

Sensibilità cardiopolmonare e chemosensibilità

Maria Vittoria Pitzalis, Francesco Massari*, Filippo Mastropasqua*, Massimo Iacoviello, Paolo Rizzon

*Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Bari, *Divisione di Cardiologia, Fondazione "Salvatore Maugeri", IRCCS, Cassano Murge (BA)*

Key words:
Cardiopulmonary
baroreflex;
Chemoreflex.

The autonomic control of the cardiovascular system plays an important role in maintaining the arterial pressure at the levels necessary for adequate tissue perfusion. In cardiovascular diseases, the impairment of the basic reflex mechanisms that are responsible for the moment-to-moment regulation could increase sympathetic activity and is correlated with an adverse outcome. The objective of the present review was to provide information about the methodological aspects exploring cardiopulmonary and chemoreceptor reflexes. Different techniques are available and all of them include assessment of reflexes through the activation or deactivation of either the cardiopulmonary baroreceptors or chemoreceptors. Intravenous saline load, head-down tilt, passive legs raising, head-out water immersion and the application of a lower body positive pressure are the principal methods utilized for activating cardiopulmonary baroreceptors; on the contrary deactivation could be achieved by acutely induced hypovolemia by furosemide or blood donation, inflation of a congestion cuff on the thighs or application of a negative pressure on the lower body. The transient exposure to a hypoxic or a hypercapnic gas mixture is frequently used to determine the peripheral and central chemoreflexes, respectively. The reflexes are quantified by the gain between output (i.e. heart rate, sympathetic activity, vascular resistance, ventilation) and input (oxygen saturation, end-tidal CO₂ or changes in central venous pressure). One important limitation in assessing the cardiopulmonary baroreflex by using currently available techniques is that the involvement of the arterial baroreflex cannot be avoided. In addition, chemoreflexes cannot be interpreted unless the breathing rate is controlled.

To date, several techniques are available for the quantification of cardiopulmonary baroreceptor and chemoreceptor reflexes and could provide new information on the abnormal autonomic mechanisms contributing to the pathophysiology of several cardiovascular diseases.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (5): 478-483)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 9 gennaio
2001; accettato il 5
marzo 2001.

Per la corrispondenza:

Prof.ssa Maria Vittoria
Pitzalis

*Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Piazza Giulio Cesare, 11
70124 Bari
E-mail:
mariavittoria.pitzalis@
cardio.umiba.it*

I meccanismi di controllo del sistema nervoso autonomo svolgono un importante ruolo nell'omeostasi pressoria e metabolica.

Le alterazioni di questi meccanismi possono accompagnare alcune patologie del sistema cardiocircolatorio, contribuire all'iperattività simpatica ed associarsi, talora, ad una prognosi avversa.

Il sistema nervoso autonomo è organizzato da un punto di vista anatomico e funzionale in una componente afferente, che raccoglie informazioni sullo stato pressorio e metabolico della periferia, ed una componente efferente, che regola l'attività cardiovascolare e quella polmonare.

Le informazioni provengono da recettori sensibili alla pressione arteriosa (barocettori ad alta pressione), alla pressione venosa centrale ed atriale (barocettori a bassa pressione), alle concentrazioni ematiche di anidride carbonica (CO₂), ossigeno (O₂) e del pH (chemocettori) e alla produzione periferica di metaboliti (metaborecettori). Dopo integrazione a livello centrale, tali

informazioni influenzano attraverso le efferenze simpatiche e parasimpatiche la contrattilità cardiaca, la frequenza cardiaca, le resistenze periferiche, le concentrazioni plasmatiche dei neuroormoni, l'attività renale e polmonare¹.

Lo studio dei riflessi prevede l'utilizzo di uno stimolo noto ed adeguato ad attivare o deattivare i recettori del circuito da indagare, rapportandolo con la risposta ottenuta (per esempio variazioni di frequenza cardiaca, di traffico nervoso periferico, ecc.). Il rapporto tra output ed input rappresenta il guadagno, e quindi la sensibilità, del sistema che si vuole studiare.

