

## UZUN SÜRELİ AKUT HİPOKSİDE SOLUNUMSAL CEVAPLAR

Nermin KARATURAN YELMEN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

### ÖZET

Uzun süreli akut hipoksi (%13-15O<sub>2</sub>)’de solunum cevabı bifazik karakterlidir. Uzun süreli akut hipoksinin ilk dakikalarında (4-5 dk.) ventilasyon artar. Bu başlangıç hiperventilasyon fazı “Akut Hipoksik Solunum Cevabı (AHSC)” olarak adlandırılır. AHSC’yi takiben ventilasyon yavaş yavaş hipoksi öncesi değere doğru azalır. Başlangıç hiperventilasyonu takiben görülen bu sekonder azalma fazı “Hipoksik Solunum Depresyonu (HSD)” adını alır. Hipoksi sırasında beyindeki nörotransmitterlerin konsantrasyonları değişir. Hipoksinin erken periyotlarında beyinde geçici olarak glutamat ve GABA artması AHSC cevabını oluştururken hipoksinin devam eden periyotlarında beyinde diğer inhibitör etkili nörotransmitterlerin birikimi “HSD”yi oluşturmaktadır. Sonuç olarak uzun süreli akut hipoksi sırasında beyinde nörotransmitter ve nöromodülatörlerin belirli sırayla salınmaları solunumsal cevapları oluşturur. Buna göre hipoksik solunum bozukluklarının oluşmasında da nörotransmitter ve nöromodülatörlerin önemi unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: GABA, glutamat, solunum düzenlenmesi, uzun süreli akut hipoksi

### SUMMARY

#### The Respiratory Response to Acute Sustained Hypoxia

During acute sustained hypoxia (13-15% O<sub>2</sub>), the ventilatory system displays a characteristic biphasic response. There is initial hyperventilation, which is followed by a decline in ventilation below the initial peak. The initial hyperventilation phase is called as the “Acute Hypoxic Ventilatory Response (AHVR)”. The secondary decrease has been termed as the “Hypoxic Ventilatory Depression (HVD)” or “roll-off”. Concentration of neurotransmitters in the brain changes during hypoxia. The transient increase in the glutamate and GABA levels during early periods of hypoxia in the brain causes the “AHVR” while accumulation of other inhibitor neurotransmitters in the brain during hypoxia causes “HVD”.

A temporal sequence of the release of neurotransmitters and neuromodulators in the brain during hypoxia may be responsible from the hypoxic respiratory disturbances.

Key words: acute sustained hypoxia, control of breathing, GABA, glutamate

Hipoksik solunum cevabının tipi hipoksinin şiddet ve süresine bağlıdır. Akut şiddetli hipoksi, solunumsal motor aktiviteyi asemptomatik olarak arttırır<sup>(1)</sup>.

