

## KEDİLERDE NORMOKAPNİ VE HİPERKAPNİDE AKCİĞER RESEPTÖRLERİNİN SOLUNUM TİPİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Nermin KARATURAN YELMEN, Tülin ORUÇ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

### ÖZET

*Bu çalışmada, akciğer reseptörlerinin normokapnik ve hiperkapnik koşullarda solunum tipi üzerine etkileri kedilere kısmi vagal blokaj uygulanarak araştırıldı. Deneylerde sodyum pentobarbital (30 mg/kg iv) ile anestezide edilen aortik kemodenerve 10 kedi kullanıldı. Deney hayvanlarında, vaguslar intakt iken, soğuk uygulaması ile miyelinli vagal lifler bloke edildikten sonra vagotomi yapılarak miyelinsiz lifler kesildikten sonra hava ve hiperkapnik gaz karışımları solunması sırasında, soluk hacmi (VT), soluk frekansı (f) ve frenik ENG kaydedildi. Bu parametrelerden solunum dakika hacmi (VE), inspirasyon (TI) ve ekspirasyon (TE) süreleri hesaplandı. Ayrıca ortalama inspiratuar (VT/TI) ve ortalama ekspiratuar akım (VT/TE) hızları saptandı. Bulgularımız, glomus karotikum intakt iken normokapnik koşullarda, yavaş adapte olan (SAR) ve çabuk adapte olan (RAR) akciğer gerim reseptörlerinin inspirasyon süresinin belirlenmesinde etkili olduklarını, buna karşın C-lif reseptörlerinin normokapnide soluk hacminin düzenlenmesinde, hiperkapnide ise ekspirasyon süresinin kontrolünde etkili olduklarını göstermektedir.*

**Anahtar kelimeler:** Akciğer reseptörleri, hiperkapni, kısmi vagal blokaj, solunum tipi

### SUMMARY

#### The Effects of Pulmonary Receptors on Respiratory Pattern during Normocapnia and Hypercapnia in Cats

*The purpose of this study was to investigate the effects of pulmonary receptors on respiratory pattern by differential vagal blockade during normocapnic and hypercapnic conditions. The experiments were carried out in ten aortic chemodenerved cats. Action potentials from the phrenic nerve, tidal volume (VT), respiratory frequency (f/min) were recorded in the experimental animals with intact vagi during cold blockade of myelinated vagal fibers and after vagotomy, while the animals were breathing air and hypercapnic gas mixture. From the recorded parameters, respiratory minute volume (VE), inspiration time (TI), expiration time (TE), the mean inspiratory (VT/TI) and the mean expiratory (VT/TE) flow rates were calculated. Although the slowly-adapting pulmonary receptors (SAR) and rapidly adapting pulmonary receptors (RAR) take part in controlling the timing of inspiration in normocapnic conditions, C-fibre receptors are involved in controlling both TE in hypercapnia and VT in normocapnia.*

**Key words:** Differential vagal blockade, hypercapnia, pulmonary receptors, respiratory pattern

---

**Yazışma adresi:** Nermin KARATURAN YELMEN, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı İSTANBUL,  
Tel: (0212) 414 30 71 Fax: (0212) 414 30 72  
e-mail:nermink@istanbul.edu.tr  
Alındığı tarih:10.10.2003, kabul tarihi: 11.05.2004