Di seguito analizzeremo le metodiche utilizzate per la valutazione dei riflessi cardiopolmonari e chemocettivi.

Il riflesso barocettivo cardiopolmonare

Tale riflesso è stato definito soprattutto sulla base di studi sperimentali nell'animale. La componente afferente di questo ri-

flesso raccoglie informazioni da meccanocettori localizzati negli atri vicino lo sbocco delle vene cave e polmonari, nei ventricoli e nel circolo polmonare, e sensibili alle variazioni di volume. Tali recettori vengono anche definiti come barocettori a “bassa pressione” per differenziarli da quelli arteriosi sensibili alle “alte pressioni”. Le afferenze raggiungono il sistema nervoso centrale attraverso il vago ed esercitano un’inibizione tonica del centro di controllo cardiovascolare². A tale livello, il riflesso cardiopolmonare potrebbe interferire con quello barocettivo arterioso, per cui l’attivazione o la deattivazione dei recettori cardiopolmonari determinerebbe rispettivamente una riduzione o un aumento della sensibilità barocettiva arteriosa. L’esistenza di tale interazione, comunque, è al momento attuale motivo di discussione³.

Lo studio dei riflessi cardiopolmonari prevede tecniche di attivazione o deattivazione dei barocettori attraverso l’aumento o la riduzione della pressione venosa centrale ad un livello tale da non determinare cambiamenti sensibili della pressione arteriosa tali da coinvolgere l’attività dei barocettori arteriosi aortici e carotidi. Tale assunto, proposto nel 1972 da Zoller et al.⁴, ha pervaso la metodologia di studio dei riflessi cardiopolmonari sino alle recenti riserve mosse da Eckberg⁵.

Metodi di studio. Le modalità di attivazione e deattivazione dei recettori cardiopolmonari sono riassunte in tabella I. Tutte sono finalizzate a modificare in maniera protratta il ritorno venoso e, quindi, la pressione venosa centrale che rappresenta lo stimolo utile alla modulazione recettoriale da rapportare poi in fase di analisi alla risposta cardiovascolare che si vuole indagare.

Le procedure di attivazione prevedono l’aumento della pressione venosa centrale mediante l’espansione del volume plasmatico o l’aumento del ritorno dalla parte inferiore del corpo. L’espansione del volume plasmatico viene solitamente creata mediante carico sali-

no intravenoso (0.9% NaCl, 0.25 ml/kg/min)⁶. Diverse procedure vengono invece utilizzate per aumentare il ritorno venoso.

L’head-down tilt test consiste nella rotazione del corpo di 6-10° rispetto alla posizione clinostatica con la finalità di portare la parte superiore del corpo ad un livello inferiore. La manovra risulta in grado di aumentare la pressione venosa centrale di 1.3 ± 0.2 mmHg nei giovani e di 2.4 ± 0.3 mmHg negli anziani⁷. Tali aumenti di pressione possono essere ottenuti in posizione supina mediante l’elevazione passiva degli arti inferiori con un’angolazione di 55-60° per un tempo compreso tra i 20 e i 30 min⁸. L’immersione del corpo sino al precordio o al collo in acqua a temperatura controllata (34°C circa) per 30 min può rappresentare una metodica alternativa limitata, però, dalla difficoltà della raccolta di segnali cardiovascolari in acqua. Gli aumenti di pressione venosa centrale con tale metodica risultano di circa 10 mmHg⁹.

Ad oggi, la metodica più utilizzata per la deattivazione dei recettori cardiopolmonari risulta l’applicazione di pressioni positive nella parte inferiore del corpo che viene inserito in un cilindro rigido a tenuta sino a livello delle creste iliache (Fig. 1). Il vantaggio di questo sistema è rappresentato dal fatto che la creazione di pressioni negative all’interno del cilindro permette, nella stessa seduta, di studiare anche la deattivazione dei recettori cardiopolmonari come descritto da Greenfield nel 1963.

