

Servicio de Fisiopatología Respiratoria de
la Clínica de Medicina Interna del Hospital
Clínico de la Universidad Estatal
de Groningen (Holanda).

DERIVACION DE UNA ECUACION DEL GAS ALVEOLAR A PARTIR DEL ESTUDIO REGIONAL DE LA VENTILACION PULMONAR CON XENON-133

R. Peset

Introducción

En los últimos años diversos métodos y técnicas han sido descritos para medir el volumen, la ventilación y la perfusión regionales del pulmón: durante la respiración espontánea o durante la apnea; con detectores fijos, detectores móviles o con una gama cámara; tras la inhalación o tras la inyección del correspondiente isótopo e incluso con infusión, etc.¹. La revisión de todos estos métodos y técnicas cae sin embargo fuera de los límites del presente artículo.

Los métodos disponibles se han ido perfeccionando desde el artículo original de Knipping y cols. con Xenon-133².

En nuestro servicio, y desde 1969, se ha desarrollado un método y un modelo de la ventilación pulmonar que no solamente permite una descripción cuantitativa de los resultados, sino que también ha permitido el desarrollo de una ecuación «regional» del gas alveolar, de gran interés para estudios patofisiológicos del recambio gaseoso pulmonar.

Ecuación «clásica» del gas alveolar

Según Otis³, entre 1937 y 1946 diversos autores desarrollaron de manera independiente, diversas ecuacio-

nes del gas alveolar, siendo difícil establecer prioridades entre ellos.

Sin entrar en detalles sobre la derivación de la ecuación del gas alveolar, es posible demostrar que:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - (P_B - P_{H_2O}) \frac{V_{O_2}}{V_A} + P_{IO_2} (1 - R) \frac{V_{O_2}}{V_A} \text{ mmHg (kPa)} \quad (1)$$

en donde P_{AO_2} es la presión parcial del oxígeno en los alvéolos; P_{IO_2} es la presión parcial inspirada de oxígeno; $P_B - P_{H_2O}$ es la presión atmosférica menos la presión de vapor de agua a 37 °C, todas estas presiones expresadas en mmHg (y a partir de la introducción de las nuevas unidades S.I., en kPa*); V_{O_2} es el consumo del oxígeno en mililitros STPD por minuto; V_A es la ventilación alveolar en mililitros BTPS por minuto y R es el cociente respiratorio, es decir el volumen de anhídrido carbónico eliminado por unidad de tiempo dividido por el volumen de oxígeno absorbido igualmente por unidad de tiempo**.

Si R, el cociente respiratorio, es igual a la unidad, es decir el organismo toma la misma cantidad de

oxígeno que elimina de anhídrido carbónico, el tercer término de la derecha de la ecuación se anula, y la ecuación se simplifica a:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - (P_B - P_{H_2O}) \frac{V_{O_2}}{V_A} \text{ mmHg (KPa)} \quad (2)$$

El término tercero de la derecha de la ecuación (1) representa pues una corrección necesaria cuando las concentraciones de los gases se miden en la boca, ya que dichas concentraciones se modifican en los alvéolos según el cociente respiratorio.

Ecuación «regional» del gas alveolar

Imaginemos un sencillo modelo del pulmón durante la medida de la ventilación pulmonar empleando un isótopo radioactivo gaseoso tal como el que se ha representado en la parte superior de la figura 1.

De acuerdo con el modelo de Kety⁴ tras la inhalación de un gas inerte, siempre que se cumplan determinadas condiciones (véase más adelante), el equilibrio que se establece entre el gas inspirado y los pulmones durante la respiración espontánea, es descrito por una exponencial del tipo

$$Y = A(1 - e^{-kt}) \quad (3)$$

que en el modelo de Kety toma la forma

$$F_A = F_I(1 - e^{-kt}) \quad (4)$$

* kPa es igual a 7.5 mm. Hg

** Para una explicación más detallada de las abreviaturas empleadas en Fisiología Pulmonar consúltese cualquier libro sobre esta materia o la lista publicada al final de esta Revista.

