

# 持久性トレーニングによる運動時換気応答の抑制には中枢性（脳）の適応メカニズムがどの程度関与するのか？

	国立循環器病 センター研究所	宮本忠吉
(共同研究者)	同	山元健太
	同	神谷厚範
	同	高木洋
	同	杉町勝

## How Does the Central Adaptative Mechanism Contribute to the Attenuation of Exercise Hyperpnea from Strenuous Regular Exercise Training?

by

Tadayoshi Miyamoto, Kenta Yamamoto, Atsunori Kamiya,  
Hiroshi Takaki, Masaru Sugimachi  
*Department of Cardiovascular Dynamics,  
Advanced Medical Engineering Center,  
National Cardiovascular Center Research Institute*

### ABSTRACT

Background: We have shown that minute ventilation [ $\dot{V}E$ ] and end-tidal  $CO_2$  tension [ $P_{ET}CO_2$ ] were determined by the interaction between the properties of controller and plant. During exercise, the controller shifted to the direction of decreased  $P_{ET}CO_2$ , so as to compensate for the shift of plant accompanying increased metabolism. This effectively fixes  $P_{ET}CO_2$  in the normal range, with the expense of exercise hyperpnea. We examined how athletes are trained to reduce this exercise hyperpnea.

Methods: In 6 trained (Tr) and 6 untrained (UT) healthy males, to characterize the controller, we induced hypercapnia by changing inspiratory  $CO_2$  fraction and measured the linear  $P_{ET}CO_2$ - $\dot{V}E$  relation ( $\dot{V}E = S \cdot (P_{ET}CO_2 - B)$ ). To characterize the plant, we

made subjects alter  $\dot{V}E$  and measured the hyperbolic  $\dot{V}E$ - $P_{ET}CO_2$  relation ( $P_{ET}CO_2 = A / \dot{V}E + C$ ). We characterized these relations both at rest and during light exercise.

Results: Physical conditioning did not affect characteristics of either controller or effector during rest. Exercise decreased B in UT, while not in Tr ( $p < 0.05$ ). During exercise, slope S slightly increased in both groups. The hyperbolic plant property shifted right and upward during exercise as predicted by increased metabolism. Though constant C was slightly lower in Tr than that in UT, this does not contribute much to changes in  $\dot{V}E$ . The  $\dot{V}E$  during exercise in Tr was by 22 % lower than that in UT.

Conclusion: The attenuation of exercise hyperpnea induced by regular exercise training results mainly from the adaptation of the controller, the lower sensitization of chemoreflex controller. Strenuous regular exercise training almost abolishes the exercise-induced shift of central ventilation controller.

## 要 旨

背景：先行研究にて，ヒト呼吸化学調節系の特性を制御部（中枢コントローラ）と被制御部（末梢プラント）に分離し定量解析することで，安静時や運動時の換気量決定機構を定量評価する方法論を開発した．本研究は，同法を用いてアスリートの運動時換気抑制機構の詳細を明らかにすることを目的とする．方法：対象は日々持久性運動トレーニングを実施している男性アスリート6名（Tr群）とコントロール群6名（UT群）．中枢コントローラ特性（動脈血[呼気終末] $CO_2$ 分圧（ $P_{ET}CO_2$ ） $\rightarrow$ 分時換気量（ $\dot{V}E$ ）関係）を調べるために，一定濃度の $CO_2$ を吸入させ， $\dot{V}E$ および $P_{ET}CO_2$ を測定した．末梢プラント特性（ $\dot{V}E \rightarrow P_{ET}CO_2$ 関係）を調べるために，一定の分時換気を意識的に行わせた．いずれも安静時と低強度運動時の定常状態で測定した．結果：運動時の中枢コントローラ特性（ $\dot{V}E = S \cdot (P_{ET}CO_2 - B)$ ）の傾きS値は両群間で差を認めなかったが，X軸切片B値はTr群がUT群よりも高値を示した（ $p < 0.05$ ）．運動時の末梢プラント特性（ $P_{ET}CO_2 = A / \dot{V}E + C$ ）のX軸漸近線C値はTr群がUT群より

もやや低値を示した．両サブシステムの交点（動作点）の $\dot{V}E$ 値はTr群がUT群よりも22%有意に低値を示した．両群間の換気反応の差異は中枢コントローラ特性の違いによってほぼ説明できた．結論：アスリートに見られる低強度運動時の換気抑制反応は，長期トレーニングに伴う中枢性（脳）の適応変化が主たるメカニズムであることが明らかとなった．

