

Viaje de un neumólogo por la vía aérea superior

D.O. Rodenstein

Servicio de Neumología. Cliniques Universitaires Saint-Luc. Université Catholique de Louvain. Bruselas. Bélgica.

Introducción

Cuando me enteré de que la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica me proponía para la conferencia Manuel Tapia 2003, mi primer sentimiento fue de orgullo. Pero inmediatamente me invadió un segundo estado de ánimo: el pánico. ¿De qué iría yo a hablar para justificar tal honor?

Durante varios días la pregunta me dio vueltas por la cabeza, mientras repasaba los artículos que había escrito (o en los que había habido una contribución mía) en el último cuarto de siglo. A medida que la respuesta seguía evadiéndome, y que el interrogatorio persistía en el trasfondo del farrago de la actividad diaria, advertí, no sin cierta sorpresa, que podía encontrar dos constantes aplicables a mis trabajos de investigación clínica. En primer lugar, he cambiado de tema de investigación cada 4 o 5 años. En segundo lugar, la mayoría de los temas en que he trabajado involucraba, directa o indirectamente, de cerca o de lejos, poco o mucho, una estructura anatómica situada fuera del campo estricto de la neumología: la vía aérea superior.

Fue así como decidí construir la conferencia Manuel Tapia como una revisión de mi contribución personal a la investigación clínica en neumología, pero concentrándome en los aspectos que subrayan el papel de la vía aérea superior en la fisiología o la patología respiratorias.

La vía aérea superior

Los libros de anatomía definen la vía aérea superior como la parte de la vía aérea situada por encima de la tráquea (o de la laringe). Tradicionalmente, la vía aérea superior es territorio reservado al otorrinolaringólogo. El neumólogo se hace cargo de las cosas situadas por debajo de la laringe.

La pirámide nasal es el origen distal de la vía aérea superior. Prolongada dorsalmente por las fosas nasales, comprende en realidad 2 corredores altos y estrechos, uno izquierdo y el otro derecho, que corren desde la faz anterior (la cara) hasta el centro de la cabeza, por debajo de la base del cráneo. Están separados por el tabique

nasal, incurvado e irregular. Los cornetes nasales separan parcialmente las fosas nasales en 3 zonas verticales, superior, media e inferior. Las paredes de las fosas nasales están perforadas por orificios que comunican, del otro lado de la pared, con los senos paranasales: frontales por encima y delante, maxilares por los lados, etmoidales por encima y en la parte media, y esfenoidales por encima y detrás.

Al llegar a la cara inferior de la base del cráneo, las fosas nasales se abren en un conducto único, la faringe, que se dirige de arriba abajo, dando un giro de 90°. Su pared posterior se apoya en la columna cervical. Por los lados las paredes están formadas por los delgados telones de los músculos faríngeos, y por delante se encuentra, por debajo de las fosas nasales, la pared posterior de la boca. Es decir, la superposición del velo del paladar, que cuelga del borde posterior de la faz inferior de las fosas nasales (formada por el paladar óseo), y de la lengua. La lengua es una estructura compleja puramente muscular, que cuenta con un punto de inserción óseo fijo (pero en un hueso móvil como la mandíbula), otro punto de inserción flotante (en el hueso hioides, cuya posición depende del equilibrio de fuerzas de todos los músculos que se insertan en él) y una tercera punta muscular sin punto de inserción pero con propiedades viscoelásticas tales que le permiten proyectarse en el espacio en todas direcciones, e incluso avanzar hacia adelante, fuera de la cabeza. En este sentido, es el equivalente de una trompa de elefante. La lengua tiene así una porción horizontal (la base de la boca), otra vertical (formando la pared anterior de la orofaringe y de la hipofaringe), y una tercera que llena la cavidad virtual de la boca cuando ésta está cerrada.

