

동일한 상시 호흡량의 N₂-O₂ 및 Heliox 투여 시 가스 교환 지표의 비교

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학 교실, 한양대학교 의과대학* 및 경상대학교 의과대학** 내과학교실

손장원*, 임채만, 고윤석, 이종덕**, 이상도, 김우성, 김동순, 김원동

= Abstract =

Comparison of Gas Exchange Parameters between Same Volume of N₂-O₂ and Heliox Inhalation

Jang-Won Sohn, M.D.,* Chae-Man Lim, M.D., Yoonsuck Koh, M.D., Jong Deog Lee, M.D.,**
Sang Do Lee, M.D., Woo Sung Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D.,

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine,

Asan Medical Center, School of Medicine, University of Ulsan,

Department of Internal Medicine, Hanyang University and Gyeong Sang National University**, Korea*

Background : Heliox is known to decrease PaCO₂ in patients with increased airway resistance by increasing minute ventilation and reducing work of breathing(WOB). Besides these effect, heliox is expected to decrease functional anatomic dead space owing to improvement of peak expiratory flow rate(PEFR) and enhancement of gas distribution. We investigated whether heliox can decrease PaCO₂ even at the same minute ventilation (VE) and WOB with N₂-O₂ to speculate the effect of the heliox on the anatomic dead space.

Material and Method : The subjects were 8 mechanically ventilated patients with asthma or upper airway obstruction(M : F=5 : 3, 68±10years) who were under neuromuscular paralysis. The study was consisted of three 15-minutes phases : basal N₂-O₂, heliox and washout. Heliox was administered via the low pressure inlet of servo 900C, and respiratory parameters were measured by pulmonary monitor(CP-100 pulmonary monitor, Bicore, Irvine, CA, USA). To obtain the same tidal volume(Vt) in heliox phase, the Vt on monitor was adjusted by the factor of relative flow rate of heliox to N₂-O₂. Dead space was calculated by Bohr equation.

Results : 1) Vt, VE, peak inspiratory pressure(PIP) and peak inspiratory flow rate(PIFR) were not different between N₂-O₂ and heliox.

2) PEFR was higher on heliox(0.52±0.19L/sec) than N₂-O₂(0.44±0.13L/sec)(p=0.024).

3) PaCO₂(mmHg) were decreased with heliox(56.1±14.1) compared to N₂-O₂(60.5±15.9)(p=0.027).

4) Dead space ventilation(%) were decreased with heliox(73±9 with N₂-O₂ and 71±10 with heliox)(p=0.026).

Conclusion : Heliox decreased PaCO₂ even at the same VE and WOB with N₂-O₂, and the effect was considered to be related with the reduction of anatomic dead space.

서 론

Heliox는 헬륨과 산소의 혼합 가스로 헬륨의 낮은 밀도로 인해 기도 저항이 증가된 환자에 적용 시 PaCO₂ 감소 효과가 있으며 상기도 협착¹⁾, 기관지 천식^{2,3)} 또는 만성 폐쇄성 폐질환⁴⁾ 환자에 사용하여 그 임상적 유용성이 다수 보고되어 있다. Heliox 투여 시 PaCO₂가 감소하는데 이는 heliox 투여에 따른 기도 저항의 감소가 분시환기량 증가⁵⁾, 호흡일 감소로 인한 CO₂ 생성의 감소^{4,5)} 및 최고 호기 유량(peak expiratory flow rate)을 증가시키며 가스 분포의 호전으로 인한 폐포 환기의 호전 및 사강 호흡률의 감소^{1,4,5)}에 기인하는 것으로 알려져 왔다. 이와 같이 PaCO₂ 감소 기전에 대한 지금까지의 연구는 주로 기도 저항 감소로 인한 분시환기량 증가 및 호흡일 감소의 효과에만 국한되었고 폐포 환기 증가와 사강 호흡률 감소 효과는 이론적 폐모델을 이용한 연구나⁶⁾ 가스교환 효과의 연구^{4,7)} 중 나타난 간접적인 증거만 제시되었을 뿐 임상에서 분시환기량과 호흡일이 동일한 상태에서 사강 호흡률 감소의 효과를 직접 증명한 보고는 없었다. 또한 기관지 천식이나 만성 폐쇄성 폐질환과 같이 미만성 혹은 소기도 폐쇄의 경우 heliox의 효과에 대해 많은 논란이 있어왔다.