## 緒 言

持久性トレーニングは，運動時の換気亢進反応や息切れ感を軽減し<sup>1,4,7)</sup>，高齢者を含む一般健康人だけでなく種々の病態においてもQOL（Quality of life）の改善に貢献する<sup>12,14)</sup>．従来，換気反応に及ぼすそのトレーニング効果の生理学的メカニズムには，中心・末梢循環，代謝系機能の改善に伴う乳酸産生量の減少が主であると考えられてきたが<sup>5)</sup>，トレーニングによる運動時換気亢進反応の軽減作用は乳酸がほとんど産生されない低強度運動時でさえも観察されることから，乳酸などの末梢要因を介するメカニズムとは別に，中枢性（脳）の適応メカニズムも関与していると考えられる．

しかし、従来、負帰還（ネガティブフィードバック）の制御システムである生体呼吸化学調節系の換気決定機構を定量解析する有効な方法が確立していなかったため、その系でのトレーニングによる換気軽減メカニズムの同定や定量的評価を行うことは困難であった。そこで、近年、私たちはシステム工学を理論的背景とする解析手法を導入することによって、生体呼吸化学調節系を動脈血中の $O_2$ 、 $CO_2$ 、pHを感知して換気を増減させる中枢コントローラ（制御部）と、換気により $O_2$ および $CO_2$ を変化させる末梢プラント（被制御部）の二つのサブシステムに分離し、生体システムの換気決定機構を定量評価する方法論を開発した<sup>22)</sup>。（図1参照）。

本研究は同方法論をアスリートに適用することで、持久性トレーニングによる生体呼吸化学調節系の運動時換気応答の抑制メカニズムを解明することを目的とした。

## 1. 研究方法

### 1.1 被験者

対象者は、大学サイクリング部に所属し、持久

性運動トレーニングを日々実施している男性アスリート6名（Tr群）と、コントロール群（UT群）として非喫煙、非肥満の健常男性6名であった。両群の身体特性は表1に示した。

表1 対象の身体特性

		Trained (n=6)	Untrained (n=6)
Age	(yrs.)	21.8 ± 1.2	19.3 ± 0.5
Height	(cm)	172.8 ± 5.5	171.2 ± 6.4
Weight	(kg)	61.0 ± 4.2	62.7 ± 8.0
$\dot{V}O_{2max}$	(mL/min)	3752 ± 311**	2667 ± 128
$\dot{V}O_{2@VT}$	(mL/min)	2696 ± 385**	1327 ± 222

Values are means ± SD. \*\*p<0.01 vs. Untrained

### 1.2 実験手順

対象者にはあらかじめ実験内容の説明を行い、実験参加の意志を確認し同意書に署名を求めた。また、テストの実施前24時間は激しい運動を避けること、日常の食事を続け高塩分食はさけること、各テスト実施の4時間前は食事、カフェイン、アルコールなどの摂取を行わないことなどを指示した。実験の初日は練習日に当て、その後、同日内に最大運動負荷テストを実施した。