A esta altura, una estructura cartilaginosa, la epiglottis, toma apoyo en la pared anterior de la hipofaringe por debajo de la lengua. Por debajo de ella aparecen los ligamentos tiroaritenoides, que dan origen a la laringe por delante de los cartílagos aritenoides, y a la faringe por fuera y por detrás.

La medida del volumen pulmonar

La capacidad pulmonar total se midió tradicionalmente por el método de dilución, ya sea por la dilución de helio o por el lavado de nitrógeno. En 1956, Dubois et al¹ describieron el método pletismográfico, mucho

Correspondencia: Dr. D.O. Rodenstein.
Servicio de Neumología. Cliniques Universitaires Saint-Luc.
Université Catholique de Louvain. 1200 Bruselas. Bélgica.

Recibido: 28-8-2003; aceptado para su publicación: 18-9-2003.

más rápido, que tendió a sustituir al primero. La pletismografía ofrecía como ventajas suplementarias la de medir todo el volumen pulmonar (y no solamente aquel en comunicación con la vía aérea principal) y la de permitir la repetición de varias medidas, lo que reducía el riesgo de errores.

El uso del pletismógrafo corporal en pacientes con crisis agudas de asma bronquial permitió comprobar la existencia, en breves períodos de tiempo, de cambios sorprendentes en la capacidad pulmonar total, con aumentos en la capacidad pulmonar total de 1 o 2 durante una crisis de asma aguda espontánea (e incluso en crisis provocadas), que desaparecían al cabo de pocos minutos con la resolución de la crisis²⁻⁴.

El postulado básico del método pletismográfico es que, durante una maniobra de jadeo contra una válvula cerrada, la presión bucal representa fielmente la presión alveolar, puesto que en un sistema cerrado todas las presiones se equilibran. Los cambios brutales de capacidad pulmonar total eran tan importantes y poco realistas que existía la posibilidad de que fueran debidos a un error metodológico, que nos propusimos encontrar.

En lugar de utilizar, para la medida de la presión alveolar, la presión bucal, decidimos emplear la presión esofágica. Siempre y cuando no hubiera cambios mayores en el volumen pulmonar (lo que es el caso durante el jadeo contra una válvula cerrada), los cambios en la presión esofágica deben ser un reflejo directo y real de los cambios en la presión alveolar. La respuesta en frecuencia de un sistema de balón esofágico y catéter son peores que las de la medida de la presión bucal, pero parecen aceptables hasta una frecuencia de 5 Hz. En pacientes con crisis espontáneas o provocadas de asma, demostramos que durante la obstrucción al flujo aéreo, los cambios de presión bucal durante la medida pletismográfica de los volúmenes pulmonares eran menores que los cambios de presión esofágicos medidos simultáneamente. Además, en la curva presión bucal-volumen pletismográfico aparecía un retraso de fase entre ambas señales, lo que no era el caso en la curva presión esofágica-volumen pletismográfico. Estas diferencias entre ambas presiones desaparecían en cuanto desaparecía la obstrucción al flujo aéreo⁵.

Para explicar estos hechos postulamos que, durante la maniobra de jadeo contra una válvula cerrada, no había solamente compresión y descompresión del gas encerrado en los pulmones, con equilibrio de las presiones en todos los puntos del sistema cerrado, sino que también habría desplazamiento del gas entre los alveolos y la boca. Este desplazamiento estaba posibilitado por la existencia de la vía aérea superior, en especial la faríngea, y en parte la boca. En efecto, dado que dichas estructuras son plásticas y no rígidas, pueden hincharse y deshincharse, con lo que permiten un cierto flujo de gas entre la boca y los alveolos. En un sujeto normal, sin obstrucción al flujo aéreo, dicho flujo "interno" no se acompaña de pérdida de presión, ya que la resistencia de las vías aéreas es muy débil. En cambio, en un sujeto asmático con una resistencia de vías aéreas muy elevada, el flujo "interno" a través de la resistencia llevará a una pérdida de presión, con lo que la presión medida en

la boca será inferior a la presión alveolar, y el método pletismográfico (que usa la presión bucal) exagerará la medida del volumen pulmonar. Los cambios brutales de capacidad pulmonar total serían, pues, errores técnicos, no cambios reales. Un modelo eléctrico en el que la vía aérea superior estaba representada por una impedancia en paralelo inducía a pensar que las cosas podrían efectivamente ser así.

