

SOLUNUM REGÜLASYONU

TülinORUÇ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, İstanbul

Solunum dakika ventilasyonu (VE) fizyolojik koşullarda vücudun gereksinimine göre regüle edilir.

Solunum regülasyonunun amacı arteriyel O₂ parsiyel basıncı (PaO₂)'nı normal düzeyde tutmaktır. Solunum regülasyonu sayesinde organizmanın gereksinimi olan O₂ sağlanırken CO₂'in fazlası atılır. Böylece PaO₂, PaCO₂ ve PH normal düzeyde tutulur. Solunum sinirsel ve kimyasal mekanizmalarla refleks yoldan regüle edilir.

SOLUNUM REGÜLASYONU İLE İLGİLİ MERKEZLER

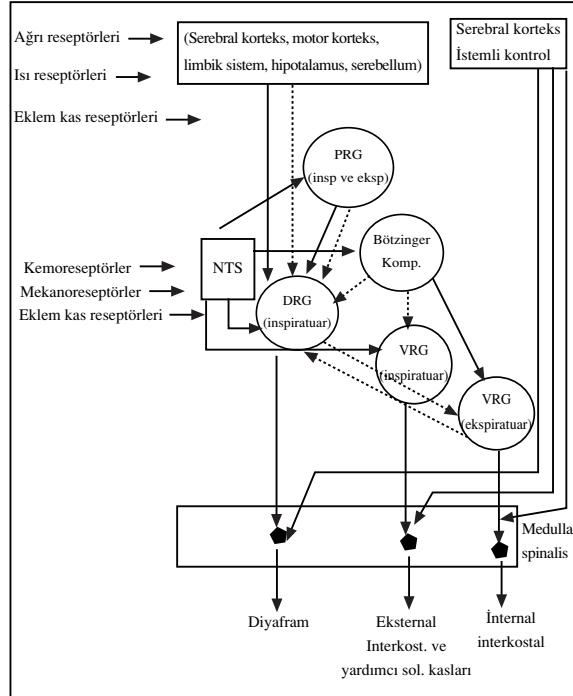
Solunum regülasyonu ile ilgili merkezler bulbus ve pons'ta bulunan çeşitli nöron topluluklarından oluşmuştur. 1920'lerde Lumsden tarafından yapılan çalışmalar ve günümüze kadar yapılan çalışmalar esas solunum merkezlerinin bulbusta olduğunu göstermiştir. Solunum merkezleri, dorsal respiratuar gurup noronlar (DRG), ventral respiratuar gurup noronlar (VRG) ve Bötzinger kompleksinden oluşmaktadır. Pons'ta lokalize olan solunumla ilgili nöron grupları (PRG); n.parabrakialis medialis (NPBH), n.parabrakialis lateralis (NPBL) ve Kölliker-Fuse nukleusundan oluşmaktadır⁽¹⁾. Bulbustaki DRG nöronlar n.traktus solitarius'ta bulunmaktadır. DRG noronların intrinsek aktiviteyi vardır. DRG nöron aktivitesi ipsilateral yoldan medulla spinalise iner ve burada bulunan frenik motor nöronlarda sonlanır. Frenik motor nöron deşarjı da bilindiği gibi frenik sinir aracılığı ile diyaframa gider ve diyaframın kasılmasını dolayısı ile inspirasyonu sağlar. Diğer bir deyim ile DRG nöronları inspiratuar premotor nöronlardır. Diğer gurup inspiratuar premotor nöronlar VRG içinde n.ambiguus ve n. retroambiguus'ın rostral kısmında bulunmaktadır. Ventral gurup inspiratuar premotor nöronlar medulla spinaliste eksternal interkostal kaslarla ilgili motor

nöronlara impulslar göndermekte, dolayısı ile eksternal interkostal kasların kasılmasını yani inspirasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca inspirasyonla ilgili yardımcı solunum kasları ile ilgili motor nöronlar da VRG noronlar tarafından aktive edilmektedir.

