air breathing or hypercapnia was averaged to determine the response to the hypercapnic stimulus. Triplicate arterial blood samples were obtained during the last minute to define the Pa_{CO_2} stimulus. Slopes for each condition (i.e., CB + Central, Central Only) were determined by linear regression of the steady-state values. The response slope due to the carotid body chemoreceptors was determined by difference [(CB + Central) − (Central Only)].

Statistics. In all studies, an unpaired *t*-test (assuming unequal variances) was used to compare dog-by-dog comparisons. Paired *t*-tests were used to assess significance in mean group data. Differences were considered significant if $P \leq 0.05$.

RESULTS

Speed of Response

Table 1 shows that carotid sinus perfusion with blood gases and pH matched to eupneic values in this group of dogs resulted in no significant changes in ventilation, in its components, or in blood gases relative to eupneic, nonperfused control. Thus, as we have previously shown (33), extracorporeal perfusion of the carotid sinus region, by itself, did not affect ventilation.

Figure 1 illustrates the ventilatory responses to a step increase in $P_{ET_{CO_2}}$ in the same representative dog (*dog D*) during endogenous perfusion (CB + Central) and extracorporeal carotid sinus perfusion (Central Only). Note the rapid response in the endogenous perfusion trial (~6.5 s) and the delayed response (~16.4 s) in the carotid sinus perfusion trial.

Figure 2 illustrates mean breath-by-breath values for all trials in one representative dog (*dog C*). Note that the mean data are consistent with the example in Fig. 1, namely that central chemoreceptors alone required ~10 s longer to respond to increased Pa_{CO_2} than when both central and carotid body chemoreceptors were exposed to the increased Pa_{CO_2}.

The findings are summarized for all four dogs in Fig. 3. Each bar represents the mean of all trials in a given condition (CB + Central vs. Central Only) for one dog. Note that all dogs showed a significantly delayed response when only the central chemoreceptors could sense the increased CO_2 (delay range: +6.2 to +13.9 s; mean 11.2 s i.e., ~58% slower than during endogenous perfusion).

Relative Sensitivity

Figure 4 shows the ventilatory response to CO_2 during the first 2 min of a steady-state test when both carotid body and central chemoreceptors sensed the hypercapnia vs. extracorporeal perfusion of the carotid sinus with normal blood gases and pH such that only the central chemoreceptors sensed the hypercapnia. This figure illustrates that the magnitude of the response was reduced when only the central chemoreceptors could respond to the hypercapnia.

Figure 5 shows mean ventilatory responses to CO_2 in three dogs to illustrate the range of slopes encountered in this study. Figure 6 summarizes the slope data for all six dogs. All dogs manifested decreased ventilatory response slopes when only the central chemoreceptors sensed the hypercapnia; however, in two dogs, the decrease was small. On average, the central chemoreceptors accounted for 63% of the ventilatory response slope to hypercapnia; thus 37% was attributable to carotid body chemoreceptors. However, also note the marked heterogeneity among dogs in the relative contributions of central vs. carotid body chemoreceptors to the total response. In four of the dogs, the central contribution exceeded that of the carotid bodies, whereas in the remaining two dogs the carotid body exceeded the central. This figure also illustrates the wide variability in

Table 1. *Air-breathing controls: ventilatory components and* $P_{ET_{CO_2}}$

	T_I, s	T_E, s	f_b, breaths/min	V_T, liter	$\dot{V}_I$, l/min	$P_{ET_{CO_2}}$, Torr
CB + Central						
Mean	1.71	2.39	15.6	0.3	4.59	37.3
SD	0.50	0.51	3.7	0.04	0.77	2.2
Range	1.17–2.43	1.7–2.82	11.7–21.1	0.24–0.36	3.52–5.85	34.8–39.9
Central Only						
Mean	1.71	2.22	16.9	0.29	4.75	37.7
SD	0.59	0.65	6.2	0.02	1.43	1.9
Range	0.92–2.42	1.3–3.19	11.3–27.8	0.26–0.31	3.0–7.14	35.6–40.0

Values are group means for normal control [carotid body (CB) + Central)] and extracorporeal perfusion (Central Only) of the isolated carotid sinus (perfusate with normal arterial pH, P_{CO_2}, and P_{O_2}). T_I, inspiratory time; T_E, expiratory time; f_b, breathing frequency; V_T, tidal volume; $\dot{V}_I$, minute ventilation; $P_{ET_{CO_2}}$, end-tidal P_{CO_2}.

Downloaded from jap.physiology.org on January 6, 2006

Journal of Applied Physiology

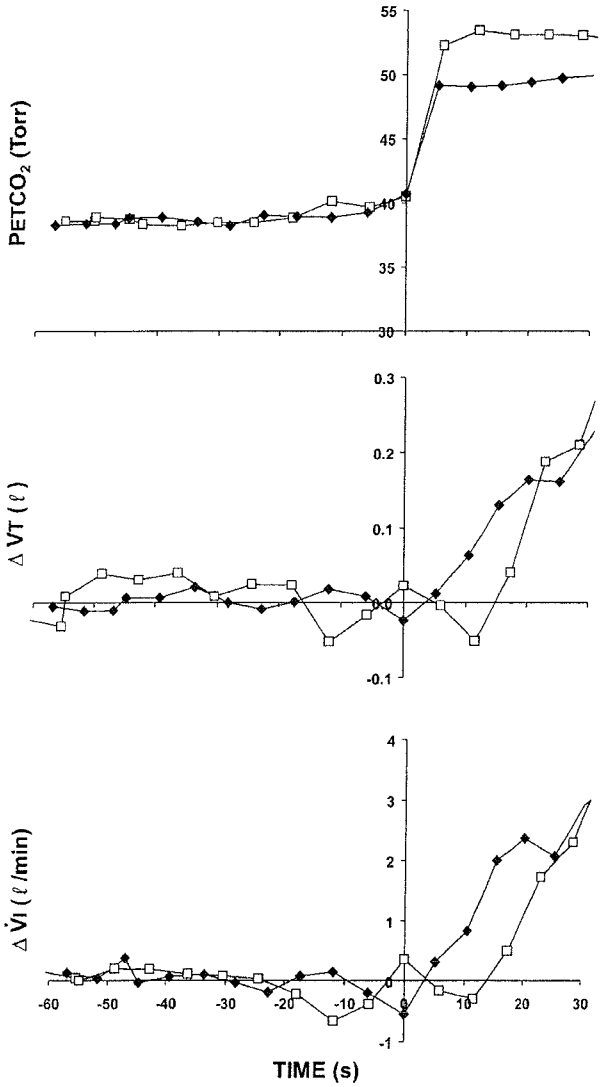


Fig. 2. Time course of the mean breath-by-breath changes (Δ) from control of the components of ventilation in 1 dog (*dog C*) in the CB + Central condition (◆, n = 14 trials) and in the Central Only condition (□, n = 12 trials). Note the ~10-s delay in minute ventilation (V̇I) and VT in the Central Only condition. There was little or no change in breathing frequency during this interval (not shown).

response slopes between dogs when both carotid body and central chemoreceptors were exposed to CO_2 and the fact that there was no consistent relationship between the magnitude of these slopes and the slopes of the central response alone or the carotid body response alone.

DISCUSSION

Our study provides two major findings. The first was that the ventilatory response to abrupt increases in $P_{ET_{CO_2}}$ was delayed by ~11 s (i.e., 19.6 s vs. 30.9 s) when only the central chemoreceptors could sense the increase in CO_2 while the carotid body chemoreceptors were present but maintained at normal blood gas values. The second major finding was that the central chemoreceptors account for ~63% of the steady-state ventilatory sensitivity to hypercapnia. Thus the remainder of the steady-state ventilatory sensitivity to hypercapnia, ~37%, was due to the carotid chemoreceptors. The relative contribution of the central vs. carotid body chemoreceptors to the total CO_2 response was highly variable among dogs.

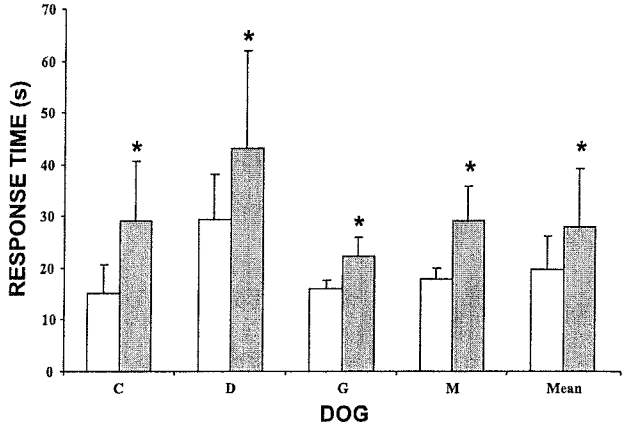


Fig. 3. Mean response times to near-square-wave increases in $P_{ET_{CO_2}}$ in each of the 4 dogs. Note that in the Central Only condition, the ventilatory response was delayed in all dogs. On average, the delay was 11.2 s. Open bars are CB + Central (i.e., endogenous carotid sinus perfusion); filled bars, Central Only (i.e., with extracorporeal carotid sinus perfusion). Error bars = 1 SD. $^*P \leq 0.05$.

We propose that the somewhat slower response of the central chemoreceptors vs. the carotid chemoreceptors coupled with the absence of nearly 40% of available CO_2 sensitivity

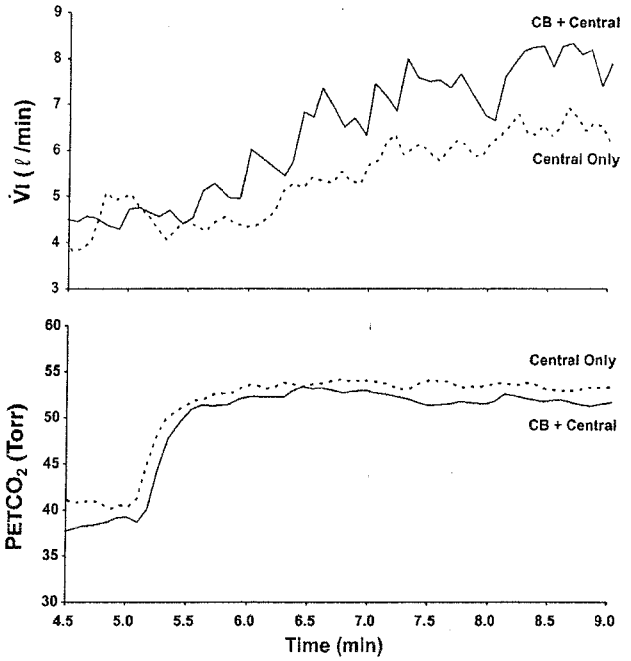


Fig. 4. Breath-by-breath plots of the first 2 min of 2 steady-state CO_2 trials in the same dog during normal, endogenous perfusion of the carotid body (control) and during extracorporeal perfusion of the carotid sinus with blood with normal blood gases and pH. Note the reduced magnitude of the ventilatory response during carotid body perfusion and the somewhat slower speed of response.

