



ESTUDIO DE LA RESPUESTA DEL CENTRO RESPIRATORIO EN PERSONAS NORMALES MEDIANTE LA INHALACION DE CONCENTRACIONES PROGRESIVAMENTE CRECIENTES DE CO₂ EN EL AIRE INSPIRADO

J. NARANJO ORELLANA, M. CARABALLO AVILA,
E. RODRIGUEZ BECERRA y J. CASTILLO GOMEZ

Sección de Fisiopatología. Servicio de Neumología.
Hospital General. Sevilla.

En este trabajo se analiza la respuesta de 15 sujetos normales en términos de ventilación, cambios del patrón respiratorio y $P_{0,1}$, ante la estimulación con concentraciones progresivamente crecientes de CO₂ en estado estable entre el 1 y 4 %, encontrando dos fases en la respuesta: una primera hasta el 3 % en la que sólo se observa un aumento progresivo del volumen minuto a expensas del volumen circulante, y una segunda fase, del 3 al 4 %, en la que encontramos un aumento muy superior de V_E y V_T junto a un alargamiento del tiempo inspiratorio sin que se observe ningún cambio en la duración del ciclo (T_{tot}) ni, por tanto, en la frecuencia. De esta forma podemos afirmar que se puede detectar respuesta al CO₂ ya con concentraciones inspiratorias muy bajas y que dicha respuesta parece seguir una secuencia de hechos perfectamente establecida en la que el aumento de la frecuencia respiratoria ocuparía el último lugar, al menos en personas normales.

Respiratory center response to inhalation of progressively increasing concentrations of CO₂ in normal individuals

The results are reported for a study in which the response of 15 individuals with normal ventilation were analyzed for changes in the respiratory pattern and $P_{0,1}$ after stimulation with progressively increasing concentrations of CO₂ stabilized between 1 and 4 %. Two phases were found in the responses: a first one with up to 3 % in which there was only a progressive increase in minute volume over the circulating volume and a second phase at from 3 to 4 % in which there was an considerable increase in V_E and V_T together with lengthening of the inspiratory time without any change seen in the length of the cycle (T_{tot}) and thus in the frequency. These results indicate that a response to CO₂ may be detected even at very low inspiratory concentrations and that this response appears to follow a perfectly defined sequence in which the increase in respiratory frequency occurs in last place, at least in the case of normal individuals.

Arch Bronconeumol 1986; 22:166-172

Introducción

Durante un ciclo respiratorio normal existe una alternancia entre inspiración y espiración mediante un mecanismo cíclico de encendido y apagado. La inspiración finaliza cuando la actividad inspiratoria generada centralmente («driving»), combinada con las aferencias procedentes de los receptores de distensibilidad pulmonar, alcanza un determinado umbral. Una vez detenida, la inspiración permanece inhibida mientras dura la espiración^{1,2}.

En animales anestesiados, la relación entre el volumen inspirado y la duración de la inspiración (T_i) viene dada por una curva que une los puntos donde la inspiración es detenida por el reflujo de insuflación pulmonar³. Esta curva (fig. 1) representa la curva umbral para el cese de la inspiración por reflejo de Hering-Breuer.

En el hombre, durante la respiración en reposo, el apagado inspiratorio está controlado centralmente y no por mecanismo reflejo, de tal forma que su ciclo respiratorio permanece por debajo de la curva umbral. Esto explica el hecho de que el bloqueo vagal en el hombre no modifique el patrón respiratorio en reposo.

Recibido el 16-12-1985 y aceptado al 9-4-1986.

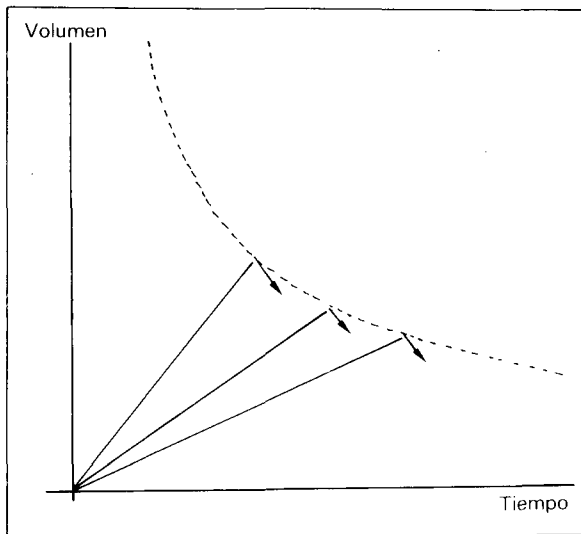
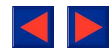


Fig. 1. Curva umbral para el cese de la inspiración por reflejo de Hering-Breuer. (Explicación en el texto.)

