

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Importância da avaliação funcional do controle da ventilação*

The importance of clinical physiologic evaluation of control of breathing

MIGUEL MOTA CARMO**, CRISTINA BÁRBARA***, TERESA FERREIRA****, SARA FERREIRA*****, RITA FERREIRA*****, ANTÓNIO RENDAS*****

RESUMO

Estudamos o controle da respiração com a finalidade primordial de avaliar a dispneia. A presente abordagem deve ser feita a vários níveis, uma vez que o centro respiratório pode estar íntegro mas os efectores a nível dos circuitos neuronais podem encontrar-se comprometidos. Utilizamos um estímulo hipercápnico para o centro respiratório e medimos a resposta ventilatória, a pressão de oclusão e escalas analógicas visuais. Também avaliamos as pressões respiratórias máximas e os movimentos toraco-abdominais utilizando pletismo-grafia por variação de inductância. Com esta

ABSTRACT

We evaluate the control of breathing mainly to assess dyspnea. This assessment must be done at several levels, once the respiratory center could be intact but the effectors of the neural drive could be damaged. We use an hypercapnic stimulus to the respiratory center and measure the ventilatory response, the occlusion pressure and visual analogue scales. We also evaluate the maximal respiratory pressures and the thoraco-abdominal movements using the respiratory induced plethysmography. With this methodology we are able to locate what is the effector that could be responsible for dyspnea

- * Apresentada no curso satélite da Reunião da SPP em Coimbra
- ** Professor Auxiliar de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa
- *** Assistente de Pneumologia do HPV
- **** Consultora de Cardiologia do HPV
- ***** Monitora de Fisiopatologia da FCML
- ***** Director do S. Fisiopatologia da FCML

Recebido para publicação: 99.01.12

Aceite para publicação: 99.03.19

metodologia somos capazes de localizar qual o efector responsável pela dispneia e avaliar a integridade do centro respiratório em doentes com patologia cardíaca ou respiratória.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (2): 237-246

Palavras-chave: Pressão de oclusão; Estimulação da respiração com CO₂; Pletismografia por variação de inductância; Pressões respiratórias máximas; Escalas analógicas visuais.

and assess the integrity of the respiratory center in patients with cardiac or respiratory pathology.

REV PORT PNEUMOL 1999; V (2): 237-246

Key- words: Occlusion pressure; Stimulation of breathing with CO₂; Respiratory induced plethysmography; Maximal respiratory pressures; Visual analogue scales.

INTRODUÇÃO

As alterações puras do controle da ventilação são raras, sendo a patologia predominante as apneias. Assim, as técnicas para o seu estudo são limitadas em número e especificidade. Por outro lado a aplicação destas tem-se feito mais para avaliação da dispneia do que propriamente para avaliação do controle da ventilação.

A principal dificuldade no estudo do controle da ventilação reside no facto de que o centro ou centros respiratórios são para nós como uma "caixa negra" em que dificilmente se controlam os "input" e o "output". Assim, toda e qualquer abordagem peca pela falta de conhecimento preciso do que estamos a avaliar.

O princípio básico desta avaliação reside na geração de um estímulo e a quantificação da resposta que ele desencadeia. O estímulo por nós criado é facilmente controlável, por exemplo, CO₂, O₂ ou exercício físico. Sabemos à partida a quais os valores das concentrações de gases inalados e qual a carga de esforço gerada. A medição da resposta é muito mais complexa uma vez que desde o início da descarga eléctrica central até à entrada de ar nos pulmões resultante da contracção do diafragma há uma série de efectores interpostos.

Qual a consequência deste facto? Se estimularmos o CR, por exemplo com CO₂, e calcularmos a ventilação pulmonar resultante da hipercápnia registamos nos indivíduos normais um aumento proporcional da ventilação pulmonar. Se estudarmos um doente com

uma patologia obstrutiva pulmonar e não se registar um aumento da VE, como é que interpretamos? Há uma lesão do CR? Há uma diminuição da sensibilidade do mesmo ao CO₂? Não podemos dar nenhuma resposta deste tipo uma vez que o não aumento da ventilação se pode dever a uma lesão dos efectores, e que no caso descrito poderá ser a obstrução das vias aéreas. Utilizando as técnicas de electromiografia mostrou-se que o aumento da actividade eléctrica no diafragma é normal neste grupo de doentes após um estímulo com CO₂, não sendo esta acompanhada de aumento da ventilação.

Assim, ao avaliar o CR o ideal seria a medição da resposta o mais próximo deste de forma a eliminar o mais possível a influência de efectores.

No nosso Laboratório seguimos esta tendência e utilizamos como método de medição mais próximo do CR, e não invasivo, a pressão de oclusão (P_{0,1}). Utilizamos várias técnicas que fornecem informações complementares.

Há um ponto importante a ter em conta em toda esta metodologia. Não há nenhuma técnica que meça o "output" total do CR. Só conseguimos uma aproximação ténue uma vez que só conseguimos fisiologicamente obter um sinal parcial a partir do frénico.

TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO DO CONTROLE DA VENTILAÇÃO

O estímulo por nós usado para o centro respirató-

rio é o CO_2 . Utilizamos a metodologia de Read que consiste na utilização em circuito fechado de uma mistura de 8% de CO_2 e 92% de O_2 . Isto obvia a que a baixa de O_2 possa estimular também o CR.

O circuito (Fig. 1) é constituído por uma válvula por nós concebida que está ligada a um pneumotacógrafo, para medição da ventilação pulmonar, a um transdutor diferencial, para determinação da pressão de oclusão, uma via para o analisador de CO_2 para determinação da PetCO_2 e um saco de "rebreathing" com a capacidade de 7 litros cheio com a mistura calibrada. Os dados são adquiridos por um sistema de aquisição informática "CODAS" que permite a avaliação posterior do registo.

Para quantificação da dispneia utilizamos uma escala visual analógica com 10 cm, graduada de 1 em 1cm, em que num extremo tem escrito nenhum desconforto e no outro o máximo de desconforto. O ponto apontado pelo doente é transformado em cm e

posteriormente em percentagem de dispneia, ou seja, 0cm 0% de dispneia, 10cm 100% de dispneia.

A respirar ar ambiente, faz-se um registo basal da ventilação pulmonar e da pressão de oclusão, e o doente aponta na escala de dispneia qual é a sua sensação. Seguidamente, e através de um sistema de balões o doente passa a respirar para o saco que contém a mistura gasosa, por um período de 5 minutos ou até que atinja o máximo da dispneia. De 30 em 30 segundos faz-se o cálculo da ventilação e da P0,1 e da dispneia.

Os resultados obtidos são dados da seguinte forma:

- P0,1 basal, ventilação basal, variação da ventilação com o CO_2 , slope da VE (L/ m/ mmHg CO_2), variação da P0,1 com a P0,1 , slope da P0,1 (cmH 20/mmHg CO_2) e variação da dispneia (slope da dispneia (% de dispneia /L /m).

Para estudo dos músculos respiratórios utilizamos a técnica das pressões máximas respiratórias na boca.

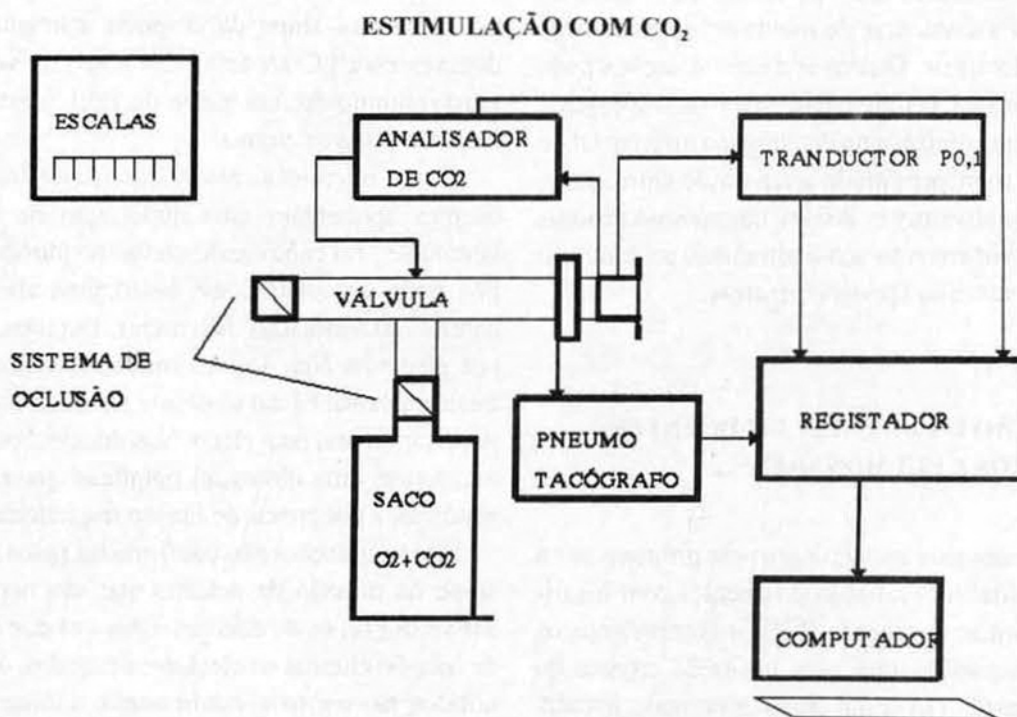


Fig. 1 – Esquema do circuito para determinação do "output" central com estimulação com CO_2 . (P0,1 - Pressão de oclusão); Saco com mistura de 92% de O_2 e 8% de CO_2 ; As escalas utilizadas são visuais analógicas.

Recorremos a um sistema Magnehelic calibrado em cmH_2O . Usamos uma válvula de 3 vias Hans Rudolph 2100. As peças bucais são semi-rígidas do tipo mergulhador, sendo as manobras realizadas com mola nasal.

Determinámos as pressões máximas expiratórias ao nível da capacidade pulmonar total, ou seja, o doente faz uma inspiração máxima, a que se segue uma expiração forçada contra uma válvula ocluída, tendo os doentes que comprimir as bochechas. Para a pressão máxima inspiratória o doente fazia uma expiração forçada até ao nível do volume residual a que se seguia uma inspiração contra a válvula ocluída. Para evitar o encerramento da glote a válvula tem um orifício com ± 1 mm de diâmetro.

