

# Patrón ventilatorio de reposo y respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica tras el trasplante pulmonar

P. Morales, P. Cordero, J.M. Borro\*, V. Macián y V. Marco

Servicios de Neumología y \*Cirugía Torácica.  
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

El objetivo del presente trabajo ha sido la evaluación del patrón ventilatorio de reposo (PVR), de la presión de oclusión a los 100 primeros milisegundos ( $P_{0,1}$ ) y de la respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica tras el trasplante pulmonar. Se estudiaron 7 pacientes trasplantados pulmonares y se compararon con un grupo control de 7 sujetos sanos. El PVR en los pacientes trasplantados se caracterizó por presentar un incremento significativo de la ventilación minuto ( $V_E$ ) a expensas de un aumento del volumen corriente ( $V_T$ ) y sobre todo del flujo inspiratorio medio ( $V_T/Ti$ ). La respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica no evidenció diferencias significativas respecto al grupo control, aunque las pendientes de respuesta de  $V_E$  y  $V_T$  al  $CO_2$  mostraron una tendencia a estar disminuidas. Estos resultados se explican por la situación mecánica respiratoria de algunos de los sujetos estudiados y por el efecto de la denervación pulmonar sobre el control de la ventilación.

**Palabras clave:** *Trasplante pulmonar. Dióxido de carbono. Centros respiratorios. Patrón ventilatorio.*

*Arch Bronconeumol 1994; 30: 440-444*

## Introducción

El patrón ventilatorio (PV) es expresión del rendimiento del control de la respiración y de los cambios que se establecen en él para compensar las alteraciones morfológicas o funcionales del aparato respiratorio; la presión de oclusión a los 100 primeros milisegundos ( $P_{0,1}$ ) refleja la transformación mecánica del impulso procedente de los centros respiratorios. El trasplante pulmonar o cardiopulmonar conlleva la denervación pulmonar<sup>1</sup> y la ausencia de reflejos en el tracto respiratorio inferior<sup>2</sup>. A pesar de ello, en el paciente trasplantado se mantiene normal o prácticamente normal el control de la ventilación en condiciones de reposo, ejercicio<sup>3</sup> o sueño<sup>4</sup>. La respuesta venti-

## Breathing pattern at rest and ventilatory response to hypercapnia after lung transplantation

We aimed to assess breathing pattern at rest by studying occlusion pressure after the first 100 milliseconds ( $P_{0,1}$ ) and ventilatory response to hypercapnia after lung transplantation. Seven transplanted patients were compared with a control group of 7 healthy subjects. The breathing pattern at rest after transplantation included a significant increase in minute volume ( $V_E$ ) at the expense of an increase in tidal volume ( $V_T$ ) and above all of mean inspiratory flow ( $V_T/Ti$ ). There were no significant differences in ventilatory response to hypercapnia between the 2 groups, although the response curves of both  $V_E$  and  $V_T$  to  $CO_2$  tended to slope downward. These results can be explained by the mechanics of ventilation in some subjects studied and by the effect of pulmonary denervation on ventilatory control.

**Key words:** *Lung transplantation. Carbon dioxide. Respiratory centres. Breathing pattern.*

latoria a la estimulación hipercápnica muestra sin embargo resultados dispares<sup>5-7</sup>, y se ha especulado sobre la posibilidad de que las alteraciones observadas puedan estar producidas por trastornos en la mecánica respiratoria<sup>2</sup>. El objetivo del presente estudio ha sido aportar nuestra experiencia en la evaluación del patrón ventilatorio de reposo (PVR), de la  $P_{0,1}$  y de la respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica tras el trasplante pulmonar.

## Material y método

Estudiamos 7 pacientes trasplantados pulmonares en nuestro centro (6 varones y una mujer), de edad media  $34 \pm 9$  años y los comparamos con un grupo control de 7 sujetos sanos (6 varones y una mujer) de similar edad. El estudio se llevó a cabo durante el periodo de tiempo comprendido entre el tercer y sexto mes postrasplante. El diagnóstico preoperatorio y el tipo de trasplante realizado se muestran en la tabla I. Las características antropométricas

Correspondencia: Dra. P. Morales Marín.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 29-11-93; aceptado para su publicación: 12-4-94.