본 연구는 인공호흡기 치료 중인 환자들에 N₂-O₂ 투여 시와 분시환기량과 호흡일이 동일한 조건에서 heliox 투여 시 PaCO₂가 감소되는지를 관찰하고 PaCO₂의 변동이 사강 호흡률 및 다른 호흡 지표의 변화와 연관되는지를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

대상은 1996년 7월부터 11월까지 기도 질환에 의한

호흡부전으로 아산 재단 서울 중앙병원 내과계 중환자실에 입원하여 기계호흡 중 활력지수 및 동맥혈 가스 검사가 안정상태를 유지하고 있는 8명의 환자를 대상으로 하였다(Table 1). 이들은 모두 근 이완제 투여로 자신의 호흡일이 없었다.

연구방법은 기저 N₂-O₂투여, heliox 투여 및 씻내기(washout phase, 4명에서 시행) 순으로 각 15분씩 시행하였고 각 과정의 마지막 1분간 최고 흡기압(peak inspiratory pressure), 최고 흡기 유량비(peak inspiratory flow rate), 최고 호기 유량비(peak expiratory flow rate)를 측정하여 그 평균값을 지표로 하였고 PaCO₂, 호기말 이산화탄소 분압(end tidal CO₂, ET-CO₂) 및 호기평균 이산화탄소 분압(mixed expired CO₂, P_ECO₂)도 측정하였다. 호흡역학의 지표는 유량 변환기(flow transducer; VarFlex flow transducer, Bicore, Irvine, CA, USA)를 기관 내관의 끝과 인공호흡기의 Y-connector 사이에 위치시키고 이를 호흡 감시장치(CP-100 pulmonary monitor, Bicore, Irvine, CA, USA)에 연결하여 측정하였다. Capnography(Datex, Fin-

Table 1. Clinical characteristics of study populations

Patient No.	Age	Sex	Underlying Disease
1	54	M	Asthma
2	71	M	Asthma, Pneumonia
3	70	M	Asthma
4	68	M	Tracheal narrowing
5	79	F	Asthma
6	80	F	Asthma
7	63	M	Asthma
8	56	F	COPD, Pneumonia

land)의 이산화탄소 감지기를 기관 내관 끝에 위치시켜 호기말 이산화탄소 분압을 구하였고 인공호흡기의 호기 밸브 이하 부위에 5 liter의 호흡낭(reservoir bag)을 장치하여 호기 평균 이산화탄소 분압을 구하였다. Heliox는 헬륨 80%, 산소 20%가 혼합되어 있는 가스탱크를 이용하여 공급하였고 인공호흡기는 heliox투여를 위하여 저압입구(low pressure inlet)가 있는 Servo 900C 기종(Siemens-Elema AB, Sweden)을 이용하였다. Heliox탱크와 인공 호흡기의 저압입구를 가스 누출이 없도록 관으로 연결하고 인공호흡기에 있는 가스 공급단추(gas supply button)로 저압입구를 개폐하였다. Heliox 투여 시 고압입구(high pressure inlet)로 산소만 공급되도록 인공호흡기의 산소 분압을 1.0(100%)으로 설정하였다. 헬륨의 농도는 산소 분석기(oxygen analyzer; W+W electronic AG, Switzerland)를 인공호흡기의 흡기관에 연결하여 산소 농도를 측정 한 후 이를 100%에서 감산하여 간접 추정하였다. 헬륨의 농도는 70~80%를 유지하였다. 연구 도중 인공호흡기의 설정은 변화시키지 않았고 헬륨의 농도에 따라 유량 전달기(flow transducer)를 통해 얻어지는 일호흡량과 유량 비가 달라지므로 N₂-O₂에 대한 상대 유