実験2日目以降は呼吸化学調節負帰還システム

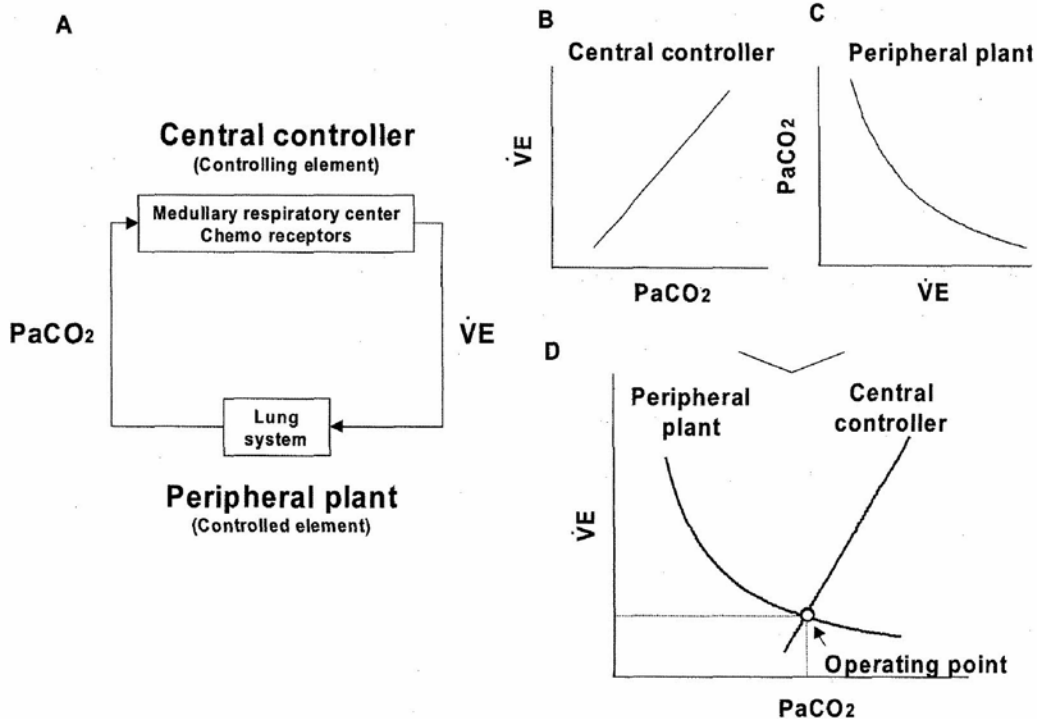


図1 呼吸化学調節負帰還システムの入出力関係および平衡線図解析による換気量（動作点）決定機構の定量評価

を中枢コントローラと末梢プラントの二つのサブシステムに分離するための下記実験プロトコールを数日に分けて安静時と運動時でそれぞれ実施した。

すべての実験において呼気ガス分析装置 (AE-280S, (株) ミナト医科学, 大阪) を用いて, 酸素摂取量 ( $\dot{V}O_2$ ), 二酸化炭素排泄量 ( $\dot{V}CO_2$ ), 分時換気量 ( $\dot{V}E$ ), 呼吸数 (RR), 一回換気量 ( $TV_T$ ), ガス交換比, 呼気終末  $O_2$  分圧 ( $P_{ET}O_2$ ) および呼気終末  $CO_2$  分圧 ( $P_{ET}CO_2$ ) を breath-by-breath で測定した。血中乳酸 (LA), カリウム ( $K^+$ ) 濃度は前腕静脈から血液を採取し, 乳酸, 電解質分析装置 (Bayer 800 Series, (株) バイエルメディカル, 東京) を用いて測定した。

### 1. 3 実験方法

#### 1. 3. 1 最大運動負荷テスト

各被験者に対して, コンピュータ負荷制御式自転車エルゴメータ (232CXL, (株) ミナト医科学, 大阪) を用いて最大運動負荷テストを実施し, 最大酸素摂取量 ( $\dot{V}O_{2max}$ ) および換気性作業閾値 (VT) を決定した。最大運動負荷テストはウォーミングアップとして6分間 20watt の一定負荷と, 20 watt/分のランプ負荷を用いて疲労困憊に至るまで行わせた。ペダル回転数はメトロノーム音にあわせて 60 回転/分を維持するよう指示した。VT の決定は, V-slope 法もしくは, ガス交換パラメータの変化 ( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  の増加を伴わない  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  の上昇) に基づき定められた閾値とした<sup>3)</sup>。

#### 1. 3. 2 呼吸化学調節負帰環系の定量評価

##### 1. 3. 2. 1 中枢コントローラ特性の定量化

安静時と運動時において, それぞれ12分間一定濃度の  $CO_2$  を吸入させ (4条件: 0, 3.5, 5.0, 6.0%  $CO_2$ , すべて 80%  $O_2$ ,  $N_2$  バランス), 定常状態における  $\dot{V}E$  および,  $PaCO_2$  を反映する呼気終末  $CO_2$  分圧 ( $P_{ET}CO_2$ ) を測定した。

$P_{ET}CO_2 \rightarrow \dot{V}E$  関係を  $\dot{V}E = S \cdot (P_{ET}CO_2 - B)$  の式を用いて直線近似し, 中枢コントローラの定量特性を求めた (図 1B 参照)。

##### 1. 3. 2. 2 末梢プラント特性の定量評価

安静時と運動時において, それぞれ12分間の一定の分時換気 (4条件: 低換気1条件, 過換気3条件) を visual feedback 法<sup>22)</sup> を用いて意識的に行わせた (吸気ガスはすべて 0%  $CO_2$ , 80%  $O_2$ ,  $N_2$  バランスを使用)。定常状態における  $\dot{V}E$  および,  $P_{ET}CO_2$  を測定した。