TABLA I  
Diagnóstico preoperatorio y tipo de trasplante

Paciente número	Diagnóstico preoperatorio	Tipo de trasplante
1	Hipertensión pulmonar secundaria a TEP	Cardiopulmonar
2	Miocardopatía dilatada	Cardiopulmonar
3	Fibrosis pulmonar	Unipulmonar
4	Fibrosis pulmonar	Unipulmonar
5	Fibrosis quística	Bipulmonar
6	Fibrosis pulmonar	Bipulmonar
7	Comunicación interauricular	Cardiopulmonar

TEP: tromboembolismo pulmonar.

de Read<sup>11</sup> que permite la producción de una hipercapnia progresiva. Para ello se utilizó un saco de Douglas que contenía una mezcla inicial de 7% de CO<sub>2</sub> y resto O<sub>2</sub>. El paciente, en posición sentada, se conectó a dicho circuito que lleva incorporado un neumotacógrafo (Jaeger, respuesta lineal 0,1-14 l/s) con integración del flujo para la obtención de volumen, una válvula de oclusión, un transductor de presión (Gould Statham PMSE, rango  $\pm$  0,2 PSID) y un analizador rápido de CO<sub>2</sub> (Beckman, LB2). Los datos obtenidos fueron recogidos en un amplificador de señal (Electronics for Medicine, Simultrace Recorder VR-6, V-2203) con registro fotográfico sobre papel. Los parámetros ventilatorios analizados fueron: ventilación minuto (V<sub>E</sub>), volumen corriente (V<sub>T</sub>), frecuencia respiratoria (f), tiempo inspiratorio (Ti) y flujo inspiratorio medio (cociente V<sub>T</sub>/Ti). Todos

TABLA II  
Datos antropométricos, espirométricos y de gases en sangre arterial

	Pacientes (n = 7)	Grupo control (n = 7)	P
Edad, años	34 $\pm$ 9	34 $\pm$ 5	NS
Sexo, varones/mujeres	6/1	6/1	NS
Peso, kg	60 $\pm$ 15	72 $\pm$ 14	NS
Talla, m	1,65 $\pm$ 5	1,70 $\pm$ 7	NS
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21,9 $\pm$ 4,5	24,9 $\pm$ 3,3	NS
VC, porcentaje del valor teórico	69,2 $\pm$ 18,8	97,0 $\pm$ 11,3	< 0,01
FEV <sub>1</sub> , porcentaje del valor teórico	69,8 $\pm$ 16,8	100,6 $\pm$ 12,4	< 0,01
FEV <sub>1</sub> /FVC, porcentaje del valor teórico	82,4 $\pm$ 10,9	82,4 $\pm$ 5,0	NS
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	94 $\pm$ 4	-	-
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	36 $\pm$ 4	-	-

Los resultados vienen expresados en  $\bar{X} \pm$  DE. BMI: índice de masa corporal.

TABLA III  
Patrón ventilatorio de reposo y presión de oclusión.  
Resultados globales

	Pacientes (n = 7)	Grupo control (n = 7)	p
V <sub>T</sub> (ml)	910 $\pm$ 242	601 $\pm$ 205	< 0,05
f (cpm)	17 $\pm$ 4	15 $\pm$ 5	NS
VE (l/min)	14,9 $\pm$ 3,2	8,5 $\pm$ 3,4	< 0,01
Ti (s)	1,6 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,5	NS
V <sub>T</sub> /Ti (ml/s)	562 $\pm$ 137	318 $\pm$ 91	< 0,01
P <sub>0,1</sub> (cmH <sub>2</sub> O)	2,7 $\pm$ 1,3	1,8 $\pm$ 0,7	NS

Los resultados vienen expresados en  $\bar{X} \pm$  DE. V<sub>T</sub>: volumen corriente, f: frecuencia respiratoria, VE: ventilación minuto, Ti: tiempo inspiratorio, P<sub>0,1</sub>: presión de oclusión.

de ambos grupos de sujetos se muestran en la tabla II. Los 2 grupos fueron homogéneos respecto al sexo, talla, peso e índice de masa corporal (BMI).