Normal öpneik solunumda inspirasyon aktif bir olaydır. DRG ve VRG içindeki inspiratuar premotor nöronların deşarjı inspiratuar kasların kasılmasına neden olur ve inspirasyon meydana gelir. DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor nöron deşarjı aynı zamanda ekspiratuar premotor deşarjı inhibe eder. Öpneik solunumda ekspirasyon ise pasif bir olaydır. Inspiratuar kasların gevşemesi ekspirasyon için yeterlidir. DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor nöronlar kimoreseptörlerden ve solunum sistemi mekanoreseptörlerinden gelen impulslarla artırılıp azaltılabilir. Pons'ta bulunan (PRG) n.parabrachialis lateralis (NPBL) ve köllike fuse nukleusu inspiratuar premotor aktiviteyi artırır. Ayrıca merkezi sinir sisteminin başka bölgelerinden gelen impulslar da söz konusu nöronların aktivitesini etkilerler. DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor nöron aktivitesinin artması soluk hacminin (VT)'nin artmasına neden olur.

Gerek normal öpneik solunumda gerekse VE'nin yükseldiği (VT'nin ve soluk frekansının arttığı) durumlarda inspirasyonun bitmesi ve ekspirasyonun başlayabilmesi için DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor nöronların deşarjının inhibe edilmesi gerekmektedir. DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor nöronların inhibisyonu NTS aracılığı ile yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR)'lardan gelen impulslarla olur. İspirasyonda akciğerin gerilmesi ile SAR'lar uyarılır. Bunlardan gelen vagal impulslar NTS aracılığı ile DRG ve VRG'deki inspiratuar premotor aktiviteyi inhibe eder. Ayrıca SAR'lerden gelen impulslar yine NTS aracılığı ile Bötzinger kompleksindeki nöronları aktive eder. Bötzinger kompleksinin aktivitesi de

inspiratuar premotor deşarjı inhibe ederek inspirasyonun bitmesine ve ekspirasyonun başlamasına neden olur (Şekil 1). Bötzinger kompleksi Von Euler⁽²⁾ modelindeki inspiratory of switch (IOS)'e uymaktadır.



Şekil 1: Solunum merkezlerinin fonksiyonel organizasyonunu gösteren şema Bray ve arkadaşları (1)ndan modifiye edilerek alınmıştır. Açıklama metindedir.

İnspirasyonun bitirilip ekspirasyonun başlamasını sağlayan diğer bir olay pons (PRG)'de bulunan nucleus parabrakialis medialis (NPBM)'ten gelen impulsların inspiratuar premotor deşarjı inhibe etmesidir. Görüldüğü gibi bulbus ve ponda bulunan nöron toplulukları akciğer mekano reseptörlerinden ve kimoreseptörlerinden gelen impulsların etkisi ile solunum ritmidir. Soluk hacmi (VT) inspirasyon süresini (T_I), ekspirasyon süresi (T_E)'ni dolayısı ile soluk frekansı (f)'ni düzenlemektedir.

SOLUNUM REGULASYONU İLE LİGİLİ AFFERENT İMPULSLAR

Solunum regülasyonu ile ilgili reflekslerin afferent impulsları

1-Akciğer mekanoreseptörlerinden

2-Periferik kimoreseptörlerden kaynaklanır.

Ayrıca iskelet kaslarında bulunan reseptörlerden kaynaklanan impulsların da solunum merkezlerine etkisi vardır.

Akciğer mekanoreseptörleri: yavaş asapte olan reseptörler (SAR), hızlı adapte olan reseptörler (RAR) ve C.lifleri olmak üzere üç gruptur.

Yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörleri (SAR): Trakea ve aşağı havayollarında düz kaslarda lokalizedirler. Vagusun kalın lifleri ile innerve olurlar Hering-Breuer refleksini oluştururlar. SAR'lar inspirasyonda akciğerlerin gerilmesi ile uyarılırlar. Bunlardan solunum merkezlerine gelen vagal impulslar DRG ve VRG'taki inspiratuar premotor noronları inhibe ederler. Bu suretle inspirasyonu bitirip ekspirasyonun başlamasını sağlarlar. Dolayısı ile V_T'nin kontrolü sağlanmış olur.