$\dot{V}E \rightarrow P_{ET}CO_2$  関係を  $P_{ET}CO_2 = A/\dot{V}E + C$  の式を用いて双曲線近似し, 末梢プラントの定量特性を求めた (図 1C 参照)。

尚, 定常負荷運動時のワット数は被験者の換気性作業閾値以下の強度であることを確認した後, 動作点における  $\dot{V}O_2$  が約 0.8L/分となるような負荷レベルを設定した。実施された各々の実験条件の順番は各被験者ですべてランダム順にした。

##### 1. 3. 2. 3 平衡線図解析法を用いた動作点決定機構の定量評価

中枢コントローラと末梢プラントの両特性を同軸グラフ上に表した図 (平衡線図) から解析的に両サブシステムの平衡点 (交点) を求めた。この点は呼吸化学調節系の動作点 (Operating Point) と呼ばれ, 通常われわれが定常状態において計測している  $\dot{V}E$  や  $P_{ET}CO_2$  値と一致する<sup>2, 9, 11, 21, 22)</sup>。本研究では, 両群間において生体呼吸化学調節系の動作点決定機構の比較検討を行った (図 1D 参照)。

##### 1. 3. 2. 4 統計処理

各パラメータの個人の平均値に基づき, 目的に応じて1要因または2要因の分散分析 (ANOVA) を実施した。有意差は危険率 5% 以下とした。

## 2. 結果

図 2 にはアスリート群およびコントロール群における安静時および運動時の呼吸化学調節系の平

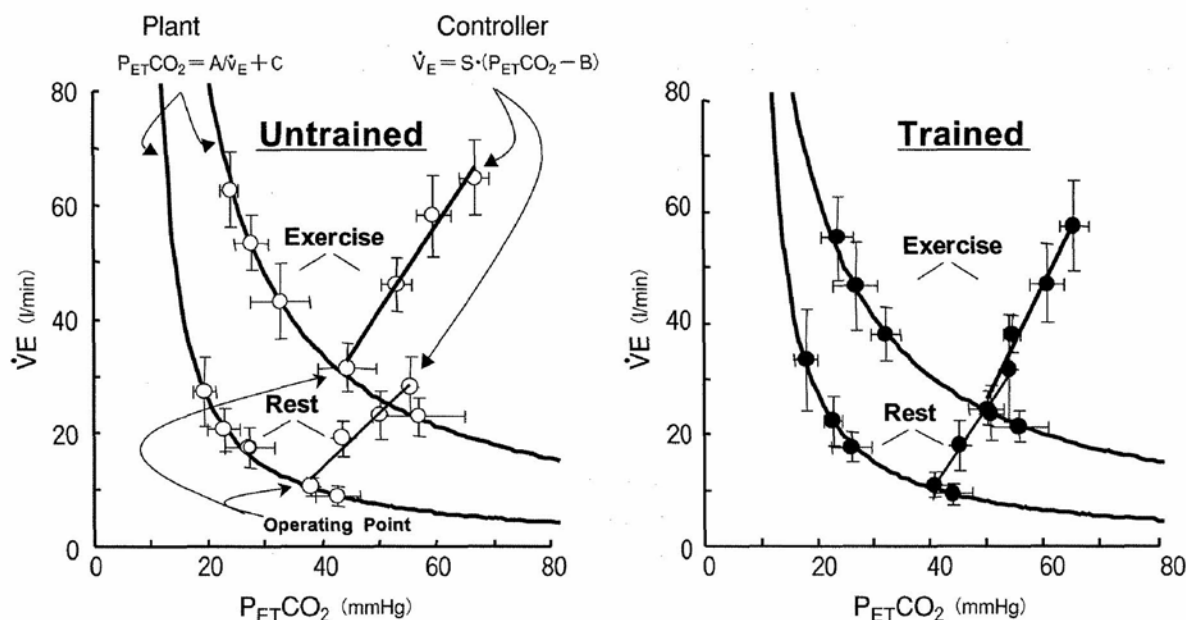


図2 平衡線図解析法による安静および運動時の呼吸化学調節負帰還システムの動作点決定機構の定量評価

表2 安静および運動時における呼吸化学調節系の中樞コントローラおよび末梢プラント特性およびトータルループゲインの群間比較

	Trained (T) (n=6)		Untrained (U) (n=6)		ANOVA (P-value)		
	Rest (R)	Exercise (E)	Rest (R)	Exercise (E)	T vs. U	R vs. E	(T vs. U) × (R vs. E)
<b>Central controller</b>							
S mL/min/mmHg	1.2 ± 0.7	2.1 ± 0.6	1.0 ± 0.4	1.5 ± 0.5	ns	0.001	ns
B mmHg	25.3 ± 7.9	34.2 ± 6.4	26.4 ± 6.0	20.1 ± 11.7	ns	ns	0.016
<b>Peripheral plant</b>							
A mmHg/L/min	330 ± 48	1166 ± 240	296 ± 78	1187 ± 214	ns	0.000	ns
C mL/min	8.7 ± 1.1	1.5 ± 4.2	8.9 ± 4.4	5.5 ± 4.7	ns	0.015	ns
Total loop G	2.8 ± 3.1	3.9 ± 1.3	2.8 ± 0.8	1.9 ± 1.0	ns	ns	0.028

Values are means ± SD