Arteriyel oksijen basıncının 40-50 Torr olduğu 20-30 dakikalık hipoksi "uzun süreli akut (orta dereceli) hipoksi" olarak adlandırılır. Orta dereceli hipoksiyle ilgili ilk çalışmalar yeni doğanlarda yapılmıştır. Yeni doğanlarda yaşamın ilk haftalarında orta dereceli hipoksiye solunumsal cevabın bifazik karakterli olduğu saptanmıştır<sup>(2,3,4)</sup>, daha sonra bifazik cevabın erişkinlerde de görüldüğü gösterilmiştir<sup>(5)</sup>. Biz de %14 O<sub>2</sub> N<sub>2</sub> gaz karışımı solutarak yaptığımız çalışmada<sup>(6)</sup> akut hipoksinin ilk 4-5 dakikasında ventilasyonun normoksideki değere göre %75 olarak arttığını saptadık. Ventilasyonun arttığı bu faza akut hipoksik solunum cevabı (AHSC) adı verilir. İlk 5 dakikadan sonra ventilasyon artışı yavaş yavaş azalmaya başlar ve dakika ventilasyon yeni bir steady-state oluşturur. Bu faza Akut Hipoksik Solunum Depresyonu (HSD-roll-off) adı verilir. Depresyon fazında ventilasyon, hipoksi öncesi normoksik değerle karşılaştırıldığında bu değere yakın veya düşük olduğu görülür. Hipoksik solunum depresyonu özellikle soluk hacmindeki azalmaya bağlı olarak meydana gelir. Bu fazda soluk frekansında anlamlı bir değişim gösterilememiştir. Buna göre orta dereceli hipoksi inspiratuar off-switch ya da ekspirasyon süresini etkilemeden hacim outputunu etkiler. Eastan ve arkadaşları<sup>(7)</sup> soluk hacminin azalmasıyla birlikte ortalama inspiratuar akım hızının da (VT/Ti) azaldığını göstermişlerdir. Bu sonuçta inspirasyon ve ekspirasyon süreleri yani soluk frekansı değişmeden soluk hacminde azalma olduğunu göstermektedir. Bifazik solunumsal cevabı oluşturan veya yardım eden mekanizmalar henüz açık değildir. AHSC fazında hipoksinin periferik kimoreseptörleri etkileyerek başlangıç artış cevabını oluşturduğu karotis cisimciklerinden impuls götüren karotis sinüs sinirinden potansiyel kayıtlarıyla gösterilmiştir<sup>(8)</sup>. Burada görüldüğü gibi hipokside karotis sinüs sinir aktivitesi artar. Bu fazda karotis sinir aktivitesi artışına paralel olarak santral inspiratuar aktivitenin göstergesi olan frenik sinir deşarjının da arttığı gösterilmiştir<sup>(9)</sup>. Buna göre AHSC fazında hipoksi karotid sinir aktivitesini arttırır, buradan eksitator impulslar nukleus traktus solitarius (NTS)'a ulaşır NTS'dan medullar nöronlara giden uyarıcı impulsların etkisiyle solunum faaliyeti artar.

Hipoksi nöral aktiviteye paralel olarak amino asit metabolizmasını da etkiler. Hipokside ventilasyonun

arttığı fazda NTS'da glutamat konsantrasyonunda da artma olduğu gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Ayrıca hipokside beyin dokusunda GABA artışları da olduğu saptanmıştır<sup>(11,12)</sup>. Hatta son yıllarda AHSC fazında ventral respiratuar grup (VRG) nöronların bulunduğu ekstrasellüler sıvıda, frenik sinir deşarjının arttığı fazda hem glutamat hem de GABA konsantrasyonlarının yükseldiği saptanmıştır<sup>(13)</sup>. Bir taraftan GABA antagonistleriyle roll-off'un önlenmesi<sup>(14)</sup> diğer taraftan AHSC sırasında glutamatla birlikte GABA artışı gözlenmesi ilginçtir<sup>(13)</sup>. Bu konuya açıklık getirmek amacıyla GABA ve glutamatın hipoksik solunum cevabı üzerindeki etkisini araştırdık<sup>(15,16)</sup>. Bu amaçla intra serebro ventriküler (ICV) GABA verilmesini takiben periferik kimoreseptörleri intakt deney hayvanlarına hipoksik gaz karışımı soluttuk. Bu durumun hipoksiye solunumsal cevabı bozmadığını ventilasyonun arttığını gözledik. Periferik kimoreseptörleri denerve edilen tavşanlara ICV GABA'yı takiben hipoksik gaz karışımı solutulduğunda yine ventilasyonun arttığını gözledik. Bilindiği gibi denervasyon sonrası hipoksi, solunumu deprese eder. İnhibitör bir nörotransmitter olan GABA hipoksik koşullarda periferik kimoreseptör impulslardan bağımsız olarak ventilasyonda artmaya neden olmaktadır. Normal koşullarda glutamattan Glutamik Asit Dehidrogenaz (GAD) enzimi etkisiyle GABA sentezlenir ve GABA taşıyıcıları nedeniyle ekstrasellüler sıvıda çok düşük tutulur. Hipoksiyle meydana gelen ATP azalması sırasında sinir terminallerinde glutamat artar ve bu GABA sentezini de arttırır<sup>(17)</sup>. Hipoksi ya da iskemi aynı zamanda düşük pH nedeniyle GABA metabolizmasını inhibe ederek de GABA'yı artırabilir<sup>(18)</sup>. Eksojen GABA artışı hipoksideki endojen GABA artışını önleyebilir veya yine eksojen GABA artışı GAD aktivitesini etkileyerek glutamatın GABA'ya dönüşmesini önleyebilir. Bu da glutamat konsantrasyonunu arttırabilir ya da hipoksi enzim aktivitesini etkileyerek<sup>(19,20)</sup> glutamat konsantrasyonunu arttırabilir. Bir başka neden olarak hipoksiyle birlikte GABA verilmesi eksitator inhibitör nörotransmitterler arasındaki dengeyi sağlamak için glutamatta daha fazla artmaya neden olabilir.