량 비로 보정하였다. 사강 호흡율은 Bohr의 공식($V_D/V_T = \text{ETCO}_2 - \text{PECO}_2 / \text{ETCO}_2$)을 이용하여 구하였다. 측정치들은 평균치 ± 표준편차로 표시하였으며 N₂-O₂투여 시와 heliox투여 시의 각종 측정치의 차이는 paired t-test로 검정하였고 2-tailed p값이 0.05미만인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

일호흡량은 N₂-O₂투여 군에서 275 ± 71ml, heliox투여 군에서 280 ± 74ml였고 분시환기량은 N₂-O₂투여 군에서 5.0 ± 1.0 L, heliox투여 군에서 5.1 ± 0.8L로 양 군간에 차이가 없었다(Table 2). 최고 흡기압은 N₂-O₂투여 군에서 27.3 ± 4.0cmH₂O 및 heliox투여 군에서 26.3 ± 4.3cmH₂O로 N₂-O₂투여 군에서 약간 높았으나 유의한 차이는 없었다. 최고 흡기 유량비는 N₂-O₂투여 군과 heliox투여 군에서 각각 0.50 ± 0.10L/sec 및 0.51 ± 0.11L/sec로 차이가 없었으나 최고 호기 유량비는 N₂-O₂투여 시 0.44 ± 0.13L/sec 및 heliox투여 시 0.52 ± 0.19L/sec로 heliox투여 군에서 의미 있게 증가하였다(p < 0.05). PaCO₂는 heliox투여 군에서 56.1 ± 14.1mmHg로 N₂-O₂투여

Table 2. Respiratory variables measured during N₂-O₂ and heliox administration

	N ₂ -O ₂	Heliox	p-value
V _T (ml)	275 ± 71.2	280 ± 74.1	NS
V _E (L)	5.0 ± 0.95	5.1 ± 0.81	NS
PIP(cm H ₂ O)	27.3 ± 4.01	26.3 ± 4.33	NS
PIFR(L/sec)	0.5 ± 0.1	0.51 ± 0.11	NS
PEFR(L/sec)	0.44 ± 0.13	0.52 ± 0.19	<0.05
PaCO ₂ (mmHg)	60.5 ± 15.9	56.1 ± 14.1	<0.05
V _D /V _T * (%)	73 ± 8.9	71 ± 10.1	<0.05
PaO ₂ /PAO ₂	0.34 ± 0.09	0.36 ± 0.07	NS

mean ± standard deviation

*V_D/V_T = $\text{ETCO}_2 - \text{PECO}_2 / \text{ETCO}_2$

NS : not significant

PIP : peak inspiratory pressure

PIFR : peak inspiratory flow rate

PEFR : peak expiratory flow rate

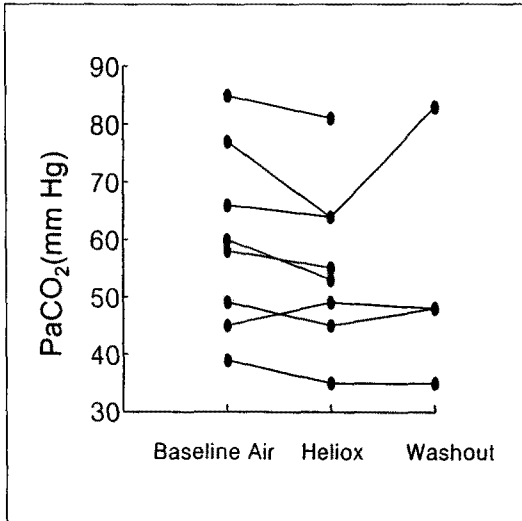


Fig. 1. Changes of PaCO₂ between baseline air, heliox and washout air administration.