平衡線図を示した。また、中枢コントローラ特性および末梢プラント特性を表す各種パラメータの群間比較の結果は表2に示した。中枢コントローラのゲイン（スロープS値）は運動の実施によって両群ともに増加した。一方、X軸切片B値は、Tr群は増加、UT群は逆に減少した。プラント特性のA値は運動の実施によって両群ともに増加した。逆に平衡線図上のX軸漸近線として表されるC値は両群ともに減少した。動作点における中枢コントローラと末梢プラントの傾きの積であるトータルループゲイン（TG）は運動によってTr群は増加するが、コントロール群では逆に低下した。

2要因（身体コンディショニング×運動）のANOVAの結果、BおよびTGの各パラメータにおいて身体コンディショニング×運動の有意な相互作用効果が認められた。S、A、Cには運動の主効果のみが認められた。

表3には平衡線図上の動作点における安静および運動時呼吸代謝パラメータの群間比較の結果を示した。乳酸（LA）を除くすべてのパラメータは運動によって増加したが、 $\dot{V}E$ の増加率はTr群がUT群よりも低かった。ANOVAの結果、 $\dot{V}E$ においてのみ身体コンディショニング×運動の有意な相互作用効果、身体コンディショニングの主

表3 平衡線図上の動作点における安静時および運動時の呼吸代謝パラメータの群間比較

		Trained (T) (n=6)		Untrained (U) (n=6)		ANOVA (P-value)		
		Rest (R)	Exercise (E)	Rest (R)	Exercise (E)	T vs. U	R vs. E	(T vs. U) × (R vs. E)
$\dot{V}E$	(L/min)	12.5 ± 1.4	24.7 ± 3.1	10.3 ± 1.4	32.1 ± 3.6	0.045	0.0000	0.0007
$P_{ET}CO_2$	(mmHg)	38.9 ± 3.3	49.0 ± 3.8	38.5 ± 2.2	45.3 ± 5.3	ns	0.0000	ns
$V_T$	(mL)	820 ± 149	1360 ± 265	703 ± 138	1362 ± 441	ns	0.0002	ns
RR	(breaths/min)	15.9 ± 3.3	19.7 ± 4.5	15.8 ± 5.0	25.5 ± 6.2	ns	0.0037	ns
$\dot{V}O_2$	(mL/min)	270 ± 23	852 ± 59	221 ± 30	845 ± 40	ns	0.0000	ns
$\dot{V}CO_2$	(mL/min)	229 ± 23	746 ± 69	180 ± 20	780 ± 70	ns	0.0000	ns
$K^+$	(mmol/L)	4.0 ± 0.2	4.4 ± 0.1	4.2 ± 0.2	4.4 ± 0.1	ns	0.0002	ns
LA <sup>-</sup>	(mmol/L)	11.8 ± 6.2	9.7 ± 4.9	12.1 ± 3.3	12.7 ± 3.5	ns	ns	ns

Values are means ± SD.  $\dot{V}E$ , minute ventilation;  $P_{ET}CO_2$ , end-tidal pressures for  $CO_2$ ;  $V_T$ , tidal volume; RR, respiratory rate;  $\dot{V}O_2$ , oxygen uptake;  $\dot{V}CO_2$ , carbon dioxide output; LA, blood lactic acid concentration;  $K^+$ , plasma potassium concentration.