L’applicazione di pressioni positive ≤ 20 mmHg risulta adeguata per aumentare significativamente la pressione venosa centrale senza concomitanti variazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca: per pressioni positive di 4 mmHg sono riportati aumenti medi di pressione venosa centrale di 1.4 mmHg ed ulteriori incrementi della pressione applicata sono associati a minimi incrementi di pressione venosa centrale¹⁰. La deattivazione recettoriale, di contro, implica la riduzione del ritorno venoso e, quindi, la caduta della pressione venosa centrale. A tale scopo alcuni investigatori inducono ipovolemia mediante somministrazione endovenosa di furosemide¹¹ o salasso di circa 450 ml di sangue (solitamente 7 ml per kg di peso corporeo)¹².

Tabella I. Metodi di attivazione e deattivazione dei recettori cardiopolmonari.

Attivazione	
	Rapida espansione del volume plasmatico mediante infusione salina
	Head-down tilt test
	Elevazione passiva degli arti inferiori
	Immersione del corpo in acqua sino al collo o al precordio
	Applicazione di pressioni positive sulla parte inferiore del corpo
Deattivazione	
	Iповolemia indotta mediante iniezione di furosemide
	Iповolemia mediante salasso
	Applicazione di pressioni subdiastoliche in cuffie pneumatiche applicate alle cosce
	Applicazione di pressioni negative nella parte inferiore del corpo
	Head-up tilt test e analisi spettrale multivariata dei segnali cardiorespiratori

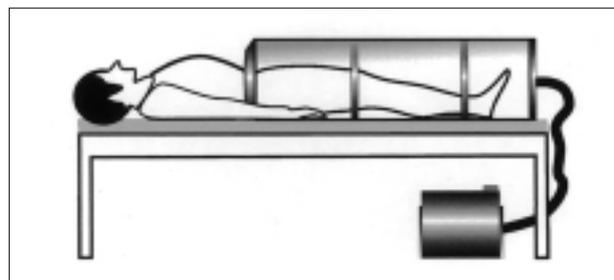


Figura 1. Schematizzazione del sistema di modulazione venosa mediante tecnica di Greenfield. Il soggetto viene introdotto sino a livello delle creste iliache in un cilindro rigido a tenuta d’aria, all’interno del quale vengono create pressioni positive o negative, al fine di attivare o deattivare i recettori cardiopolmonari.

La somministrazione endovenosa di 30 mg di furose-mide nei soggetti normali determina una riduzione della pressione venosa centrale di circa 2 mmHg ($p = 0.06$)¹¹. Comunque l'induzione dell'ipovolemia è una metodica poco utilizzata sia per l'invasività che per le consensuali variazioni della pressione arteriosa che non portano ad escludere un concomitante coinvolgimento del riflesso barocettivo arterioso^{11,12}.

L'applicazione di pressioni subdiastoliche in cuffie applicate alle cosce risulta la metodica più semplice, sebbene Mark e Mancina¹³ la riportano come la metodica meno efficace. Tale metodica prevede l'applicazione di cuffie pneumatiche alla radice degli arti o alle cosce all'interno delle quali vengono create pressioni subdiastoliche di 40-60 mmHg utili a ridurre il ritorno venoso senza interferire con la circolazione arteriosa degli arti.

Da un'analisi della letteratura esistente, la metodica più utilizzata per lo studio della deattivazione dei recettori cardiopolmonari è quella dell'applicazione di pressioni negative nella parte inferiore del corpo di Greenfield (vedi sopra). A parte l'utilizzo di un sistema ingombrante quale il cilindro ed il sistema di aspirazione, la metodica presenta dei limiti che derivano dall'interferenza con l'attività respiratoria¹⁴ e dal potenziale effetto su organi addominali riccamente innervati¹⁵. Le pressioni applicate nel cilindro comunemente utilizzate sono comprese tra -5 e -30 mmHg per un tempo non inferiore ai 3 min. Per valori di pressioni negative di -15 mmHg sono riportate riduzioni della pressione venosa centrale di 3-4 mmHg¹⁶.