La respuesta ventilatoria a la estimulación con CO₂ es el método más utilizado para estudiar el nivel de actividad respiratoria central.

Las mediciones se realizan en un ambiente hipéroxico para eliminar el estímulo procedente de los cuerpos carotídeos.

Con este fin se ha utilizado dos métodos fundamentalmente:

1. En el método de estado estable se realizan distintos pasos en la estimulación y en cada uno de ellos se analizan los datos una vez obtenida la estabilización de los parámetros a analizar. Este método es laborioso y lento por lo que se abandonó en el uso clínico rutinario.

El método de reinspiración («rebreathing») es el más usado desde que fue sugerido por Read en 1967⁴. En él, el sujeto respira de una bolsa cuyo volumen viene determinado por la VC, conteniendo una mezcla de CO₂ generalmente del 7 % en O₂.

El método se basa en que el sujeto respira una mezcla creciente de CO₂ una vez que se ha alcanzado el equilibrio sangre-alveolo-bolsa. Este método viene a sustituir al de estado estable en los estudios de rutina por su ahorro de tiempo.

Si bien la ventilación pulmonar ha sido el parámetro más manejado desde los trabajos de Haldane y Priestley en 1905⁵, ha ido perdiendo terreno en el estudio de grupos patológicos desde que Cherniack y Snidal en 1956⁶ encontraron una disminución de la respuesta al CO₂ en sujetos normales a los que se añadía una resistencia externa, respuesta que venía a situarse al nivel de la observada en sujetos con EPOC. Por esta razón se empezaron a manejar otras variables que sustituyeran a la ventilación, tales como el trabajo total de los músculos respiratorios^{7,8}, trabajo inspiratorio⁹, EMG diafrágico¹⁰, presión de oclusión^{11,12} y presión inspiratoria máxima¹³.