Downloaded from jap.physiology.org on January 6, 2006

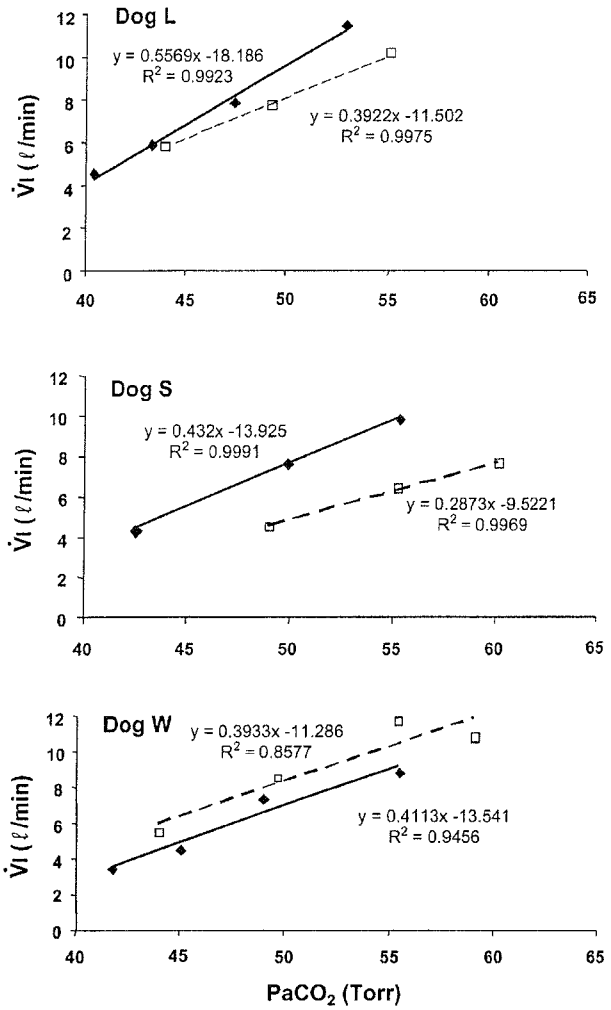


Fig. 5. Mean steady-state CO_2 responses from 3 dogs illustrating the range of responses in the CB + Central condition Pa_{CO_2} (solid line and ◆) and in the Central Only condition (dashed line and □). *$P \leq 0.05$.

prevents the central chemoreceptors from contributing significantly to ventilatory responses to rapid transient changes in Pa_{CO_2} such as those after periods of hypoventilation and hyperventilation ("ventilatory undershoots and overshoots") observed during sleep-disordered breathing (also see *Implications For Sleep Apnea* below).

Significance of the Unanesthetized, Intact, Carotid Sinus-Perfused Model

We believe that the present study utilizing the unanesthetized, carotid sinus-perfused dog model to isolate the carotid body chemoreceptors from the central chemoreceptors is an important advance in this area over the CBD model. This model, with intact but reversibly isolated carotid bodies, is a more physiological one in three important ways (see the introduction for details). *1*) The dogs were unanesthetized; thus the chemo- and mechanoreflexes were not obtunded as is known to occur with anesthesia (e.g., Refs. 7, 13, 28). *2*) Tonic carotid body sensory input was preserved, thereby avoiding any potential compensatory changes in the central controller or in central and/or peripheral chemoreceptor sensitivities consequent to CBD. *3*) This model does not result in changes in baseline ventilation or acid-base status (e.g., Ref. 29).

Because our model avoids these significant limitations it is, in our view, the best available method for addressing the relative contributions of the peripheral and central chemoreceptors in response to changing Pa_{CO_2}.

The importance of tonic input from the carotid chemoreceptor to ventilatory responsiveness has been demonstrated by the qualitative differences in the ventilatory response to systemic and cerebral hypoxia between the CBD and the isolated, intact and perfused carotid body preparations. In the awake CBD animal, the ventilatory response to hypoxia is unchanged or slightly reduced, whereas in the intact animal with carotid chemoreceptors maintained normocapnic and normoxic via perfusion, systemic hypoxia causes a dose-dependent, tachypneic hyperventilation, which amounts to about one-third the level of hyperventilation obtained when both carotid bodies and carotid sinus are made hypoxic (6).

Response Time

Our findings in the intact, unanesthetized dog of a substantially longer time to initial ventilatory response following step increases in alveolar P_{CO_2} of the peripheral plus central chemoreceptor vs. central chemoreceptor alone agrees with some, but not all, of the findings reported in CBD animals.

In CBD lambs, Carroll et al. (5) showed a four- to fivefold delay in the initiation of the ventilatory response to increased P_{CO_2} after CBD, and Nakayama et al. (21) reported a doubling of delay time in the appearance of apnea in response to ventilator-induced hypocapnia in sleeping dogs after CBD. In both studies, the absolute response time to the appearance of either increased ventilation or apnea of the denervated preparation was ~30–35 s, in agreement with present observations in the intact, carotid body perfused animal.

On the other hand, there are other CBD preparations (1, 9, 19, 23, 34) that showed extremely fast initial increases in

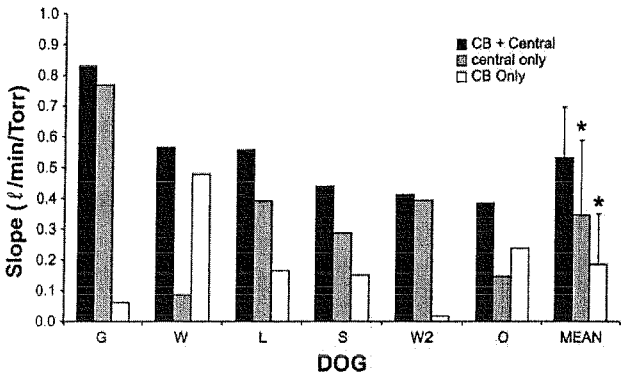


Fig. 6. Ventilatory CO_2 response slope from all 6 dogs in the CB + Central condition and in the Central Only condition. The carotid body contribution was obtained by difference (CB Only). All dogs showed decreased slopes in the Central Only condition, but in 2 dogs the decrease was small. The mean slope was significantly reduced, showing that the central chemoreceptors contributed ~63% and CBs ~37% of the total steady-state ventilatory response to hypercapnia. Error bars = 1 SD. *Significantly different from CB + Central ($P \leq 0.05$).

Downloaded from jap.physiology.org on January 6, 2006

phrenic nerve responses to large step increases in P_{CO_2}, which were <10 s and even faster than the ventilatory responses in our control animals or those of Carroll et al. (5) These investigators also found this initial response to systemic CO_2 occurred very soon after a reduction in medullary surface extracellular fluid pH, which they considered to represent the environment of medullary chemoreceptors.

We have no explanation for these marked differences in response time of the central chemoreceptors between some studies in the denervated preparation and our own studies in the intact, carotid body-perfused animal. These very fast responses would support the concept of a so-called perivascular location of central CO_2 receptors (3, 24, 31), such that they could readily sense changes in Pa_{CO_2}, whereas our and others' data showing either a very prolonged delay or long time constant (10) would appear to favor a central site for CO_2 reception that required diffusion from the blood through the interstitial fluid.

Sensitivity

Our estimate of a greater central contribution to the overall ventilatory gain to steady-state hypercapnia is consistent qualitatively with literature values from both anesthetized (15) and unanesthetized but CBD animals (29). Heeringa et al. (15) used pontomedullary perfusion in anesthetized cats and found that the central chemoreceptors contributed ~52% of the overall CO_2 sensitivity. Rodman et al. (29) used unanesthetized CBD dogs and found that the central chemoreceptors contributed ~60% of the overall ventilatory sensitivity to CO_2 in a hyperoxic background, a value very close to the 63% average found in the present study. A major limitation of all CBD studies, however, is the apparent plasticity of the control system in response to CBD (see *Limitations of CBD Studies* above) (2, 17, 25). In other words, it was quite likely that the apparent contribution of the central chemoreceptors to the steady-state ventilatory response to CO_2 was dependent on the time that had elapsed between the study and the denervation procedure.

The marked interindividual variability in the ventilatory response to inhaled CO_2 is well documented in humans and animals (12, 29). Our data confirmed this marked individual variability in the unanesthetized dog and also showed that the relative contributions of carotid body and central chemoreceptors to CO_2 responsiveness were equally variable (see RESULTS).

Implications for Sleep Apnea

How do our findings relate to ventilatory overshoots and undershoots and their repeated occurrence or cycling behavior in the form of periodic breathing, as occurs during sleep in congestive heart failure, in hypoxia, and in patients with central, obstructive, or mixed sleep apneas? Ventilatory overshoots secondary to transient increases in Pa_{CO_2} (and/or decreases in arterial P_{O_2}) normally occur within two to three breaths after an obstructive apnea or a marked hypopnea. In our intact animals, the much faster onset of the hyperpneic response to CO_2, when the carotid chemoreceptors were allowed to sense the hypercapnia, demonstrated that carotid bodies were the primary mediators of at least the initial ventilatory overshoot after an apnea. The carotid body chemoreceptors are also the site of hypoxic-hypercapnic interaction (8) and therefore would provide a substantial ventilatory overshoot in response to asphyxic stimuli present during periods of apnea or hypoventilation.

These data supporting a major role for carotid body chemoreceptors in the genesis of ventilatory overshoots are complemented by our laboratory's previous carotid body denervated data showing that the peripheral chemoreceptors were essential for those apneas that normally occur in response to a ventilatory overshoot and decreased Pa_{CO_2} (21). Indeed, without the carotid bodies, Pa_{CO_2} had to be lowered more than twice that required in the intact animal to produce an apnea, and these apneas were delayed until long after they normally would have occurred in the intact preparation. These findings in the CBD animal need to be compared with the intact, carotid body-perfused preparation.

Once apnea is initiated, the considerable delay or phase lag between the peripheral and central CO_2 responses will contribute to prolongation of the apnea, a subsequent additional increase in Pa_{CO_2}, and reduction in arterial P_{O_2} leading to a ventilatory overshoot, thereby promoting unstable/periodic breathing. Given the greater average responsiveness of the central chemoreceptors to brain hypercapnia in the steady-state, these receptors would also be expected to contribute significantly to ventilatory overshoots once periodic breathing is fully established.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Jordan Miller for kind assistance with the conduct of some of the experiments.