In genere le modulazioni del ritorno venoso vengono indotte in maniera continua e la procedura consiste nell'indurre la perturbazione venosa e registrare nel breve periodo le modificazioni ottenute nelle variabili cardiovascolari. Alcuni investigatori, al fine di evitare potenziali fenomeni di "resetting" dei meccanoce-ttori¹⁷, valutano le risposte cardiovascolari durante variazioni cicliche delle pressioni all'interno del cilindro^{18,19} o nelle cuffie pneumatiche applicate alle cosce²⁰. Questa tecnica ha il vantaggio aggiuntivo di fornire la risposta in frequenza del sistema (Fig. 2).

Le variabili che vengono più frequentemente studiate dopo aver modificato il ritorno venoso sono la noradrenalina plasmatica, il traffico nervoso periferico, le resistenze vascolari e la variabilità della frequenza cardiaca.

Normalmente la deattivazione dei recettori cardiopolmonari determina un aumento dell'attività simpatica come documentato dall'aumento delle concentrazioni plasmatiche di noradrenalina²¹, del traffico nervoso periferico, delle resistenze vascolari⁸ e dell'aumento delle oscillazioni in bassa frequenza del ciclo cardiaco¹⁸⁻²¹. Al contrario, l'attivazione del riflesso determina una riduzione del traffico nervoso, delle resistenze periferiche^{7,8} ed una riduzione delle oscillazioni lente della frequenza cardiaca²¹, ma non risulta in grado di ridurre significativamente la noradrenalina plasmatica^{7,21}.

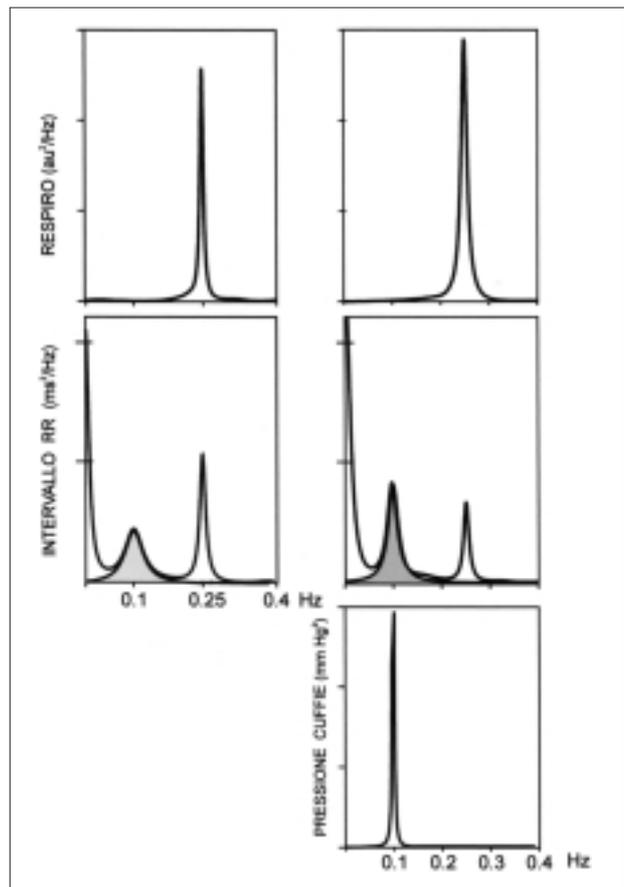


Figura 2. Esempio di modulazione ciclica del ritorno venoso mediante gonfiaggio ciclico di cuffie pneumatiche applicate alle cosce ed effetti sulle oscillazioni della frequenza cardiaca. A sinistra sono riportati gli spettrogrammi del segnale del respiro (in alto) e della frequenza cardiaca (in basso) durante respirazione controllata a 15 atti/min (0.25 Hz). La componente oscillatoria lenta della frequenza cardiaca (0.1 Hz) è rappresentata in grigio. A destra sono riportati gli spettrogrammi del respiro (in alto) e della frequenza cardiaca (in mezzo), durante respirazione a 15 atti/min e modulazione ciclica della pressione all'interno delle cuffie (da 0 a 40 mmHg) ad una frequenza di 6 cicli/min (0.1 Hz) (in basso). La modulazione ciclica delle cuffie pneumatiche determina un netto aumento della componente oscillatoria lenta a 0.1 Hz (in grigio).