## GİRİŞ

Solunumun temel ritmi beyin sapı içindeki “santral ritm jeneratörü”nün aktivitesiyle oluşur<sup>(1)</sup>. Ancak bu temel ritm yüksek beyin merkezlerinden ve çeşitli reseptörlerden gelen inputlarla modüle edilir. Bilindiği gibi büyük hava yollarında ve akciğerlerde hem solunum tipini hem de bronkomotor tonusu etkileyen reseptörler bulunmaktadır<sup>(2,3,4)</sup>. Bunlar yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR), çabuk adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR) ve C-lif reseptörleridir<sup>(2,3,4)</sup>. SAR’lardan kaynaklanan impulslar vagus içinde seyreden Aa ve Ab grubu liflerle<sup>(5,6)</sup>, RAR’lardan kaynaklanan impulslar ise vagus içinde seyreden Ad grubu liflerle<sup>(7)</sup> solunum merkezlerine taşınır. SAR ve RAR’lardan kaynaklanan vagal liflerin tümü kalın miyelinli liflerdir. Kalın miyelinli lifler 8-11 °C arasında bloke olurlar<sup>(5)</sup>. Bronkopulmoner C-lif reseptörlerinden kaynaklanan impulslar vagusun miyeliniz ince lifleri ile taşınır. Bu lifler vagal afferentlerin %80’ini oluşturur<sup>(8)</sup>. Ayrıca vagus sinirlerinin soluk frekansı ve soluk hacmini etkileyen respiratuar reflekslerin afferent yolları olduğu bilinmektedir<sup>(9)</sup>.

Bu nedenle çalışmamızda normokapnik ve hiperkapnik koşullarda, kısmi ve total vagal blokaj yaparak akciğer reseptörlerinin solunum tipi üzerine etkilerini inceleyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deneylerde ortalama ağırlıkları  $3.25 \pm 0.4$  kg olan 10 kedi kullanıldı. Hayvanlar sodyum pentobarbital (30 mg/kg iv) ile anesteziye edildi.

Deney hayvanlarına, solunum parametrelerini kaydetmek için, trakeal kanül takıldı. Arteriyel kan örnekleri almak için sağ femoral arter ve ilave anestetik vermek için sağ femoral ven kanüle edildi. Elektronörogram (ENG) kaydı için N. frenikus boyun bölgesinin 1/3 alt kısmında 5. ve 6. servikal köklerden gelen dallarının birleştiği bölgenin üzerinden mikroskop altında kesildi, kılıfı ayrıldı. Bu işlemden sonra frenik sinir ENG kaydı için bipolar platin elektrod üzerine yerleştirildi. Bu bölge, sinirin kurumaması için deney süresince nötral parafin içinde tutuldu. Ayrıca orta servikal bölgede vagus sinirleri bilateral olarak izole edildi. Vagus sinirleri özel olarak hazırlanan bakır termodlar üzerine yerleştirildi. Bu

termodlardan, vagus içinde seyreden miyelinli liflerin etkisini bloke etmek için 6-11 °C arasında soğuk su geçirildi. Aynı zamanda deneylerimizde tüm deney hayvanlarında, aorta kimoreseptörlerini denerve etmek için nervus aortikus, nervus larinjikus superiörün çıkış noktasının altından vagoempatik traktustan ayrıldı ve kesildi.

Deney prosedürü: Vaguslar intakt iken, miyelinli vagal lifler bloke edildikten sonra ve vagotomi yapılarak miyeliniz lifler kesildikten sonra deney hayvanlarının hava ve hiperkapnik gaz karışımı (%7 CO<sub>2</sub>+Hava) solumaları sırasında, soluk hacmi (V<sub>T</sub>), soluk frekansı (f/dak) ve frenik ENG Grass Model 7 poligrafta kaydedildi. Soluk hacmi ve soluk frekansı değerlerinden solunum dakika hacmi (VE), frenik ENG kayıtlarındaki deşarj grubu sürelerinden inspirasyon süresi (T<sub>I</sub>) deşarj gruplarının arasındaki sürelerden ise (T<sub>E</sub>) hesaplandı. Ayrıca V<sub>T</sub>’nin T<sub>I</sub>’ya bölünmesinden ortalama inspiratuar akım hızı (V<sub>T</sub>/T<sub>I</sub>) ve V<sub>T</sub>’nin T<sub>E</sub>’ye bölünmesinden ortalama ekspiratuar akım hızı (V<sub>T</sub>/T<sub>E</sub>) saptandı. Her deney fazının sonunda arteriyel kan örnekleri alınarak PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> ve pH değerleri AVL Gaz Check Type 937 aletinde ölçüldü.