Recibido el 3 de Febrero 1978

en donde F_A es la concentración alveolar de dicho gas, F_I es la concentración inspirada de dicho gas, e es la base e de los logaritmos naturales. ($e = 2,7178$), t es el tiempo y k es la constante de proporcionalidad de dicha exponencial. La relación entre k y t es

$$k = \ln 2 / T \frac{1}{2} \quad (5)$$

en donde \ln es el logaritmo natural, es decir el logaritmo de base e , y $T \frac{1}{2}$ el tiempo 0,5 de la exponencial, es decir el tiempo necesario para que la concentración alveolar sea igual a la mitad de la concentración inspirada.

Nosotros hemos demostrado⁵ que empleando un isótopo radioactivo gaseoso, tal como el Xenon-133, la ecuación (4) puede expresarse como

$$N_t = N_\infty (1 - e^{-kt}) \quad (6)$$

en donde N_t es la actividad registrada sobre el tórax al cabo de un tiempo t ; N_∞ es la actividad al cabo de un tiempo infinito, es decir cuando se ha obtenido el equilibrio entre los pulmones y el gas inspirado.

Es posible demostrar que la k de las ecuaciones (4) y (6) tiene el significado de ventilación alveolar dividida por el volumen alveolar ventilado y que es una medida de frecuencia. Es decir:

$$k = \frac{V_A}{V_A} = \frac{f(V_T - V_D)}{V_A} = \frac{f \times V_T \text{ efectivo}}{V_A (\text{oFRC})} \frac{1/\text{min}}{1} = \text{min}^{-1} \quad (7)$$

en donde f es la frecuencia respiratoria; V_T es el volumen corriente, V_D es el volumen del espacio muerto, V_T efectivo es el volumen del V_T que alcanza los alveolos e interviene en el recambio gaseoso. Las otras abreviaturas han sido ya descritas más arriba. V_A es similar a la capacidad Residual Funcional (FRC) medida por ejemplo con Helio⁸. k como medida de frecuencia, expresa las veces que por unidad de tiempo, en este caso minuto, se renueva el gas contenido en la FRC del sujeto.

Es posible calcular la ventilación alveolar (V_A) en litros por minuto en cada una de las zonas vistas por los diferentes detectores (o regiones escogidas cuando se emplee una gammacámara)⁶. Para ello basta multiplicarla por el volumen alveolar ventilado (V_A) registrado por el detector correspondiente. Así

$$k \times V_A = (V_A/V_A)V_A = V_A \text{ l/min}$$

El volumen alveolar ventilado, «visto» por un detector determinado puede ser calculado cuando se conoce la FRC del sujeto, expresada en

litros (6), de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$V_{Ai} = \frac{N_{\infty i}}{\sum_i N_{\infty}} \times \text{FRC litros BTPS} \quad (9)$$

en donde i se refiere al campo pulmonar visto por el detector i , $N_{\infty i}$ corresponde al término, N_{∞} de la ecuación (6) de la exponencial registrada por el detector i , FRC es la Capacidad Residual Funcional del sujeto y $\sum_i N_{\infty}$ es la suma de los términos N_{∞} de todas las exponenciales registradas por todos los detectores empleados.

Un caso particular del modelo anterior sería un modelo que describiera el intercambio de oxígeno en los alveolos pulmonares, tal como el representado en la parte inferior de la figura 1. Respirando un gas con una determinada concentración de oxígeno $F_{I_{O_2}}$, cierta cantidad de este gas es transportada mediante la ventilación alveolar (V_A) desde el exterior hasta el volumen alveolar ventilado (V_A) en donde el oxígeno alcanza una cierta concentración alveolar ($F_{A_{O_2}}$). Del volumen total de oxígeno que entra en los alveolos, un cierto volumen atraviesa la membrana alveolocapilar y se combina con la hemoglobina.

Es el consumo de oxígeno (V_{O_2}). El resto del oxígeno es eliminado al exterior en la espiración siguiente.