A todos ellos se les efectuaron las siguientes determinaciones:

1. Espirometría forzada y volúmenes pulmonares incluyendo la determinación del volumen residual por el método de dilución de helio, en un espirómetro seco de 10 litros de capacidad (Mijnhardt, Volugraph 2000) y gasometría arterial. Los valores de referencia fueron tomados de Roca et al<sup>8</sup>, Goldman y Becklake<sup>9</sup> y Mellemegaard<sup>10</sup>, respectivamente. Se consideró que existía una restricción ventilatoria cuando la capacidad vital forzada (FVC) y/o la capacidad pulmonar total (TLC) fueron menores del 80% del valor teórico, con un cociente FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio máximo en el primer segundo)/FVC > 75%.

2. PV y P<sub>0,1</sub> en situación basal y tras estímulo de CO<sub>2</sub> mediante la respiración en circuito cerrado según el método

ellos fueron recogidos tras un período de adaptación al equipo. Se obtuvieron al menos 3 registros basales y se consideró aquel en que el V<sub>E</sub> era menor. La medida fue manual y, al igual que la exploración, fue efectuada por un único técnico. Las respuestas al CO<sub>2</sub> se expresaron por la pendiente lineal ( $\Delta$ ) de cada parámetro respecto del incremento de CO<sub>2</sub>.

Para el análisis estadístico de los datos utilizamos la prueba de la U de Mann-Whitney. Se consideró que existían diferencias significativas para una p < 0,05. Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE.

## Resultados

Los resultados espirométricos y gasométricos se muestran en la tabla II. Cuatro de los 7 pacientes a los que se les realizó un trasplante pulmonar presentaron una restricción ventilatoria (pacientes 1, 3, 4 y 6). La causa de la restricción fue desconocida en un paciente, secundaria a un derrame pleural en otro, y por fibrosis del pulmón contralateral al trasplantado en el caso de los 2 trasplantes unipulmonares. No se observó hipoxemia en ninguno de los pacientes, pero las cifras globales de PaCO<sub>2</sub> estuvieron en el límite bajo de la normalidad (PaCO<sub>2</sub>: 36  $\pm$  4 mmHg) y 2 pacientes (1 y 2) presentaron hipocapnia.

El PVR en los pacientes trasplantados considerado globalmente (tabla III) se caracterizó por presentar un incremento significativo en el V<sub>E</sub> a expensas de un ligero incremento del V<sub>T</sub> y sobre todo de un aumento del cociente V<sub>T</sub>/Ti. No encontramos diferencias respecto a la f ni al Ti, aunque la primera tendió a estar



TABLA IV  
Patrón ventilatorio de reposo y presión de oclusión. Resultados individuales

	Paciente número						
	1	2	3	4	5	6	7
$V_T$ (ml)	914	1.067	800	1.333	941	594	724
f (cpm)	14	12	22	15	17	16	21
$V_E$ (l/min)	12,8	12,8	17,6	20	16	10,4	15,2
Ti (s)	1,9	2,1	1,1	1,9	1,4	1,7	1,4
$V_T/Ti$ (ml/seg)	488	515	705	689	687	339	513
$P_{0,1}$ (cmH <sub>2</sub> O)	1,92	1,13	3,52	1,77	2,42	3,78	4,7
TLC porcentaje valor teórico	73	107	54	62	92	79	106
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	86	80	85	86	95	89	72
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	91	100	87	85	98	96	100
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	30	32	36	39	40	41	36

$V_T$ : volumen corriente. f: frecuencia respiratoria.  $V_E$ : ventilación minuto. Ti: tiempo inspiratorio.  $P_{0,1}$ : presión de oclusión.

TABLA V  
Patrón de respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica. Resultados globales

	Pacientes (n = 7)	Grupo control (n = 7)	P
$\Delta V_T/\Delta PCO_2$ (ml/mmHg)	47 ± 31	115 ± 126	NS
$\Delta f/\Delta PCO_2$ (cpm/mmHg)	1,6 ± 1,1	1,6 ± 1,0	NS
$\Delta V_E/\Delta PCO_2$ (l/min/mmHg)	3,5 ± 1,7	4,2 ± 3,3	NS
$\Delta Ti/\Delta PCO_2$ (s/mmHg)	-0,1 ± 0,09	-0,09 ± 0,05	NS
$\Delta V_T/Ti/\Delta PCO_2$ (ml/s/mmHg)	140 ± 73	155 ± 143	NS
$\Delta P_{0,1}/\Delta PCO_2$ (cmH <sub>2</sub> O/mmHg)	1,08 ± 0,87	1,17 ± 0,5	NS