Deney fazlarında uygulanan hava ve hiperkapni süreleri

- I- Hava fazı (15 dak)
- II- Hiperkapni fazı (3 dak)
- III- Hava fazı (15 dak)

Tüm deney fazları sırasında elde edilen değerlerin bir önceki faza göre değişiklik gösterip göstermediği “küçük eşlendirilmiş dizilerde t-testi” ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Hava solunumu sırasında, soğuk blokajı ile miyelinli vagal lifler bloke edildikten sonra soluk frekansının azaldığı, inspirasyon süresinin (T<sub>I</sub>) uzadığı, ekspirasyon süresinin (T<sub>E</sub>) ise fazla etkilenmediği saptandı. Miyelinli liflerin blokajıyla soluk hacmi belirgin olarak artmasına karşın soluk frekansındaki (f/dak) azalma nedeni ile solunum dakika hacminin (VE) değişmediği gözlemlendi. Ayrıca hava solunumu sırasında miyelinli liflerin bloke edilmesi vagusların intakt olduğu duruma göre V<sub>T</sub>/T<sub>I</sub> ve V<sub>T</sub>/T<sub>E</sub> değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo D).

**Tablo I:** Belirtilen deney fazlarında hava fazına ait solunum parametreleri değerleri (M±SE)

Deney fazı (n=10)	f /dak	VT (mL)	VE (L/dak)	T <sub>I</sub> (sn)	T <sub>E</sub> (sn)	VT / T <sub>I</sub> (mL/sn)	VT / T <sub>E</sub> (mL/sn)
Vaguslar intakt	28.68±3.0	27.65±5.51	0.91±0.15	1.21±0.22	1.17±0.25	29.41±9.88	25.76±4.23
Miyelinli vagal blokaj	19.38±2.9*	37.88±5.1*	0.67±0.07	2.33±0.45*	1.71±0.49	17.24±3.03	26.1±3.06
Vagotomi	16.97±1.9*	45.35_4.69*	0.72±0.08	2.40±0.43*	1.81±0.31	18.49±2.93	23.92±3.14*

\*Miyelinli vagal blokaj ve vagotomi fazları vagusların intakt olduğu faz ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlılığını göstermektedir.

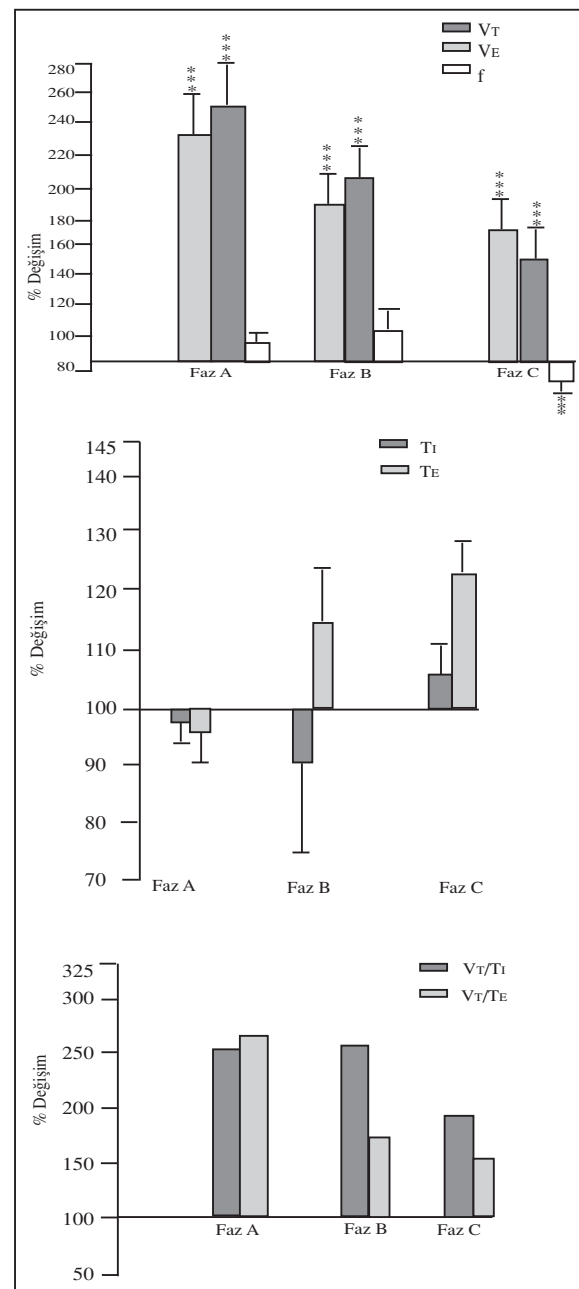
\*Miyelinli vagal blokaj fazı vagotomi fazı ile karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlılığını göstermektedir. f/dak: soluk frekansı, VT:soluk hacmi, VE:solunum dakika hacmi, T<sub>I</sub>:inspirasyon süresi, T<sub>E</sub>:ekspirasyon süresi, VT/T<sub>I</sub>: ortalama inspiratuar akım hızı, VT/T<sub>E</sub>: ortalama ekspiratuar akım hızı