De acuerdo con este modelo, es posible escribir una ecuación diferencial que exprese el cambio experimentado por la concentración alveolar de oxígeno. La base de esta ecuación diferencial es que Cantidad de O_2 que entra en los alveolos por unidad de tiempo = Cantidad de O_2 que sale de los alveolos por unidad de tiempo

El cambio que experimenta la cantidad total de oxígeno en los alveolos pulmonares por unidad de tiempo (dm_{O_2}/dt) puede representarse como: $D(F_{A_{O_2}} \times V_A)/dt = V_A DF_{A_{O_2}}/dt$ (11) ya que la concentración de un gas, por definición es igual a la cantidad presente de dicho gas dividida por el volumen que ocupa. La cantidad total del gas será pues igual a la concentración multiplicada por el volumen. Es decir:

$$F_{A_{O_2}} = M_{O_2}/V_A \text{ y por tanto } M_{O_2} = F_{A_{O_2}} \times V_A. \text{ Por tanto: } V_A dF_{A_{O_2}}/dt =$$

Cantidad de oxígeno que entra por unidad de tiempo - Cantidad de dicho gas que sale por unidad de tiempo (12)

Ello suponiendo que V_A es cons-

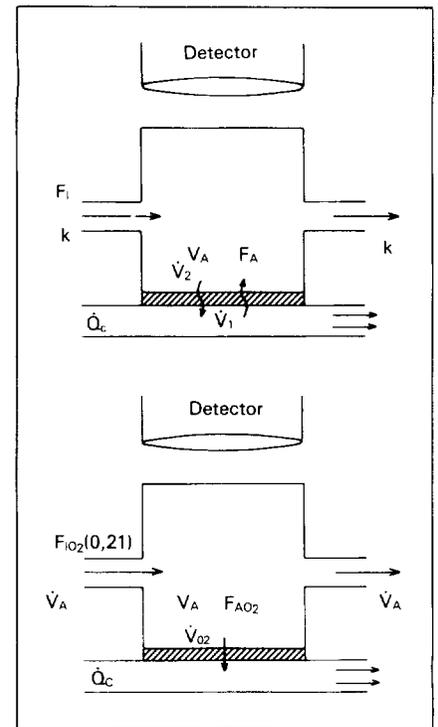


Fig. 1. Arriba: Representación de un simple modelo pulmonar para un isótopo radioactivo gaseoso como el Xenon-133, basado en el modelo de Kety. Abajo: Simple modelo pulmonar que describe el intercambio gaseoso de oxígeno, medido empleando un isótopo radioactivo gaseoso, como el Xenon-133. Para detalles sobre estos modelos y explicación de las abreviaturas empleadas, véase el texto.

tante durante la determinación. Por otro lado, de acuerdo con la ecuación (8):

$$\text{Cantidad de oxígeno que entra en los alveolos por unidad de tiempo} = F_{I_{O_2}} K_A \quad (13)$$

$$\text{Cantidad de oxígeno que sale de los alveolos por unidad de tiempo.} = F_{A_{O_2}} K_V + V_{O_2} \quad (14)$$

ello suponiendo que la k inspiratoria sea igual a la k expiratoria, como es lógico suponer. Combinando las ecuaciones (12), (13) y (14) se obtiene:

$$\frac{V_A DF_{A_{O_2}}}{dt} = F_{I_{O_2}} k V_A - F_{A_{O_2}} k V_A - V_{O_2}$$

$$\frac{DF_{A_{O_2}}}{dt} = \frac{F_{I_{O_2}} k V_A - F_{A_{O_2}} k V_A - V_{O_2}}{V_A} \quad (16)$$

y despejando los dos términos conteniendo $F_{A_{O_2}}$:

$$\frac{DF_{A_{O_2}}}{dt} = -F_{A_{O_2}} k + \frac{F_{I_{O_2}} k V_A - V_{O_2}}{V_A}$$