Il guadagno (o sensibilità) barocettivo cardiopolmonare si calcola mediante il rapporto tra la misura delle variazioni di traffico nervoso periferico o della resistenza arteriosa ottenute e le variazioni di pressione venosa centrale indotte. Il confronto di tale misura ottenuta in una popolazione con una determinata patologia paragonata con una normale di controllo permette di concludere per un riflesso cardiopolmonare anomalo. Al momento attuale non esistono valori di riferimento derivanti da un'ampia popolazione di soggetti normali.

Promettenti sviluppi nella metodologia di studio del riflesso cardiopolmonare si prevedono con l'utilizzo dell'analisi spettrale multivariata. Infatti, Lucini et al.²², muovendo dalla modellistica di Desai et al.²³ che considera le variazioni di frequenza cardiaca legate per il 14% all'attività barocettiva cardiopolmonare e per l'86% a quella arteriosa, riportano la possibilità di una valutazione non invasiva della sensibilità cardiopolmonare. La metodica, che richiede comunque una valida-

zione, prevede l'esecuzione di un head-up tilt test e l'acquisizione del segnale del respiro, frequenza cardiaca e pressione arteriosa su cui effettuare poi un'analisi spettrale trivariata.

Tutti i metodi classici di valutazione precedentemente riportati hanno un importante limite che deriva dall'assunto secondo cui, a perturbazione venosa effettuata, le risposte risultanti sono determinate esclusivamente dal riflesso cardiopolmonare se non vengono registrate variazioni significative della pressione arteriosa. Alcuni studi⁵ dimostrano che, anche in assenza di variazioni di pressione arteriosa, coesistono deformazioni della parete aortica e carotidea tali da non escludere comunque un coinvolgimento del baroriflesso arterioso. Nel futuro, le metodiche che prendono in considerazione modelli multivariati^{22,24} potrebbero portare ad una selettiva valutazione del riflesso cardiopolmonare.

Il riflesso chemocettivo

I chemorecettori sono sensibili ai cambiamenti di O_2 , CO_2 e pH e sono dislocati a livello periferico e centrale. Quelli periferici localizzati a livello aortico e carotideo sono sensibili principalmente all'ipossia²⁵, mentre i centrali localizzati a livello della superficie ventrale del midollo allungato sono sensibili principalmente all'ipercapnia²⁶. L'attivazione chemocettiva determina un aumento dell'attività simpatica, della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della ventilazione^{27,28}. Gli aumenti della ventilazione e della pressione arteriosa a loro volta inibiscono l'attività simpatica secondaria all'attivazione chemocettiva^{27,28}, suggerendo un'interazione con il riflesso barocettivo arterioso²⁹.

Metodi di studio. Le metodiche di studio sono finalizzate alla creazione di variazioni delle concentrazioni ematiche di O_2 e/o CO_2 . I chemocettori vengono attivati con l'aumento della CO_2 e/o riduzioni di O_2 e deattivati con l'aumento delle concentrazioni ematiche di O_2 . La variabile più considerata in risposta alla modulazione chemocettiva è la ventilazione.

La risposta chemocettiva periferica o centrale viene valutata mediante l'esposizione a miscele isocapniche-ipoossiche per attivare prevalentemente i chemocettori periferici e miscele ipercapniche-iperossiche per stimolare principalmente i chemocettori centrali. Durante la stimolazione ipossica dei recettori periferici, l'attivazione dei recettori centrali viene minimizzata dal mantenimento dell'isocapnia²⁷, mentre durante la stimolazione ipercapnica dei recettori centrali l'attività dei recettori periferici viene minimizzata dall'iperossia²⁸.