Vagotomi yapılarak bronkopulmoner miyelinsiz vagal lifler de ortadan kaldırıldığında, hava solunumu sırasında miyelinli vagal blokaj uygulanan faza oranla inspirasyon (T<sub>I</sub>) ve ekspirasyon (T<sub>E</sub>) süresinde anlamlı bir değişiklik olmadığı buna paralel olarak da soluk frekansının (f/dak) değişmediği saptandı. Buna karşın miyelinsiz C liflerinin bloke edilmesi miyelinli vagal liflerin bloke edildiği faza göre soluk hacmi (VE) ve VT/T<sub>E</sub>'nin anlamlı olarak yükselmesine, VT/T<sub>I</sub>'nin ise değişmemesine neden oldu (Tablo I).

Diğer taraftan hava solunumu sırasında miyelinsiz C liflerinin bloke edildiği faz vagusların intakt olduğu faz ile karşılaştırıldığı zaman beklenildiği gibi soluk frekansının (f/dak) azaldığı, inspirasyon süresinin (T<sub>I</sub>) uzadığı, soluk hacminin (V<sub>I</sub>) ise arttığı belirlendi. Solunum dakika hacmi (VE), ekspirasyon süresi (T<sub>E</sub>), VT/T<sub>I</sub> ve VT/T<sub>E</sub> değerlerinde anlamlı bir farklılığın olmadığı gözlemlendi (Tablo I). Uygulanan tüm deney fazlarında hiperkapnik gaz karışımları solunmasında, solunum parametrelerinde meydana gelen değişiklikleri karşılaştırmak için ilgili parametrelere ait her üç fazın prehiperkapnik hava fazı değerleri 100 kabul edildi ve hiperkapnide bu parametrelerde meydana gelen değişiklikler % olarak ifade edildi (Şekil I).

Vaguslar intakt durumda iken hiperkapnik (%7 CO<sub>2</sub>+Hava) gaz karışımı solutulması sırasında, prehiperkapnik hava fazına göre VT ve VE'nin belirgin olarak yükseldiği, buna karşın T<sub>I</sub> ve T<sub>E</sub>'nin önemli ölçüde değişmediği buna bağlı olarak da soluk frekansında anlamlı bir değişiklik oluşmadığı gözlemlendi. Bu fazda VT/T<sub>I</sub> ve VT/T<sub>E</sub> değerlerinde belirgin artışlar saptandı (Tablo II, Şekil I).

Miyelinli vagal lifler bloke edildikten sonra hiperkapnik gaz karışımı solunmasında, prehiperkapnik hava fazına oranla f/dak'ın, T<sub>I</sub> ve T<sub>E</sub>'nin değişmediği gözlemlendi. Aynı zamanda bu fazda VT ve VE'nin arttığı, VT/T<sub>I</sub> ve VT/T<sub>E</sub> değerlerinin de VT artışına bağlı olarak arttığı belirlendi (Tablo II, Şekil I).