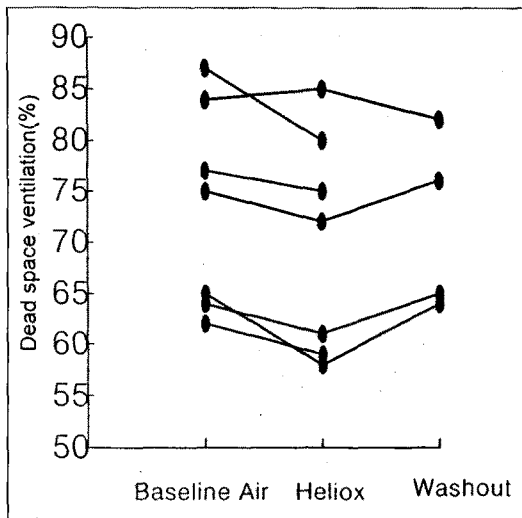


Fig. 2. Changes of dead space ventilation between baseline air, heliox and washout air administration.

군의 60.5 ± 15.9 mmHg에 비해 유의하게 감소하였고 ($p < 0.05$) 4명에서 시행한 씻습기 (washout phase)에서는 다시 증가하는 경향을 보였다 (Fig. 1). 사강

호흡률도 heliox투여 군에서 $71 \pm 10\%$ 로 N₂-O₂투여 군의 $73 \pm 9\%$ 에 비해 낮았다 ($p < 0.05$) (Fig. 2).

고 찰

본 연구에서는 분시환기량과 호흡일이 일정한 상황에서 N₂-O₂대신 heliox (He-O₂)를 투여하여 PaCO₂와 사강 호흡률이 감소됨을 관찰하였다. 헬륨 (Helium)은 기관지 확장 효과나 항 염증 효과가 없는 비활성 기체이나 헬륨을 임상적으로 적용하여 얻는 이점은 헬륨의 낮은 밀도 (density)에 의한 호흡가스의 물리적 특성의 변화 때문으로, 헬륨 80%, 산소 20%로 혼합한 heliox는 그 점도 (viscosity)는 대기의 점도와 비슷하나 밀도는 대기의 1/4에 불과하다. 기체가 통과하는 관의 직경 (d), 유체의 속도 (v), 유체의 밀도 (D)의 곱에 유체의 점도 (μ)를 나눈 값인 Reynolds 수 ($R_N = v \times D \times d \div \mu$)는 기류의 형태 (flow pattern)를 결정짓는 요소로 Reynolds 수가 2,000 이상이면 와류 (turbulent flow)를 형성하고 2,000 이하이면 층류 (laminar flow)를 형성하게 한다. 그러므로 관의 직경과 유속이 일정할 때 공기에서 heliox로 기체를 전환하면 heliox의 낮은 밀도로 인해 Reynolds 수가 낮아져 와류에서 층류로의 변환이 증가된다. 또한 층류 상태에서 기류를 발생시키는 추진 압력은 유량에 비례하나 와류에서의 추진 압력은 유량의 제곱에 비례하고 유체의 밀도에 비례하므로¹⁰⁾ 밀도가 낮은 기체는 밀도가 높은 기체에 비해 와류에서 층류로의 변환이 증가하여 같은 유량을 유지하는데 필요한 추진압이 낮아지게 되고 같은 층류 상태라도 낮은 밀도로 인해 추진압이 감소하게 된다. Heliox 사용 시에도 이와 같은 낮은 밀도의 이점이 나타나도록 헬륨의 농도를 60% 이상 유지할 것을 권고하고 있다¹¹⁾.

1935년 Barach가 상기도 폐쇄로 기도 저항이 증가된 환자들에게 heliox를 투여하여 임상적으로 효과가 있음을 보고한 이래^{1, 12)} heliox는 주로 후두, 기관 또는 기관지 등 상기도 협착 환자들에게 사용되어져 왔다. 상부기도의 기류는 주로 와류로 이루어져 있으

므로 heliox투여로 기도저항 감소 및 유량증가의 이점을 누릴 수 있으나 미만성 기도협착을 보이는 기관지 천식이나, 이미 기류가 층류로 전환된 소기도에 폐쇄가 있는 만성 폐쇄성 폐질환에서는 heliox의 효과에 많은 논란이 있어왔다^{13,14}.