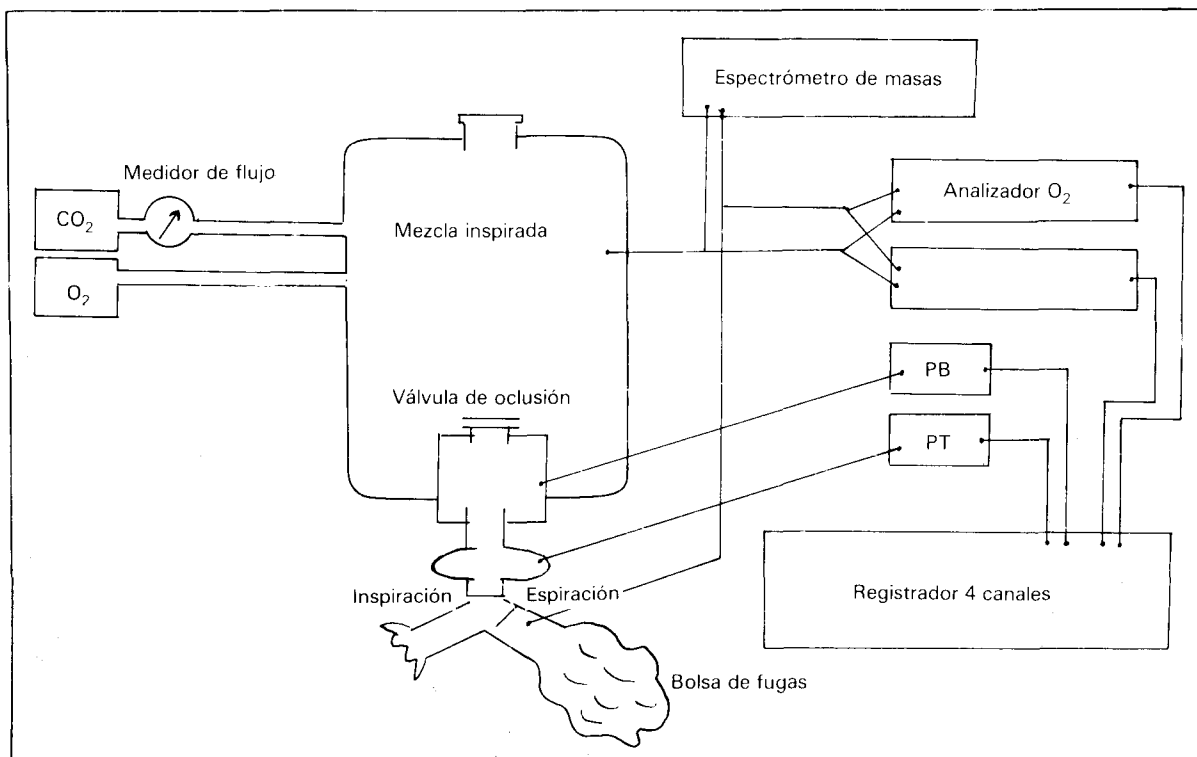


Fig. 2. Esquema del circuito. (Explicación en el texto.)

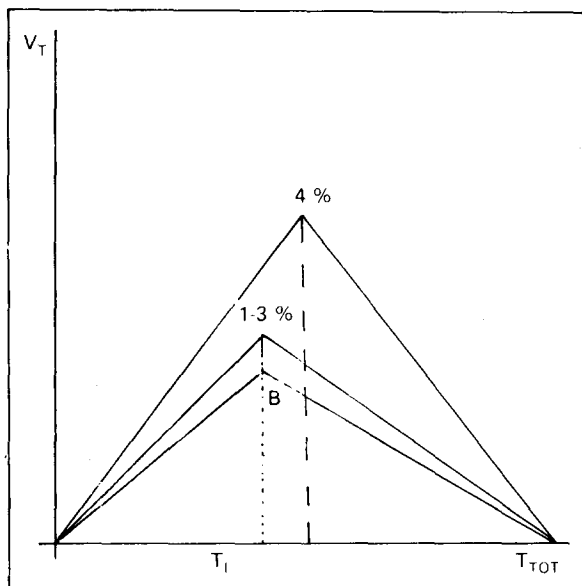


Fig. 3. Modificaciones del ciclo respiratorio desde el basal hasta el 3% y desde éste al 4%. (Explicación en el texto.)

Pensamos que el exacto conocimiento de cómo se comportan las personas normales permitirá un análisis más riguroso de los distintos grupos patológicos, para intentar distinguir el origen central o periférico de la hipoventilación en cada caso en función de la respuesta a la estimulación con CO₂.

El presente trabajo analiza la respuesta de un grupo de sujetos normales en términos de ventilación, cambios del patrón respiratorio y P_{0,1} ante la estimulación, con CO₂ en concentraciones crecientes y mediante estado estable, con el objetivo de detectar la secuencia en que van sucediéndose los distintos cambios en el patrón respiratorio a medida que el estímulo es mayor, y determinar la posible existencia de un umbral de estímulo necesario para producir respuesta, cuestión planteada

ya por Brodovsky en 1960¹⁴ y aún no resuelta satisfactoriamente.

Material y método

Hemos estudiado a 15 sujetos voluntarios de ambos sexos (7 varones y 8 mujeres) con edades comprendidas entre 17 y 43 años (media 26,26). Ocho eran fumadores y siete no habían fumado nunca. En todos ellos se descartó la existencia de cualquier enfermedad broncopulmonar mediante la realización de historia clínica, radiografía de tórax y exploración funcional de rutina que incluía: volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) y capacidad vital forzada (FVC) utilizando un espirógrafo de campana Volumograph Minjhardt de 9 l previamente calibrado con jeringa de 5 l y exigiéndose, al menos, tres curvas reproducibles. Resistencia inspiratoria de la vía aérea determinada en pletismógrafo corporal Jaeger de volumen constante (920 l) a una frecuencia de 96 ciclos por minuto estandarizada por metrónomo. Se exigieron un mínimo de 10 curvas reproducibles y se tomó la media de todas ellas. Por último, se determinaron volúmenes estáticos (CRF, RV y TLC) por pletismografía. En la tabla I figuran los datos antropométricos, funcionales y tabáquicos de los 15 sujetos.

Todos los volúmenes espirográficos fueron corregidos a BTPS. Las tablas de normalidad utilizadas han sido las de Kamburoff¹⁵ para la espirografía y las de Golman y Becklade¹⁶ para volúmenes estáticos, cuyos valores han sido constatados con un número importante de personas normales en nuestro propio laboratorio en 1978. De los 15 sujetos estudiados, cinco de ellos pertenecen al personal de nuestro laboratorio, mientras que los 10 restantes no tenían relación con la actividad sanitaria.