es decir

$$\frac{DF_{A_{O_2}}}{dt} + F_{A_{O_2}} k = \frac{F_{I_{O_2}} k V_A - V_{O_2}}{V_A} \quad (18)$$

que es una ecuación diferencial lineal de primer orden, del tipo $dy/dx + py^3$



q(x), en la que p es una constante, cuya solución es $y = q/p + Ce^{px}$ y en donde C es una constante arbitraria. La solución de la ecuación (18) es pues:

$$F_{AO_2} = \frac{F_{iO_2} - kV_A - V_{O_2}}{V_A k}$$

$$= F_{iO_2} \frac{V_{O_2}}{V_A k} + Ce^{-kt}$$

$$Ce^{-kt} = \frac{F_{iO_2} - kV_A - V_{O_2}}{V_A k} + Ce^{-kt}$$

Para calcular el valor de la constante arbitraria C de la ecuación (19), hagamos $T = 0$ y por tanto F_{AO_2} será también cero. Entonces la ecuación (19) toma la forma:

$$C = F_{iO_2} + V_{O_2}/V_A k \quad (20)$$

ya que $e^{-0} = 1$. Sustituyendo este valor de C es la ecuación (19) tenemos

$$F_{AO_2} = F_{iO_2} - \frac{V_{O_2}}{V_A k} + (-F_{iO_2} + Ce^{-kt})$$

$$Ce^{-kt} = \frac{F_{iO_2} - kV_A - V_{O_2}}{V_A k} + Ce^{-kt} \quad (21)$$

$$= F_{iO_2} - \frac{V_{O_2}}{V_A k} - (F_{iO_2} - \frac{V_{O_2}}{V_A k} e^{-kt})$$

y sacando $F_{iO_2} - \frac{V_{O_2}}{V_A k}$

$$F_{AO_2} = F_{iO_2} \frac{V_{O_2}}{V_A k} (1 - e^{-kt}) \quad (22)$$

y puesto que según la ecuación (8), $kV_A = V_A$, tenemos que

$$F_{AO_2} = F_{iO_2} \frac{V_{O_2}}{V_A} (1 - e^{-kt}) \quad (23)$$

La ecuación (23) describe la concentración alveolar de oxígeno. Si se quiere expresar como presión parcial de oxígeno en los alvéolos, es suficiente multiplicar ambos términos de la ecuación por el factor $P_B - P_{H_2O}$, es decir la presión barométrica menos la presión de vapor de agua a 37 °C, bien en mmHg bien en kPa.

La ecuación (23) describe también la rapidez con que aumenta la concentración de oxígeno en los alvéolos pulmonares.

Estas dos propiedades de la ecuación (23) —el describir la velocidad con la que aumenta la concentración de oxígeno así como expresar la concentración alveolar final de dicho gas— hacen que dicha ecuación se asemeje tanto al modelo de Kety para el estudio

dinámico de recambio gaseoso como a la ecuación «clásica» del gas alveolar.

El término conteniendo el número e —la base de los logaritmos naturales— es de gran importancia en estudios dinámicos en los que el tiempo es muy importante. Por el contrario cuando ya se ha alcanzado un equilibrio entre la concentración inspirada y los alvéolos, el tiempo pierde su importancia. En otras palabras: cuando el tiempo es relativamente largo, la exponencial descrita por la ecuación (23) alcanza una meseta que crece muy lentamente. Entonces la velocidad con que se ha alcanzado esta meseta ya no es importante, lo importante es saber el valor de dicha meseta, es decir

$$F_{AO_2}$$

Cuando se alcanza un equilibrio entre el gas inspirado y los alvéolos, la ecuación (23) puede simplificarse ya que a medida que crece el tiempo, el exponente -kt de e tiende a $-\infty$ y $e^{-\infty}$ a cero. Tras un tiempo suficientemente largo, la ecuación (23) se simplifica a:

$$F_{AO_2} = F_{iO_2} - \frac{V_{O_2}}{V_A k} \quad (24)$$

Y si en vez de medir concentraciones queremos medir presiones parciales:

$$P_{AO_2} = P_{iO_2} - (P_B - P_{H_2O}) \frac{V_{O_2}}{V_A k} =$$

$$= P_{iO_2} - (P_B - P_{H_2O}) \frac{V_{O_2}}{V_A} \quad (25)$$

en donde P se expresa en mmHg o en kPa.