**Şekil I:** Belirtilen deney fazlarında hiperkapnik gaz karışımı solunması sırasında, solunum parametrelerinde meydana gelen % değişiklikler Faz A: Vaguslar intakt Faz B: Miyelinli vagal blokaj, Faz C: Vagotomi

\*Prehiperkapnik hava fazı ile karşılaştırıldığında değişikliğin anlamlılığını göstermektedir. \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001

**Tablo II:** Belirtilen deney fazlarında hiperkapnik gaz karışımı solunması sırasında solunum parametreleri değerleri ( $M \pm SE$ )

Deney fazı (n=10)	f/dak	V <sub>T</sub> (mL)	V <sub>E</sub> (L/dak)	T <sub>I</sub> (sn)	V <sub>T</sub> / T <sub>I</sub> (mL/sn)	V <sub>T</sub> / T <sub>E</sub> (mL/sn)
Vaguslar intakt						
Hava	28.87±2.69	34.72±7.64	0.93±0.14	1.20±0.18	29.48±8.37	28.45±4.48
Hiperkapni	30.17±2.13	71.67±10.27*	2.13±0.29*	1.21±0.12	67.47±13.91*	73.69±13.49*
Miyelinli vagal blokaj						
Hava	19.38±2.9	38.47±4.54	0.67±0.07	2.33±0.45	17.24±3.05	24.07±3.12
Hiperkapni	20.2±2.85	74.23±10.94*	1.39±0.19*	1.75±0.33	42.23±8.97*	41.56±8.52*
Vagotomi						
Hava	17.75±1.56	38.29±3.74	0.64±0.08	1.92±0.17	17.55±2.63	19.97±2.73
Hiperkapni	15.15±1.34*	71.31±9.51*	1.15±0.20*	2.04±0.17	34.33±9.02	31.75±8.20

\*Bir önceki hava fazına göre aradaki değişimin anlamlılığını göstermektedir. f/dak: soluk frekansı, V<sub>T</sub>:soluk hacmi, V<sub>E</sub>:solunum dakika hacmi, T<sub>I</sub>:inspirasyon süresi, T<sub>E</sub>:ekspirasyon süresi, V<sub>T</sub>/T<sub>I</sub>: ortalama inspiratuar akım hızı, V<sub>T</sub>/T<sub>E</sub>: ortalama ekspiratuar akım hızı

**Tablo III:** Belirtilen deney fazlarına ait PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> ve pH değerleri

Deney fazı	Vaguslar intakt			Miyelinli vagal blokaj			Vagotomi		
	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	pH
Normoksi	105.7	336.78	7.63	116.64	39.93	7.64	125.7	40.53	7.53
Hiperkapni	129.5*	57.81*	7.42*	132.3	61.57*	7.39*	132.76	63.3*	7.31*

\*Bir önceki hava fazına göre aradaki değişimin anlamlılığını göstermektedir.

Vagotomi yapılarak miyelinsiz lifler de kesildikten sonra hiperkapnik gaz karışımı solutulduğunda f/dak'ın anlamlı olarak azaldığı, bunun de T<sub>E</sub>'deki uzamaya bağlı olduğu T<sub>I</sub>'nin ise değişmediği görüldü. Bu fazda V<sub>T</sub> ve V<sub>E</sub>'nin anlamlı olarak yükseldiği saptandı. Bu fazda prehiperkapnik hava fazına göre V<sub>T</sub>/T<sub>I</sub> ve V<sub>T</sub>/T<sub>E</sub> değerlerinin değişmediği gözlemlendi (Tablo II, Şekil I). Üç deney fazında da hiperkapnik gaz karışımı solunması sırasında, prehiperkapnik hava fazına oranla PaCO<sub>2</sub>'nin anlamlı olarak arttığı, pH'nın ise anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Buna karşın PaO<sub>2</sub>'nin sadece Faz A'da anlamlı olarak yükseldiği Faz B ve Faz C'de ise anlamlı olarak değişmediği saptandı (Tablo III).