Hipokside eksojen GABA artışı, büyük bir olasılıkla hem serebellar inhibitör inputu bloke ederek<sup>(21)</sup> hem de glutamat salınımını arttırarak ventilasyon artışına neden olmaktadır.

ICV GABA verilmesinden sonra gözlenen hipoksik solunum cevabının nedenini araştırmak için GABA

reseptör blokleri bicuculline verildiğinde hipoksik hiperventilasyonun arttığını<sup>(15,16)</sup> glutamat NMDA reseptör antagonisti MK-801 verdiğimizde akut hipoksik cevabın ortadan kalktığını gözledik<sup>(16)</sup>. Bu durumda glutamat hipoksiye solunum cevabını artırırken GABA'da solunum nöronlarındaki aşırı uyarılmaları önler ve dengeli bir hipoksik solunum cevabı oluşturur. Hipokside beyinde glutamat ve GABA artışları olur<sup>(10,13,22)</sup>. Glutamat NMDA ve AMPA reseptörleri üzerinden solunum nöronlarında eksitator sinaptik etkileşimleri artırırken<sup>(23)</sup> GABA, GABAA reseptörleri üzerinden inhibitör sinaptik etkileşimlere neden olur ve GABA AHSC'nın modülasyonunu sağlar. Buna göre AHSC fazından glutamat ve GABA sorumludur<sup>(13,16)</sup>. Uzun süreli hipokside santral solunumsal aktivitenin sekonder depresyonu ve sonuçta hipoksik apneye götüren olaylar henüz açık değildir. Hipoksik solunum depresyonuna (HSD) neden olabilecek fizyolojik mekanizmaları 3 grupta toplayabiliriz.

- 1- Hipoksinin uzaması nedeniyle periferik kimoreseptörlerin uyarılmasında azalma veya adaptasyon olabilir.
- 2- Karotid cisimciklerinden MSS'ye ulaşan buradan da solunum kaslarına gelen sinirsel uyanılarda azalma, özetle MSS'nin aktivitesi azalabilir.
- 3- Merkezi aktiviteye solunum kaslarının cevabı azalabilir veya akciğer mekaniğinde olumsuz değişimler olabilir.

Yapılan çalışmalarda hipoksi süresince karotid sinüs sinir aktivitesinin değişmediği gösterilmiştir<sup>(24)</sup>. Buna göre hipoksik depresyonda karotid cisimciklerinden giden impulslarda azalma söz konusu olamaz. Ancak bazı çalışmalarda bifazik cevapta görülen başlangıç artışın büyüklüğünün bunu takiben gözlenen depresyonun büyüklüğünü etkilediği ve başlangıç ventilasyon artışıyla ikincil sekonder ventilasyon azalması arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir<sup>(6,7,24)</sup>. Ayrıca başlangıç AHSC cevabını arttıran veya azaltan ajanlar sonraki azalma cevabını da etkiler. İnsanlarda almitrin ile akut hipoksik cevap arttırıldığı zaman hipoksik depresyonun da daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>(24)</sup>. Yine dopamin veya somatostatin ile periferik kimoreseptör aktivite azaltıldığı zaman hipoksiye akut cevap azalırken sekonder depresyonun da azaldığı saptanmıştır<sup>(25,26)</sup>.

Hipoksik depresyon fazında solunumun merkezsiz

aktivitesi frenik aktiviteye bakılarak incelenir. Bilindiği gibi frenik aktivite solunum merkezlerinin aktivasyon durumunu gösterir. Hipoksik depresyon fazında frenik aktivite azalır. Bu azalma ventilasyon azalması ile orantılıdır<sup>(27)</sup>.