Para confirmar la hipótesis, utilizamos un modelo experimental de obstrucción aguda al flujo aéreo, inflando un pequeño balón en la tráquea de voluntarios sanos. Acto seguido, repetimos esta maniobra en los mismos sujetos, pero esta vez con una vía aérea superior rígida: los sujetos habían sido intubados con tubos de intubación semirrígidos. En la primera parte del experimento los cambios de presión bucal fueron menores que los cambios de presión esofágica (y, por ende, los volúmenes pulmonares fueron exagerados por el método pletismográfico clásico), mientras que en la segunda parte del experimento no hubo diferencias entre los cambios de presión bucal y esofágica, y por lo tanto los volúmenes pulmonares se midieron correctamente⁶.

Para confirmar que la plasticidad de la vía aérea superior era tal que aseguraba, durante el jadeo contra una válvula cerrada, un flujo suficiente para provocar una pérdida de presión sensible, estudiamos a voluntarios sanos por cineradiografía durante el jadeo contra una válvula cerrada, y medimos directamente el flujo en la vía aérea superior aislada de cadáveres⁷. Dichos experimentos confirmaron que se podían producir flujos "internos" de hasta 150 ml/s, y que la vía aérea superior podía cambiar de diámetro en una proporción de 1 a 2 durante maniobras de jadeo contra una válvula cerrada; la deformabilidad era mayor en el eje transversal (80%) que en el anteroposterior (50%).

Finalmente, pudimos demostrar que el fenómeno de subestimación de la presión alveolar por la presión bucal era dependiente de la frecuencia, de tal modo que aumentaba con los aumentos de la frecuencia de jadeo, y que reduciendo la frecuencia de jadeo a 1 Hz la subestimación devenía prácticamente nula⁸.

Sibilancias laríngeas y pseudoasma

Con motivo de un caso clínico —una paciente con diagnóstico de asma bronquial grave resistente a los corticoides y con síndrome de Cushing iatrogénico—, los estudios diagnósticos de las pruebas funcionales respiratorias nos llevaron a suponer que la paciente no presentaba asma bronquial, sino que "fabricaba" episodios agudos de disnea acompañada de sibilancias de origen glótico. Las pruebas de provocación con solución fisiológica nebulizada resultaron en una crisis aguda de disnea sibilante cuando se le dijo a la paciente que se trataba de una solución de histamina destinada a desencadenar una crisis. Desde el punto de vista de la mecánica de la vía aérea superior, la paciente provocaba las sibilancias desplazando su volumen corriente hacia el volumen residual, y aumentando sus flujos espiratorios hasta los flujos máximos, con aducción de las cuerdas vocales, que limitaban la glotis a una estrecha ranura⁹.

Los casos de pseudoasma con origen glótico (espiratorios, inspiratorios o en ambas partes del ciclo respiratorio) han sido confirmados por otros autores en publicaciones posteriores.