Outra técnica por nós utilizada é a pletismografia por variação de inductância (PVI). Esta permite de uma forma não invasiva a determinação de volumes e tempos respiratórios e a avaliação de parâmetros ventilatórios. Neste caso podemos estabelecer a existência de respiração periódica tipo Cheyne-Stokes ou a existência de movimentos paradoxais toraco-abdominais. Qualquer destas situações pode ser responsável por dispneia. Esta metodologia é habitualmente utilizada no diagnóstico diferencial de apneias do sono, permitindo a separação entre apneias centrais e obstrutivas. Assim, nas apneias centrais não há movimentos toraco-abdominais ao contrário do que acontece na apneia obstrutiva.

AValiação da dispneia em doentes cardíacos e pulmonares

Aplicámos esta metodologia pela primeira vez a nível mundial na avaliação de doentes com insuficiência cardíaca esquerda (ICE) e comparámos os resultados com doentes com limitação crónica do débito aéreo (LCDA) e um grupo de normais. Estudámos 48 doentes com ICE, 30 LCDA e 35 normais.

Assim, começamos pela pressão de oclusão em repouso. Como se sabe, esta técnica permite determi-

nar a intensidade das descargas neuronais centrais através da medição da pressão na boca nos primeiros 100 milissegundos da inspiração contra uma válvula. É independente da vontade, não sofre a influência de efectores como o parênquima pulmonar e as vias aéreas e depende única e exclusivamente da integridade do frénico e do diafragma.

Os doentes com ICE apresentam uma $P_{0,1}$ basal aumentada (Fig. 2), estando ainda mais aumentada nos doentes do LCDA. Este aumento das descargas centrais pode só por si justificar a dispneia. A que se deve esta alteração? A ICE provoca uma restrição pulmonar, havendo um aumento das descargas centrais de forma a manter uma ventilação pulmonar em repouso normal tal como se confirmou com os registos de PVI. Da mesma forma na LCDA, registámos uma ventilação pulmonar em repouso normal mas à custa de um aumento da $P_{0,1}$.

Quando executamos a estimulação com CO_2 , observámos que os doentes com ICE (Fig 3) tinham um menor slope da ventilação, um slope da $P_{0,1}$ normal e um slope da dispneia aumentado. Os doentes com LCDA tinha um slope da ventilação muito diminuído, um slope da $P_{0,1}$ normal e um slope da dispneia normal.

Como interpretar estes resultados? Ambos os doentes apresentam uma diminuição do slope da ventilação. Tal como se descreveu na introdução, isto não pode ser interpretado como uma alteração do controle da ventilação. Isto traduz, sim uma alteração nos efectores. Nos doentes cardíacos, consequente à estase pulmonar há um síndrome restritivo confirmado por espirometria com Hélio. Nos doentes com LCDA, registou-se uma obstrução pulmonar grave também confirmada por provas de função respiratória.

Estas afirmações são confirmadas pelos dados do slope da pressão de oclusão que são normais em ambos os grupos de doentes. Uma vez que a pressão de oclusão elimina os efectores atingidos, os valores obtidos são normais, confirmando a integridade do centro respiratório.

Quanto à quantificação da dispneia, os doentes com LCDA não se distinguiram dos normais prova-