Diğer taraftan solunum kas yorgunluğu veya akciğer mekaniğindeki olumsuz değişikliklere bağlı olarak ventilasyon azalsaydı frenik aktiviteyle orantılı bir ventilasyon azalması gözlenmezdi.

Solunum depresyonu sırasında periferik kimoreseptör deşarj değişmeden kalırken frenik aktivite azalması, kimoreseptör aktivitenin frenik aktiviteye çevrilmesindeki değişiklik hipoksik depresyondan sorumlu mekanizmanın MSS'den kaynaklandığını gösterir<sup>(27)</sup>. Uzun süreli modere hipoksi MSS'ni etkileyerek nasıl solunum depresyonu oluşturabilir?

- 1- Hipoksinin genel depresif etkileri nedeniyle<sup>(28)</sup>,
- 2- Beyin kan akımını arttırarak santral alkalozu neden olarak,
- 3- Yüksek kimoreseptör deşarja rağmen başka bir nedenle solunum merkezlerinin duyarlılığını azaltarak solunum depresyonuna neden olabilir.

Hipoksinin MSS'ne direkt etkisiyle hipoksik solunum depresyonu oluşabilir. Ancak, PaO<sub>2</sub>'nin 25 Torr olduğu şiddetli hipoksinin nöral metabolik fonksiyonları etkilediği, buna karşın 35 Torr'luk orta veya modere hipoksinin beyin metabolik fonksiyonlarını değiştirmediği<sup>(29)</sup> ve bu sırada arterial ve jugular venöz kan laktat konsantrasyonlarında değişiklik olmadığı saptanmıştır<sup>(30)</sup>. Bu nedenle 45-50 Torr'luk hipoksinin solunumda depresyon oluşturması olasılığı çok azdır.

Diğer taraftan hipoksi bilindiği gibi serebral kan akımını artırır. Bu ise beyinde CO<sub>2</sub> ve H<sup>+</sup> gibi asit metabolitlerin azalmasına neden olur<sup>(31,32,33)</sup>. Uyanık insanlarda devamlı hipoksi sırasında beyin doku PCO<sub>2</sub>'nin düşmediği bununla beraber 15 dakikalık hipoksi sırasında arterial ve jugular venöz PCO<sub>2</sub> arasında 2 Torr'luk fark olduğu ve bunun arterial PO<sub>2</sub> düşmesiyle serebral kan akımı artmasından kaynaklandığı belirtilmektedir<sup>(34)</sup>. Diğer taraftan anestezide kedilerde ventral medulladaki ekstrasellüler sıvıda PCO<sub>2</sub> ve pH sabit tutulduğu zamanda hipoksik depresyon oluşur<sup>(35)</sup>. Uyanık insanlarda da jugular venöz PCO<sub>2</sub> ve pH sabit tutulduğunda 5 dakikalık modere hipokside sonra solunumda yine azalma olduğu görülmüştür<sup>(35)</sup>. Diğer taraftan uzun süreli hipoksiyi takiben 5 dakikalık hava

solunumu ve sonra tekrarlanan ikinci hipoksiye verilen cevapta hipoksik solunum cevabının az olduğu saptanmıştır<sup>(36)</sup>. Bunu serebral kan akımındaki değişikliklerle açıklamak güçtür. Gerek beynin isokapnik durumu sırasında hipoksik depresyon görülmesi gerekse hipoksiden sonra ikinci hipoksiye verilen cevabın normoksiden sonra bile az olması, depresyonun beynin kan akımının değişmesi ve alkali durumuyla açıklanamayacağını göstermektedir.

Solunum depresyonu oluşturabileceği düşünülen son ihtimal yüksek kimoreseptör deşarja rağmen başka nedenlerle solunum merkezlerinin duyarlılığının azalması olabilir. Burada bulber solunumsal nöronlar arasındaki sinaptik etkileşim ve nöral eksitabilitenin depresyonunun önemli rol oynadığı açıktır.

İnsan ve hayvanlarda devamlı izokapnik hipokside ventilasyonda azalma yavaş başlar ve sonra dengeye ulaşır. İnsanlarda 25 dakikalık hipoksiden sonra 15 dakikalık hava solunumuyla yapılan çalışmalarda hipoksik duyarlılığın tam düzelmediği gösterilmiştir<sup>(36)</sup>. Hipoksik depresyonun yavaş başlaması ve geç düzelmesi, hipokside zamanla ilgili değişiklikler hipoksik depresyonun nörokimyasal mekanizmalardaki bozukluklardan (değişikliklerden) kaynaklandığını göstermektedir.