GRANTS

This work was supported in part by grants from the National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (HL-50531, HL-07654).

REFERENCES

1. **Ahmad HR and Loeschcke HH.** Transient and steady state responses of pulmonary ventilation to the medullary extracellular pH after approximately rectangular changes in alveolar P_{CO_2}. *Pflügers Arch* 395: 285–292, 1982.
2. **Bisgard GE, Forster HV, and Klein JP.** Recovery of peripheral chemoreceptor function after denervation in ponies. *J Appl Physiol* 49: 964–970, 1980.
3. **Bradley SR, Pieribone VA, Wang W, Severson CA, Jacobs RA, and Richerson GB.** Chemosensitive serotonergic neurons are closely associated with large medullary arteries. *Nat Neurosci* 5: 401–402, 2002.
4. **Busch MA, Bisgard GE, Mesina JE, and Forster HV.** The effects of unilateral carotid body excision on ventilatory control in goats. *Respir Physiol* 54: 353–361, 1983.
5. **Carroll JL, Canet E, and Bureau MA.** Dynamic ventilatory responses to CO_2 in the awake lamb: role of the carotid chemoreceptors. *J Appl Physiol* 71: 2198–2205, 1991.
6. **Curran AK, Rodman JR, Eastwood PR, Henderson KS, Dempsey JA, and Smith CA.** Ventilatory responses to specific CNS hypoxia in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 88: 1840–1852, 2000.
7. **Dahan A, van den Elsen MJ, Berkenbosch A, DeGoede J, Olievier IC, Burm AG, and van Kleef JW.** Influence of a subanesthetic concentration of halothane on the ventilatory response to step changes into and out of sustained isocapnic hypoxia in healthy volunteers. *Anesthesiology* 81: 850–859, 1994.
8. **Daristotle L, Berssenbrugge AD, and Bisgard GE.** Hypoxic-hypercapnic ventilatory interaction at the carotid body of awake goats. *Respir Physiol* 70: 63–72, 1987.
9. **Eldridge FL, Kiley JP, and Millhorn DE.** Respiratory effects of carbon dioxide-induced changes of medullary extracellular fluid pH in cats. *J Physiol* 355: 177–189, 1984.
10. **Fatemian M, Nieuwenhuijs DJ, Teppema LJ, Meinesz S, van der Mey AG, Dahan A, and Robbins PA.** The respiratory response to carbon

Journal of Applied Physiology

Downloaded from jap.physiology.org on January 6, 2006

dioxide in humans with unilateral and bilateral resections of the carotid bodies. *J Physiol* 549: 965–973, 2003.

11. **Fencl V, Miller TB, and Pappenheimer JR.** Studies on the respiratory response to disturbances of acid-base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. *Am J Physiol* 210: 459–472, 1966.
12. **Forster HV, Pan LG, Lowry TF, Serra A, Wenninger J, and Martino P.** Important role of carotid chemoreceptor afferents in control of breathing of adult and neonatal mammals. *Respir Physiol* 119: 199–208, 2000.
13. **Fregosi RF and Dempsey JA.** Anesthetic effects on $[H^+]$a and muscle metabolites at rest and following exercise. *Respir Physiol* 65: 85–98, 1986.
14. **Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA, and Mulkey DK.** Retrotrapezoid nucleus: a litmus test for the identification of central chemoreceptors. *Exp Physiol* 90: 247–253; discussion 253–257, 2005.
15. **Heeringa J, Berkenbosch A, de Goede J, and Olievier CN.** Relative contribution of central and peripheral chemoreceptors to the ventilatory response to CO_2 during hyperoxia. *Respir Physiol* 37: 365–379, 1979.
16. **Hodges MR, Opansky C, Qian B, Davis S, Bonis JM, Krause K, Pan LG, and Forster HV.** Carotid body denervation alters ventilatory responses to ibotenic acid injections or focal acidosis in the medullary raphe. *J Appl Physiol* 98: 1234–1242, 2005.
17. **Klein JP, Forster HV, Bisgard GE, Kaminski RP, Pan LG, and Hamilton LH.** Ventilatory response to inspired CO_2 in normal and carotid body-denervated ponies. *J Appl Physiol* 52: 1614–1622, 1982.
18. **Liu A, Kim J, Cinotte J, Homolka P, and Wong-Riley MTT.** Carotid body denervation effect on cytochrome oxidase activity in pre-Botzinger complex of developing rats. *J Appl Physiol* 94: 1115–1121, 2003.
19. **Millhorn DE, Eldridge FL, and Kiley JP.** Oscillations of medullary extracellular fluid pH caused by breathing. *Respir Physiol* 55: 193–203, 1984.
20. **Mulkey DK, Stornetta RL, Weston MC, Simmons JR, Parker A, Bayliss DA, and Guyenet PG.** Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. *Nat Neurosci* 7: 1360–1369, 2004.
21. **Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, and Dempsey JA.** Carotid body denervation eliminates apnea in response to transient hypocapnia. *J Appl Physiol* 94: 155–164, 2003.
22. **Nattie EE, Mills JW, Ou LC, and St. John W.** Kainic acid on the rostral ventrolateral medulla inhibits phrenic output and CO_2 sensitivity. *J Appl Physiol* 65: 1525–1534, 1988.
23. **Neubauer JA, Santiago TV, Posner MA, and Edelman NH.** Ventral medullary pH and ventilatory responses to hyperperfusion and hypoxia. *J Appl Physiol* 58: 1659–1668, 1985.
24. **Okada Y, Chen Z, Jiang W, Kuwana S, and Eldridge FL.** Anatomical arrangement of hypercapnia-activated cells in the superficial ventral medulla of rats. *J Appl Physiol* 93: 427–439, 2002.
25. **Pan LG, Forster HV, Martino P, Strecker PJ, Beales J, Serra A, Lowry TF, Forster MM, and Forster AL.** Important role of carotid afferents in control of breathing. *J Appl Physiol* 85: 1299–1306, 1998.
26. **Pappenheimer JR.** The ionic composition of cerebral extracellular fluid and its relation to control of breathing. *Harvey Lect* 6: 71–93, 1967.
27. **Pappenheimer JR, Fencl V, Heisey SR, and Held D.** Role of cerebral fluids in control of respiration as studied in unanesthetized goats. *Am J Physiol* 208: 436–450, 1965.
28. **Phillipson EA, Kozar LF, and Murphy E.** Respiratory load compensation in awake and sleeping dogs. *J Appl Physiol* 40: 895–902, 1976.
29. **Rodman JR, Curran AK, Henderson KS, Dempsey JA, and Smith CA.** Carotid body denervation in dogs: eupnea and the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia. *J Appl Physiol* 91: 328–335, 2001.
30. **Schlaefke ME, Kille JF, and Loeschcke HH.** Elimination of central chemosensitivity by coagulation of a bilateral area on the ventral medullary surface in awake cats. *Pflügers Arch* 378: 231–241, 1979.
31. **Severson CA, Wang W, Pieribone VA, Dohle CI, and Richerson GB.** Midbrain serotonergic neurons are central pH chemoreceptors. *Nat Neurosci* 6: 1139–1140, 2003.
32. **Smith CA, Harms CA, Henderson KS, and Dempsey JA.** Ventilatory effects of specific carotid body hypocapnia and hypoxia in awake dogs. *J Appl Physiol* 82: 791–798, 1997.
33. **Smith CA, Saupe KW, Henderson KS, and Dempsey JA.** Ventilatory effects of specific carotid body hypocapnia in dogs during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 79: 689–699, 1995.
34. **Teppema LJ, Vis A, Evers JA, and Folgering HT.** Dynamics of brain extracellular fluid pH and phrenic nerve activity in cats after end-tidal CO_2 forcing. *Respir Physiol* 50: 359–380, 1982.

Journal of Applied Physiology

Downloaded from jap.physiology.org on January 6, 2006

J Appl Physiol 101: 76–83, 2006.
First published April 20, 2006; doi:10.1152/japplphysiol.01617.2005.

Increased propensity for apnea in response to acute elevations in left atrial pressure during sleep in the dog

Bruno J. Chenuel,[1,2] Curtis A. Smith,[2] James B. Skatrud,[2] Kathleen S. Henderson,[2] and Jerome A. Dempsey[2]

[1]*Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine de Nancy, Université Henri Poincaré, Nancy, France; and* [2]*John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine, Departments of Population Health Sciences and Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, Wisconsin*

Submitted 22 December 2005; accepted in final form 14 March 2006

Chenuel, Bruno J., Curtis A. Smith, James B. Skatrud, Kathleen S. Henderson, and Jerome A. Dempsey. Increased propensity for apnea in response to acute elevations in left atrial pressure during sleep in the dog. *J Appl Physiol* 101: 76–83, 2006. First published April 20, 2006; doi:10.1152/japplphysiol.01617.2005.—Periodic breathing is commonly observed in chronic heart failure (CHF) when pulmonary capillary wedge pressure is abnormally high and there is usually concomitant tachypneic hyperventilation. We hypothesized that acute pulmonary hypertension at pressures encountered in CHF and involving all of the lungs and pulmonary vessels would predispose to apnea/unstable breathing during sleep. We tested this in a chronically instrumented, unanesthetized dog model during non-rapid eye movement (NREM) sleep. Pulmonary hypertension was created by partial occlusion of the left atrium by means of an implanted balloon catheter in the atrial lumen. Raising mean left atrial pressure by 5.7 ± 1.1 Torr resulted immediately in tachypneic hyperventilation [breathing frequency increased significantly from 13.8 to 19.9 breaths/min; end-tidal P_{CO_2} ($P_{ET_{CO_2}}$) fell significantly from 38.5 to 35.9 Torr]. This tachypneic hyperventilation was present during wakefulness, NREM sleep, and rapid eye movement sleep. In NREM sleep, this increase in left atrial pressure increased the gain of the ventilatory response to CO_2 below eupnea (1.3 to 2.2 $l \cdot min^{-1} \cdot Torr^{-1}$) and thereby narrowed the CO_2 reserve [$P_{ET_{CO_2}}$ (apneic threshold) − $P_{ET_{CO_2}}$ (eupnea)], despite the decreased plant gain resulting from the hyperventilation. We conclude that acute pulmonary hypertension during sleep results in a narrowed CO_2 reserve and thus predisposes toward apnea/unstable breathing and may, therefore, contribute to the breathing instability observed in CHF.

heart failure; pulmonary hypertension; tachypnea; apneic threshold

PERIODIC BREATHING DURING sleep is a common feature of chronic heart failure (CHF). Many potential contributors to this complex phenomenon have been suggested, including reduced cardiac output and prolonged circulation time (10), enhanced peripheral (38) or central (14, 40) chemoreceptor sensitivity, and reduced cerebral blood flow (44). We have observed that CHF patients with central sleep apnea and/or periodic breathing did not show a significant normal hypoventilation at sleep onset; they also showed a reduced difference between eupneic arterial P_{CO_2} (Pa_{CO_2}) and the apneic threshold P_{CO_2} during sleep (i.e., a narrowed CO_2 reserve) because the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnea was increased (45). Others have emphasized the potential importance of pulmonary vascular congestion and increased capillary wedge pressure, which, when present in CHF, is often accompanied by a chronic tachypneic hyperventilation and periodic breathing during sleep (3, 31, 37). With treatment of the heart failure, as capillary wedge pressure fell, both the baseline hyperventilation and the periodic breathing during sleep were resolved.