Chemosensibilità ipercapnica. Uno dei metodi più utilizzati è quello di Read³⁰ definito anche come tecnica del "rebreathing". Il paziente respira una miscela di CO_2 al 7% e di O_2 al 93% creata all'interno di un contenitore di 6 litri (o pari alla capacità vitale del sogget-

to più 1 litro) collegato con uno spirometro. Dopo 15 s di respirazione si verifica un equilibrio tra le concentrazioni di CO_2 a livello ematico, polmonare e contenitore; dopo 3-4 min il test viene interrotto. Il test può essere interrotto precocemente per dispnea o nel caso in cui la concentrazione dell'end-tidal CO_2 ecceda il 10%.

Durante il test vengono monitorizzate la ventilazione al minuto (mediante pneumotacografo), la CO_2 e l' O_2 (mediante spettroscopio di massa). Se si considera la risposta ventilatoria quale output, la chemosensibilità ipercapnica è ottenuta attraverso il calcolo della pendenza della regressione lineare tra ventilazione al minuto e la concentrazione dell'end-tidal CO_2 ed espressa in l/min/mmHg. Tale misura è influenzata dalla personalità e da fattori genetici e razziali³¹.

Chemosensibilità ipossica ed iperossica. La stimolazione ipossica può essere indotta in maniera continua, progressiva o transitoria³².

La stimolazione può essere determinata dalla persistente esposizione del soggetto per 3 min ad una miscela di gas ipossica composta dal 10% di O_2 in nitrogeno con mantenimento costante della CO_2 ²⁷. Durante il test viene registrato in continuo la saturazione transcutanea di O_2 ($\%SaO_2$).

In cardiologia, la sensibilità chemocettiva è principalmente indagata nello scompenso cardiaco, per cui ad evitare periodi prolungati di ipossia si utilizza la metodica dell'ipossia transitoria. Essa consiste nel far respirare ripetutamente per 2-8 atti respiratori nitrogeno puro. La procedura viene ripetuta, ad intervalli di 2 min circa, per 10-15 volte al fine di ottenere un ampio range di $\%SaO_2$ (da 75 a 100%)³³.

Con entrambe le metodiche, la sensibilità chemocettiva ipossica viene calcolata come la pendenza della retta di correlazione tra la $\%SaO_2$ e la variabile considerata. Frequentemente si considera quale output la risposta ventilatoria e quindi la sensibilità chemocettiva viene espressa in l/min/ $\%SaO_2$.

La stimolazione iperossica invece prevede la deattivazione chemocettiva attraverso la respirazione di O_2 al 100% per circa 10 min ed il confronto dei risultati in termini di risposta ventilatoria con quelli ottenuti durante respirazione in aria ambiente³⁴.

Nella valutazione della sensibilità chemocettiva ipossica ed ipercapnica una recente osservazione di Spicuzza et al.³⁵ porta a considerare la frequenza respiratoria come una variabile non trascurabile nell'esecuzione dei test. Infatti, gli autori dimostrano come la sensibilità chemocettiva effettuata durante respirazione lenta a 6 atti/min sia ridotta rispetto a quella rilevata durante respirazione a 15 atti/min³⁵.

Conclusioni

La valutazione dei riflessi cardiopolmonari e chemocettivi rappresenta un passo importante nella com-

preensione delle funzioni del sistema nervoso autonomo. Tra le metodiche di valutazione del riflesso cardiopolmonare, la determinazione più utilizzata è quella in cui vengono applicate pressioni positive o negative alla parte inferiore del corpo. Un limite di tutte le metodiche è rappresentato dall'impossibilità di escludere il coinvolgimento del baroriflesso arterioso. Nell'analisi della risposta della frequenza cardiaca all'attivazione barocettiva cardiopolmonare, l'approccio spettrale multivariato appare promettente ed innovativo. La valutazione del chemoriflesso richiede una strumentazione più complessa e una recente osservazione consiglia il controllo della frequenza respiratoria nella valutazione del chemoriflesso ipossico ed ipercapnico.