En la misma sesión se realizó el estudio de la respuesta al CO₂. El sujeto, previamente instruido, se conectaba mediante una boquilla de goma a un circuito dividido en línea inspiratoria y espiratoria por una válvula de doble vía. La vía inspiratoria estaba conectada a un neumotacógrafo tipo Fleish con una resistencia añadida de 0,36 cm H₂O/l/s.

Los captadores de presión eran de tipo membrana inductiva y de presión diferencial y el transductor de presión era tipo Jaeger con una reproducibilidad de ± 1%.

En el circuito inspiratorio iba intercalada una válvula de oclusión accionada eléctricamente por el operador para el registro de la presión boca en los primeros 100 ms de la inspiración (P_{0,1})¹⁷.

Se utilizaron mezclas inspiratorias de CO₂ al 1, 1,5 2, 2,5, 3 y 4% preparadas a partir de un cilindro de oxígeno al 100% y otra de carbónico al 10% en aire. Entre la bala de CO₂ y la bolsa inspiratoria iba intercalado un medidor de flujo. La mezcla inspiratoria era continua y simultáneamente analizada en

TABLA I

N = 15	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
SEXO	M	M	M	M	M	M	M	M	V	V	V	V	V	V	V
EDAD	30	34	30	25	20	21	43	19	19	17	17	39	24	25	31
PESO	47	62,5	75	63	70	57	54	47,5	81	70	72	73,5	74,5	60	73,7
TALLA	1,53	162	156	161	168	168	158	158	184	170	174	167	172	175	171
VC % T	111	140	117	112	103	106	82	92	104	81	99	97	91	95	86
FEV ₁ % T	110	133	124	106	106	102	85	97	109	85	91	98	95	90	88
FEV ₁ %	84	80	90	81	87	82	84	92	90	93	82	83	91	81	87
MMEF	111	119	129	109	127	99	95	116	121	112	139	119	66	90	113
Raw	0,58	1,2	1,1	1,5	0,8	3,6	2	1,3	1,1	2,3	1,7	1,2	1,3	1,3	1,9
CRF % T	119	127	113	148	140	50	115	98	120	—	92	141	109	115	92
RV % T	154	121	172	195	175	—	149	102	144	—	108	141	145	167	132
TLC % T	123	136	136	140	121	—	101	94	117	—	103	143	106	120	102
Hábito tabáquico	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	No	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí

% T = porcentaje sobre el valor teórico; M = mujer; V = varón.



TABLA II

% CO ₂	insp. Fr.	V _I	V _E	T _I	T _{tot}	V _I /T _I	T _I /T _{tot}	P _{0,1}
BASAL	19,27 ± 3,92	0,46 ± 0,10	8,75 ± 2,41	1,03 ± 0,20	3,34 ± 0,88	0,45 ± 0,12	0,32 ± 0,06	1,61 ± 0,64
1 %	19 ± 4,23	0,51 (S) ± 0,10	9,66 (S) ± 2,79	1,15 ± 0,35	3,45 ± 0,65	0,47 ± 0,13	0,33 ± 0,09	1,71 ± 0,77
1,5 %	18,4 ± 3,27	0,51 (S) ± 0,12	9,41 (S) ± 2,74	1,09 ± 0,29	3,33 ± 0,64	0,49 ± 0,13	0,33 ± 0,08	1,92 ± 0,80
2 %	18,53 ± 2,88	0,55 (S) ± 0,14	9,99 (S) ± 2,49	1,12 ± 0,21	3,39 ± 0,45	0,49 ± 0,12	0,33 ± 0,04	1,55 ± 0,70
2,5 %	17,93 ± 2,89	0,61 (S) ± 0,15	10,78 (S) ± 2,89	1,16 ± 0,24	3,40 ± 0,53	0,53 (S) ± 0,13	0,33 ± 0,05	1,75 ± 0,72
3 %	18 ± 2,36	0,68 (S) ± 0,17	12,32 (S) ± 3,69	1,15 (S) ± 0,16	3,34 ± 0,50	0,50 (S) ± 0,17	0,34 (S) ± 0,04	1,97 (S) ± 0,58
4 %	18,53 + 3,56	0,88 (S) + 0,24	16,08 (S) + 3,63	1,29 (S) + 0,46	3,46 + 0,72	0,68 (S) + 0,21	0,38 (S) + 0,11	2,22 (S) + 0,79

S: significación estadística respecto al valor basal (p < 0,05).

sendos analizadores, de infrarrojo para el carbónico y paramagnético para el oxígeno, y comprobada en un espectrómetro de masas Medishield modelo Multi-gas MS 2. La línea espiratoria del circuito terminaba en una bolsa de fugas donde se recogía la mezcla espirada que era igualmente analizada.