## TARTIŞMA

Hava solunumu sırasında SAR ve RAR'lardan santral solunumsal merkezlere impuls götüren miyelinli vagal liflerin blokajı, inspirasyon süresini uzatarak soluk frekansını arttırmaktadır. Bu bulgumuz akciğer gerim reseptörlerinden kaynaklanan impulsların santral inspiratuar aktiviteyi inhibe etmek suretiyle inspirasyon süresini düzenlediğini göstermektedir<sup>(10)</sup>. Diğer taraftan bulgularımız miyelinli vagal liflerin bloke edilmesinin ekspirasyon süresini değiştirmede göstermiştir.

Deneylelerimizde aortik kimoreseptörler denerve edilmiştir. Bilindiği gibi aortik kimoreseptörlerin impulsları da miyelinli vagal liflerle taşınır. Bu nedenle soğuk vagal blokaj uygulaması sırasında aortik kimoreseptör etkinin, akciğer reseptörlerinin etkisiyle karışmaması için deneylerin başlangıcında aortik kimodenervasyon yapıldı. Ancak glomus karotikumlar intakttır. Miyelinli vagal liflerin blokajından sonra belki de glomus karotikumdan gelen impulslarla ekspirasyon süresi düzenlenmektedir. Diğer taraftan inspirasyon süresi ile bunu takibeden ekspirasyon süresi arasında lineer bir ilişki olduğu belirtilmektedir<sup>(11,12,13)</sup>. Ancak bizim bulgularımıza göre inspirasyon sürelerindeki uzamaya rağmen ekspirasyon sürelerinin değişmemesi glomus karotikumdan kaynaklanan impulsların ekspirasyon süresinin belirlenmesinde etkili olduklarını ve inspirasyon ve ekspirasyon süresi arasında lineer bir ilişki olmadığını göstermektedir. Akciğer gerim reseptörlerinden gelen impulsların bloke edilmesi sonucu inspiratuar deşarj uzun sürmekte ve soluk hacmi Faz B'de artmaktadır<sup>(9)</sup>.

Soğuk vagal blokajdan sonra vagotomi yapılarak C-lif reseptörlerinin etkisi incelendiğinde, normokapnik koşullarda, inspirasyon ve ekspirasyon sürelerinin değişmediği, buna karşın soluk hacminin arttığı saptanmıştır. Buna göre bulgularımız, glomus

karotikumun intakt olduğu koşullarda, hava solunması sırasında C-lif reseptörlerinin, solunumsal zamanlamada etkili olmadıklarını buna karşın soluk hacmi regülasyonunda etkili olduklarını düşündürmektedir. Nitekim %0.2'lik prokain solüsyonu ile C-grubu liflerin bloke edilmesinin soluk frekansını değiştirmedeği oysa soluk hacmini arttırdığı belirtilmektedir<sup>(8,14)</sup>.

Vagusların intakt olduğu koşullarda, hiperkapni fazında soluk hacminin artması, santral ve periferik kimoreseptörlerin uyarılmasıyla santral inspiratuar aktivitenin artmasına bağlıdır<sup>(15)</sup>. Bizim deneylerimizde uyguladığımız hiperkapni (%7CO<sub>2</sub>-Hava) soluk frekansında belirgin artma oluşturmamıştır. Buna göre hiperkapniye karşı oluşan solunumsal cevap daha çok soluk hacmi üzerinden olmaktadır<sup>(16)</sup>. Miyelinli vagal liflerin blokajından sonra hiperkapniye karşı oluşan solunumsal cevapta Faz A'ya göre değişiklik oluşmaması SAR ve RAR'ların hiperkapnik cevapta etkili olmadıklarını düşündürmektedir. Ancak bu konuda farklı sonuçlar da vardır. Kalın vagal liflerin blokajının hiperkapniye karşı oluşan solunumsal cevabı arttırdığı vagotominin ise bu cevabı bozduğu da belirtilmektedir<sup>(17)</sup>.