Y si suponemos una concentración de oxígeno inspirada constante de 0.21 (aire atmosférico) y una presión barométrica también constante (760 mmHg ó 20 kPa), la ecuación (25) toma la forma:

$$P_{AO_2} = 150 - \frac{713 V_{O_2}}{V_A k}$$

$$= 150 - \frac{713 V_{O_2}}{V_A} \text{ mmHg}$$

$$P_{AO_2} = 20 - \frac{95 V_{O_2}}{V_A k}$$

$$= 20 - \frac{95 V_{O_2}}{V_A} \text{ kPa}$$

Relación entre el modelo de Kety y la ecuación «regional» del gas alveolar

La ecuación (4) describe, según Kety⁴ el equilibrio de un gas inerte en los alvéolos, siempre que se cumplan las condiciones siguientes:

1) la ventilación alveolar sea un proceso continuo.

2) la concentración inspirada del gas sea constante.

3) la solubilidad del gas empleado sea prácticamente cero.

Dejando aparte la primera condición que no será discutida, es posible demostrar que cuando se emplea Xenon-133 en un circuito cerrado, por ejemplo un espirómetro, se originan una serie de errores tanto por el circuito cerrado como por la gran solubilidad de este gas comparada con la de otros gases empleados en fisiología respiratoria, tales como el Helio y el Nitrógeno^{8, 9}. Ello conduce a errores tanto en la determinación del valor de k en la ecuación «regional» del gas alveolar como en el valor de N_{∞} que está relacionado con el volumen regional del pulmón.

Empleando un sistema «saco en caja» (*bag in box system*) es posible cumplir también la segunda condición de Kety (8), de modo que el sólo error presente es el debido a la gran solubilidad del Xenon⁸. Pero en fin suponiendo que la k medida con Xenon o Nitrógeno o cualquier otro gas radioactivo se puede emplear para el estudio del recambio de oxígeno, examen de las ecuaciones (4) y (23) demuestra la gran semejanza que existe entre ellas.

La ecuación de Kety describe el equilibrio de un gas inerte, de modo que la concentración máxima que se puede alcanzar en los alvéolos es igual a la concentración inspirada, que se supone constante. Un gas inerte, por definición ni se combina químicamente ni se metaboliza en el organismo.

Por el contrario, en la ecuación (23) la concentración alveolar final de oxígeno no será nunca la concentración inspirada de este gas ya que una cantidad determinada de oxígeno desaparece por unidad de tiempo del alvéolo pulmonar, el consumo de oxígeno (V_{O_2}). Bien es verdad que la concentración final de oxígeno no depende exclusivamente del consumo de oxígeno sino que depende del cociente V_{O_2}/V_A , el cociente entre el consumo de oxígeno y la ventilación alveolar. Cuanto mayor sea la ventilación alveolar (*hiperventilación*), menor será este cociente y por tanto

* Estudios recientemente realizados en nuestro servicio con Xenon-133 y Nitrógeno-13 (con una vida media de 10 min, por lo que ha de ser producido en un ciclotrón cercano al laboratorio) demuestran que el valor de k medida con el segundo gas, que es muy poco soluble, es hasta un 15 % que la K medida con Xenon-133 durante la respiración espontánea. Si el paciente hiperventila o es obeso el error es mayor.

más se aproximará la concentración alveolar de oxígeno a la concentración inspirada de este gas.

Por el contrario, si la ventilación alveolar disminuye (*hipoventilación*) el cociente V_{O_2}/V_A será mayor y menor por tanto la concentración alveolar de oxígeno y la presión arterial de este gas.