El velo del paladar y la respiración nasobucal

Ciertos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de carácter grave tratan de luchar contra la disnea de esfuerzo espirando de forma forzada a través de los labios entrecerrados (*pursed lips breathing*). Parecía curioso que, sin usar una pinza nasal o sin cerrar la nariz con los dedos, estos pacientes pudieran desviar todo el flujo espiratorio por la boca sin que nada saliese por la nariz. Por medio de estudios espirométricos y cineradiográficos, demostramos que esto se debía a la posición del velo del paladar, que se elevaba hasta entrar en contacto con la pared posterior de la faringe, con lo que se cerraba el acceso desde la orofaringe hacia la nasofaringe y todo el flujo espiratorio se dirigía hacia la boca. En efecto, al elevarse, el velo del paladar abría al mismo tiempo la entrada posterior de la cavidad bucal¹⁰. Este mecanismo de repartición del flujo respiratorio entre la boca y la nariz no se aplica solamente a la respiración contra los labios semicerrados, sino que se activa en todas las ocasiones en que, estando la boca abierta, el aire puede pasar ya sea por la nariz, ya por la boca, ya por ambos pasajes al mismo tiempo. Es el velo del paladar el que provoca la repartición oronasal, ya acercándose a la lengua, ya alejándose de ella y aproximándose a la pared posterior de la faringe con un movimiento de ascensión¹¹.

El mismo mecanismo se pone en juego en los lactantes y explica que puedan ser capaces de respirar por la boca cuando se les ocluye la nariz. La bibliografía pediátrica sostenía que los lactantes no pueden respirar por la boca debido a una posición elevada de la epiglotis. Demostramos que esto no era así y que, al cabo de pocos segundos de oclusión nasal, los lactantes tanto despiertos como dormidos separaban los labios, elevaban el velo del paladar abriendo la compuerta posterior de la cavidad bucal y respiraban por la boca¹². También demostramos que en lactantes con riesgo de muerte súbita este mecanismo protector estaba intacto¹³.

Finalmente, estudiamos la función del velo del paladar en el mecanismo de la inhalación del humo del tabaco en fumadores crónicos de cigarrillos y de pipa, así como en no fumadores a los que se les pedía que “fumaran” un cigarrillo¹⁴. Descubrimos que los no fumadores inhalaban el humo directamente; con el cigarrillo entre los labios entreabiertos, el velo del paladar en posición alta y posterior, la inspiración ejercía directamente su efecto aspirador a través del cigarrillo, con el consiguiente paso de humo y aire directamente al árbol respiratorio inferior, y el acceso de tos consecutivo. En cambio, los fumadores crónicos de cigarrillo comienzan por chupar un bolo de humo dentro de la cavidad bucal cerrada por detrás por la yuxtaposición de la base de la lengua y del velo del paladar. Sigue un tiempo de reposo (durante el cual el humo pierde temperatura y se depositan ciertos elementos sólidos en suspensión) y sólo

después el velo del paladar se separa de la base de la lengua, adopta una posición posterior y superior, y la inspiración a través de los labios entreabiertos aspira el bolo de humo hacia la vía aérea inferior.

En cuanto a los fumadores crónicos de pipa, en ningún momento aspiran el humo hacia los pulmones; la compuerta posterior de la cavidad bucal permanece siempre cerrada por la yuxtaposición de la base de la lengua y del velo del paladar. La porción horizontal de la lengua actúa como un pistón, pero dentro de la cavidad bucal, chupando bolos de humo del hornillo de la pipa y echándolos fuera por los labios entreabiertos alrededor de la boquilla de la pipa. Mientras tanto, el fumador de pipa respira continuamente por vía nasal, con lo que en ningún momento el bolo de humo pasa hacia los pulmones. Los fumadores de pipa que han sido fumadores de cigarrillos antes de pasar a aquella no controlan perfectamente este mecanismo y aspiran parte del humo.

La faringe y el sueño

Fue el estudio del ronquido, en el que el velo del paladar desempeña un papel importante, lo que me acercó al mundo del sueño y al síndrome de las apneas del sueño¹⁵. Demostramos que la posición de la cabeza, en flexión o en extensión, influía en la resistencia de la vía aérea al flujo aéreo, por su efecto sobre la faringe¹⁶. Comprobamos que la cirugía de la vía aérea superior, ya fuera nasal o faríngea (amigdalectomía, uvulopalatofaringoplastia), era ineficaz como tratamiento del síndrome de apneas del sueño (éste fue uno de los primeros artículos en que se puso en duda la cirugía otorrinolaringológica como terapéutica de este síndrome)¹⁷. Analizamos la mecánica del ronquido en roncadores simples y en pacientes con apneas del sueño, y comprobamos que el ronquido del roncador simple acompaña la aparición de la limitación al flujo aéreo, mientras que en el síndrome de apneas del sueño el ronquido aparece durante la desaparición de la limitación al flujo aéreo. La curva presión-flujo del primero es horaria, mientras que es antihoraria en el segundo caso¹⁸.