Based on these correlative data in heart failure patients, we tested the hypothesis that acute pulmonary hypertension at pressures encountered in CHF and involving the lungs, pulmonary artery and vein, and the heart would predispose to hyperventilation and to apnea/unstable breathing during sleep. We used a chronically instrumented healthy dog model in which we produced reversible increases in left atrial pressure (LAP) during sleep and determined the CO_2 reserve [eupneic end-tidal P_{CO_2} ($P_{ET_{CO_2}}$) − apneic threshold $P_{ET_{CO_2}}$], an index of propensity for apnea/unstable breathing. We found that relatively small increases in LAP during sleep resulted in tachypneic hyperventilation and narrowed the CO_2 reserve, thus predisposing toward apnea and unstable breathing.

METHODS

Five unanesthetized female mixed-breed dogs weighing between 19 and 24 kg were studied during non-rapid eye movement (NREM) sleep. The dogs were trained to lie quietly and sleep in an air-conditioned (19–22°C) sound-attenuated chamber. The dogs' behavior was monitored throughout all experiments by an investigator seated within the chamber and also by closed-circuit television. The surgical and experimental protocols of this study were approved by the Animal Care and Use Committee of the University of Wisconsin-Madison.

Chronic Instrumentation

Two surgical procedures were performed under general anesthesia, with strict sterile surgical techniques and appropriate postoperative analgesics and antibiotics. In the first procedure, a chronic tracheostomy was created, and a five-lead electroencephalogram (EEG)/electrooculogram montage and chronic femoral arterial catheter were installed. After at least a 3-wk recovery, a second procedure was performed to install a 20-mm ultrasonic flow probe (Transonic Systems, Ithaca, NY) around the ascending aorta (one dog only) and a balloon-tipped catheter in the left atrium (all dogs). The balloon-tipped catheter was a custom-made Silastic catheter (SMI, Saginaw, MI) with a 30-ml balloon volume. Inflation of this balloon partially occluded the left atrium, resulting in elevated LAP and presumably upstream pressures in the pulmonary vein and lung vasculature. Catheters and electrode wires were tunneled subcutaneously to the cephalad portion of the dog's back where they were exteriorized. This

Address for reprint requests and other correspondence: C. A. Smith, John Rankin Laboratory of Pulmonary Medicine, Dept. of Population Health Sciences, Univ. of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Rm. 4245 MSC, 1300 Univ. Ave., Madison, WI 53706 (e-mail: casmith4@wisc.edu).

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. The article must therefore be hereby marked "*advertisement*" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

8750-7587/06 $8.00 Copyright © 2006 the American Physiological Society

Downloaded from jap.physiology.org on June 19, 2006

Journal of Applied Physiology

chronically instrumented model has been described in detail elsewhere (30).

Measurements

The dogs were intubated via the chronic tracheostomy with a cuffed endotracheal tube (10-mm outer diameter; Shiley, Irvine, CA). Airflow was measured via a heated pneumotachograph system (model 3700, Hans Rudolph, Kansas City, MO, and model MP-45–14-871, Validyne, Northridge, CA) connected to the endotracheal tube. The pneumotachograph was calibrated before each study with four known flows. Tracheal pressure was measured with a pressure transducer (model MP-45–14-871, Validyne) connected to a port in the endotracheal tube by means of 1.7-mm-inner-diameter high-durometer polyvinyl chloride tubing (Abbott Laboratories, North Chicago, IL). The pressure transducer was calibrated before each study by applying six known pressures. Systemic arterial blood pressure and LAP were recorded from pressure transducers (Statham) connected to the exteriorized catheters. The blood pressure transducers were calibrated daily against five known pressures. Airway P_{CO_2} was monitored by means of an infrared CO_2 analyzer (Sable Systems, Las Vegas, NV) through a second port in the endotracheal tube. The pressure support ventilator (Veolar, Hamilton Medical, Rhazuns, Switzerland) was connected to the pneumotachograph using a silent balloon-valve system such that the dog could breath spontaneously from room air or be switched abruptly to pressure support ventilation (PSV) by inflation of the balloon. All signals were digitized (128-Hz sampling frequency) and stored on the hard disk of a personal computer for subsequent analysis. Key signals were also recorded continuously on a polygraph (AstroMed K2G, West Warick, RI). All ventilatory and blood pressure data were analyzed on a breath-by-breath or beat-by-beat basis by means of custom analysis software developed in our laboratory.

Staging of Sleep State

Standard canine criteria were applied to identify the sleep stages (32). NREM sleep was defined as a synchronized low-frequency (<10 Hz) EEG associated with an absence of rapid eye movement (REM). EEG arousal was defined as a desynchronization and speeding (>10 Hz) of the EEG for >3 s. All trials that had arousals and/or sleep state change during the control or experimental periods were excluded from further analysis.

Experimental Protocols

One dog was used primarily to examine the effects of increased LAP on cardiac output and ventilatory and cardiovascular variables across sleep states. Insufficient apneic threshold data were obtained in this dog to warrant analysis, so data from this animal are not included in the mean data for the other four dogs.

Studies in each of the remaining four dogs were performed over the course of several days during periods of NREM sleep and wakefulness. The animals were unrestrained during the experiments, and the body position in which they chose to sleep was not restricted. The dogs breathed through their tracheostomies throughout the experiment. The apneic threshold for CO_2 was determined by means of PSV (see below) during normoxia with no increase in LAP (control) or when LAP had been raised acutely by inflating the implanted left atrial balloon. Inflation periods were kept short (usually <2 min), and mean LAP was maintained <8 mmHg for PSV trials (additional trials without PSV were used to generate stimulus-response relationships; see below) (mean = 6.4 ± 0.8 mmHg) to minimize the likelihood of pulmonary edema.

Use of PSV to Define the Apneic Threshold

Dogs breathed room air spontaneously through the open port in the balloon valve (see *Measurements*). The ventilator was set in the pressure support mode, and the trigger sensitivity was set as low as possible (approximately -1.5 cmH_2O), and the expiratory positive airway pressure was set at 0 cmH_2O. When the balloon was inflated and the low-resistance shunt to the room sealed, the ventilator delivered preset levels of inspiratory pressure support whenever the trigger threshold was reached [i.e., the dog set its own frequency; increased pressure support resulted in increased tidal volume (V_T)]. Each pressure support level was maintained for 2 min, and then the balloon was deflated and the dog was allowed to breathe spontaneously again. At least 2 min elapsed before another PSV trial was performed. PSV was increased in steps of 1–2 cmH_2O (range 2–20 cmH_2O) until apneas and periodic breathing were observed. Expiratory time (T_E) was measured from the end of the inspiratory flow to the onset of the next inspiration. Periodic breathing was identified visually by the presence of at least three cycles of hyperpnea and apnea with a consistent periodicity (see Fig. 1). Furthermore, the apnea lengths had to be at least 3 SDs greater than the baseline T_E. The apneic threshold was taken to be the $P_{ET_{CO_2}}$ observed in the breath immediately

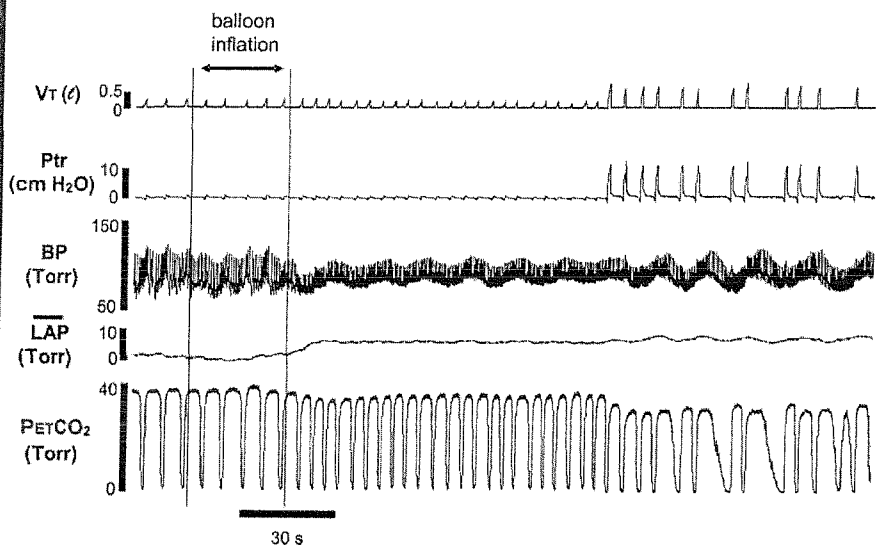


Fig. 1. Polygraph recording of a representative trial using pressure support ventilation (PSV) to determine the apneic threshold during nonrapid eye movement (NREM) sleep. Note that, after the left atrial balloon was fully inflated, tachypnea ensued immediately and remained stable. PSV [abrupt appearance of large peaks in tracheal pressure (Ptr)] caused an immediate fall in end-tidal P_{CO_2} ($P_{ET_{CO_2}}$) and the appearance of periodic breathing after the fourth PSV breath. V_T, tidal volume; BP, systemic blood pressure; $\overline{LAP}$, mean left atrial pressure.

Downloaded from jap.physiology.org on June 19, 2006

Journal of Applied Physiology

preceding the start of periodic breathing (Fig. 1). The apneic threshold in each trial was normalized by expressing it as a difference in P_{ETCO_2} from control, i.e., P_{ETCO_2} (eupnea) − P_{ETCO_2} (apneic threshold) ("CO_2 reserve"). After examination of all trials (mean: 29 ± 5 trials, range: 21–37) in a given dog, the CO_2 reserve for a given condition was taken to be the narrowest CO_2 reserve observed, i.e., the apneic threshold P_{ETCO_2} closest to the eupneic P_{ETCO_2}.