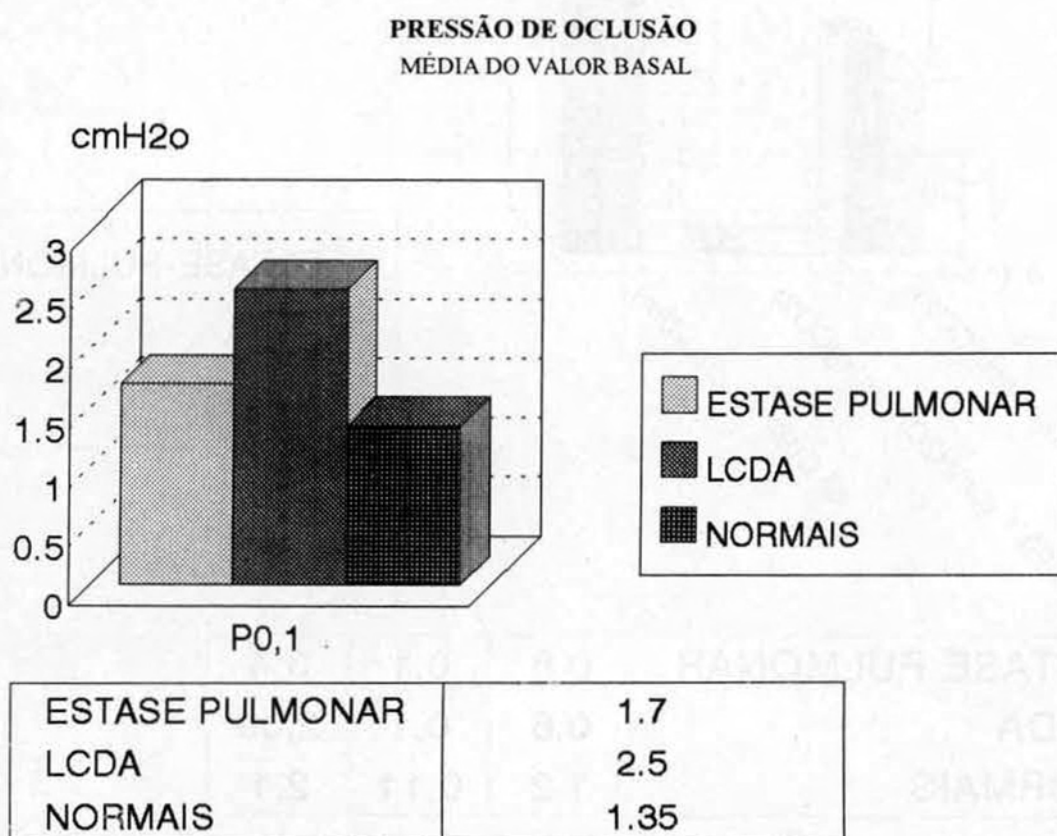
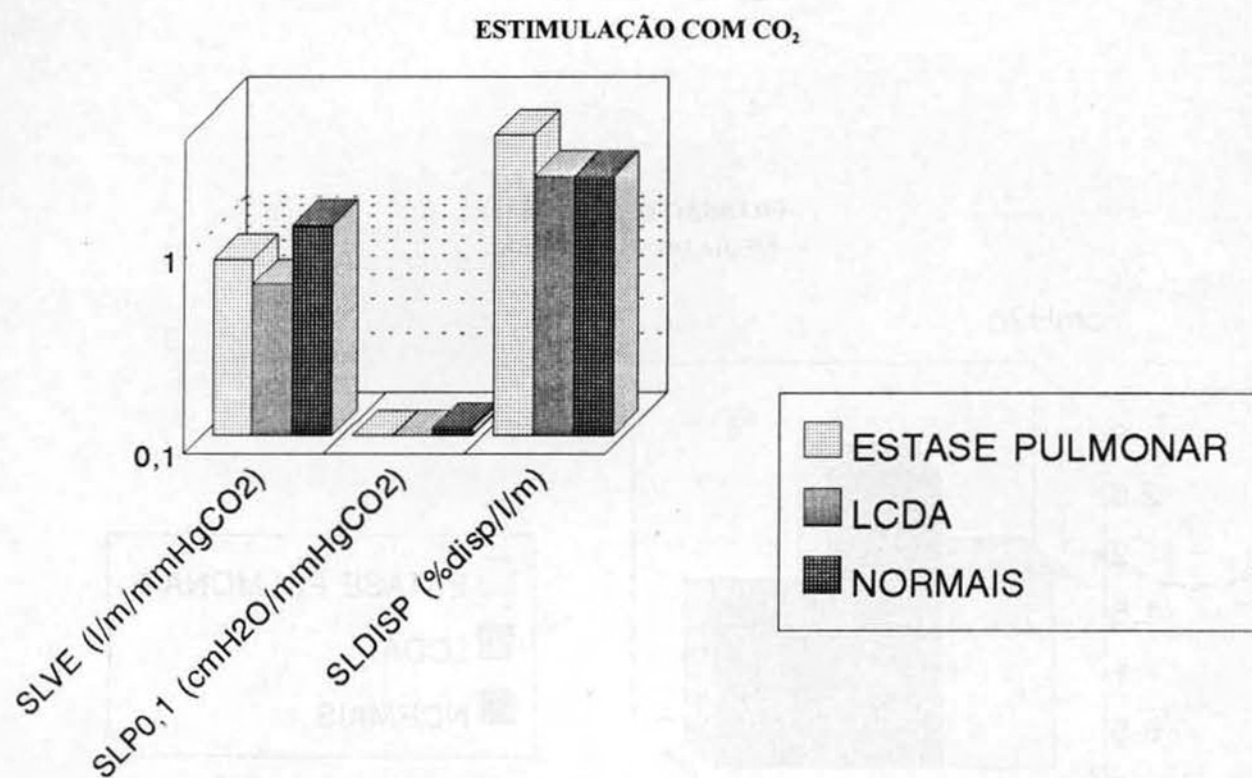


Fig. 2 – Pressão de oclusão basal em doentes com limitação crónica do débito aéreo (LCDA), estase pulmonar e normais



ESTASE PULMONAR	0,8	0,1	3,4
LCDA	0,6	0,1	2,09
NORMAIS	1,2	0,11	2,1

Fig. 3 – Resultados da estimulação com CO₂: SLVE (slope da ventilação); SLPO,1 (slope da pressão de oclusão); SLPDISP (slope da dispneia)

velmente devido à habituação da sua situação pulmonar crónica. Os doentes com ICE pelo contrário apresentam uma situação clínica mais aguda, e qualquer aumento do trabalho respiratório é mais desconfortável.