Mi contribución más citada en la bibliografía en este campo es un estudio de la forma y las dimensiones de la faringe¹⁹. Se creía en ese momento que la faringe de los pacientes con apneas del sueño era bastante más estrecha que la de los sujetos que no las presentaban. Aprovechando la llegada del primer aparato de resonancia magnética, realizamos un estudio de sujetos normales, roncadores simples y pacientes con apneas del sueño. Los pacientes debían pesar menos de 150 kg, que era el peso máximo que podía soportar la camilla del aparato de resonancia magnética.

Se estudió la faringe en cortes transversales desde la nasofaringe a la hipofaringe. Fue sorprendente constatar que la superficie de la faringe en las secciones de corte era similar en los sujetos normales, en los pacientes con apneas del sueño y en los roncadores simples. Hubo incluso algunos pacientes con apneas del sueño que tenían la faringe más grande que algunos sujetos normales. Sin embargo, a un estudiante de medicina que nos ayudaba en las mediciones (Yves Thomas) le llamó la atención la

diferencia de forma de la faringe en los 3 grupos estudiados: los sujetos normales parecían tener una faringe en semiluna, con el eje mayor alargado en el plano transversal, mientras que los roncoadores y los apneicos tenían faringes redondeadas o alargadas de delante atrás. Este hallazgo fue confirmado más tarde por otros autores.

La hipótesis que emitimos para explicar estos hechos fue la siguiente: una reducción del diámetro transversal de la faringe (p. ej., por depósitos de tejido adiposo en las paredes laterales de la faringe) provocará un gran aumento en la resistencia de la faringe al paso del flujo aéreo, dado que el diámetro transversal es el eje mayor de la faringe. Para compensar esta reducción de calibre, se activará el principal músculo dilatador de la faringe, es decir, el geniogloso, que tira de la pared anterior de la faringe hacia adelante aumentando el diámetro anteroposterior y restableciendo un calibre normal o aún aumentado, pero con una forma anormal.

Varios hallazgos experimentales permitieron dar asidero a esta hipótesis: la actividad eléctrica del geniogloso está en efecto aumentada en pacientes apneicos²⁰; existen almohadillas de tejido adiposo en las paredes anterolaterales de la faringe de pacientes apneicos, ya sean obesos o no²¹; por último, la aplicación de una presión positiva en la vía aérea superior produce un aumento sobre todo en el diámetro transversal de la faringe y restablece así la forma normal original²².

La glotis y la ventilación no invasiva

Pocos años después de la descripción del tratamiento por presión positiva continua en la vía aérea para el síndrome de apneas del sueño, y sobre todo después de la introducción de la presión positiva a 2 niveles (Bipap) con el mismo propósito, el concepto de conexión a la vía aérea por medio de una mascarilla nasal o facial para administrar presión positiva empezó a aplicarse fuera del síndrome de apneas del sueño. Los pacientes con indicación de intubación y ventilación mecánica vieron cómo se les proponía la ventilación mecánica sin necesidad de intubación, gracias a la ventilación que se dio en llamar "no invasiva"²³. Fuimos de los primeros en aplicar este concepto en pacientes con déficit restrictivos por enfermedades neuromusculares²⁴. Fue durante una noche en que comenzamos este tratamiento en una paciente miopática con fallo respiratorio agudo, acidosis e hipercapnia, cuando descubrimos intrigados la presencia de episodios de apneas completas (es decir, ausencia total de movimientos del tórax) de 20 a 40 s de duración, al mismo tiempo que veíamos cómo el respirador volumétrico seguía insuflando el mismo volumen corriente en la mascarilla nasal, y que la aparición de una pequeña fuga bucal no permitía explicar el fenómeno.