İnsanda öpneik solunumda SAR'lar etkili değildir. İnsanda Hering-Breuer refleksi V_T'nin 1-3L'den büyük olduğu durumlarda ortaya çıkar. Örneğin V_T'nin belirgin şekilde arttığı hiperkapni veya egzersiz gibi durumlarda SAR aktivitesi inspiratuar premotor aktiviteyi inhibe etmek simetri ile V_T'yi ve T_I'yi regüle eder. Böylece akciğerlerin aşırı genişlemesini, V_T'nin gereksiz derecede fazla artmasını engeller⁽³⁾. Diğer taraftan, havayolu obstrüksiyonu veya göğüs duvarı kompliansının azaldığı dolayısı ile akciğer genişlemesinin kısıtlandığı durumlarda SAR aktivitesi azalır. SAR'lardan merkeze gelen impulsların azalması T_I'nin uzamasına (inspiratuar premotor aktivitenin normalden daha uzun süre devam etmesine) ve bu aktivitenin normalden daha yoğun biçimde devam etmesine neden olur. Bu koşullarda normal V_T'ye ulaşmaya çalışılır⁽³⁾. Öte yandan, hava yolu direncinin arttığı, akciğer deflasyonunun yavaşladığı durumlarda SAR'ların uyarılması VRG'taki ekspiratuar premotor noron aktivite yoğunluğunu ve süresini artırır. Bu koşullarda ekspiratuar kasların kasılma kuvveti satar. Ayrıca ekspiratuar kasılma süresi (T_E) yani ekspirasyon süresi uzar. Bu refleks ekspirasyon sonu akciğer volümünün artmasını önlemeye yönelik bir reflekstir. Bu refleks etki, aynı zamanda, inspirasyon kaslarının istirahat boylarının normale çekilmesinde etkilidir⁽⁴⁾.

Büyük akciğer hacimlerdeki solunumda T_I'nin kısa T_E'nin ise uzun olmasının nedeni SAR'lardan kaynaklanan impulslardır. Ayrıca SAR'ların hipokapnide uyarıldıkları, hiperkapninin SAR'ları inhibe ettiği bilinmektedir (Pulmoner CO₂ refleksi)

Hızlı Adapte olan akciğer gerim reseptörleri (RAR): Havayolu epitelinde lokalizedirler. Yukarı hava yolunda bulunanlar toz, sigara dumanı, SO₂, amonyak buharı gibi maddelerin inhalasyonu ile uyarılırlar ve öksürük

refleksine neden olurlar. Bu nedenle bunlara irritan reseptörler de denir.

RAR'lar da kalın vagal afferentlerle innerve olur. Bunların deşarjı inspirasyon veya ekspirasyon fazlarına bağlı değildir. Örneik solunumda uyarılmazlar. RAR'lar akciğerin kollabe olduğu durumda (pnomotoraks) uyarılır. RAR'lardan merkez gelen impulslar inspiratuar premotor aktiviteyi arttırır. Derin inspirasyona neden olur. İspiratuar premotor aktivitenin süresini uzatır. Dolayısı ile inspirasyon süresini (T_I) uzatır. Ekspirasyon süresi (T_E)'nin kısılmasına neden olur. RAR aktivitesi atelektaziyi önleyen defansif bir reflekse neden olur^(3,5,6).

C-lifleri: Bunlar vagusun C gurubu (ince,miyelinsiz) afferent lifleridir.

Hava yolu epitelinde, epitelin altında damarların çevresinde, goblet hücreleri, submukozal glandlarda ve hava yolu düz kasında sonlanmaktadır lar. Kanlanmalarına göre pulmoner C lifleri (pulmoner dolaşımdan kan alır) ve bronşiyal C-lifleri (bronşial dolaşımdan kanlanır) olmak üzere iki guruptur^(3,6). Pulmoner C-lifleri pulmoner kapillerlerin yakınında sonlanır. Bunlar Juxta-kapiller reseptörler J-reseptörleri adını da alırlar.