As pressões máximas respiratórias estão significativamente diminuídas (Fig. 4) nestes grupos de doentes, o que aponta para um papel dos músculos respiratórios na génese da dispneia. Nos doentes com ICE podem ser explicadas pela hipoperfusão e consequente atrofia muscular com alteração da estrutura dos músculos. Nos doentes com LCDA há

predominantemente uma alteração da relação tensão comprimento dos músculos resultante de hiperinsuflação pulmonar.

Assim, e em resumo, esta abordagem a vários níveis da avaliação do controle da ventilação permite avaliar a multifactoriedade da génese da dispneia. Podemos registar que embora haja uma base fisiopatológica diferente, há mecanismos comuns. Há um aumento da intensidade do “drive” central, medido pela P0,1 há uma diminuição das pressões máximas respiratórias que sugerem alterações dos músculos respiratórios e há alterações dos padrões ventilatórios.

PRESSÕES MÁXIMAS RESPIRATÓRIAS
MÉDIAS POR SEXOS

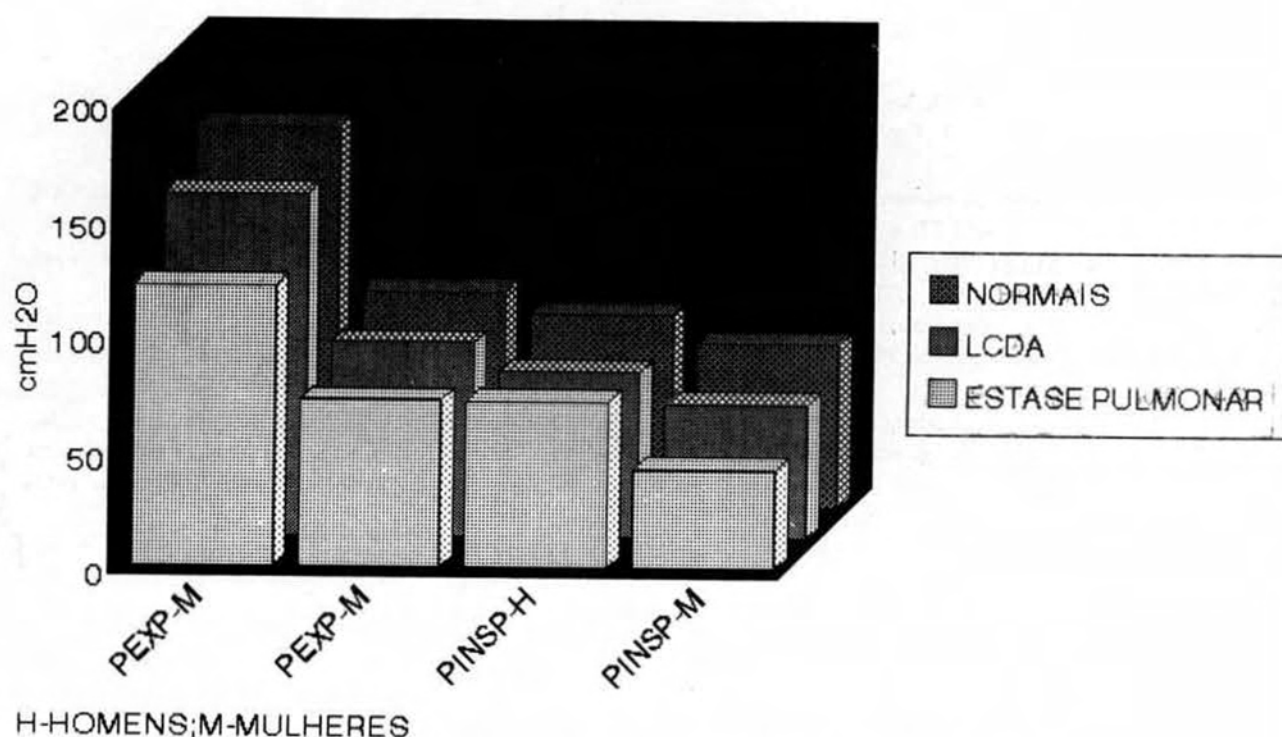


Fig. 4 – Pressões máximas respiratórias por sexos- H (homens); M (mulheres)

CONCLUSÃO

As técnicas por nós descritas são utilizadas basicamente para estudo das alterações do controle da ventilação. Embora raras, as patologias mais frequentes são o síndrome de hiperventilação, as apneias e os síndromas de obesidade hipoventilação. A sua raridade faz com que a maioria dos laboratórios

de função pulmonar não possuam esta tecnologia.