Barnett 등은 개를 이용한 실험에서 상부기도의 폐쇄는 heliox 투여로 비탄성 호흡일이 감소하지만 하부기도 폐쇄시에는 효과가 없다고 하였고¹⁵, Papamoschou는 이론적 폐모델을 이용하여 와류 상태에서만 heliox투여의 이점이 있다고 주장하였다⁶. Despas 등과 Shiue 등은 급성 기관지 천식 발작시 폐쇄 부위를 예측할 수 없고 heliox 투여 효과도 일정치 않다고 하였다^{13,16}.

그러나 Gluck 및 Kass 등은 급성 기관지 천식 발작 환자에서 heliox 투여로 PaCO₂감소로 인한 호흡성 산증의 교정과 증상의 경감을 보고하였다^{2,3}. 또한 Swidwa 등은 만성 폐쇄성 폐질환 환자에게 heliox를 투여하여 호흡일의 경감효과와 전반적인 폐포 환기의 호전을 보고하였다⁴. 이와 같은 연구결과를 볼 때 heliox의 임상적 유용성은 헬륨의 낮은 밀도로 인해 기도 저항을 낮추고 유량을 증가시키는 효과 이외에 다른 기전도 관여하고 있음을 알 수 있다.

기도 내에서 종축(longitudinal axis)으로 일어나는 기체의 혼합 및 교환은 기체의 대류(convection)와 확산(diffusion)에 의해 일어난다¹⁷. 대류는 주로 상부기도(conduction airway)에서 우세하게 일어나며 소 기도에서는 확산이 우세하다^{18,19,20}. Sikland 등은 여러 폐 모델을 이용하여 이를 이론적으로 설명하고 있는데, 기도 폐쇄 시에 heliox 투여로 하부 기도의 대류 증가와 확산의 호전이 있다고 하였다⁸. 기관지 천식 환자는 여러 불 균일한 호흡단위가 존재하므로 호흡일을 증가시켜 가스 교환을 유지하나 호흡근이 피로해져 대류의 증가가 없을 때는 낮은 환기/관류 비를 보이는 부분이 늘어나게 된다. 이때 heliox투여로 대류와 확산이 증가되어 환기의 균일성이 증가되고 가스 교환이 호전된다^{7,21}.

호기시 기도에 형성되는 동일 압력점(equal pres-

sure point)의 하부는 기류가 층류로 이루어지며 동일 압력점과 기류 제한 분절(flow limiting segment) 사이는 와류도 기류가 형성되어 최대 호기 유량은 밀도에 영향을 받게 된다. 공기에서 heliox로 호흡가스를 바꾸었을 경우 기류제한 분절의 위치는 변하지 않으나 동일 압력점은 상류(하부기도)로 이동하여 형성된다^{22,23}. 따라서 유량이 밀도에 의존하는 부분이 커지게 되고 이때 낮은 밀도의 가스를 흡입함으로써 최고 호기유량의 증가와 호기 기도저항의 감소를 관찰할 수 있다⁹. 본 연구에서도 공기 흡입 시에 비해 heliox 흡입 시 최고 호기 유량비가 증가함을 관찰할 수 있었다.

기도 저항이 증가된 환자에서 폐의 과팽창과 기능적 잔기량의 증가를 볼수 있는데, heliox투여로 최고 호기 유량비의 증가와 호기 시 기도 저항 감소로 인해 폐의 과팽창이 완화되고 기능적 잔기량은 감소된다^{2,4,5}. 폐의 과팽창의 완화로 폐포 내에 남아있는 공기의 부피가 감소함으로써 동일한 상시 호흡량으로도 폐포 가스의 희석이 증가되고 폐포 환기가 증가한다.