Relación entre la ecuación «clásica» y la ecuación «regional» del gas alveolar

Como hemos visto, la ecuación (2) es una aproximación de la ecuación (1) cuando el cociente respiratorio R es igual a la unidad. Por otro lado, la ecuación (2) es idéntica a la ecuación (25). Ello no quiere decir que la ecuación «regional» del gas alveolar siempre presente un determinado error, al ignorar R , o mejor dicho el factor $(1 - R)$. Posiblemente la ecuación «regional» del gas alveolar se corrige automáticamente ya que las mediciones se realizan por detectores situados externamente contra el tórax que «ven» el espacio alveolar. Por otro lado, no creemos que el intentar comprobar experimentalmente este error conduzca a ningún resultado. El error experimental total de la ecuación «regional» —variabilidad de la determinación más variabilidad del sujeto— es probablemente, al menos con las técnicas disponibles hoy día, mucho mayor que la corrección introducida por el factor $(1 - R)$.

Consideraciones finales

El error experimental de la ecuación «regional» del gas alveolar ha de ser necesariamente mayor ya que la ecuación «regional» es mucho más compleja de obtener que la «clásica». A pesar de la semejanza matemática existente entre ambas ecuaciones, para obtener la ecuación «regional» del gas alveolar es necesario combinar tres determinaciones distintas: medida de la concentración inspirada de oxígeno, estudio regional del pulmón con un isótopo radioactivo gaseoso y medida del volumen residual por ejemplo con Helio.

$F_I O_2$ = la concentración inspirada de oxígeno solamente cuando el sujeto respire aire atmosférico será constan-

te e igual a 0.209. En todos los demás casos será necesario analizar la concentración de oxígeno inspirada. V_{O_2} y FRC = Consumo de oxígeno y Capacidad Residual Funcional. Con las técnicas actuales sólo es posible medir el consumo total de oxígeno. La forma más sencilla es durante la determinación de la Capacidad Residual Funcional (FRC), la cual a su vez es necesaria para calcular V_A (véase ecuación (9)).

El consumo «regional» de oxígeno, necesario para resolver las ecuaciones (22) y (24), se puede calcular indirectamente a partir de la perfusión «regional» medida por ejemplo con Xenon-133 disuelto en suero fisiológico. De las curvas registradas tras la inyección intravenosa de Xenon-133 es posible calcular la perfusión de una determinada región pulmonar, por ejemplo la correspondiente al detector i , de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$Q_i \% = \frac{P_i}{\sum_1^n P} \% \quad (27)$$

en donde Q_i % es la perfusión «regional» vista por el detector i expresada como porcentaje de la perfusión total. P_i es la altura del pico de la curva de perfusión registrada por el detector i y $\sum_1^n P$ es la suma de los picos de las curvas de perfusión registradas por todos los detectores (o zonas elegidas empleando una gama cámara).

Por estudios comparativos entre la broncoespirometría y estudios regionales con Xenon-133 se conoce la estrecha relación existente entre la perfusión regional del pulmón y el consumo de oxígeno. Por ello, el consumo «regional» de oxígeno puede ser calculado como

$$V_{O_{2i}} = V_{O_2} \times Q_i \%$$

es donde V_{O_2} es el consumo «regional» de oxígeno de la región i , correspondiente al detector i , V_{O_2} es el consumo total de oxígeno y Q_i % es la perfusión de la región i , calculada como porcentaje del total de acuerdo con la ecuación (27).

Así pues la ecuación «regional» del gas alveolar (22) de la región i del pulmón, correspondiente al detector i se convierte en

$$F_{AO_{2i}} = F_{I O_2} - \frac{V_{O_{2i}}}{V_{A_i} k_i} (1 - e^{-t}) \quad (29)$$

ecuación que es una combinación de las ecuaciones (22), (9) y (28).

Naturalmente es posible integrar las diversas ecuaciones «regionales» del gas alveolar que se hayan calculado para obtener la concentración alveolar media de oxígeno de un pulmón o de los dos pulmones al mismo tiempo.