Interpreting the CO_2 Reserve

The CO_2 reserve, as defined in the previous paragraph, is an index of the propensity for apnea at the prevailing background ventilatory drive. It is the result of two factors, namely the gain of the ventilatory response to CO_2 below eupnea and the "plant gain" [$\Delta Pa_{CO_2}/\Delta$alveolar ventilation ($\dot{V}_A$)] as determined under the prevailing eupneic conditions [i.e., by the point of intersection of Pa_{CO_2} with $\dot{V}_A$ along a given isometabolic line defined by the $\dot{V}_A$ equation: $Pa_{CO_2} = (\dot{V}CO_2/\dot{V}_A)\cdot k$, where $\dot{V}CO_2$ is CO_2 production, and k is a constant; see Fig. 7].

In quantifying the apneic threshold and the CO_2 reserve using PSV, we presume that the cause of the apnea is due to a transient reduction in Pa_{CO_2} induced via PSV. We previously confirmed this assumption by preventing reductions in CO_2 during PSV via added inspired CO_2 fraction (30). T_E was significantly prolonged but only by 10–25% compared with 200–350% prolongation when hypocapnia was permitted to occur. Studies in the carotid body-denervated dog (29), in which apneas virtually never occur in response to PSV, provided additional confirmation of the critical importance of hypocapnia in causing apnea during PSV.

Table 1. *Effect of increased LAP on steady-state breathing and Pa_{CO_2} during NREM sleep*

Dog	Mean Increase in LAP, Torr	Control P_{ETCO_2}, Torr	↑LAP P_{ETCO_2}, Torr	Control Pa_{CO_2}, Torr	↑LAP Pa_{CO_2}, Torr
B	4.7	40.8	36.2	37.2	35.8
C	7.2	37.2	34.5	35.1	33.9
L	5.5	37.1	35.7	35.8	34.2
M	5.6	ND	ND	ND	ND
T	5.5	38.8	37.1	38.3	35.7
Mean	5.7*	38.5	35.9*	36.6	34.9*
SD	1.1	1.8	1.1	1.4	1.65

	Control $\dot{V}_I$, l/min	↑LAP $\dot{V}_I$, l/min	Control V_T, liter	↑LAP V_T, liter	Control f_b, breaths/min	↑LAP f_b, breaths/min
B	6.18	7.01	0.35	0.29	17.9	24.6
C	4.01	4.56	0.40	0.27	10.2	17.8
L	5.36	6.47	0.37	0.34	15.6	22.1
M	4.87	5.31	0.32	0.26	15.6	20.6
T	3.78	4.93	0.33	0.33	11.5	15.2
Mean	4.84	5.65*	0.35	0.30	14.2	20.1*
SD	0.99	1.04	0.03	0.04	3.2	3.66

↑, Increase; LAP, left atrial pressure; P_{ETCO_2}, end-tidal P_{CO_2}; Pa_{CO_2}, arterial P_{CO_2}; $\dot{V}_I$, inspired ventilation; V_T, tidal volume; f_b, breathing frequency; ND, no data. *Significantly different from control, $P < 0.05$.

RESULTS

Effect of Increased LAP on Ventilation

Figure 2 illustrates the effect on breathing of an increase in mean LAP during NREM sleep. Approximately 30 s were required to inflate the left atrial balloon sufficiently to increase LAP by ~6 Torr (+5.7 ± 1.1 Torr). Once the target LAP had been reached, however, hyperventilation ensued immediately. Across all dogs, the mean inspired ventilation ($\dot{V}_I$) increased from 4.84 ± 0.99 to 5.65 ± 1.04 l/min ($P = 0.008$), resulting in a mean reduction in P_{ETCO_2} of 2.6 ± 1.5 Torr ($P = 0.037$). This hyperventilation was achieved by a marked increase in breathing frequency (f_b; +5.9 ± 1.7 breaths/min; $P = 0.001$), which more than compensated for the trend toward a reduced V_T from 0.35 ± 0.03 to 0.3 ± 0.04 liter (not significant) (Table 1).

The effects of increased LAP (+5.7 ± 1.4 Torr) were also studied during wakefulness in four of the five dogs (Table 2). These dogs showed quantitatively similar changes (vs. NREM) in mean $\dot{V}_I$ in response to increased LAP (4.67 ± 0.74 to 5.98 ± 0.52 l/min), which reduced the Pa_{CO_2} in each dog (mean: 36.6 ± 1.4 to 34.9 ± 1.7 Torr, $P < 0.05$; no data available in 1 dog, therefore $n = 4$) by means of a significant increase in f_b (14.4 ± 2.1 to 20.3 ± 1.7 breaths/min; $P = 0.011$), which more than compensated for the trend toward a reduced V_T (0.33 ± 0.01 to 0.30 ± 0.01 liter; not significant,

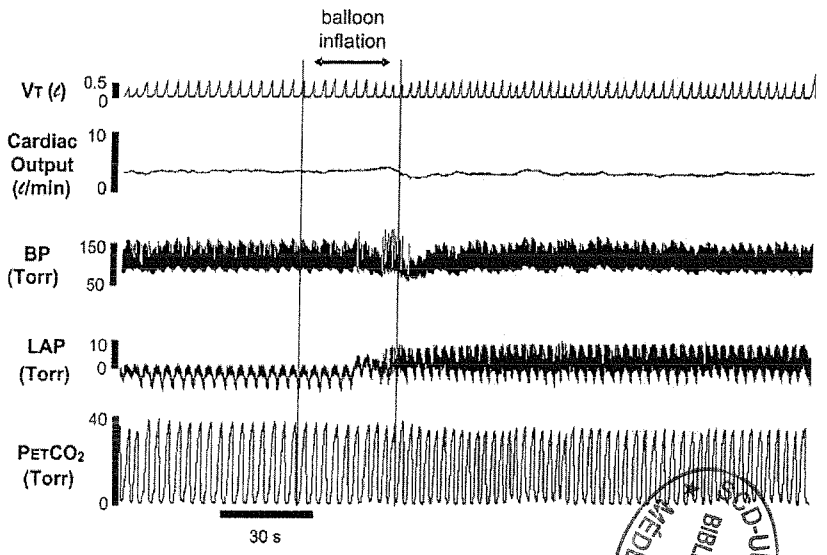


Fig. 2. Polygraph recording showing the effect of increased left atrial pressure (LAP) on breathing and cardiovascular variables during NREM sleep. Note that, after the left atrial balloon was fully inflated, tachypnea ensued immediately. There was a concomitant transient fall in BP, which rapidly returned to control levels accompanied by an increased heart rate (HR). Cardiac output fell and remained at the new lower level until LAP was returned to normal.

Journal of Applied Physiology
Downloaded from jap.physiology.org on June 19, 2006
SCD-UHP • NANCY BIBLIOTHEQUE MEDECINE

Table 2. *Effect of increased LAP on steady-state breathing during wakefulness*

Dog	Mean Increase in LAP, Torr	Control $\dot{V}_I$, l/min	↑LAP $\dot{V}_I$, l/min	Control V_T, liter	↑LAP V_T, liter	Control f_b, breaths/min	↑LAP f_b, breaths/min
B	3.6	5.46	6.65	0.33	0.31	16.4	22.0
C	6.7	3.78	5.44	0.32	0.29	12.2	18.6
L	6.3	4.40	5.73	0.35	0.27	13.0	21.4
M	6.4	5.04	6.08	0.33	0.33	15.8	19.1
Mean	5.7*	4.67	5.98*	0.33	0.30	14.4	20.3*
SD	1.4	0.74	0.52	0.01	0.03	2.1	1.7

*Significantly different from control, $P < 0.05$.

$P > 0.14$). Figure 3 is an example that illustrates that the tachypneic hyperventilation in response to increased LAP persisted across wakefulness and NREM sleep. In this animal, the tachypneic hyperventilation even persisted in REM sleep as well, although we did not examine REM systematically in this study.

Figure 4 plots regression lines of the increase in $\dot{V}_I$ and f_b as functions of increased LAP for all of the trials in all dogs. Figure 4 illustrates that, despite some variability, there is a clear linear relationship between increased LAP and ventilation ($\Delta\dot{V}_I = 0.135 \cdot \Delta LAP + 0.65$; $F < 0.000$) or f_b ($\Delta f_b = 0.74 \cdot \Delta LAP + 1.77$; $F < 0.000$). Individual trials showed clearly that increases in LAP as small as 1–3 Torr caused an immediate increase in f_b and $\dot{V}_I$.

Effect of Increased LAP on Blood Pressure, Heart Rate, and Cardiac Output

NREM sleep. During NREM sleep, increased LAP resulted in an initial decrease in systemic mean arterial pressure, which gradually increased toward normal over approximately the next 60 s, at which time mean blood pressure was unchanged from control ($P > 0.2$). This compensation was achieved by means of an increased heart rate (HR; mean = +47 beats/min; $P = 0.006$) in the face of a decreased pulse pressure (mean = −16.6 mmHg; $P = 0.004$) (Fig. 2 and Table 3). When data from all the dogs were combined, there was a significant linear relationship between HR and increasing LAP ($\Delta HR = 4.84 \cdot \Delta LAP + 21.4$; $F < 0.001$; Fig. 5).

Wakefulness. The four dogs studied during wakefulness showed quantitatively similar changes (vs. NREM sleep) in cardiovascular variables in response to increased LAP. That is, increased LAP resulted in an initial decrease in systemic mean arterial pressure, which gradually increased toward normal over approximately the next 60 s, at which time mean blood pressure was unchanged from control ($P > 0.3$). This compensation was achieved by means of an increased HR (mean = +52 beats/min; $P = 0.005$) in the face of a decreased pulse pressure (mean = −14.1 mmHg; $P = 0.013$) (Table 4). HR tended to increase as LAP increased, although there was considerable variability during wakefulness and the regression did not achieve statistical significance ($F > 0.1$).

In the one dog instrumented for the measurement of cardiac output, increased LAP (+5.9 ± 0.8 mmHg; $P = 0.001$) caused a persistent decrease in cardiac output of 0.31 ± 0.35 l/min during wakefulness, NREM sleep, and REM sleep ($P = 0.001$) (Figs. 2 and 3).