사강은 흡기 가스 전체의 부피중 가스교환이 일어나지 않는 부분의 비율을 뜻하는데 동일한 환자에서 호흡 가스의 물리적 특성이 변화되면 기류의 성질과 가스 분포의 변화에 의해 사강이 변화될 수 있다. Heliox투여로 기도내에서 대류와 확산이 증가하여 가스 교환이 호전되고 기능적 잔기량의 감소로 폐포 가스의 희석과 폐포 환기가 증가하면 결과적으로 사강 호흡률의 감소가 일어날 것으로 예상된다. Swidwa 등은 만성 폐쇄성 폐질환 환자에서 heliox투여로 해부학적 사강이 감소함을 관찰하였는데⁴, heliox투여로 인해 최고 호기 유량의 증가와 기능적 잔기량이 감소하여 동일한 상시량에서도 잔여 가스(residual gas)의 희석과 환기가 호전되어 사강 호흡률이 감소한다고 설명하였다. Christopherson 등은 개를 이용한 동물 실험에서 heliox 흡입 시 생리학적 사강의 감소와 (A-a)DO₂의 증가를 관찰하였는데⁷ 밀도가 낮은 가스의 흡입으로 관류가 상대적으로 좋지 않은 폐포까지 환기가 증가하여 사강 호흡률이 감소하고 환기·관류

불균형이 초래되어 이러한 현상이 나타난다고 설명하였다. 본 연구에서도 heliox투여로 사강 호흡률이 감소함을 관찰할 수 있었다.

기도 저항이 증가된 환자에서 heliox 투여로 얻을 수 있는 임상적 이점에 대해 지금까지 많은 기전의 제시와 그 증명이 보고되어 왔으나 실제 임상에서 환자를 대상으로 하여 동일한 상시 호흡량과 호흡일의 조건에서 PaCO₂감소와 사강 호흡률의 감소를 관찰한 보고는 없었으며 이를 직접적으로 증명한 것은 본 연구가 최초이다. 그간 기관지 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환 환자에게 heliox를 적용하는데 많은 논란이 있어 왔으나 본 연구는 heliox의 임상적 유용성을 뒷받침할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

Heliox는 기도 저항이 증가된 환자에서 분시환기량의 증가와 호흡일의 감소로 인해 PaCO₂가 감소함이 알려져 있다. 이러한 효과 이외에도 최고 호기 유량비의 증가와 가스 분포의 호전에 의한 사강 호흡률의 감소 효과도 있을 것으로 기대된다. 이에 저자들은 공기(N₂-O₂)호흡 시와 동일한 분시환기량과 호흡일의 조건에서 heliox투여로 PaCO₂가 감소하는지 연구하였다.

대상 및 방법 :

호흡 부전으로 기계호흡 중인 환자 중 기관지 천식이나 상기도 협착이 있으며 근 이완제 투여로 자신의 호흡일이 없는 8명(남:여=5:3, 평균 68세)을 대상으로 하였다. 연구는 각 15분씩 기저 N₂-O₂투여, heliox투여 및 washout순으로 진행하였다. Heliox는 Servo 900C기종의 저압입구(low pressure inlet)를 통해 공급하였다. 호흡 역학 지표는 CP-100 monitor(Bicore, USA)로 측정하였고 heliox투여시 동일한 일호흡량 유지를 위해 N₂-O₂에 대한 상대유량 비로 상시 호흡량을 보정하였다. 사강 호흡률은 Bohr의 공식으로 구하였다.

결 과 :

일호흡량, 분시환기량, 최고 흡기압 및 최고 흡기 유량 비는 N₂-O₂와 heliox투여 군 사이에 차이가 없었다. 최고 호기 유량 비는 heliox투여 군에서(0.52±0.19L/sec) N₂-O₂투여 군(0.44±0.13L/sec)보다 높았다(p=0.024). PaCO₂는 heliox투여 군(56.1±14.1mmHg)이 N₂-O₂투여 군(60.5±15.9mmHg)보다 낮았고(p=0.027), 사강 호흡률은 heliox투여 군(71±10%)이 N₂-O₂투여 군(73±9%)보다 낮았다.