Bunlar akciğerdeki mekanik değişikliklere duyarlıdır. Pulmoner emboli, konjesyon, ödemde uyarılır. Pulmoner C-liflerinin uyarılması hızlı basık solunum, bradikardi ve hipotansiyona neden olur. Bronşiyal-lifleri lokal olarak serbestleyen sitokinlere duyarlıdır. Histamin, prostaglandinler ve bradikinin bronşial C-liflerini uyarır. Hızlı basık solunum, bronkokonstriksiyon, mukus sekresyonu ve vasküler permeabilite artışına neden olur. C-liflerinin uyarılması akson refleksi ile lif sonlanmalarından takikininlerin (SP, NKA) ve calcitonin gene related peptide (CGRP) salınmasına neden olur. Nörojenik inflamasyon oluşur.

PERİFERİK KİMORESEPTÖRLER

Glomus caroticum ve glomus aorticum'dur. Glomus caroticum a.carotis communis'in bifurkasyon bölgesinde lokalizedir. n.glossofaringicus'un içinde seyreden afferent liflerle (m.caroticus veya Hering siniri) ile innervedir. Glomus aorticum ise arcus aortada bulunmaktadır. Glomus aorticum'un insandaki afferent innervasyonu vagus içinde seyreden liflerle (n.aorticus veya vagus siniri) ile olmaktadır. Periferik kimoreseptörler hipoksi, hiperkapni ve asidemi ile uyarılırlar. Bunlardan merkeze giden impulslar soluk hacmi (VT) ve soluk frekansını arttırmak sureti ile solunum dakika hacmi (VE)'nin artmasına neden olur. İnsanda glomus caroticum'un solunum regülasyonuna etkisi glomus aorticum'ununkinden çok daha fazladır⁽³⁾.

Glomus caroticum insanda hipoksiye karşı oluşan solunumsal cevabın yaklaşık %90'ından sorumludur. Geri kalan %10 ise glomus aorticum tarafından oluşturulmaktadır. Diğer taraftan, hiperkapni ve asidemiye karşı oluşan solunumsal cevabın %20-50'si glomus caroticum'dan başlayan impulslarla oluşturulurken %50-80'i bulbustaki santral kimoreseptörlerin uyarılması ile oluşturulur⁽³⁾.

Glomus caroticum tip I (kimoreseptör) ve Tip II (destek) hücrelerden oluşmuştur. Tip I hücreler hipoksik hipoksi (PaO₂ azalması), histotoksik hipoksi (hücrede O₂ kullanan enzimlerin bloke edilmesi) ve stagnant (durgun) hipoksi ile uyarılır. Buna karşın anemik hipoksi (kanun O₂ taşıma kapasitesinin azalması) glomus caroticumu uyarmaz^(3,6,7). Bunun nedeni glomus caroticum'un kan akımının çok fazla olmasıdır (2L/dk/100 g)⁽³⁾. Glomus caroticum'un O₂ ihtiyacı kanda erimiş halde bulunan O₂ tarafından sağlanmaktadır^(3,7). Bu nedenle anemi veya CO zehirlenmesi gibi bir nedenle kanın O₂ taşıma kapasitesinin azalması glomus caroticumu uyarmaz.

Dolayısı ile hipoksik hipoksi, histotoksik hipoksi ve stagnant hipoksiye karşı solunumsal cevap (VE artışı) meydana gelirken insanda, anemik hipoksiye karşı solunumsal cevap oluşmaz⁽³⁾. Glomus aorticum anemik hipoksi ile uyarılır. Ancak normal koşullarda insanda glomus aorticumun solunum regülasyonuna etkisi çok azdır (%10).