Los resultados vienen expresados en  $\bar{X} \pm DE$ . NS: no significativo.  $\Delta$ : pendiente lineal de cada parámetro respecto del incremento de CO<sub>2</sub>.  $V_T$ : volumen corriente. f: frecuencia respiratoria.  $V_E$ : ventilación minuto. Ti: tiempo inspiratorio.  $P_{0,1}$ : presión de oclusión.

TABLA VI  
Patrón de respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica. Resultados individuales

	Paciente número						
	1	2	3	4	5	6	7
$\Delta V_T/\Delta PCO_2$ (ml/mmHg)	86,5	79,1	12,1	53,6	40,6	3,6	50,8
$\Delta f/\Delta PCO_2$ (cpm/mmHg)	1,6	1,0	1,2	1,8	1,2	4,2	0,6
$\Delta V_E/\Delta PCO_2$ (l/min/mmHg)	5,3	2,8	1,7	5,4	2,3	5,3	2,0
$\Delta Ti/\Delta PCO_2$ (s/mmHg)	-0,09	-0,25	-0,01	-0,11	-0,06	-0,16	-0,05
$\Delta V_T/Ti/\Delta PCO_2$ (ml/s/mmHg)	204,7	218,0	29,1	181,1	80,9	177,2	88,4
$\Delta P_{0,1}/\Delta PCO_2$ (cmH <sub>2</sub> O/mmHg)	1,36	0,17	0,11	1,13	1,90	2,41	0,49

$\Delta$ : pendiente lineal de cada parámetro respecto del incremento de CO<sub>2</sub>.  $V_T$ : volumen corriente. f: frecuencia respiratoria.  $V_E$ : ventilación minuto. Ti: tiempo inspiratorio.  $P_{0,1}$ : presión de oclusión.

más elevada y el segundo más disminuido en los sujetos trasplantados. La  $P_{0,1}$  no mostró diferencias significativas aunque fue menor en los individuos sanos.

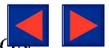
Los resultados pormenorizados de cada uno de los pacientes se muestran en la tabla IV. De 3 pacientes con restricción dos presentaron cifras elevadas del  $V_E$  (pacientes 3 y 4) y dos cifras elevadas de la  $P_{0,1}$  (pacientes 3 y 6), mientras que otros 2 pacientes con espirometría normal también presentaron un  $V_E$  y una  $P_{0,1}$  elevadas (pacientes 5 y 7).

El patrón de respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica no mostró diferencias significativas globalmente respecto al grupo control (tabla V); sin embargo, las pendientes de respuesta del  $V_E$  y del  $V_T$

mostraron una tendencia a estar disminuidas respecto a dicho grupo. El análisis de los resultados por separado en cada uno de los pacientes (tabla VI), muestra que la pendiente de respuesta del  $V_T$  se encontró muy disminuida en dos de los pacientes con restricción ventilatoria (pacientes 3 y 6).

### Discusión

Nuestros resultados indican que el paciente trasplantado pulmonar presenta un patrón ventilatorio de reposo distinto del normal que se caracteriza por un incremento del  $V_E$ , a expensas de un aumento del  $V_T$  y sobre todo del cociente  $V_T/Ti$ . La  $P_{0,1}$ , f y Ti no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos



de sujetos. Existen escasos estudios en la literatura sobre el patrón ventilatorio de reposo tras el trasplante pulmonar. Shea et al<sup>4</sup> realizaron un estudio sobre pacientes trasplantados cardíacos y cardiopulmonares, con función pulmonar normal o prácticamente normal, los compararon con sujetos sanos y no observaron diferencias en el patrón ventilatorio de reposo de los distintos sujetos. Por el contrario, Sanders et al<sup>7</sup> estudiaron 9 mujeres trasplantadas cardiopulmonares y las compararon con 10 mujeres sanas. Seis de las pacientes presentaron una alteración pulmonar de tipo restrictivo. El patrón ventilatorio de reposo se caracterizó porque  $V_E$ ,  $V_T$  y  $V_T/Ti$  no variaron significativamente respecto al grupo control, aunque el  $V_E$  fue mayor en las pacientes trasplantadas. Sin embargo, el  $Ti$  estuvo significativamente disminuido y la  $f$  presentó una tendencia a estar aumentada. Nuestros datos sobre el patrón ventilatorio de reposo en los sujetos trasplantados pulmonares (aumento del  $V_E$ ,  $V_T$ ,  $V_T/Ti$  y discreto aumento de  $f$  y de  $P_{0.1}$ ) coinciden en parte con los hallados por Sanders et al. Aunque es conocido que la restricción pulmonar puede modificar el patrón respiratorio<sup>12-14</sup>, dos de nuestros pacientes trasplantados presentaron sólo una restricción respiratoria ligera. En estas condiciones es difícilmente pensable que todas las alteraciones halladas sean explicadas únicamente por este mecanismo. Probablemente la denervación pulmonar crónica tenga un impacto adicional sobre la regulación de la ventilación, de forma que aunque si bien es conocido que en situaciones libres de estrés fisiológico la integridad del nervio vago no es esencial para el mantenimiento de los gases sanguíneos dentro del rango de la normalidad<sup>15</sup>, en condiciones especiales como puede ser la coexistencia de obstrucción ventilatoria, restricción o infecciones pulmonares<sup>16-19</sup>, la denervación pulmonar puede ejercer un efecto sumatorio al producido por estas entidades incrementando las alteraciones en el control de la ventilación. Por otra parte, no consideramos que el procedimiento quirúrgico (trasplante del bloque cardiopulmonar con anastomosis traqueal en 2 casos y bibrónquial en uno, bipulmonar secuencial en dos y unipulmonar en los dos restantes), haya podido influir en la variabilidad de nuestros resultados, puesto que no se ha objetivado un patrón ventilatorio determinado según el tipo de trasplante efectuado. Aunque ninguno de nuestros pacientes presentó hipoxemia en reposo se observó una tendencia a presentar las cifras de  $PaCO_2$  en el límite bajo de la normalidad, probablemente en relación con la situación de discreta hiperventilación observada.

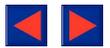
La respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica en nuestros pacientes no mostró globalmente diferencias respecto del grupo control y solamente se observó un descenso importante de la pendiente de respuesta de  $V_T$  en dos de los pacientes con restricción ventilatoria. Estos hallazgos no difieren significativamente de los hallados en la literatura. Duncan et al<sup>5</sup> estudiaron 8 pacientes trasplantados cardiopulmonares con valores espirométricos normales y observaron respuestas ventilatorias a la hipercapnia dentro de los

límites de la normalidad. Frost et al<sup>6</sup> estudiaron 10 pacientes trasplantados bipulmonares. En seis de los pacientes se observó algún tipo de alteración funcional pulmonar (dos presentaron obstrucción al flujo aéreo, dos restricción ventilatoria y otros dos un patrón mixto). La respuesta ventilatoria al  $CO_2$  estuvo en el nivel bajo de la normalidad en 5 pacientes y disminuida en los 4 restantes (precisamente los dos con obstrucción ventilatoria y los dos con patrón mixto), de lo que deduce que la disminución global de la respuesta ventilatoria parece estar condicionada por la alteración funcional respiratoria. La respuesta ventilatoria a la hipercapnia en las pacientes estudiadas por Sanders et al<sup>7</sup> estuvo disminuida secundariamente sobre todo a una alteración del *timing* ventilatorio con pendiente de respuesta de la  $f$  disminuida. Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias en las pendientes de  $V_T/Ti$  ni de  $V_T$  respecto a los sujetos normales. Duncan et al<sup>2</sup> realizaron un estudio comparativo de la respuesta al estímulo hipercápnico en 6 pacientes trasplantados cardiopulmonares con patrón pulmonar restrictivo, 6 trasplantados con función pulmonar normal y 12 pacientes sanos de control, y observaron que la respuesta ventilatoria a la hipercapnia estuvo disminuida en los pacientes con alteración restrictiva a expensas sobre todo de la pendiente de  $V_T$ , por lo que concluye que los reflejos pulmonares tienen poca importancia para el desarrollo de la respuesta ventilatoria al  $CO_2$  en los sujetos trasplantados con función pulmonar normal.