Effect of Increased LAP on the CO_2 Reserve

Increased LAP during NREM sleep resulted in a narrowed CO_2 reserve [P_{ETCO_2} (eupnea) − P_{ETCO_2} (apneic threshold)] in all four dogs subjected to PSV (3.8 ± 0.98 Torr in control vs. 2.6 ± 0.66 Torr; $P = 0.01$; Fig. 6). This narrowed CO_2 reserve

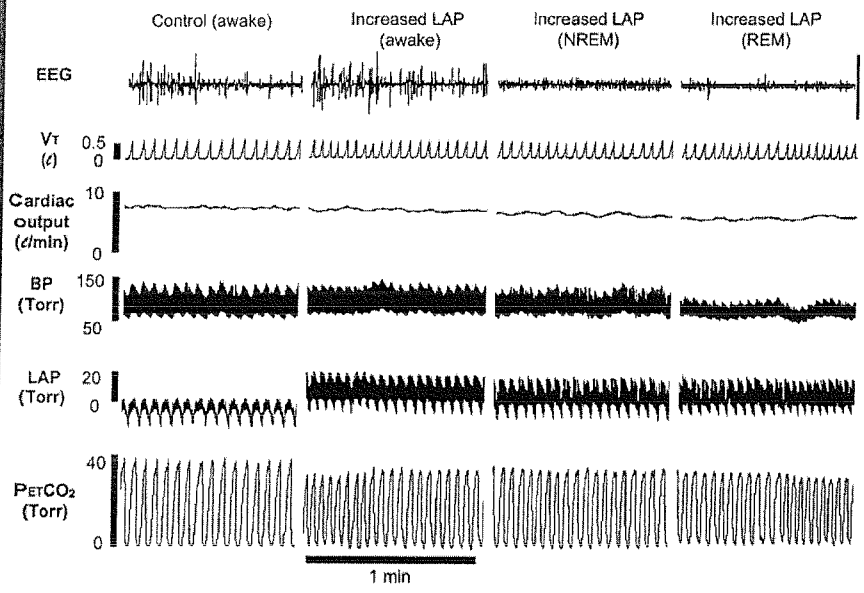


Fig. 3. Sections of a continuous polygraph recording showing that the tachypneic hyperventilation, increased HR, and reduced cardiac output in response to increased LAP were maintained across wakefulness, NREM, and rapid eye movement (REM) sleep.

Journal of Applied Physiology

Downloaded from jap.physiology.org on June 19, 2006

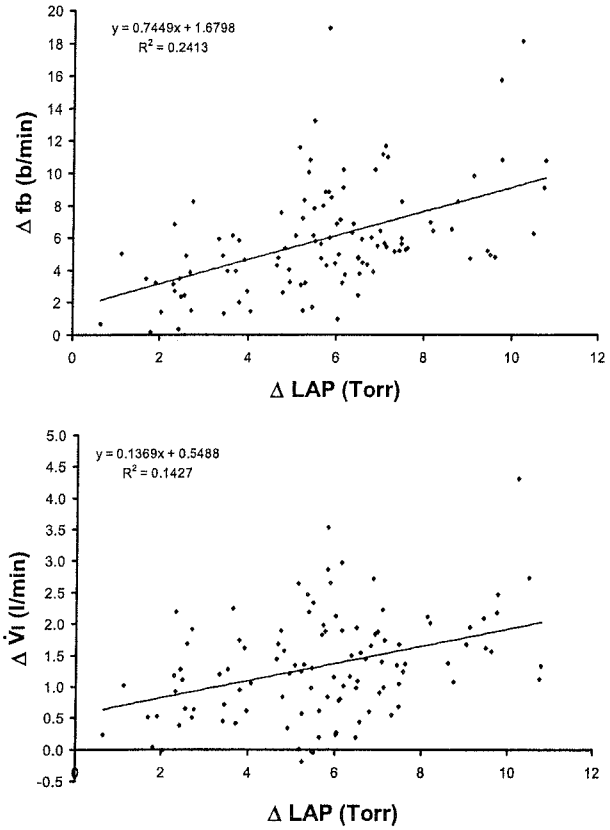


Fig. 4. Stimulus response plots for all trials in all dogs showing the significant relationship ($F < 0.0001$) between increased (Δ) LAP and inspired ventilation ($\dot{V}_I$) and breathing frequency (f_b). b/min, Breaths per minute.

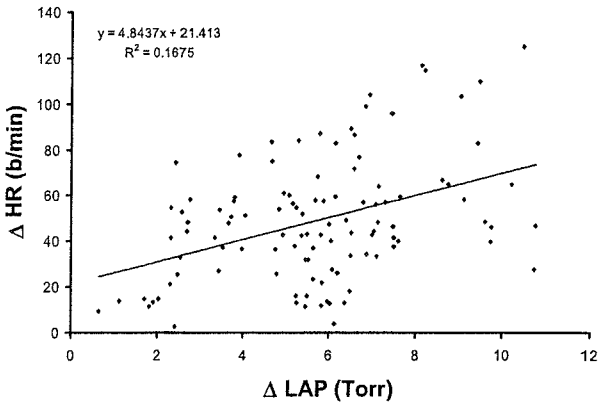


Fig. 5. Stimulus response plots for all trials in all dogs showing the significant relationship ($F < 0.0001$) between increased LAP and HR. b/min, Beats per minute.

resulted from a decrease in eupneic $P_{ET_{CO_2}}$ (-2.6 ± 1.5 Torr) that was greater than the decrease in the apneic threshold (-1.5 ± 1.4 Torr). The slope of the CO_2 response below eupnea increased during elevated LAP in each of the four dogs (Table 5). The mean increase was from 1.31 ± 0.24 $l \cdot min^{-1} \cdot Torr^{-1}$ in normal control conditions to 2.20 ± 0.19 $l \cdot min^{-1} \cdot Torr^{-1}$ during increased LAP ($P < 0.002$; Fig. 7).

It is noteworthy that, in some trials in two of our dogs, the increased LAP alone produced spontaneous waxing and waning of eupneic $\dot{V}_I$ (although no apneas were observed) and systemic arterial blood pressure, despite no further change in LAP (Fig. 8). The reason for this waxing and waning was unclear; with the present techniques, we could not distinguish whether blood pressure leads the ventilatory oscillation or vice versa. However, the narrowed CO_2 reserve persisted, whether $\dot{V}_I$ and blood pressure were stable or oscillatory.

DISCUSSION

Our major finding was that pulmonary hypertension, produced via acute increases in LAP during NREM sleep and wakefulness, caused a significant tachypneic hyperventilation and increased the slope of the ventilatory response to CO_2 below eupnea. Thus the net effect of acute pulmonary hypertension was to decrease the CO_2 reserve [$P_{ET_{CO_2}}$ (eupnea) − $P_{ET_{CO_2}}$ (apneic threshold)], thereby increasing the susceptibility for apnea and unstable breathing. Tachypneic hyperventilation could be elicited by increases of only 2–3 Torr in LAP, and this response occurred during both wakefulness and all stages of sleep.

Causes of the Tachypneic Hyperventilation Induced by Pulmonary Hypertension

We think that our study provides unique data demonstrating that a global acute pulmonary hypertension during NREM sleep provided an increased drive to breathe. The pulmonary hypertension that we produced probably also resulted in mild, reversible pulmonary congestion.

There is no consensus in the literature concerning the ventilatory effects of raised LAP or pulmonary hypertension/congestion. Tachypnea, bradypnea, and no ventilatory change have all been observed in anesthetized preparations (6, 8, 11, 19, 24, 26, 27, 34, 42). To our knowledge, the only study of the ventilatory effects of pulmonary hypertension in unanesthe-

Table 3. *Effect of increased LAP on steady-state heart rate and blood pressure during non-rapid eye movement sleep*

Dog	Mean Increase in LAP, Torr	Control HR, beats/min	↑LAP HR, beats/min	Control MAP, Torr	↑LAP MAP, Torr	Control PP, Torr	↑LAP PP, Torr
B	4.7	83	129	86.3	105.0	66.9	46.3
C	7.2	105	146	77.5	80.4	45.5	35.8
L	5.5	102	147	89.1	91.3	37.9	24.1
M	5.6	162	186	107.2	93.5	70.0	56.2
T	5.5	74	153	84.7	87.2	59.2	33.8
Mean	5.7*	105	152*	89.0	91.5	52.4	39.3*
SD	1.1	34	21	11.1	10.4	13.1	12.3

HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; PP, pulse pressure. *Significantly different from control, $P < 0.05$.

Downloaded from jap.physiology.org on June 19, 2006

Table 4. *Effect of increased LAP on steady-state heart rate and blood pressure during wakefulness*

Dog	Mean Increase in LAP, Torr	Control HR, beats/min	↑LAP HR, beats/min	Control MAP, Torr	↑LAP MAP, Torr
B	3.6	85	143	84.3	98.3
C	6.7	91	143	85.1	87.2
L	6.3	90	155	78.7	88.7
M	6.4	159	193	116.1	109.4
Mean	5.7*	106	158*	91.0	95.9
SD	1.4	35	24	16.9	10.3

*Significantly different from control, $P < 0.05$.

tized animals is that of Giesbrecht and Younes (8). Our findings are the opposite of Giesbrecht and Younes in that we observed tachypneic hyperventilation, whereas they observed bradypnea. The reasons for this apparent disagreement are not clear but are likely due to differences in experimental design. Their study was designed to test the specific effect of pulmonary venous hypertension induced by increasing flow through a single lung lobe with varying degrees of restriction of venous outflow. Consequently, it is difficult to compare their results with our more global pulmonary hypertension produced via the inflation of a balloon in the left atrium.

Is there a role for baroreceptors in the ventilatory response to acute pulmonary hypertension? Increased LAP resulted initially in a decrease in mean systemic blood pressure followed by tachycardia, such that mean blood pressure was almost completely compensated at a time when tachypneic hyperventilation and increased LAP persisted and were stable (see Fig. 2 and Table 3). However, pulse pressure in our dogs was reduced, even though there was little or no change in mean pressure, and there is evidence from hemorrhage experiments to suggest that aortic baroreceptor discharge increases with reductions in pulse pressure, even in the face of maintained mean arterial pressure (9). While reductions in pulse pressure appear to be important to maintaining mean systemic pressure via the aortic baroreflex, available evidence does not support a significant role for either aortic or carotid sinus baroreceptors in the control of breathing in response to substantial reductions in arterial pressure. Thus Brunner et al. (2) showed no effect of changing (isolated) aortic pressure of −25 mmHg on ventilation in anesthetized dogs. In unanesthetized sleeping dogs, Saupe et al. (36) found no effect on eupneic ventilation of abruptly removing normal pulsatile pressure in the isolated carotid sinus or of reducing mean carotid sinus pressure up to 25 mmHg.

Based on a consensus of findings primarily from studies in anesthetized animals, it appears that several receptor types may be involved in the highly sensitive tachypneic hyperventilatory response to pulmonary congestion achieved via raised LAP. Our interpretation of reported findings is that the tachypneic hyperventilation likely arises from multiple sources. Activation of pulmonary vagal receptors, especially rapidly adapting receptors, in response to increased interstitial fluid pressure comparable to that induced by increased LAP in this study has been demonstrated by Kappagoda et al. (17, 18). Pulmonary C fibers (8, 11, 19, 34) and stretch receptors in the left atrium or pulmonary vein (25, 27) may also play a role. The marked tachycardic response to increased LAP in the face of a near constant mean arterial pressure was probably due to sympathetic and parasympathetic reflexes originating from receptors in the atria, ventricles, and pulmonary veins, which played a major role in causing sympathetic- and parasympathetic-mediated increases in HR that were observed in the face of a near normal systemic mean arterial blood pressure (7, 16, 21, 39, 41).