Bugün için glomus caroticum'un hipoksi ile uyarılma mekanizması hakkında deneysel kanıtlara dayanan iki önemli görüş vardır^(7,8,9). Bunlardan birincisi Tip I hücreleri membranında bulunan O₂ duyarlı K⁺ kanallarının hipoksida inaktivasyonu sonucu hücrenin depolarize olmasıdır. Depolarizasyona bağlı olarak voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarının açılması ve sitozojik Ca⁺⁺'un artması sonucu Tip I hücrelerden nörotransmitter serbestlediği ileri sürülmektedir^(7,8). Dięeri ise Tip I hücreindeki hem proteininin veya mitokondri kaynaklı başka bir proteinin O₂'siz ortamda redoks durumunda bir değişiklik olduğu ve bunun nörotransmitter serbestlemesine neden olduğu şeklindedir^(7,8,9).

Her iki durumda da serbestleyen nörotransmitterler (asetil kolin, ATP, substans P) afferent sinus ucunu uyarmakta ve merkeze giden impuls frekansı artmaktadır⁽⁷⁾. Arterial kan O₂ parsiyel basıncının (PaO₂) normalin altına düşmesi glomus caroticumunu uyarır. Bu koşullarda m.caroticus ta deşarj frekansı artar. Ancak glomus caroticumdan merkeze giden impuls frekansındaki çok belirgin artış PaO₂ 70 mmHg'nin altına düştüğü zaman gözlenir. Glomus caroticumdan merkeze giden impulslar DRG ve VRG inspiratuar premotor deşarjı artırır Buna bağlı olarak VT artar. Ayrıca inspirasyon (T_I) ve ekspirasyon (T_E) süreleri kısılır dolayısı ile frekans da artar. VE hem VT'nin hem de frekansın artışına bağlı olarak artar. Hipoksiye karşı oluşan solunumsal cevap (VE artışı) yalnızca periferik kimoreseptörlerden (özellikle glomus caroticum) başlayan refleks sonucu ortaya çıkar. Deneysel koşullarda periferik kimoreseptörleri denerve edilecek veya haraplanacak olursa hipoksi ventilasyonu arttırmaz, tam tersine azaltır^(10,11,12,13). Söz konusu azalma VT'deki azalmaya bağlı ortaya çıkar^(10,11,12,13). Bunun nedeni hipoksinin direkt merkezsiz etkisinin depresör nitelikte olmasıdır.

İnsanda bilateral glomus caroticum rezeksiyonu, carotis stenozuna bağlı carotid endarterektominin sonucu olarak ortaya çıkabilir⁽³⁾. Unilateral cerrahi girişim sonucu tek taraflı olarak glomus caroticum harabiyetinde hipoksiye duyarlılığın normal veya çok az oranda azalmış olarak devam ettiği bilinmektedir⁽³⁾. Ancak bilateral enarterektomiye bağlı çift taraflı glomus caroticum harabiyetinde özellikle akut dönemde hipoksiye karşı ventilatuar cevabın olmadığı saptanmıştır⁽³⁾. Bu durumda ayrıca, istirahat durumunda VE'nin normalden düşük olduğu ve arteriyel CO₂ parsiyel basıncının (PaCO₂)'nin normalden 2-4 mmHg daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽³⁾. Diğer taraftan glomus aorticumdan rezeksiyonunu izleyen kronik (2 yıldan sonra) dönemde hipoksiye karşı solunumsal cevabın oluşmaya başladığı bilinmektedir. Bu durumda glomus caroticumdan kaynaklanan reseptör seviyesinde bir up-regülasyonun olduğu ileri sürülmektedir⁽⁷⁾. Diğer taraftan, söz konusu up-regülasyonun reseptör düzeyinde olmayıp afferent impulsların değerlendirildiği santral nöronlarda meydana geldiği ve bunun serotinerjik mekanizmayla gerçekleştirildiği ileri sürülmektedir⁽¹⁴⁾.