Resumen

La integración de una ecuación diferencial da una ecuación «regional» del gas alveolar. Es decir una ecuación que permite calcular la concentración (o la presión parcial) de oxígeno en cada una de las zonas «vistas» por un detector durante estudios regionales del pulmón con un isótopo radioactivo gaseoso, por ejemplo Xenon-133.

Esta ecuación «regional» obtenida es una combinación de la ecuación «clásica» del gas alveolar (válida para los dos pulmones al mismo tiempo) y del modelo de Kety (que describe el equilibrio entre un gas inerte y el pulmón durante la respiración espontánea).

Summary

DERIVATION OF AN EQUATION FOR ALVEOLAR GAS BASED ON A REGIONAL STUDY OF PULMONARY VENTILATION WITH XENON 133.

The integration of a differential equation gives a «regional» equation for alveolar gas. That is, an equation which permits one to calculate the concentration (or partial pressure) of oxygen in each of the zones «seen» by a detector during regional studies of the lung with a gaseous radioactive isotope, for example, Xenon-133.

This «regional» equation thus obtained is a combination of the «classic» equation for alveolar gas (valid for both lungs at the same time) and for Kety's model (which describes the equilibrium between an inert gas and the lung during spontaneous respiration).

AGRADECIMIENTO

El autor desea agradecer al Dr. Th. W. van der Mark el haber repasado la solución de la ecuación diferencial.

BIBLIOGRAFIA

1. WEST, J.B.: Ventilation / blood flow and gas exchange, pág. 15 Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1977.

2. KNIPPING, H.W.; BOLT, W.; VENTHATH, H.; VALENTIN, H.; LUDS, H. y ENDLER, P.: Eine neue Methode zur Prüfung der Herz- und Lungenfunktion, *Dtsch. med. Wechr.* 80: 1146, 1955.

3. OTIS, A.B.: Quantitative relationships in steady-state gas exchange en *Handbook of Physiology*, sección 3, *Respiration*, vol. 1, pág. 681 y ss. Editado por W.O. Fenn y H. Rahm. American Physiological Society, Washington, 1964.



4. KEY, S.S.: The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues *Pharmacol. Rev.*, 3: 1, 1951.

5. PESET, R.; HOLLOWAY, R.; BEEKHUIS, H.; WOLDRING, M.G. y TAMMELING, G.J.: Ventilation and perfusion indices measured with Xenon-133 during spontaneous breathing *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, 9: 266, 1970.

6. PESET, R.; GIMENO, F.; VAN HAERLINGEN, J.R.; BEEKHUIS, H. y WOLDRING, M.G.: Comparison of Xenon-133 regional studies during spontaneous breathing and

bronchosprometry *Scand. J. resp. Dis.*, 55: 91, 1974.

7. DEFARES, J.G. y SNEDDON, I.N.: An introduction to the mathematics of medicine and biology pág. 449 y ss. *North-Holland Publishing Company*, Amsterdam, 1960.

8. PESET, R.; BEEKHUIS, H.; TAMMELING, G.J.; VAALBURG, W. y WOLDRING, M.G.: A «bag-in-box» system in regional ventilation studies of the lungs with Xenon-133 *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, 10: 335, 1973.

9. LAWRENCE, J.H.; LOOMIS, W.F.;

TOBIAS, C.A. y TURPION, F.H.: Preliminary observations on the narcotic effect of Xenon with a review of the values for solubilities of gases in water and oils *J. Physiol.*, 105: 197, 1946.

10. ROOKMAKER, A.E.C.; BEEKHUIS, H.; VAN DER MARK, TH. W.; NICKLES, R.J.; PAANS, A.M.J.; PESET, R.; VAALBURG, W. y WOLDRING, M.G.: Comparison of Xenon-133 and Nitrogen-13 regional ventilation studies *15 Congreso Internacional de la Sociedad de Medicina Nuclear*. Groningen (Holanda), Septiembre 1977.