Riassunto

Il controllo autonomo del sistema cardiovascolare svolge un ruolo importante nel mantenere livelli di pressione arteriosa tali da garantire un'adeguata perfusione tissutale. Nelle malattie cardiovascolari, un anomalo funzionamento dei meccanismi nervosi riflessi può determinare un aumento dell'attività simpatica e condizionare una prognosi sfavorevole. In questa rassegna vengono affrontati gli aspetti metodologici riguardanti la determinazione dei riflessi cardiopolmonari e chemocettivi nell'uomo. Tutte le tecniche utilizzate prevedono l'attivazione o la deattivazione dei recettori cardiopolmonari e i chemocettivi. Per attivare i barocettori cardiopolmonari le metodiche a disposizione sono finalizzate ad aumentare il ritorno venoso e, quindi, la pressione venosa centrale; a tal fine vengono utilizzati l'infusione rapida di soluzioni saline, l'head-down tilt test, il sollevamento passivo degli arti inferiori, l'immersione del corpo in acqua e l'applicazione di pressioni positive nella parte inferiore del corpo.

Al contrario, la deattivazione può essere determinata dall'ipovolemia acuta indotta da salasso o somministrazione di furosemide, dall'applicazione di cuffie pneumatiche agli arti inferiori o dalla creazione di pressioni negative nella parte inferiore del corpo. L'esposizione transitoria del soggetto a miscele gassose ipossiche o ipercapniche risulta la metodica più utilizzata per studiare rispettivamente i chemoriflessi periferici e centrali. La sensibilità (cioè il guadagno) del riflesso viene solitamente caratterizzata rapportando la risposta della variabile di interesse con l'entità della perturbazione effettuata. Un limite della determinazione del riflesso cardiopolmonare deriva dal non poter escludere un coinvolgimento del riflesso arterioso barocettivo. Nella determinazione del chemoriflesso, invece, è consigliabile controllare la frequenza respiratoria. Al momento attuale, sono disponibili diverse tecniche in grado di quantificare i riflessi cardiopolmonari e chemocettivi e fornire quindi utili informazioni per la com-

preensione dei meccanismi autonomi che contribuiscono alla fisiopatologia delle diverse malattie cardiovascolari.

Parole chiave: Riflesso cardiopolmonare; Riflesso chemocettivo.

Bibliografia

1. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 72A-84A.
2. Bishop VS, Malliani A, Thorèn P. Cardiac mechanoreceptors. In: Shepherd JT, Abboud FM, Geiger SR, eds. *Handbook of physiology. Section 2. The cardiovascular system: peripheral circulation and organ blood flow.* Washington, DC: American Physiological Society, 1983: 497-555.
3. Halliwill JR, Taylor JA. Interaction between carotid and cardiopulmonary baroreflexes. *J Appl Physiol* 1997; 82: 716-8.
4. Zoller RP, Mark AL, Abboud FM, Schmid PG, Heistad DD. The role of low pressure baroreceptors in reflex vasoconstrictor responses in man. *J Clin Invest* 1972; 51: 2967-72.
5. Eckberg DL. Baroreflexes and the failing human heart. *Circulation* 1997; 96: 4133-7.
6. Spinelli L, Petretta M, Marciano F, et al. Cardiac autonomic responses to volume overload in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1999; 277: H1361-H1368.
7. Tanaka H, Davy KP, Seals DR. Cardiopulmonary baroreflex inhibition of sympathetic nerve activity is preserved with age in healthy humans. *J Physiol* 1999; 515: 249-54.
8. Grassi G, Giannattasio C, Saino A, et al. Cardiopulmonary receptor modulation of plasma renin activity in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1988; 11: 92-9.
9. Parati G, Grassi G, Coruzzi P, et al. Influence of cardiopulmonary receptors on the bradycardic responses to carotid baroreceptor stimulation in man. *Clin Sci* 1987; 72: 639-45.
10. Shi X, Potts JT, Foresman BH, Raven PB. Carotid baroreflex responsiveness to lower body positive pressure-induced increases in central venous pressure. *Am J Physiol* 1993; 265: H918-H922.
11. Convertino VA, Baumgartner N. Effects of hypovolemia on aortic baroreflex control of heart rate in humans. *Aviat Space Environ Med* 1997; 68: 838-43.
12. Friedman JK, Cohen RJ, Saul JP. Mild hypovolemic stress alters autonomic modulation of heart rate. *Hypertension* 1993; 21: 236-47.
13. Mark AL, Mancia G. Cardiopulmonary baroreflexes in humans. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology. The cardiovascular system. Vol III, Part 2.* Bethesda, MD: American Physiological Society, 1983: 796-7.
14. Taylor JA, Halliwill JR, Brown TE, Hayano J, Eckberg DL. Non-hypotensive hypovolaemia reduces ascending aortic dimensions in humans. *J Physiol* 1995; 483: 289-98.
15. Kiowski W, Julius S. Renin response to stimulation of cardiopulmonary mechanoreceptors in man. *J Clin Invest* 1978; 62: 656-63.
16. Shi X, Gallagher KM, Welch-O'Connor RM, Foresman BH. Arterial and cardiopulmonary baroreflexes in 60- to 69- vs 18- to 36-year-old humans. *J Appl Physiol* 1996; 80: 1903-10.