Bu bozuklukların altında yatan mekanizmalar

- 1- İnhibitör nörotransmitter ve/veya nöromodülatörlerin genel salınımı ve lokal birikimi,
- 2- İntrasellüler ATP seviyelerindeki azalmalardan dolayı solunumsal nöronlardaki ATP'ye duyar K<sup>+</sup> kanallarının aktivasyonu,
- 3- Metabolik ürünlerin birikimiyle post sinaptik nöronlarda ATP'ye duyar K<sup>+</sup> kanal aktivasyonu olabilir.

Akut devamlı hipokside görülen solunum depresyonu, büyük bir olasılıkla solunum nöron havuzuna inhibitör etkili nörotransmitter ve/veya nöromodülatörlerin genel salınımı ve lokal birikimi ile oluşmaktadır.

Sonuç olarak uzun süreli akut hipoksinin AHSC fazında (hipoksinin ilk 4-5 dakikası) glutamat ve GABA'nın geçici olarak artması frenik sinir aktivitesini artırır<sup>(13,16)</sup>. HSD beyinde inhibitör etkili nörotransmitterlerin birikmesi nedeniyle frenik sinir aktivitesi azalır<sup>(16)</sup>. Uzun süreli akut hipoksi sırasında gözlenen solunumsal cevapların oluşumunda beyinde nörotransmitter ve nöromodülatörlerin belirli sırayla salınmaları etkili olmaktadır. Bu durumda hipoksik solunum bozukluk-

larının oluşmasında gerek nörotransmitter gerekse nöromodülatörlerin önemi üzerinde durulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Powell FL, Milsom WK, Mitchell GS. Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respir Physiol* 1998;112:123-134.
2. Rigatto H, Brady JP. Periodic breathing and apnea in preterm infants. II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics* 1972;50:219-228.
3. Rigatto H, Brady JP, de la Torre Verduzco R. Chemoreceptor reflexes in preterm infants: I. The effect of gestational and postnatal age on the ventilatory response to inhalation of 100% and 15% oxygen. *Pediatrics* 1975;55:604-613.
4. Woodrum DE, Standaert TA, Mayock DE, Guthrie RD. Hypoxic ventilatory response in the newborn monkey. *Pediatr Res* 1981;15:367-370.
5. Weil JV, Zwillich CW. Assessment of ventilatory response to hypoxia: methods and interpretation. *Chest* 1976;70 (Suppl 1):124-128.
6. Yelmen NK, Turgut G, Sahin G, Oruc T. Effects of intravenous and intracerebroventricular theophylline on hypoxic ventilatory depression in anesthetized cats. *Med Princ Pract* 2004;13:277-281.
7. Easton PA, Slykerman LJ, Anthonisen NR. Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. *J Appl Physiol* 1986;61:906-911.
8. Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Interindividual variation in hypoxic ventilatory response: potential role of carotid body. *J Appl Physiol* 1987;63:1884-1889.
9. Vizek M, Pickett CK, Weil JV. Biphasic ventilatory response of adult cats to sustained hypoxia has central origin. *J Appl Physiol* 1987;63:1658-1664.
10. Mizusawa A, Ogawa H, Kikuchi Y, ve ark. In vivo release of glutamate in nucleus tractus solitarii of the rat during hypoxia. *J Physiol*. 1994;478 ( Pt 1):55-66.
11. Wood JD, Watson WJ, Ducker AJ. The effect of hypoxia on brain gamma-aminobutyric acid levels. *J Neurochem* 1968;15:603-608.
12. Iversen K, Hedner T, Lundborg P. GABA concentrations and turnover in neonatal rat brain during asphyxia and recovery. *Acta Physiol Scand* 1983;118:91-94.
13. Richter DW, Schmidt-Garcon P, Pieneffiche O, ve ark. Neurotransmitters and neuromodulators controlling the hypoxic respiratory response in anaesthetized cats. *J Physiol* 1999;15:514 ( Pt 2):567-578.
14. Melton JE, Neubauer JA, Edelman NH. GABA antagonism