Todas las señales eran recogidas en un registrador de cuatro canales con una velocidad del papel de 2,5 mm/s excepto para el registro de presión boca que la velocidad era de 10 mm/s.

El espacio muerto del circuito era de 35 ml.

Todas las exploraciones se realizaron en el mismo lugar, a la misma hora y por los mismos exploradores.

Al comienzo de la prueba los cilindros permanecían cerrados y el circuito estaba en contacto con el aire atmosférico. En estas condiciones el sujeto respiraba aire ambiente durante 5 o 6 minutos, hasta que se conseguía su estabilización; a continuación se registraba el volumen circulante durante 3 minutos realizando al final varias oclusiones (al menos 10) para el registro de la P_{0,1}. Seguidamente, el sujeto descansaba unos minutos mientras se preparaba la primera mezcla al 1 %, para lo cual se introducía O₂ en la bolsa y se mantenía un flujo constante, suficiente para mantenerla llena. Igualmente se daba un flujo determinado de CO₂, controlado por el medidor de flujo, hasta conseguir la estabilización del analizador en el porcentaje deseado. Acto seguido, el sujeto se conectaba al circuito respirando durante 5 o 6 minutos hasta estabilizar su volumen circulante, con arreglo al cual se corregía, si era necesario, el flujo de CO₂ para mantener constante el 1 %. Tras la estabilización del sujeto, se realizaba un registro de tres minutos con varias oclusiones para la P_{0,1}. Durante todo el tiempo, el O₂ y el CO₂ eran triplemente controlados por los analizadores, los canales 1 y 2 del registro y el espectrómetro de masas. Esta misma operación se repetía para cada uno de los porcentajes, aumentando progresivamente el flujo de CO₂.

El tiempo de descanso entre cada mezcla fue igual para todos los sujetos (3 minutos).

De cada registro se analizó: volumen circulante (V_I), obtenido como media de los registrados en los tres minutos frecuencia, volumen minuto (V_E), duración de la inspiración (T_I) y del ciclo total (T_{tot}) y por último la P_{0,1}.

A partir de estos datos se analizaron los parámetros del ciclo respiratorio en sus componentes de flujo medio inspiratorio (V_I/T_I) y proporción T_I/T_{tot} según la descomposición de la ventilación en sus componentes de «driving» y «timing»¹⁸

$$V_E = \frac{V_I}{T_I} \times \frac{T_I}{T_{tot}}$$

Para el estudio de los datos en cuanto a diferencias con significación estadística se ha utilizado la t de Student para muestras no pareadas. (La fig. 2 representa un esquema del circuito.)

Resultados

Tras el análisis y estudio estadístico de los datos, obtenemos los siguientes resultados (tabla II):

1. El incremento del volumen minuto es significativo desde el 1 % observándose como de un incremento total de 7,33 l/min la mitad corresponde al último paso, es decir, del 3 al 4 %.

Este aumento de volumen minuto, dado que la frecuencia no varía, se produce a expensas de incrementar el volumen circulante también desde el 1 %, y del mismo modo se puede observar como el último incremento cuadruplica al incremento medio obtenido en los pasos anteriores (200 ml contra 50 ± 10 ml).

2. El tiempo inspiratorio comienza a aumentar cuando alcanzamos un nivel de estimulación del 3 % de CO₂ en la mezcla inspirada sin que antes sufra modificación significativa.

3. El flujo medio inspiratorio (V_I/T_I) es algo más precoz detectándose un aumento significativo al llegar al 2,5 %.

4. La relación entre tiempo inspiratorio y tiempo total, comienza a aumentar al 3 %, incremento que se debe exclusivamente al alargamiento del tiempo inspiratorio dado que el tiempo total no varía a lo largo de toda la exploración y por consiguiente tampoco lo hace su inverso, la frecuencia, que se mantiene dentro de unos márgenes bastante estrechos.