効果が認められた。また  $\dot{V}E$ ,  $P_{ET}CO_2$ ,  $V_T$ , RR,  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$ ,  $K^+$  においては運動の主効果が認められた。

### 3. 考察

#### 一過性運動負荷に対する中枢コントローラ特性の適応変化

トレーニング経験の有無に関わらず、運動それ自体は両群の両サブシステム特性を有意に変化させた(表2)。すなわち、安静から運動時にかけて中枢コントローラのゲイン(傾き)は増加すると同時に、末梢プラント特性の右上方シフトも認められた。平衡線図解析の結果、システムの平衡点(動作点)は運動によって上方へシフトした(図1)。この動作点のシフト、すなわち  $P_{ET}CO_2$  の変化を伴わない運動時の換気量増加は、Exercise hyperpnea<sup>6, 9, 10, 13, 23)</sup> の用語を用いて、古くから知られている。現在に至っても、その発生メカニズムの詳細は依然不明とされている。本研究ではシステム解析を用いて Exercise hyperpnea の機構を定量評価することに成功したが、依然、システムの内部構造に関する理解は不十分といえる。今後、運動による両システム特性の傾きの変化やシフトが主に如何なる機構によって引き起こされるのか、そのメカニズムの同定が

課題であると思われる。

#### 長期運動トレーニングによる中枢コントローラ特性の適応変化

運動時の中枢コントローラ特性のスロープS値は両群間で差を認めなかったが、X軸切片B値はTr群がUT群よりも低値を示した。これは運動時の中枢コントローラ特性の上方シフトの程度がTr群では僅かなことを示している。つまり、アスリートに見られる運動時換気抑制のメカニズムとしては、中枢を介した呼吸化学調節機構の適応変化が大きく関与していることが明らかとなった。

文献的には運動時の換気反応の亢進には神経性および代謝性、体液性因子がいずれも関わっていることが報告されている<sup>16, 17)</sup>。本研究において観察された中枢コントローラのトレーニング適応機構を説明する神経性因子としては、長期運動トレーニングによる筋機械受容器や代謝受容器などの末梢効果器系からの神経性入力<sup>20)</sup>の適応変化やセントラルコマンドなどの中枢ドライブの適応変化<sup>10, 18, 19, 20, 27)</sup>が考えられる。一方、代謝性、体液性因子としては、代謝性産生物質である乳酸やノルエピネフリンなどのトレーニングによる産生量減少効果等<sup>20)</sup>があげられるが、一般に低強度運動時ではこれらの物質はほとんど産生されないこ

と<sup>4)</sup>が知られており、事実、われわれが測定した血中乳酸濃度の変化において両群間で差が認められなかったことなどから考えて、代謝性および液性の調節機構を介する中枢性メカニズムがアスリートの運動時換気抑制のメカニズムとして機能している可能性は少ないと思われる。しかし、Exercise hyperpnea 発生機構に関しては上記以外にも数多くのメカニズムが提唱されており<sup>8, 15, 24, 25, 28, 29)</sup>、今後、運動時の換気量を決定する中枢性機構の詳細に関する研究が待たれると同時に、長期トレーニングによる中枢適応のメカニズムに関するさらなる検討が必要と考えられる。

#### 一過性運動負荷に対する末梢プラントシステム特性の適応変化

末梢プラントの特性すなわち双曲線関係で近似した $\dot{V}E \rightarrow PaCO_2$ 関係は概念的には代謝双曲線式( $PaCO_2 = 0.863 \times \dot{V}CO_2 / (\dot{V}E \times (1 - V_D/V_T))$ )を用いて説明することができる<sup>26)</sup>。すなわち、式が示すところは、 $\dot{V}E$ の変化によって最終的に決定される $PaCO_2$ 値は、生体の $CO_2$ 産生量( $\dot{V}CO_2$ )と死腔換気率( $V_D/V_T$ )の両パラメータによって決定されるということである。

両群において認められた末梢プラント特性の運動による右上方シフト(A値の増加)は、運動に参加する筋群の代謝量増大に伴う $CO_2$ 産生量の増加を主に反映していると考えられる。一方、そのX軸漸近線のシフト(C値の減少)は、換気増大時における血中 $CO_2$ 排泄効率の向上を示しており、これは、運動による有効肺胞換気の増加( $V_D/V_T$ の減少)や、気道抵抗減少に伴う呼吸筋自体の仕事量減少などが関係していると考えられる。

上述した概念はすでにモデル式からも理論的に導き出される内容であり、事実、健常人においては運動シミュレーションの結果から得られた数値と実測値とは大方一致することが報告されている<sup>26)</sup>。しかし、今後、運動生理学分野だけでなく、