Vagotomi yapılarak C-lif reseptörlerinden solunum merkezlerine impuls gidişi engellendiği zaman hiperkapni fazında ekspirasyon süresindeki uzamaya bağlı olarak soluk frekansı azalmaktadır. Buna göre C-lif reseptörlerinin hiperkapnide ekspirasyon süresinin kontrolünde etkili olabileceklerini göstermektedir. Sonuç olarak; Glomus karotikum'un intakt olduğu koşullarda, normokapnide SAR ve RAR'lardan giden impulsların inspirasyon süresinin belirlenmesinde etkili olduklarını, C-lif reseptörlerinin normokapnide soluk hacmi kontrolünde, hiperkapnide ise ekspirasyon süresinin kontrolünde etkili olduklarını göstermektedir.

#### KAYNAKLAR

- Harris MB, Milson WK. Vagal feedback is essential for breathing in unanesthetized ground squirrels. *Respir Physiol* 2001;125:199-212.
- Widdicombe J. Airway receptors. *Respir Physiol* 2001;125:3-15.
- Sahin G, Webber SE, Widdicombe JG. Lung and cardiac reflex actions on the tracheal vasculature in anaesthetized dogs. *J Physiol* 1987;387:47-57.
- Sahin G, Webber SE, Widdicombe JG. Chemical control of tracheal vascular resistance in dogs. *J Appl Physiol* 1987;63:988-995.
- Dawes GS, Mott JL, Widdicombe JG. Respiratory and cardiovascular reflexes from the heart and lung. *J Physiol* 1951;115:258-291.
- Paintal BA. Impulses in vagal afferent fibres from specific pulmonary deflation receptors: the response of these receptors to phenyl diguanide, potato starch, 5-hydroxytryptamine and nicotine, and their role in respiratory and cardiovascular reflexes. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1955;40:89-111.
- Widdicombe JG. Reflexes from the lungs in the control of breathing. In: Linden RJ, ed. *Recent advances in physiology*. Churchill Livingstone Edinburg and London 1974;239-278.
- Jammes Y, Delpierre S, Mei N, Grimaud C. Nonmyelinated vagal afferent from the lungs: Studies on the tonic vagal sensory influences. In: Bianchi AL, Denavie-Saubie M, eds. *Neurogenesis of central Respiratory Rhythm*. MTP Press Limited 1985;274-281.
- Fishman NH, Phillipson EA, Nadel JA. Effect of differential vagal cold blockade on breathing pattern in conscious dogs. *J Appl Physiol* 1973;34:754-758.
- Hawng JC, St John WM, Bartlett D Jr. Influence of pulmonary inflations on discharge patterns of phrenic motoneurons. *J Appl Physiol* 1987;63:1421.
- D'Angelo E. Central and direct vagal dependent control of expiratory duration in anaesthetized rabbits. *Respir Physiol* 1978;34:103-119.
- Zuperku EJ, Hopp FA, Kampine JP. Central integration of pulmonary stretch receptor input in the control of expiration. *J Appl Physiol* 1982;52:1296-1315.
- Zuperku EJ, Hopp FA. On the relation between expiratory duration and subsequent inspiratory duration. *J Appl Physiol* 1985;58:419-430.
- Delpierre S, Grimaud C, Jammes Y, Mei N. Changes in activity of vagal bronchopulmonary C fibres by chemical and physical stimuli in the cat. *J Physiol* 1981;316:61-74.
- Von Euler C, Trippenbach T. Excitability changes of the inspiratory "off-switch" mechanism tested by electrical stimulation in nucleus parabrachialis in the cat. *Acta Physiol Scand* 1976;97:175-188.
- Menon AS, England SJ, Vallieres E, ve ark. Influence of phasic afferent information on phrenic neural output during hypercapnia. *J Appl Physiol* 1988;65:563-569.
- Phillipson EA, Fishman NH, Hickey RF, Nadel JA. Effect of differential vagal blockade on ventilatory response to CO<sub>2</sub> in awake dogs. *J Appl Physiol* 1973;34:759-763.