Relevance to Unstable Breathing in CHF

The magnitude of the CO_2 reserve during sleep is influenced by changes in plant gain (due primarily to the position of eupneic ventilation and Pa_{CO_2} on the isometabolic line; see Fig. 7) and in controller gain (specifically the slope of the CO_2

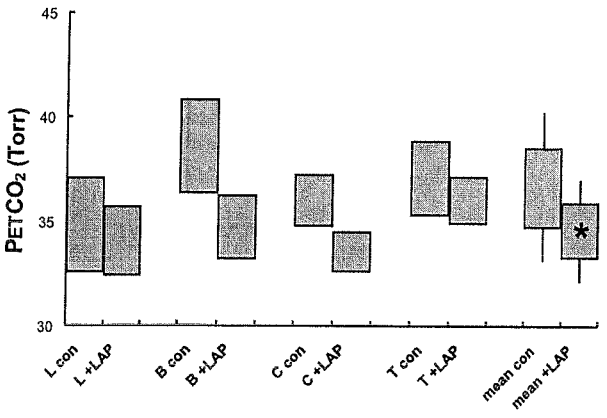


Fig. 6. CO_2 reserve for each dog individually and also the mean of all 4 dogs (L, B, C, and T). Note that increased LAP (+LAP) narrowed the CO_2 reserve in every dog. The CO_2 reserve narrowed because eupneic $P_{ET_{CO_2}}$ decreased by 2.6 ± 1.5 Torr, but the apneic threshold $P_{ET_{CO_2}}$ only decreased by 1.5 ± 1.4 Torr. *Significantly different from control (Con), $P < 0.05$.

Table 5. *Slopes of the ventilatory response to CO_2 below eupnea*

Dog	$\dot{V}_I$ Normal control slope, $l^{-1}\cdot min^{-1}\cdot Torr$	$\dot{V}_I$ Increased LAP slope, $l^{-1}\cdot min^{-1}\cdot Torr$	$\dot{V}_A$ Normal control slope, $l^{-1}\cdot min^{-1}\cdot Torr$	$\dot{V}_A$ Increased LAP slope, $l^{-1}\cdot min^{-1}\cdot Torr$
L	1.18	1.95	0.77	1.09
B	1.38	2.30	0.71	1.17
C	1.63	2.39	1.41	1.97
T	1.07	2.17	0.94	1.54
Mean	1.31	2.20*	0.96	1.44*
SD	0.24	0.19	0.32	0.40

Normal vs. increased LAP was calculated for both $\dot{V}_I$ and alveolar ventilation ($\dot{V}_A$) (assuming CO_2 production of 150 ml/min for $\dot{V}_A$ calculation). *Significantly different from normal control, $P < 0.05$.

Downloaded from jap.physiology.org on June 19, 2006

Journal of Applied Physiology

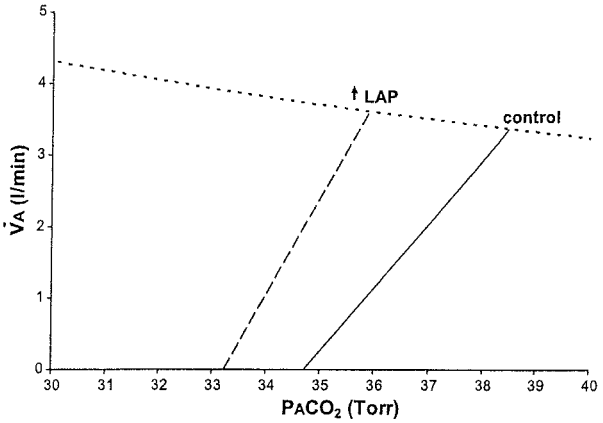


Fig. 7. Mean slopes of the ventilatory response to CO_2 below eupnea in control and with increased LAP (↑ LAP). Note that, despite the hyperventilation and concomitant decrease in plant gain, the response slope below eupnea with increased LAP is steeper, resulting in a narrowed CO_2 reserve. Alveolar ventilation ($\dot{V}_A$) was calculated assuming a CO_2 production ($\dot{V}_{CO_2}$) of 150 ml/min (see METHODS for details). Dashed line represents a $\dot{V}_{CO_2}$ = 150 ml/min isopleth. The response slope below eupnea was increased by elevated LAP, whether it was expressed as a $\Delta\dot{V}_A/\Delta Pa_{CO_2}$ or $\Delta\dot{V}_I/\Delta Pa_{CO_2}$ (see Table 5).

response below eupnea) (20, 30, 46). For example, in many cases of hypoventilation, such as with dopamine infusion or metabolic alkalosis, the CO_2 reserve is narrowed only because of an increased plant gain, with no change in controller gain (4, 30). The opposite effect occurs for many cases of hyperventilation (hypoxia is an exception; see below), such as with acetazolamide administration (metabolic acidosis) or almitrine (a specific carotid body stimulus), i.e., reduced plant gain with no change in the CO_2 response slope.

In the conditions causing hypoventilation mentioned above, breathing pattern is easily destabilized. In contrast, in the two conditions with high ventilatory drive, breathing is quite stable, which explains why pharmacological ventilatory stimulants such as acetazolamide and theophylline are effective in promoting stable breathing in patients with CHF and periodic breathing (12, 15). On the other hand, in acute hypoxia (30, 43) or in CHF patients (45), despite a reduced plant gain secondary to hyperventilation, the CO_2 reserve is markedly reduced because of increased controller gain secondary to an increased slope of the CO_2 response below eupnea.

Like the CHF patients of Xie et al. (45), our present findings show that mimicking acutely the pulmonary hypertension of heart failure in otherwise healthy sleeping dogs also causes tachypneic hyperventilation and sensitizes the slope of the CO_2 response below eupnea. These findings suggest that pulmonary hypertension/congestion and stimulation of receptors in the lung vasculature (see DISCUSSION above) are important contributors to an increase in controller gain and, therefore, breathing instability during sleep in CHF. Our findings are consistent with the clinical data of Naughton et al. (31), who reported that high pulmonary capillary wedge pressures in CHF patients coincided with periodic breathing. However, we differ in interpretation, because these authors postulated that chronic hyperventilation was the key effect of the pulmonary congestion that caused apnea and periodic breathing. As explained above, hyperventilation, by itself, stabilizes ventilation, because it reduces plant gain and widens the CO_2 reserve. Alternatively, we propose that the major destabilizing feature of pulmonary congestion is the narrowing of the CO_2 reserve, because the apneic threshold for Pa_{CO_2} is reduced to a lesser extent than is the reduction in eupneic Pa_{CO_2}, due to increased controller gain below eupnea.

An important caveat here is that the pulmonary hypertension induced by left atrial balloon inflation in the present study was an acute stimulus and may not have completely mimicked the stimuli and/or receptor characteristics of the long-term pulmonary hypertension observed in CHF. Furthermore, our acute perturbations did not mimic the effects of chronic pulmonary edema, alterations in cerebral vascular responsiveness, or cardiac dilation attending CHF.

In summary, we postulate that pulmonary hypertension/congestion is a significant contributor to chronic hyperventilation, apnea, and periodic breathing in CHF because it increases controller gain below eupnea. However, this is certainly not the only mechanism with the potential for contributing to breathing instability during sleep in CHF. For example, an enhanced sensitivity of the carotid chemoreceptor occurs in CHF (5, 28, 33, 38). This sensitization could lead to greater transient ventilatory overshoots during sleep and, given the pivotal role of the carotid chemoreceptor in sensing transient reductions in P_{CO_2}, also to a

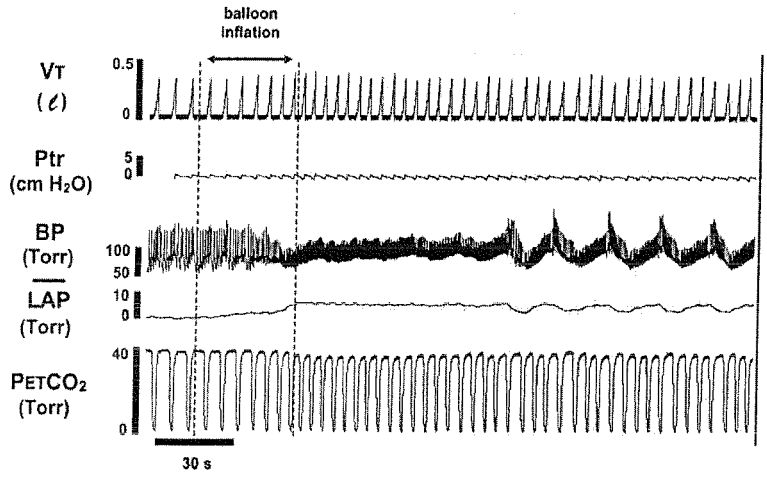


Fig. 8. Polygraph recording illustrating the spontaneous development of waxing and waning eupneic V_T, f_b, and BP in response to increased LAP during NREM sleep.

Downloaded from jap.physiology.org on June 19, 2006

Journal of Applied Physiology

more sensitive apneic threshold (29). In addition, cerebral vascular responses to hyper- and hypocapnia are significantly reduced in CHF patients with periodic breathing (44). In turn, this could also lead to a compromised protection of brain extracellular fluid P_{CO_2} and medullary chemoreceptor $[H^+]$ in the presence of hyper- and hypocapnia and therefore to a greater propensity for increased ventilatory responsiveness above and below eupnea.

GRANTS

This work was supported in part by National Heart, Lung, and Blood Institute Grant RO1 HL-050531. B. J. Chenuel was supported by grants from the Université Henri Poincaré de Nancy, the University of Wisconsin-Madison, the Société de Pneumologie de Langue Française, the Association des Chefs de Service du C.H.U. de Nancy, the Philippe Foundation, the Collège Lorrain de Pathologie Thoracique, and the Laboratoire Glaxo-SmithKline.