運動に伴う呼吸異常の病態生理に関する研究や、呼吸化学調節に関するシミュレーション研究をさらに発展させていく上で、末梢プラント特性の運動適応に関する詳細な検討は重要になると考えられる。

#### 長期運動トレーニングによる末梢プラント特性の適応変化

長期運動トレーニングの実施によって末梢プラント特性の適応変化が生じた。すなわち平衡線図上のX軸漸近線として表されるC値はTr群がUT群よりも低値を示した。これは、アスリートでは同一換気亢進時の $CO_2$ 排泄能がUT群よりも優っていることを示している。この末梢プラント特性の長期運動トレーニングによる適応変化については、概念的には上記した代謝双曲線式( $PaCO_2 = 0.863 \times \dot{V}CO_2 / (\dot{V}E \times (1 - V_D/V_T))$ )を用いて説明できる。本研究においてTr群とUT群の $\dot{V}CO_2$ 値に差は認められなかったため、両群間で観察された末梢プラント特性の差異は、死腔換気率( $V_D/V_T$ )の違いによって説明できるかもしれない。事実、アスリートの換気亢進時の呼吸パターンはUT群と比較して深く遅いパターンを呈していたため、 $V_D/V_T$ の低下による影響がその特性の違いに現れていたと考えられる。しかしながら、平衡線図上の動作点付近でその特性を比較した場合では、両群間で明らかな差異が認められないため、アスリートの換気抑制は末梢プラント特性の適応変化では十分に説明し得ないことが明らかとなった。

#### 呼吸化学調節負帰還システム機能の運動適応変化

UT群の呼吸化学調節系のTGの値は安静時2.8から運動時1.9とやや低下するものの有意な変化は認められなかった。これは、安静から運動を実施することで、末梢プラントのゲインが低下するものの、生体には制御システムの特性を変化させ

ることでそれを代償する中枢性の機構（中枢コン  
トローラゲインの増加）が存在していることを示  
している。フィードバック制御理論に基づくなら  
ば、システムに加わる外乱は  $1/(TG+1)$  に圧縮  
されることが知られている<sup>21)</sup>。今回、われわれ  
の定量解析の結果から得られた1.9～3.9という  
TGの値は、外乱が1/3～1/5に圧縮されることを  
示しており、生体に備わっている呼吸化学調節系  
が、PaCO<sub>2</sub>の安定化にとって非常に有効なメカニ  
ズムを有するシステムであることを示している。  
すなわち、運動時に代謝が変化しPaCO<sub>2</sub>が短時  
間に大きく変化するような外乱が加わっても、  
PaCO<sub>2</sub>を安定化できる巧妙な機構を備えていると  
いえる。Tr群の運動時のTG値がUT群よりも高  
かったという事実は、アスリートは運動中に大き  
な外乱が加わってもPaCO<sub>2</sub>を安定化させる能力  
が高まっていることを意味している。

#### 4. 結 論

アスリートに見られる低強度運動時の換気抑制  
反応は、長期トレーニングに伴う中枢性（脳）の  
適応変化が主たるメカニズムであることが明らか  
となった。生体呼吸化学調節系のトレーニング適  
応変化は運動時の血液ガスホメオスタシスの安定  
化に役立っていると考えられた。