5. La P_{0,1} presenta una tendencia a aumentar a medida que la estimulación es mayor siendo significativo dicho aumento desde el 3 %, si bien

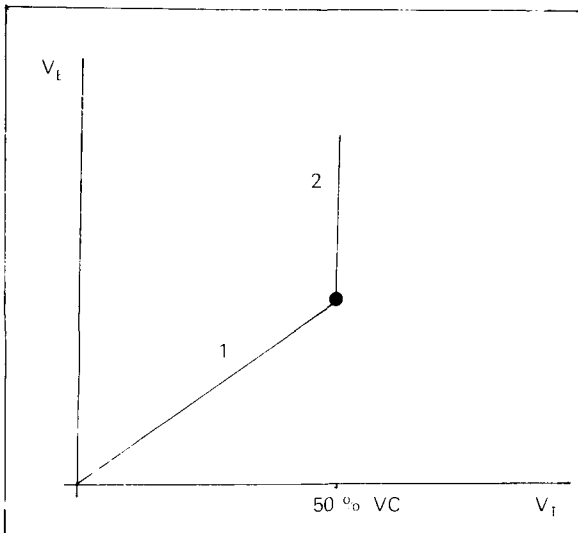
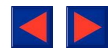


Fig. 4. Esquema de Hey. (Explicación en el texto.)

debemos hacer una salvedad sobre el dato obtenido al 2 % que representa un descenso inexplicable dentro del comportamiento general.

Por último, queremos señalar que no hemos encontrado tanta variabilidad en la respuesta como habitualmente se achaca a este tipo de trabajos, siendo muy homogéneo el comportamiento de grupo. Igualmente, no hay diferencias entre fumadores y no fumadores.

Discusión

Está generalmente aceptado que el método de «rebreathing» presenta una serie de ventajas sobre el estado estable para el estudio de la respuesta al CO_2 ¹⁹, especialmente para uso rutinario, sin embargo, sólo las técnicas de estado estable permiten controlar a voluntad las mezclas inspiradas, especialmente a concentraciones de CO_2 muy bajas como era el objeto de este trabajo. Dado que pretendíamos estudiar los cambios producidos en la respiración por pequeñas variaciones en el CO_2 inspirado, hemos sustituido el método clásico de preparar una bolsa con una concentración determinada por un sistema de flujo constante a partir de cilindros de oxígeno y carbónico, lo que ha permitido un control absoluto y a voluntad de la mezcla que en cada momento respiraba el sujeto.

El estado estable se obtiene, según la mayoría de los autores, a los 12-15 minutos²⁰. Si entendemos por estado estable la estabilización del volumen circulante, frecuencia y producción de CO_2 , no cabe duda que en los 15 sujetos normales que hemos estudiado se ha obtenido a los 5 minutos. Para comprobarlo, además de la estabilización del trazado y los parámetros mencionados, hemos realizado en estos sujetos dos pruebas: la primera

consistió en darles a respirar una mezcla de oxígeno al 100 % y analizar el nitrógeno espirado por espectrometría de masas, obteniendo la eliminación de N_2 , en un promedio de 4 min.

Para la segunda prueba mantuvimos conectados a dos de estos sujetos hasta 15 minutos con cada una de las concentraciones de CO_2 comprobando que no había diferencias entre los trazados obtenidos a los 5 y a los 15 minutos. Analizar las posibles razones para estas discrepancias excedería el ámbito de este trabajo, pero sin duda merece ser estudiado por lo que podría significar de ahorro de tiempo en la técnica de estado estable.

La respuesta al carbónico se analizó en términos de ventilación, cambios del ciclo respiratorio y $P_{0.1}$.

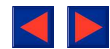
El estudio de la ventilación pulmonar como respuesta al estímulo hipercápnico es plenamente válido en sujetos normales independientemente que en patológicos pueda estar o no influida por factores mecánicos. Dicha respuesta ventilatoria no debe estudiarse sólo en términos de volumen circulante y frecuencia como bien demostraron Grunstein y Milic-Emili en 1975^{21,22} con gatos a los que cortaron el vago observando que las alteraciones de V_2 y frecuencia dependían de efectos vagales pero no así las del V_T . Sobre este punto es interesante destacar cómo existe un aumento significativo del volumen minuto desde el principio, antes de que se detecte una respuesta central por la elevación del flujo inspiratorio (V_T/T_i) y la $P_{0.1}$, lo que obliga a pensar en la posible existencia de receptores vagales en la vía aérea que responden directamente a la fracción inspirada de CO_2 tal y como describieron Fedde y Petterson en 1970 en pollos²³.