17. Chapman KM, Pankhurst JH. Strain sensitivity and directionality in cat atrial mechanoreceptors in vitro. *J Physiol* 1976; 259: 405-26.
18. Friedman JK, Saul P. Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration: buffering effects of heart rate reflexes. *Circulation* 1994; 89: 169-79.
19. Levenhagen DK, Evans JM, Wang M, Knapp CF. Cardiovascular regulation in humans in response to oscillatory lower body negative pressure. *Am J Physiol* 1994; 267: H593-H604.
20. Massari F, Forleo C, Colombo R, et al. Effect of intermittent subdiastolic pressure in thigh cuffs on human vagal baroreflex. *Ital Heart J* 2001; 2: 31-7.
21. Schmedtje JF, Gutkowska J, Taylor AA. Reciprocity of hemodynamic changes during lower body negative and positive pressure. *Aviat Space Environ Med* 1995; 66: 346-52.
22. Lucini D, Porta A, Milani O, Baselli G, Pagani M. Assessment of arterial and cardiopulmonary baroreflex gains from simultaneous recordings of spontaneous cardiovascular and respiratory variability. *J Hypertens* 2000; 18: 281-6.
23. Desai TH, Collins JC, Snell M, Mosqueda-Garcia R. Modeling of arterial and cardiopulmonary baroreflex control of heart rate. *Am J Physiol* 1997; 272: H2343-H2352.
24. Porta A, Baselli G, Rimoldi O, Malliani A, Pagani M. Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. *Am J Physiol* 2000; 279: H2558-H2567.
25. Wade JG, Larson CP Jr, Hickey RF, Ehrenfeld WK, Severinghaus JW. Effect of carotid endarterectomy on carotid chemoreceptor and baroreceptor function in man. *N Engl J Med* 1970; 282: 823-9.
26. Gelfand R, Lambertsen CJ. Dynamic respiratory response to abrupt change of inspired CO₂ at normal high PO₂. *J Appl Physiol* 1973; 35: 903-13.
27. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2096-100.
28. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2101-6.
29. Henry RA, Lu IL, Beightol LA, Eckberg DL. Interactions between CO₂ chemoreflexes and arterial baroreflexes. *Am J Physiol* 1998; 274: H2177-H2187.
30. Read DJ. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 1967; 16: 20-32.
31. Milic-Emili J. New tests to assess lung function. Clinical methods for assessing the ventilatory response to carbon dioxide and hypoxia. *N Engl J Med* 1975; 293: 864-5.
32. Kronenberg R, Hamilton FN, Gabel R, Hickey R, Read DJ, Severinghaus J. Comparison of three methods for quantitating respiratory response to hypoxia in man. *Respir Physiol* 1972; 16: 109-25.
33. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJ. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 650-7.
34. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97: 943-5.
35. Spicuzza L, Gabutti A, Porta C, Montano N, Bernardi L. Yoga and chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia. *Lancet* 2000; 356: 1495-6.