Periferik kimoreseptörler egzersizde de uyarılmaktadır. Egzersizde oluşan solunumsal cevabın faz II ve faz

III'ü periferik kimoreseptörlerin uyarılması sonucu meydana gelmektedir. Egzersiz sırasında laktik asidin periferik kimoreseptörleri uyardığı bilinmektedir. Ancak daha önemli olarak kasılan kaslardan ekstraselüler sıvıya geçen K⁺un periferik kimoreseptörleri uyardığı gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Glomus caroticum rezeksiyonuna maruz kalmış kişilerde egzersize karşı oluşan solunumsal cevabın Faz II ve Faz III'ünün oluşmadığı⁽¹⁵⁾, ayrıca bu kişilerin egzersiz sırasında hipoksiye girdikleri saptanmıştır⁽⁷⁾.

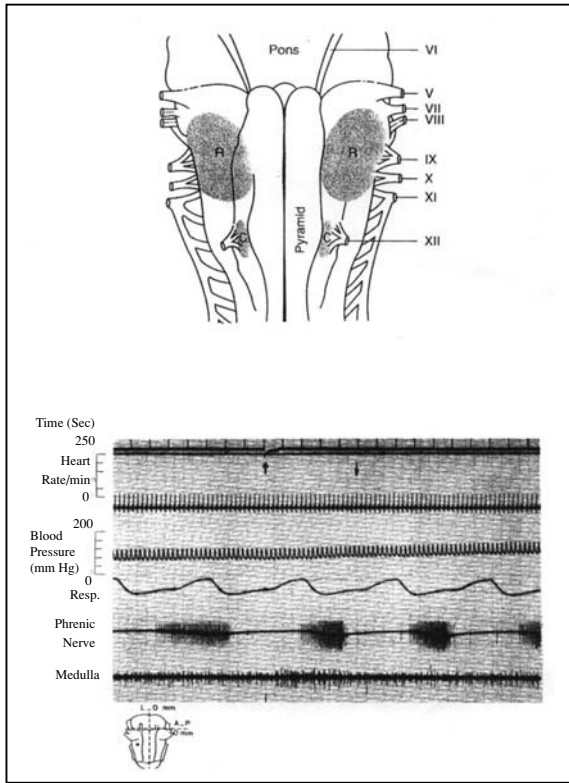
SANTRAL KİMORESEPTÖRLER

Bulbusun ventral yüzeyinde bulunmaktadır. Santral kimoduyar yapıların yüzeyden 600-1200 mm derinlikte olduğu bugün için kabul edilmektedir^(1,16) Şekil 2'de a.vertebralis'e CO₂ ile dengelenmiş zinger solüsyonu injekte edildiğinde bulbusu ventral yüzeyinden 950 mm derinlikteki kimoduyar alandan kaydedilen deşarjın arttığı ve bunu takiben frenik sinir aktivitesinin arttığı gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Santral kimoreseptörler hiperkapnide uyarılırlar. PaCO₂ arttığı zaman CO₂ bariyeri kolayca geçtiğinden arteriyel kandan serebro spinal sıvıya ve beyin interstisyel sıvısına kolayca geçer ve burada pH'nın azalmasına neden olur. Serebrospinal sıvı veya beyin interstisyel sıvı da (H⁺) artması yani pH azalması santral kimoreseptörleri uyarır. Santral kimoreseptörlerde H⁺ iyonlarına duyar yapının imidazol-histidin olduğu ileri sürülmektedir. Hiperkapniye karşı oluşan solunumsal cevap (VE artışı) saniyeler içinde oluşan hızlı artış fazı ve daha yavaş oluşan yavaş artış fazı olmak üzere iki fazdan oluşur. Hızlı artış fazı CO₂'in hızla serebrospinal sıvıya geçmesi ve burada H⁺ konsantrasyonunu arttırmasına bağlı olur. Yavaş artış fazı ise göreceli olarak daha iyi tamponlanmış olan beyin (bulbus) interstisyumunda H⁺ iyonlarının birikmesine bağlıdır⁽³⁾. Diğer taraftan arteriyel kan pH'sındaki azalma (eğer CO₂ artışına bağlı değilse) H⁺ iyonları bariyeri kolayca geçemediğinden santral kimoreseptörleri yeterince uyaramaz. Bu durumda ventilasyonda belirgin bir artış oluşmaz.