En cuanto al ciclo respiratorio, Clark y Von Euler en 1972³ describieron dos fases en la respuesta a la estimulación con CO_2 : una primera en la que se eleva el volumen circulante sin apenas cambio en los tiempos, y una segunda en que, junto al incremento del V_T , existe un acortamiento de los tiempos.

Remmers en 1976²⁴ describe un aumento de volumen circulante con acortamiento del tiempo espiratorio, manteniéndose igual o ligeramente aumentado el inspiratorio.

Con ligeras variantes, este modelo de respuesta es compartido por la mayoría de los trabajos realizados con sujetos normales. Cualquiera de estos patrones llevaría a un aumento de la frecuencia por acortamiento del tiempo total, pero es necesario destacar que la mayoría de estos trabajos se han llevado a cabo con concentraciones generalmente superiores al 5 %, por lo que pensamos que esta respuesta sería un estadio posterior a los analizados por nosotros en este trabajo.

En efecto, es razonable pensar que un sujeto sano responda a un estímulo externo de la manera más económica para su organismo, no recu-



riendo al aumento de la frecuencia hasta no haber agotado otros mecanismos ya que dicho aumento supondría un mayor trabajo con mayor ventilación del espacio muerto, lo que resultaría ineficaz y antieconómico.

De esta forma (fig. 3), el primer paso en la respuesta sería el aumento del V_E a expensas del V_T, ante el aumento de la presión alveolar de CO₂ (P_ACO₂). Esta respuesta podría tener, como ha quedado dicho, un origen reflejo y mantenerse como única hasta que la P_ACO₂ supere a la P_aCO₂ produciéndose la respuesta central.

Efectivamente, cuando la estimulación alcanza el 2,5 % comienza a aumentar el V_T/T_i y al 3 % ya se producen el resto de los cambios, incluido el aumento de la presión de impulsión.

Junto a esto cabe destacar cómo el V_T cuadruplica los incrementos previos, de hecho, para algunos autores²⁵ el V_T es el parámetro mejor correlacionado con la presión de CO₂.

Todos estos pasos se han llevado a cabo conservando la duración del ciclo y, por tanto, la frecuencia. Esto confirma una vez más que la frecuencia es, probablemente, el último parámetro a modificar por el alto costo energético que supone y la escasa eficacia que representa el lavado del espacio muerto. No obstante, es fácil suponer que en fases sucesivas de estimulación, o bien en enfermos con una carga mecánica elevada, se recurra al aumento de frecuencia. A este respecto, el esquema sugerido por Hey²⁶ en 1966 (fig. 4) muestra como el aumento del V_E se realiza a expensas del V_T (fase 1) hasta que este alcanza un valor del 50 % de la capacidad vital, momento en que el único componente sería la frecuencia (fase 2). Todos nuestros casos se sitúan en la fase 1 de esta gráfica.

Conocido el patrón normal de respuesta, la principal repercusión clínica de este trabajo vendrá dada por la posibilidad de comparar distintos grupos patológicos, una vez analizado su patrón de respuesta y conociendo P_aCO₂ y P_ACO₂.

La comparación de los distintos patrones podrá aportar información sobre la influencia del grado de obstrucción o la obesidad, pero, lo que es más importante, si asumimos que el estímulo central se producirá cuando la presión alveolar de CO₂ supere a la arterial, la correlación entre ambas presiones y el grado de respuesta nos dará información sobre los mecanismos centrales de control de la respiración. Actualmente ésta es la línea de trabajo de nuestro laboratorio.

Conclusiones

Por tanto podemos concluir que:

1. Concentraciones muy bajas de CO₂ ya producen respuesta, y pequeñas variaciones en el % de CO₂ producen cambios en el ciclo respiratorio.

2. Los patrones habitualmente descritos como respuesta al carbónico, se alcanzan tras una secuencia de hechos perfectamente enlazados que ocurren en una zona habitualmente poco explorada (1-4 %).

3. No existe un umbral para la respuesta al CO₂ considerada globalmente puesto que desde el comienzo se detecta ya un aumento del V_T. Sin embargo, sí podríamos hablar de un «umbral» para cada parámetro que analicemos, así como de un «umbral» (situado en el 3 %) a partir del cual se dispara la respuesta, posiblemente por intervención central a partir del momento en que la P_ACO₂ supera a la P_aCO₂. Esto nos permite distinguir dos fases en la respuesta al CO₂: una primera en la que el único cambio es el aumento del volumen circulante y otra posterior en la que el aumento del volumen circulante se cuadruplica, a la vez que se alarga el tiempo inspiratorio y aumenta el V_T/T_i y la P_{0,1}.