O laboratório de exploração funcional do Serviço de Fisiopatologia da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, foi pioneiro em Portugal, numa abordagem multifactorial destas técnicas no estudo da dispneia, sendo o seu campo de investigação infindável com aplicação a patologias cardiorrespiratórias e do foro neurológico e/ou muscular.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAMS L, COCKCROFT A. Measurement and mechanisms of breathlessness. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1986; 22: 85-92.
2. ALTOSE MD. Assessment and management of breathlessness. *Chest* 1985; 88 (supl): 77s-83s.
3. ALTOSE MD, KELSEN SG, STANLEY NN, LEVINSON RS, CHEMIACK NS, FISHMAN P. Effects of hypercapnia on mouth pressure during airway occlusion in conscious man. *J. Appl. Physiol.* 1976; 40: 338-344.
4. ASHUTOSH K, GILBERT R, AUCHINCLOSS JH, PEPI D. Asynchronous breathing movements in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1975; 67: 553-557.
5. BAKERS JHCM, TENNEY SM. The perception of some sensations associated with breathing. *Respiration Physiol* 1970; 10: 85-92.
6. BÁRBARA C, MOTA CARMO M, FERREIRA T, NEVES P, LOUSADA N, MARTINS JM, RENDAS A. *Am. J. Respiratory. Critical. Med.*
7. BELMAN MJ, MITTMAN C. Ventilator muscle training improves exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 121: 273-280.
8. BERGER AJ, MITCHELL RA, SEVERINGHAUS JW. Regulation of respiration. *N. Engl. J. Med.* 1977; 92-97, 138-143, 194-201.
9. BURKI NK. Dyspnea. *Lung* 1987; 165: 269-277.
10. CHADHA TS, WATSON H, BIRCH S, JENOURI GA, SCHNEIDER AW, COHN MA, SACKNER MA. Validation of respiratory inductive plethysmography using different calibration procedures. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982; 125: 644-649.
11. CHARFI MR, MATRAN, R, REGNARD J, RICHARD MO, CAMPEAU J, DALL AVA J, LOCKART A. Les pressions ventilatoires maximales à la bouche chez l'adulte: valeurs normales e variables explicatives. *Rev. Mal. Respir.* 1991; 8: 367-374.
12. CLARK TJH. The measurement of ventilatory response to CO₂. *Br. J. Dis. Chest.* 1968; 62: 113-125.
13. COHN M, RAO ASV, BRONDY M, WATSON H, ATKINS N, DAVIS B, STOTT SACKNER MA. The respiratory induced plethysmograph a new non invasive monitor of respiration. *Bull. Eur. Physiopath. Respir.* 1982; 18: 643-658.
14. CONTROL OF BREATHING. Assessment in intact man. *Proc. Roy. Soc. Med.* 1975; 68: 237-245.
15. DE TROYER A, ESTENNE M, YERNAULT JC. Disturbance of respiratory muscle function in patients with mitral valve disease. *Am. J. Med.* 1980; 69: 867.
16. DERENNE JP, COUTURE J, ISCOE S, WHITELAW WA, MILIC-EMILI J. Occlusion pressure in men rebreathing CO₂ under methoxyflurane anesthesia. *J. Appl. Physiol.* 1976; 40: 805-814.
17. DERENNE JP, WHITELAW WA, AMAR J, MILIC-EMILI J. Occlusion pressure in normal, supine man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111: 907.
18. DIMARCO AF, KELSEN SG, CHEMIACK NS, GOTHE B. Occlusion pressure and breathing pattern in patients with interstitial lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 425-430.
19. FISHMAN AP, LEDLIE JF. Dyspnea. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1979; 15: 798-804.
20. FIZ JA, MONTSERRAT JM, PICADO C, PALAZA, V, AGUSTI-VIDAL A. How many maneuvers should be done to measure maximal inspiratory mouth pressure in patients with chronic airflow obstruction? *Thorax* 1989; 44: 419-421.
21. FOLGERING H. Studying de control of breathing in man. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 651-660.
22. GARFINKEL F, FITZGERALD R. Lung volume and occlusion pressure during hypoxia, hypercapnia and hyperoxia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 113: 204.
23. GELB AF, KLEIN E, SCHIFFMAN P, LUGLIANI R, ARONSTAM P. Ventilatory responses and drive in acute and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 116: 9-16.
24. GILMARTIN JJ, GIBSON GJ. Mechanisms of paradoxical rib cage motion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 683-687.
25. GRUNSTEIN MM, YOUNES M, MILIC-EMILI J. Control of tidal volume and respiratory frequency in anesthetized cats. *J. Appl. Physiol.* 1973; 35: 463-476.
26. GUZ A, TRENCHARD DW. The role of nonmyelinated vagal afferent fibers from the lung in the genesis of thachypnoea in the rabbit. *J. Physiol.* 1971; 213: 345-371.
27. HANNHART B, DERENNE JPH. Exploration du controle de la respiration. *Rev. Mal. Resp.* 1986; 3: 425-429.
28. HAXHIU MA, CHERNIACK NS, ALTOSE MD, KELSEN SG. Effect of respiratory loading on the relationship between occlusion pressure and diaphragm EMG during hypoxia and hypercapnia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 185-188.