REFERENCES

1. **Bajic J, Zuperku EJ, Tonkovic-Capin M, and Hopp FA.** Interaction between chemoreceptor and stretch receptor inputs at medullary respiratory neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 266: R1951–R1961, 1994.
2. **Brunner MJ, Sussman M, Greene A, Kallman C, and Shoukas A.** Carotid sinus baroreceptor reflex control of respiration. *Circ Res* 51: 624–636, 1982.
3. **Buda AJ, Schroeder JS, and Guillenminault C.** Abnormalities of pulmonary artery wedge pressures in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol* 1: 67–74, 1981.
4. **Chenuel BJ, Smith CA, Henderson KS, and Dempsey JA.** Increased propensity for apnea via dopamine-induced carotid body inhibition in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 98: 1732–1739, 2005.
5. **Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Harrington D, Anker SD, Piepoli M, and Coats AJ.** Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J* 18: 480–486, 1997.
6. **Downing SE.** Reflex effects of acute hypertension in the pulmonary vascular bed of the dog. *Yale J Biol Med* 30: 43–56, 1957.
7. **Furnival CM, Linden RJ, and Snow HM.** Reflex effects on the heart of stimulating left atrial receptors. *J Physiol* 218: 447–463, 1971.
8. **Giesbrecht GG and Younes M.** Respiratory response to pulmonary vascular congestion in intact conscious dogs. *J Appl Physiol* 74: 345–353, 1993.
9. **Hakumaki MO, Wang BC, Sundet WD, and Goetz KL.** Aortic baroreceptor discharge during nonhypotensive hemorrhage in anesthetized dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 249: H393–H403, 1985.
10. **Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, and Bradley TD.** Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 376–381, 1996.
11. **Hatridge J, Haji A, Perez-Padilla JR, and Remmers JE.** Rapid shallow breathing caused by pulmonary vascular congestion in cats. *J Appl Physiol* 67: 2257–2264, 1989.
12. **Javaheri S.** Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 234–237, 2006.
14. **Javaheri S.** A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 341: 949–954, 1999.
15. **Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, and Roselle GA.** Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 335: 562–567, 1996.
16. **Kappagoda CT, Linden RJ, and Saunders DA.** The effect on heart rate of distending the atrial appendages in the dog. *J Physiol* 225: 705–719, 1972.
17. **Kappagoda CT, Man GC, and Teo KK.** Behaviour of canine pulmonary vagal afferent receptors during sustained acute pulmonary venous pressure elevation. *J Physiol* 394: 249–265, 1987.
18. **Kappagoda CT, Ravi K, and Teo KK.** Effect of pulmonary venous congestion on respiratory rate in dogs. *J Physiol* 408: 115–128, 1989.
19. **Kaufman MP and Forster HV.** Reflexes controlling circulatory, ventilatory, and airway responses to exercise. In: *Handbook of Physiology. Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems.* Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1996, sect. 12, chapt. 10, p. 381–447.
20. **Khoo MC.** Using loop gain to assess ventilatory control in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1044–1045, 2001.
21. **Ledsome JR and Kan WO.** Reflex changes in hindlimb and renal vascular resistance in response to distention of the isolated pulmonary arteries of the dog. *Circ Res* 40: 64–72, 1977.
22. **Leevers AM, Simon PM, and Dempsey JA.** Apnea after normocapnic mechanical ventilation during NREM sleep. *J Appl Physiol* 77: 2079–2085, 1994.
23. **Leevers AM, Simon PM, Xi L, and Dempsey JA.** Apnoea following normocapnic mechanical ventilation in awake mammals: a demonstration of control system inertia. *J Physiol* 472: 749–768, 1993.
24. **Lloyd TC Jr.** Cardiopulmonary baroreflexes: effects of pulmonary congestion and edema. *J Appl Physiol* 43: 107–113, 1977.
25. **Lloyd TC Jr.** Control of breathing in anesthetized dogs by a left-heart baroreflex. *J Appl Physiol* 61: 2095–2101, 1986.
26. **Lloyd TC Jr.** Effects of pulmonary congestion and of left atrial distention on breathing in dogs. *J Appl Physiol* 45: 385–391, 1978.
27. **Lloyd TCJ.** Breathing response to lung congestion with and without left heart distention. *J Appl Physiol* 65: 131–136, 1988.
28. **Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, and Bradley TD.** Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1490–1498, 1999.
29. **Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, and Dempsey JA.** Carotid body denervation eliminates apnea in response to transient hypocapnia. *J Appl Physiol* 94: 155–164, 2003.
30. **Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, and Dempsey JA.** Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1251–1260, 2002.
31. **Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, and Bradley TD.** Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal P_{CO_2} in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 1598–1604, 1994.
32. **Phillipson EA, Murphy E, and Kozar LF.** Regulation of respiration in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 40: 688–693, 1976.
33. **Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Francis D, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, and Piepoli M.** Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 100: 2418–2424, 1999.
34. **Roberts AM, Bhattacharya J, Schultz HD, Coleridge HM, and Coleridge JC.** Stimulation of pulmonary vagal afferent C-fibers by lung edema in dogs. *Circ Res* 58: 512–522, 1986.
35. **Satoh M, Eastwood PR, Smith CA, and Dempsey JA.** Nonchemical elimination of inspiratory motor output via mechanical ventilation in sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1356–1364, 2001.
36. **Saupe KW, Smith CA, Henderson KS, and Dempsey JA.** Respiratory and cardiovascular responses to increased and decreased carotid sinus pressure in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 78: 1688–1698, 1995.
37. **Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, and Naughton MT.** Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 99: 1574–1579, 1999.
38. **Sun SY, Wang W, Zucker IH, and Schultz HD.** Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* 86: 1264–1272, 1999.
39. **Thoren P.** Left ventricular receptors activated by severe asphyxia and by coronary artery occlusion. *Acta Physiol Scand* 85: 455–463, 1972.
40. **Topor ZL, Johannson L, Kasprzyk J, and Remmers JE.** Dynamic ventilatory response to CO_2 in congestive heart failure patients with and without central sleep apnea. *J Appl Physiol* 91: 408–416, 2001.
41. **Ueda H, Uchida Y, and Kamisaka K.** Distribution and responses of the cardiac sympathetic receptors to mechanically induced circulatory changes. *Jpn Heart J* 10: 70–81, 1969.
42. **Wead WB, Cassidy SS, Coast JR, Hagler HK, and Reynolds RC.** Reflex cardiorespiratory responses to pulmonary vascular congestion. *J Appl Physiol* 62: 870–879, 1987.
43. **Xie A, Skatrud JB, and Dempsey JA.** Effect of hypoxia on the hypopnoeic and apnoeic threshold for CO_2 in sleeping humans. *J Physiol* 535: 269–278, 2001.
44. **Xie A, Skatrud JB, Khayat R, Dempsey J, Morgan B, and Russell D.** Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 371–378, 2005.
45. **Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, and Dempsey JA.** Apnea-hypopnea threshold for CO_2 in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1245–1250, 2002.
46. **Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, and Shewchuk W.** Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1181–1190, 2001.

Downloaded from jap.physiology.org on June 19, 2006

Nom : **Monsieur CHENUEL**

Prénom : **Bruno**

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

en **BIOLOGIE SANTÉ ENVIRONNEMENT**

Spécialité : **BIOINGÉNIERIE**

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER N°1221

Nancy, le 29/11/06

Le Président de l'Université

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 LE PRÉSIDENT

Jean-Pierre FINANCE

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ · NANCY 1

24-30, rue Lionnois B.P. 60120 54003 Nancy cedex - Tél. 03 83 68 20 00 - Fax 03 83 68 21 00

Adresse électronique : _____ @uhp-nancy.fr

Résumé : La régulation chimique de la ventilation joue un rôle important durant le sommeil. Son implication possible dans la survenue d'apnées centrales du sommeil associées à la respiration périodique de Cheyne-Stokes dans l'insuffisance cardiaque sévère est l'objet de ce travail.
Il comporte trois études expérimentales chez l'animal pour préciser comment une hypocapnie peut engendrer des apnées centrales, les structures anatomiques mises en jeu et les mécanismes physiopathologiques responsables d'une facilitation des apnées centrales en cas d'insuffisance cardiaque. Une préparation canine non anesthésiée, reproduisant une ventilation périodique par hyperventilation transitoire durant le sommeil a plus particulièrement été étudiée.
Nous nous sommes intéressés aux conditions pouvant entraîner une modification du seuil d'apnée : pression partielle de CO_2 au dessous de laquelle la ventilation s'arrête. Deux mécanismes, possiblement mis en jeu en pathologie humaine et aboutissant à une plus grande susceptibilité aux apnées centrales ont été étudiés : 1-la modification de l'activité des chémorécepteurs artériels 2- la congestion vasculaire pulmonaire. Si les chémorécepteurs artériels sont particulièrement impliqués la genèse des apnées centrales induites par l'hypocapnie et les structures cardio-respiratoires mises en jeu lors d'un œdème pulmonaire peuvent favoriser la constitution d'une respiration périodique chez le chien, ils ne peuvent tout expliquer.
La pertinence de ces résultats doit être évaluée chez l'Homme et l'implication d'informations non chimiosensibles dans la survenue d'apnées centrales du sommeil reste à étudier.

Title : Mechanisms involved in the genesis of central sleep apnea associated to the Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure : experimental animal data and applications in Humans.

Abstract : During sleep, control of breathing is greatly influenced by metabolic information. Whether this chemical control of ventilation is involved in the genesis of central sleep apneas with Cheyne-Stokes respiration in severe congestive heart patients is unknown and the subject of our work.
It includes three series of experiments in animal models to clarify the mechanisms involved in the hypocapnia-induced apneas, the anatomical structures mediating such a ventilatory response and the specific effects of heart failure on the control of breathing, leading to an increased susceptibility to central apneas. More specifically a sleeping dog model was used, allowing the study of periodic breathing induced by a transient hyperventilation, with and without any acute pulmonary vascular congestion.
We were interested in conditions capable of changing the apneic threshold defined as the arterial or end-expiratory partial carbon dioxide pressure below which ventilation ceases. Two mechanisms possibly involved in human pathology were investigated : 1- changes in the activity of the peripheral chemoreceptors 2- pulmonary vascular congestion. Whereas the arterial chemoreceptors are involved in the genesis of hypocapnia-induced apneas and the cardio-respiratory structures activated by a pulmonary edema facilitate the occurrence of central apneas, these mechanisms were not able to fully explain the description of the Cheyne-Stokes respiration in Humans.
The relevance of these results must be evaluated in Human and the role played by the non-chemical information of the control of breathing in the genesis of central apneas must be more precisely studied.

Discipline : Ecole Doctotrale Biologie, Santé, Environnement.

Spécialité : Bioingénierie.

Mots-clés : Apnée, Sommeil, Insuffisance cardiaque, respiration périodique, hypocapnie, régulation ventilatoire.

Lieu de préparation : Laboratoire de Physiologie, EA 3450. Faculté de Médecine de Nancy.
9, Avenue de la Forêt de Haye. 54505 Vandoeuvre-lès-Nancy.