Después de verificar en otros 3 pacientes que los hechos observados se reproducían, postulamos para explicarlos un cierre completo de la glotis, probablemente secundario a la hipocapnia provocada por la ventilación mecánica²⁵.

En una serie de experimentos en voluntarios normales, realizados tanto durante el sueño como en vigilia, aplicamos ventilación mecánica no invasiva con respi-

radores volumétricos o barométricos, ya fuera en modo controlado o en modo asistido, mientras observábamos continuamente la glotis gracias a un fibroscopio introducido por vía nasal²⁶⁻³². Pudimos así confirmar la exactitud de la hipótesis emitida: la aplicación de ventilación mecánica, por efectos tanto mecánicos como dependientes del CO₂, provoca una aducción de las cuerdas vocales, que en determinados momentos cierran totalmente la glotis, mientras que en otros momentos pueden dar lugar a un cierre progresivo pero incompleto seguido de una abertura progresiva de la glotis, con el consiguiente patrón de respiración periódica de tipo Cheyne-Stokes. En efecto, la aducción de las cuerdas vocales hace que una parte del volumen insuflado quede en la faringe, o fugue a través de la boca, el esófago o entre la mascarilla y la piel, sin llegar al árbol respiratorio inferior, es decir, sin participar en la ventilación alveolar. De esta manera, la proporción del volumen (y de la ventilación/minuto) insuflado que da lugar al volumen corriente efectivo (y a la ventilación/minuto efectiva) depende del calibre glótico.

Utilizando un pulmón de acero, pudimos comprobar que en voluntarios normales despiertos la ventilación mecánica con presión negativa peritorácica no provocaba un cierre glótico y que, en parte probablemente gracias a ese hecho, la ventilación/minuto efectiva era mucho más importante en presión negativa que en presión positiva para idénticos niveles de presión³³.

Conclusión

A lo largo de varios años y de diferentes temas de investigación, esta historia cuenta, desde varios puntos de vista diferentes, las sucesivas visitas de un neumólogo con un cierto bagaje de anatomía (producto de los años de estudio) y de mecánica pulmonar (producto de los años de formación) a la periferia del territorio respiratorio, en la frontera entre la neumología y la otorrinolaringología, la vía aérea superior.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dubois AB, Botelho SY, Bedelli GN, Marshall R, Comroe JH. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest* 1956;35:322-6.
2. Woolcock AJ, Read J. Lung volumes in exacerbations of asthma. *Am J Med* 1966;41:259-73.
3. Peress L, Sybrecht G, Macklem PT. The mechanism of increase in total lung capacity during acute asthma. *Am J Med* 1976;61:165-9.
4. Anderson S, McEvoy JDS, Bianco S. Changes in volumes and airway resistance after exercise in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1972;106:30-7.
5. Stanescu D, Rodenstein D, Cauberghs M, Van de Woestijne KP. Failure of body plethysmography in bronchial asthma. *J Appl Physiol* 1982;52:939-48.
6. Rodenstein D, Stanescu D, Francis C. Demonstration of failure of body plethysmography in airway obstruction. *J Appl Physiol* 1982;52:949-54.
7. Rodenstein D, Goncette L, Stanescu D. Extrathoracic airways changes during plethysmography measurements of lung volume. *Resp Physiol* 1983;52:217-7.
8. Rodenstein D, Stanescu D. Frequency dependence of plethysmographic volume in healthy and asthmatic subjects. *J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol* 1983;54:159-65.