#### 文 献

- 1) Andrew G.M., Guzman C.A., Becklake MR. Related Effect of athletic training on exercise cardiac output. *J. Appl. Physiol.*, 21, 603-608 (1966)
- 2) Berger, A.J., Mitchell, R.A., Severinghaus J.W. Regulation of respiration (third of three parts). *N. Engl. J. Med.*, 297, 194-201 (1977)
- 3) Beaver W.L., Wasserman K., Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.* 60, 2020-2027 (1986)
- 4) Casaburi R., Storer TW, Ben-Dov I, Wasserman K. Effect of endurance training on possible determinants of VO<sub>2</sub> during heavy exercise. *J. Appl. Physiol.*, 62, 199-207 (1987)
- 5) Casaburi R., Storer T.W., Wasserman K. Mediation of reduced ventilatory response to exercise after endurance training. *J. Appl. Physiol.*, 63 1533-1538 (1987)
- 6) Comroe, J.H., C.F. Schmidt, Reflexes from the limbs as a factor in the hyperpnea of muscular exercise. *Am. J. Physiol.*, 138, 536-547 (1943)
- 7) Cotes J.E., Meade F. Physical training in relation to the energy expenditure of walking and to factors controlling respiration during exercise. *Ergonomics*, 2, 195-206 (1959)
- 8) Cross, B. A., A. Davey, A. Guz, P. G. Katona, M. Maclean, K. Murphy, S. J. G. Semple R. Stidwill, The pH oscillations in arterial blood during exercise, A potential signal for the ventilatory response in the dog. *J. Physiol.*, 329, 57-73 (1982)
- 9) Cunningham D.J.C., Robbins P.A., Wolff C.B. In: Handbook of Physiology, Integration of respiratory responses to changes in alveolar partial pressures of CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> and in arterial pH. Bethesda, M.D., *Am. Physiol. Soc.*, pp 476-528 (1986)
- 10) Eldridge .F.L., Millhorn D.E., Waldrop T.G., Exercise hyperepnea and locomotion : activation from the hypothalamus *Science*. 211, 844-846 (1981)
- 11) Folgering H., Studying the control of breathing in man. *Eur. Respir J.*, 1, 651-660 (1988)
- 12) Gigliotti F., Coli C., Bianchi R, Grazzini M, Stendardi L., Castellani C., Scano G., Arm exercise and hyperinflation in patients with COPD: effect of arm training. *Chest.*, 128, 1225-1232 (2005)
- 13) Grodins, F.S., Exercise hyperpnea. The ultra secret. *Adv. Physiol. Sci.*, 10, 243-251 (1981)
- 14) Guazzi M., Reina G., Tumminello G., Guazzi M.D., Related Articles, Links Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J. Appl. Physiol.* 97, 1866-1873 (2004)
- 15) Jones, P.W., Huszczuk A. Wasserman K., Cardiac output as a controller of ventilation through changes in right ventricular load. *J. Appl. Physiol.* 53, 218-224 (1982)
- 16) Kao F.F. An experimental study of the pathways involved in exercise hyperpnea employing cross-circulation techniques. In : Regulation of Human Respiration, Ed. by Cunningham DJC Lyoyd B.B., Blackwell, Oxford, pp. 461-502 (1963)



- 17) Kao, F.F.: The peripheral neurogenic drive, an experimental study. In , Muscular exercise and the lung. Ed. by Dempsey, J.A. CE. Reed, *Univ. of Wisconsin Press*, pp.71-88 (1977)
- 18) Krogh, A. J. Lindhard The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J. Physiol* (London), 47, 112-136 (1913)
- 19) Martin P.A., Mitchell GS. Long-term modulation of the exercise ventilatory response in goats. *J. Physiol.* 470, 601-617 (1993)
- 20) McCloskey, DI. Mitchell, J.H. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J. Physiol.*, 224, 173-186 (1972)
- 21) Milhorn H.T. Jr. In: The application of control theory to physiological systems. Saunders, Philadelphia, pp 148-157 (1966)
- 22) Miyamoto T., Inagaki M., Takaki H. et al: Integrated characterization of chemoreflex system controlling ventilation in human using an equilibrium diagram. *Eur. J. Appl Physiol.*, 93, 340-346 (2004)
- 23) Poon C-S, Greene J.G, Control of exercise hyperpnea during hypercapnia in humans. *J. Appl. Physiol.*, 59: 792-797 (1985)
- 24) Poon C-S., Ventilatory control in hypercapnia and exercise: optimization hypothesis. *J. Appl. Physiol.*, 62, 2447-2459 (1987)
- 25) Wasserman, K., Whipp, B.J., Castagna, J., Cardiodynamic hyperpnea: Hyperpnea secondary to cardiac output increase. *J. Appl. Physiol.*, 36, 457-464 (1974)
- 26) Wasserman K, Whipp B.J., Casaburi R : In: *Handbook of Physiology, The Respiratory System. Control of Breathing.* Bethesda, MD, *Am Physiol Soc.*, pp 595-620 (1986)
- 27) Wood, H.E, Fatemian, M. Robbins, P.A. A Learned component of the ventilatory response to exercise in man. *J. Physiol*, 555, 967-974 (2003)
- 28) Yamamoto, W.S. Mathematical analysis of the time course of alveolar CO<sub>2</sub>. *J. Appl. Physiol.*, 15, 215-219 (1960)
- 29) Yamamoto, W.S. Edwards, M.W. Homeostasis of carbon dioxide during intravenous infusion of carbon dioxide. *J. Appl. Physiol.*, 15, 807-818 (1960)