Pre-Bötzingler Kompleksi: M.ambiguus ile lateral retiküler nukleus arasında bulunmaktadır. Buradaki nöronların ritmik olarak deşarj yaptıkları ve bunların pace-maker özelliği taşıdığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. Solunum ritminin oluşmasında etken oldukları ileri sürülmektedir⁽¹⁷⁾. Pre-Bötzingler kompleksindeki nöronlar NK1,

reseptörleri, m opioid reseptörleri içermektedir. Pre-Botzinger kompleksine bir glutamat analogu olan dL homocysteic asid mikro injeksiyonunun frenik motor nöron aktivitesini arttırmıştır⁽¹⁸⁾.

Diğer taraftan gerek sistemik hiperkapninin gerekse mikro injeksiyonla lokal olarak oluşturulan fokal asidozun dL homocysteic asit uygulamasının neden olduğu frenik aktivite artışını daha da arttırdığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu bulgular solunumun gerek sinirsel gerekse kimyasal yoldan regülasyonunda Pre-Bötzinger kompleksinin önemini göstermektedir.



Şekil 2: Santral kimoduyar alanlardan kaydedilen potansiyeller. Çakar L, Terzioğlu M (16) dan alınmıştır

KAYNAKLAR

1. Bray JJ, Cragg PA, Macknight ADC, Mills RG. Lecture notes on Human Physiology. Blackwell Science, 1999.

2. Euler C (Von). The functional organization of the respiratory phase- switching mechanism Fed Proc 1977;36:2375-2380.

3. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. Chest 2000;117:205-225.

4. Dodd DS, Brancatisano T, Engel LA. Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic air-flow obstruction. Am Rev Respir Dis 1984;129:33-38.

5. Sant'Ambrogio G. Information arising from the tracheobronchial tree of mammals. Physiol Rev. 1982;62:531-569.

6. Richardson DR, Randal DC, Speck DF. Cardiopulmonary system. Fence Creek publishing 1998.

7. Prabhakar NR, Peng YJ. Peripheral chemoreceptors in health and disease. J Appl Physiol 2004;96:359-366.

8. Prabhakar NR. Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. J Appl Physiol 2000;88:2287-2295.

9. Prabhakar NR. NO and CO as second messengers in oxygen sensing in the carotid body. Respir Physiol 1999;115:161-168.

10. Oruç T, Terzioğlu M, Şahin G, Dursun S. Response of the central respiratory control mechanisms to hyperoxia and hypoxia. Bull Eur Physiopathol Respir 1982;18:439-447.

11. Oruç T, Şahin G, Terzioğlu M, ve ark. The effects of hyperoxia and hypoxia on respiratory parameters and cerebrovascular resistance of chemo denervated dogs. Eur Respir J 1989;2:314.

12. Oruç T. The activation of the central and peripheral respiratory control mechanisms in hyperoxia and hypoxia Bull Europ Physiopath Resp 1982;18:47-48.

13. Miller MJ, Tenney SM. Hypoxia-induced tachypnea in carotid-deafferented cats. Respir Physiol 1975;23:31-39.

14. Forster HV. Plasticity in the control of breathing following sensory denervation. J Appl Physiol 2003;94:784-794.

15. Ward SA. Peripheral and central chemoreceptor control of ventilation during exercise in humans. Can J Appl Physiol 1994;19:305-333.

16. Çakar L, Terzioğlu M. Central Neuron Environment, Springer-Verlag 1983;52-60.

17. Ganong WF. Review of Medical Physiology Mc Graw Hill. 2004,

18. Solomon IC. Focal CO₂/H⁺ alters phrenic motor output response to chemical stimulation of cat pre-Botzinger complex in vivo. J Appl Physiol 2003;94:2151-2157.