결 론 :

분시환기량과 호흡일이 동일한 조건에서도 heliox투여 시 N₂-O₂투여에 비해 PaCO₂의 감소가 관찰되며 이는 사강 호흡률의 감소와 관련이 있을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Barach AL. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions in the larynx and trachea. *Ann Intern Med* 9 : 739-65, 1935
2. Gluck EH, Onorato DJ, Castriotta R. Helium-oxygen mixture in intubated patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *Chest* 98 : 693-98, 1990
3. Kass JE, Castriotta R. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest* 107 : 757-60, 1995
4. Swidwa DM, Montenegro HD, Goldman MD, Lutchen KR, Saidel GM. Helium-oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 87 : 790-795, 1985
5. Manthous CA, Hall JB, Melmed A, Caputo MA, Walter, J, Klocksieben JM, Schmidt GA, Wood LDH. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *Am J Resir Crit Care Med* 151 : 310-14, 1995
6. Papamoschou D. Theoretical validation of the

- respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Respiration Physiology* 99 : 183-90, 1995
7. Christopherson SK, Hlastala MP. Pulmonary gas exchange during altered density gas breathing. *J Appl Physiol* 52 : 221-25, 1982
 8. Sikland RS, Magnussen H, Scheid P, Piiper J. Convective and diffusive gas mixing in human lung : experiments and model analysis. *J Appl Physiol* 40 : 362-71, 1976
 9. Mink SM, Wood LDH. How does helium increase maximal expiratory flow in the human lungs? *J Clin Invest* 66 : 720-29, 1980
 10. McLlory MB, Mead J, Selverstone NJ, Radford EP. Measurement of lung tissue viscous resistance using gases of equal kinematic viscosity. *J Appl Physiol* 9 : 485-90, 1955
 11. Egan DG. Fundamentals of respiratory therapy, 4thed. St Louis CV Mosby Co, 481-84, 1973
 12. Barach AL. The therapeutic use of helium *JAMA* 107 : 1273-75, 1936
 13. Despas PJ, Leroux M, Macklem PT. Site of airway obstruction in asthma as determined by measuring maximal expiratory flow breathing air and a helium-oxygen mixture. *J Clin Invest* 51 : 3235-43, 1972
 14. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM, Path MC. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 278 : 1355-60, 1968
 15. Barnett TB. Effects of helium and oxygen mixtures on mechanics during airway constriction. *J Appl Physiol* 22 : 707-13, 1967
 16. Shiue ST, Gluck EH. The use of helium-oxygen mixtures in the support of patients with status asthmaticus and respiratory acidosis. *J Asthma* 26 : 177-80, 1989
 17. Paiva M. Gas transport in the human lung. *J Appl Physiol* 35 : 401-10, 1973
 18. Paiva M, Engel LA. Pulmonary interdependence of gas transport. *J Appl Physiol* 47 : 296-305, 1979
 19. Scherer PW, Shendalmen LH, Green NM. Simultaneous diffusion and convection in a single breath wash out. *Bull Math Biophys* 34 : 393-412, 1972
 20. Piiper J, Scheid P. Respiration : alveolar gas exchange. *Ann Rev Physiol* 33 : 131-54, 1971
 21. Terry PB, Traystman RJ, Newball HD, Batra GK, Menkes HA. Collateral ventilation in man. *N Engl J Med* 298 : 10-15, 1978
 22. Weiss J, Woodrow, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr. Bronchodilatation, lung recoil and the density dependence of maximal expiratory flow. *J Appl Physiol* 52 : 874-78, 1982
 23. Ingram RH Jr, McFadden ER Jr. Localization and mechanism of airway responses in normal subjects and in asthmatics. *N Engl J Med* 297 : 596-600, 1977