9. Rodenstein DO, Francis C, Stanescu D. Emotional laryngeal wheezing: a new syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:654-6.
10. Rodenstein D, Stanescu D. Absence of nasal air flow during pursed lips breathing. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:716-8.
11. Rodenstein D, Stanescu D. Soft palate and oronasal breathing in humans. *J Appl Physiol* 1984;57:651-7.
12. Rodenstein D, Perlmutter N, Stanescu D. Infants are not obligatory nasal breathers. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:343-7.
13. Rodenstein D, Kahn A, Blum D, Stanescu D. Nasal occlusion during sleep in normal and near-miss for sudden death syndrome infants. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987;23:223-6.
14. Rodenstein D, Stanescu D. Pattern of inhalation of tobacco smoke in pipe, cigarette and never smokers. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:628-32.
15. Rodenstein D, Stanescu D. The soft palate and breathing. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:311-25.
16. Liistro G, Stanescu D, Dooms G, Rodenstein D, Veriter C. Head position modifies upper airway resistance in men. *J Appl Physiol* 1988;64:1285-8.
17. Aubert-Tulkens G, Hamoir M, Van den Eeckhaut J, Rodenstein D. Failure of tonsil and nose surgery in adults with long-standing severe sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149:2118-21.
18. Liistro G, Stanescu D, Veriter C, Rodenstein D, Aubert-Tulkens G. Pattern of snoring in obstructive sleep apnea patients and in heavy snorers. *Sleep* 1991;14:517-25.
19. Rodenstein D, Dooms G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu D, Culée C, et al. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 1990;45:722-7.
20. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep-apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992;89:1571-9.
21. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:280-3.
22. Kuna ST, Bdedi DG, Ryckman C. Effects of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:969-75.
23. Ellis ER, Bye BTP, Bruderer JW, Sullivan CE. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular diseases. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:148-52.
24. Rodenstein D, Stanescu D, Delguste P, Liistro G, Aubert-Tulkens G. Adaptation to intermittent positive pressure ventilation applied through the nose during day and night. *Eur Respir J* 1989;2:473-8.
25. Delguste P, Aubert-Tulkens G, Rodenstein D. Upper airway obstruction during nasal intermittent positive-pressure hyperventilation in sleep. *Lancet* 1991;338:1295-7.
26. Jounieaux V, Aubert G, Dury M, Delguste P, Rodenstein D. Effects of nasal positive-pressure hyperventilation on the glottis in normal awake subjects. *J Appl Physiol* 1995;79:176-85.
27. Jounieaux V, Aubert G, Dury M, Delguste P, Rodenstein D. Effects of nasal positive-pressure hyperventilation on the glottis in normal sleeping subjects. *J Appl Physiol* 1995;79:186-93.
28. Parreira VF, Jounieaux V, Aubert G, Dury M, Delguste P, Rodenstein D. Nasal two-level positive-pressure ventilation in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1616-23.
29. Parreira VF, Delguste P, Jounieaux V, Aubert G, Dury M, Rodenstein D. Glottic aperture and effective minute ventilation during nasal two-level positive pressure ventilation in spontaneous mode. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1857-63.
30. Jounieaux V, Parreira VF, Delguste P, Aubert G, Rodenstein D. Nasal mask pressure waveform in inspiratory muscle rest during nasal assisted ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:2096-101.
31. Parreira VF, Jounieaux V, Delguste P, Aubert G, Dury M, Rodenstein D. Determinants of effective ventilation during nasal intermittent positive pressure ventilation. *Eur Respir J* 1997;10:1975-82.
32. Parreira VF, Delguste P, Jounieaux V, Aubert G, Dury M, Rodenstein D. Effectiveness of controlled and spontaneous modes in nasal two-level positive pressure ventilation in awake and asleep normal subjects. *Chest* 1997;112:1267-77.
33. Glérant JCh, Jounieaux V, Parreira VF, Dury M, Aubert G, Rodenstein D. Effects of intermittent negative pressure ventilation on effective ventilation in normal awake subjects. *Chest* 2002;122: 99-107.