- reverses hypoxic respiratory depression in the cat. *J Appl Physiol* 1990;69:1296-1301.
15. Yelmen NK. Anestezi verilmiş tavşanlara intra serebro ventriküler GABA verilmesinin hipoksik solunum cevabına etkisi. *Solunum* 2003;5:73-80.
  16. Yelmen KN. The role of gamma-aminobutyric acid and glutamate for hypoxic ventilatory response in anesthetized rabbits. *Tohoku J Exp Med* 2004;203:219-232.
  17. Madl JE, Royer SM. Glutamate dependence of GABA levels in neurons of hypoxic and hypoglycemic rat hippocampal slices. *Neuroscience* 2000;96:657-664.
  18. Erecinska M, Nelson D, Wilson DF, Silver IA. Neurotransmitter amino acids in the CNS. I. Regional changes in amino acid levels in rat brain during ischemia and reperfusion. *Brain Res* 1984;304:9-22.
  19. Neubauer JA, Melton JE, Edelman NH. Modulation of respiration during brain hypoxia. *J Appl Physiol* 1990;68:441-451.
  20. Haddad GG, Jiang C. O<sub>2</sub> deprivation in the central nervous system: on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and injury. *Prog Neurobiol* 1993;40:277-318.
  21. Monin P, Aranda J, Bansal R, Trippenbach T. Effect of increased brain GABA concentrations on breathing in unanesthetized newborn rabbits. *Biol Neonate* 1999;76:168-180.
  22. McCormick A, Suguihara C, Huang J, ve ark. Depressed ventilatory response to hypoxia in hypothermic newborn piglets: role of glutamate. *J Appl Physiol* 1998;84:830-836.
  23. Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. *Pharmacol Ther* 2000;86:277-304.
  24. Georgopoulos D, Walker S, Anthonisen NR. Increased chemoreceptor output and ventilatory response to sustained hypoxia. *J Appl Physiol* 1989;67:1157-1163.
  25. Filuk RB, Berezanski DJ, Anthonisen NR. Depression of hypoxic ventilatory response in humans by somatostatin. *J Appl Physiol* 1988;65:1050-1054.
  26. Dahan A, Ward D, van den Elsen M, ve ark. Influence of reduced carotid body drive during sustained hypoxia on hypoxic depression of ventilation in humans. *J Appl Physiol* 1996;81:565-572.
  27. Blanco CE, Hanson MA, Johnson P, Rigatto H. Breathing pattern of kittens during hypoxia. *J Appl Physiol* 1984;56:12-17.
  28. Morrill CG, Meyer JR, Weil JV. Hypoxic ventilatory depression in dogs. *J Appl Physiol* 1975;38:143-146.
  29. Dempsey JA, Forster HV. Mediation of ventilatory adaptations. *Physiol Rev* 1982;62:262-346.
  30. Siesjo BK, Nilsson L. The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the rat brain. *Scand J Clin Lab Invest* 1971;27:83-96.
  31. Honda Y, Hata N, Sakakibara Y, Nishino T, Satomura Y. Central hypoxic-hypercapnic interaction in mild hypoxia in man. *Pflugers Arch* 1981;391:289-295.
  32. Lee LY, Milhorn HT Jr. Central ventilatory responses to O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> at three levels of carotid chemoreceptor stimulation. *Respir Physiol* 1975;25:319-333.
  33. Weiskoff RB, Gabel RA. Depression of ventilation hypoxia in man. *J Appl Physiol* 1975;39:911-915.
  34. Suzuki A, Nishimura M, Yamamoto H, ve ark. No effect of brain blood flow on ventilatory depression during sustained hypoxia. *J Appl Physiol* 1989;66:1674-1678.
  35. Javaheri S, Teppema LJ. Ventral medullary extracellular fluid pH and PCO<sub>2</sub> during hypoxemia. *J Appl Physiol* 1987;63:1567-1571.
  36. Long W, Lobchuk D, Anthonisen NR. Ventilatory responses to CO<sub>2</sub> and hypoxia after sustained hypoxia in awake cats. *J Appl Physiol* 1994;76:2262-2266.