29. HSIUN-ING CHEN, CHING-SU KUO. Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. *J. Appl. Physiol.* 1989; 66: 943-948.
30. KILLIAM KJ. The objective measurement of breathlessness. *Chest.* 1985; 88: 84s-90s.
31. KILLIAM KJ, GRANDVIA SC, SUMMERS E, CAMPBELL EJM. Effect of increased lung volume in perception of breathlessness, effort and tension. *J. Appl. Physiol.* 1984; 57: 686-691.
32. KOULORIS N, MULVEY DA, LAROCHE CM, GOLDSTONE J, MOXHAM J, GREEN M. The effect of posture and abdominal binding on respiratory pressures. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 961-965.
33. KOULORIS N, MULVEY DA, LAROCHE CM, GREEN M, MOXHAM J. Comparison of two different mouthpieces for the measurement of Pimax and Pemax in normal and weak subjects. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 863-867.
34. KRYGER MH, YACIOUB O, DOSMAN J, MACKLEM PT, ANTHONISEN NR. Effect of meperidine on occlusion pressure responses to hypercapnia and hypoxia with and without external inspiratory resistance. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114: 333-340.
35. LEBLANC P, BOWIE DM, SUMMERS NL, KILLIAM KJ. Breathlessness and exercise in patients with cardiorespiratory disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 21-25.
36. LEDERER DH, ALTOSE MD, KELSEN SG, CHERNICK NS. Comparison of occlusion pressure and ventilatory responses. *Thorax* 1977; 32: 212-220.
37. LESCHKE HM. Central chemosensitivity and the reaction theory. *J. Physiol.* 1982; 332: 1-24.
38. LOPATA M, EVANICH MJ, LOURENÇO RV. Quantification of diaphragmatic EMG response to CO₂ rebreathing in humans. *J. Appl. Physiol.* 1977; 43: 262-270.
39. LOPATA M, EVANICH MJ, LOURENÇO RV. Relationship between mouth occlusion pressure and diaphragm electromyogram in normal man. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111: 908.
40. LOURENÇO RV, CHEMIACK NS, MALM JR, FISHMAN AP. Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing. *J. Appl. Physiol.* 1996; 21: 527-533.
41. MAACINTOSH DJ, SIMOTT JC, MILNE IG, REID EAS. Some aspects of disordered pulmonary function in mitral stenosis. *Ann. Intern. Med.* 1958; 49: 1294-1304.
42. MAHLER DA, HARVER A. A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 467-470.
43. MAHLER DA, FARYNIARZ K et al. Impact of dyspnea and physiologic function on general health status in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1992; 102: 395-401.
44. Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, DAUBENSPECCK JA. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensations in obstructive airway disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1229-1233.
45. MAHLER DA, ROSIELLO RA, HARVER A, LENTINE T, MCGOVERN JF, DAUBENSPECK. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airway disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1229-1233.
46. MARANETRA N, PAIN MCF. Ventilatory drive and ventilatory response during rebreathing. *Thorax* 1974; 29: 578-581.
47. MARTIN JG, DE TROYER A. The behavior of the abdominal muscle during inspiratory mechanical loading. *Respir. Physiol.* 1982; 50: 63-73.
48. MATTHEWS AW, HOWELL JBL. The rate of isometric inspiratory pressure development of responsiveness to carbon dioxide in man. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1975; 49: 57-68.
49. MILIC-EMILI J, WHITELAW WA, DERENNE JP. Occlusion pressure a simple measure of respiratory center's output. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293: 1029-1030.
50. MOTA CARMO M, ROXO NEVES P, RENDAS A. Técnicas de avaliação funcional do controle da ventilação no homem. *Arq. Soc. Port. Patol. Respir.* 1992; 9 (2): 63.
51. MOTA CARMO M, BÁRBARA C, FERREIRA T, LOUSADA N, BRANCO JC, CORREIA JM, RENDAS A. Evaluation of genesis of dyspnea in patients with pulmonary congestion. *Eur. Resp. J.* 1994; 7: 393s.
52. MOTA CARMO M, BÁRBARA C, FERREIRA T, LOUSADA N, BRANCO JC, CORREIA JM, RENDAS A. Evaluation of Cheine-Stokes respiration during wakefulness in patients with pulmonary congestion. *Eur. Resp. J.* 1994; 7: 393s.
53. NERY LE, WASSERMAN K, FRENCH W, OREN A, DAVIS JA. Contrasting cardiovascular and respiratory responses to exercise in mitral and chronic obstructive pulmonary diseases. *Chest.* 1983; 83: 446.
54. NOSEDA A, CARPIAUX JP, SCHMERBER J, YRNAULT JC. Dyspnoea assessed by visual analogue scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease and high intensity exercise. *Thorax* 1992; 47: 363-378.
55. Paintal AC. Mechanisms of stimulation of type J receptor. *Journal of Physiology.* 1969; 203: 511-531.
56. REBUCK AS. Measurement of ventilatory response to CO₂ by rebreathing. *Chest.* 1976; 70: 118-121.
57. REED JW, ABLETT M, COTES JE. Ventilatory response to exercise and CO₂ in mitral stenosis before and after valvulotomy: causes of tachypnoea. *Clin. Sci.* 1978; 54: 9-15.
58. ROBINSON RW, WHITE DP, ZWILLICH CW. Relationship of respiratory drives to dyspnea and exercise

- performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1084-1090.
59. RUBINSTEIN I, SLUTSKY AS, REBUCK AS, MCCLEAN PA, BOUCHER R, SZEINBERG A, ZAMEL N. Assessment of maximal expiratory pressure in healthy adults. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64: 2215-2219.
 60. SACKNER MA, GONZALEZ H, RODRIGUEZ M, BELSITE A, SACKNER DR, GENVIK S. Assessment of asynchronous and paradoxical motion between rib cage and abdomen in normal subjects and in patients with COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 588-593.
 61. SHARP JT, DANON J, DRUZ W, GOLDBERG NB, FISHMAN H, MACHNACH W. Respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Its relationship to disability and to respiratory therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 110: 154.
 62. SHARP JT, DRUZ WS, MOISAN T, FOSTER J, MACHNACH W. Postural relief of dyspnoea in severe chronic pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 201-211.
 63. SHARP JT, GOLDBERG NB, DRUZ W, FISHMAN H, DANON J. Thoraco abdominal motion in chronic obstructive disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 115: 608-618.
 64. SIAFAKAS NM, CHANG HK, BONORA M, GAUTIER H, MILIC-EMILI J, DURON B. Time course of hrenic activity and respiratory pressures during airway occlusion in cats. *J. Appl. Physiol.* 1981; 51: 99-108.
 65. SIMON PM, SCHWARTZSTEIN RM, WEISS JW et al. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1021-1027.
 66. SORLI J, GRASSINO A, LORANGE G, MILIC-EMILI J. Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1978; 54: 295-304.
 67. TOBIN MJ, CHADHA TS, JENOURI G, BIRCH SJ, GAZEROGLU HB, SACKNER MA. Breathing patterns; 2- diseased subjects. *Chest.* 1983; 84: 286-294.
 68. VINCKEN W, GHEZZO H, COSIO MG. Maximal static respiratory pressures in adults: normal values and their relationship to determinants of respiratory function. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23: 435-439.
 69. WHITELAW WA, DERENNE JP, MILIC-EMILI J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir. Physiol.* 1975; 23: 181-189.
 70. WILSON RC, JONES PW. A comparison of the visual analogue scales and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin. Sci.* 1989; 76: 277-282.
 71. WILSON RC, JONES PW. Differentiation between the intensit of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. *Clinical Science* 1991; 80: 65-70.
 72. WOLKOVE N, DAJOZMAN E, COLACONE A, KREISMAN H. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest.* 1989; 96: 1247-1251.
 73. WOOD TE, MCLEOD P, ANTHONISEN NR, MACKLEM PT. Mechanics of breathin in mitral stenosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971; 104-152.
 74. ZACKON H, DESPAS PJ, ANTHONISEN NR. Occlusion pressure responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114: 917-927.

- performance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1084-1090.
59. RUBINSTEIN I, SLUTSKY AS, REBUCK AS, MCCLEAN PA, BOUCHER R, SZEINBERG A, ZAMEL N. Assessment of maximal expiratory pressure in healthy adults. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64: 2215-2219.
 60. SACKNER MA, GONZALEZ H, RODRIGUEZ M, BELSITE A, SACKNER DR, GENVIK S. Assessment of asynchronous and paradoxical motion between rib cage and abdomen in normal subjects and in patients with COPD. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 588-593.
 61. SHARP JT, DANON J, DRUZ W, GOLDBERG NB, FISHMAN H, MACHNACH W. Respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Its relationship to disability and to respiratory therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 110: 154.
 62. SHARP JT, DRUZ WS, MOISAN T, FOSTER J, MACHNACH W. Postural relief of dyspnoea in severe chronic pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122: 201-211.
 63. SHARP JT, GOLDBERG NB, DRUZ W, FISHMAN H, DANON J. Thoraco abdominal motion in chronic obstructive disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 115: 608-618.
 64. SIAFAKAS NM, CHANG HK, BONORA M, GAUTIER H, MILIC-EMILI J, DURON B. Time course of hrenic activity and respiratory pressures during airway occlusion in cats. *J. Appl. Physiol.* 1981; 51: 99-108.
 65. SIMON PM, SCHWARTZSTEIN RM, WEISS JW et al. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1021-1027.
 66. SORLI J, GRASSINO A, LORANGE G, MILIC-EMILI J. Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1978; 54: 295-304.
 67. TOBIN MJ, CHADHA TS, JENOURI G, BIRCH SJ, GAZEROGLU HB, SACKNER MA. Breathing patterns; 2- diseased subjects. *Chest.* 1983; 84: 286-294.
 68. VINCKEN W, GHEZZO H, COSIO MG. Maximal static respiratory pressures in adults: normal values and their relationship to determinants of respiratory function. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23: 435-439.
 69. WHITELAW WA, DERENNE JP, MILIC-EMILI J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir. Physiol.* 1975; 23: 181-189.
 70. WILSON RC, JONES PW. A comparison of the visual analogue scales and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clin. Sci.* 1989; 76: 277-282.
 71. WILSON RC, JONES PW. Differentiation between the intensit of breathlessness and the distress it evokes in normal subjects during exercise. *Clinical Science* 1991; 80: 65-70.
 72. WOLKOVE N, DAJOZMAN E, COLACONE A, KREISMAN H. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest.* 1989; 96: 1247-1251.
 73. WOOD TE, MCLEOD P, ANTHONISEN NR, MACKLEM PT. Mechanics of breathin in mitral stenosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971; 104-152.
 74. ZACKON H, DESPAS PJ, ANTHONISEN NR. Occlusion pressure responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114: 917-927.