4. La frecuencia se mantiene constante en toda la zona de estimulación explorada, por lo que es de suponer que su aumento se observará como último estadio con concentraciones superiores al 4 %, o bien, en sujetos patológicos.

5. El estudio de la respuesta en sujetos patológicos a estos niveles de estimulación, con datos de la P_aCO₂ y P_ACO₂ permitirá presumiblemente obtener información sobre el comportamiento de los mecanismos de control de la respiración.

BIBLIOGRAFIA

1. Mitchel RA, Berger AJ. Neural regulation of respiration (State of the art). *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:206-224.
2. Euler C Von, Tippenbach I. Cyclic excitability changes of the inspiratory off-switch «mechanism». *Acta Physiol Scand* 1975; 93:560-562.
3. Clark FJ, Eler C Von: On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol* 1972; 222: 267-295.
4. Read DJC. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Aust Med* 1967; 16:20-32.
5. Haldane JS, Priestley A. The regulation of the lung ventilation. *J Physiol Lond* 1905; 32:225-266.
6. Cheriack RM, Snidal DP. The effect of obstruction to breathing on the ventilatory response to CO₂. *J Clin Invest* 1950; 35:1286-1290.
7. Eldridge F, Davis JM. Effect of mechanical factors on respiratory work and ventilatory responses to CO₂. *J Appl Physiol* 1959; 14:721-726.
8. Mead J. Some implications of respiratory muscle function to tests of ventilatory regulation. *Chest* 1976; 70 (supl):149.
9. Milic-Emili J et al. Relation between work output of respiratory muscles and end tidal CO₂ tension. *J Appl Physiol* 1963; 18:497-504.
10. Lourenco RV, Miranda JM. Drive and performance of the ventilatory apparatus in COLD. *N Engl J Med* 1968; 279:53-59.
11. Lynne-Davies P, Couture J, Pengelly LD, Milic-Emili J. Immediate ventilatory response to added inspiratory elastic loads in cats. *J Appl Physiol* 1971; 30:512-516.



12. Whitelaw WA et al. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Resp Physiol* 1975; 23:181-199.
13. Matthews AW. The rate of isometric inspiratory pressure development as a measure of responsiveness to CO₂ in man. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49:57-68.
14. Brodovsky D, MacDonell, Cherniack. The respiratory response to CO₂ in health and in emphysema. *J Clin Invest* 1960; 39:724-729.
15. Kamburoff PL, Weitowitz HJ. Prediction of spirometric indices. *Br J Dis Chest* 1972.
16. Golman HI, Becklade MR. Respiratory function test. Normal values at median altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc* 1959; 79:457.
17. Cherniack NS. Occlusion pressure as a technique in evaluating respiratory control. *Chest* 1976; 70 (suppl):137-141.
18. Milic-Emili J. Recent advances in clinical assesment of control of breathing. *Lung* 1982; 160:1-17.
19. Dempsey JA. CO₂ response: stimulus and limitations. *Chest* 1976; 70 (suppl):114-118.
20. Dejours P, Puccinelli R, Armand J et col. Concept and measurement of ventilatory sensivity to CO₂. *J Appl Physiol* 1965; 20:890.
21. Grunstein MM, Derenne JPh, Milic-Emili J. Control of depht and frequency of breathing during baroreceptor stimulation in cats. *J Appl Physiol* 1975; 39:395-404.
22. Milic-Emili J, Grunstein MM. Drive and timing components of ventilation. *Chest* 1976; 70 (suppl):131-133.
23. Fedde MR, Petterson DF. Intrapulmonary receptor response to changes in airway gas composition in gallus domesticus. *J Physiol* 1970; 209:609.
24. Remmers JE. Analysis of ventilatory response. *Chest* 1976; (suppl):134-137.
25. Burrows B. CO₂ tension and ventilatory mechanics in COLD. *Ann Int Med* vol 1966; 65:4.
26. Hey EN, Lloyd BB, Cunningham DJC, Jukes M, Bolton DPG. Effects of various respiratory stimuli on the depth and frequency of breathing in man. *Respir Physiol* 1966; 1:193.