En resumen, nuestros datos indican que los sujetos trasplantados pulmonares presentan un patrón ventilatorio de reposo ligeramente distinto del normal, caracterizado por una situación basal de discreta hiperventilación. Aunque no encontramos diferencias significativas globales respecto a la respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica, ésta estuvo disminuida en los pacientes trasplantados a expensas sobre todo de un descenso de la pendiente de respuesta del  $V_T$ . Estos datos sólo se explicarían en parte por la situación mecánica respiratoria de algunos de los pacientes estudiados, por lo que la denervación pulmonar probablemente desempeña un papel mayor del inicialmente pensado en el control de la ventilación de los sujetos trasplantados pulmonares. No obstante, para apoyar esta afirmación es necesario realizar estudios con grupos más numerosos u homogéneos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Higenbottam T, Jackson M, Woolman P, Lowry R, Wallwork RJ. The cough response to ultrasonically nebulized distilled water in heart-lung transplantation patients. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 58-61.
2. Duncan SR, Kagawa FT, Kramer MR, Starnes VA, Theodore J. Effects of pulmonary restriction on hypercapnic responses of heart-lung transplant recipients. *J Appl Physiol* 1991; 71: 322-327.
3. Sciruba FC, Owens GR, Sanders MH, Griffith BP, Hardesty RL, Paradis IL, Constantino JP. Evidence of an altered pattern of



- breathing during exercise in recipients of heart-lung transplants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1.186-1.192.
4. Shea SA, Horner R, Banner NR, McKenzie E, Heaton R, Yacoub MH, Guz A. The effect of human heart-lung transplantation upon breathing at rest and during sleep. *Respir Physiol* 1988; 72: 131-150.
  5. Duncan SR, Kagawa FT, Chaplan SR, Starnes VA, Theodore J. Respiratory control of heart-lung transplant recipients during CO<sub>2</sub> rebreathing. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 240.
  6. Frost AE, Zamel N, McClean P, Grossman R, Patterson GA, Maurer JR. Hypercapnic ventilatory response in recipients of double-lung transplants. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.610-1.612.
  7. Sanders MH, Owens GR, Scieurba FC, Rogers RM, Paradis IL, Griffith BP et al. Ventilation and breathing pattern during progressive hypercapnia and hypoxia after human heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 38-44.
  8. Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R et al. Spirometric reference values from a mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 217-224.
  9. Goldman HI, Becklake MR. Respiratory function tests: Normal values at median altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev of Tub* 1959; 79: 457-467.
  10. Mellegaard K. The alveolar-arterial oxygen difference: its size and components in normal man. *Acta Physiol Scand* 1966; 67: 10-20.
  11. Read DJC. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Austr Ann Med* 1966; 16: 20-32.
  12. Lourenco RV, Turino GM, Davidson LAG, Fishman AP. The regulation of ventilation in diffuse pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1965; 38: 199-216.
  13. Thompson JG, Read DJC. Respiratory regulation during pulmonary restriction. *Austr Ann Med* 1968; 17: 193.
  14. Renzi G, Milic-Emili J, Grassino AE. The pattern of breathing in diffuse lung fibrosis. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18: 461-472.
  15. Guz A, Noble MIM, Trenchard D, Cochrane HL, Makey AR. Studies on the vagus nerves in man: their role in respiratory and circulatory control. *Clin Sci* 1964; 27: 293-304.
  16. Burke CM, Theodore J, Dawkins DK, Yousem SA, Blank N, Billingham ME et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984; 86: 824-829.
  17. Theodore J, Jamieson SW, Burke CM, Reitz BA, Stinsen ED, Wan Kessel A et al. Physiologic aspects of human heart-lung transplantation. *Chest* 1984; 86: 349-357.
  18. Estenne M, Ketelbant P, Primo G, Yernault JC. Human heart-lung transplantation: physiological aspects of denervated lung and post-transplant obliterative bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 976-978.
  19. Yousem SA, Burke CM, Billingham ME. Pathologic pulmonary alterations in long-term human heart-lung transplantation. *Hum Pathol* 1985; 6: 911-923.