

4 soorten dyspneu

Joost G. van den Aardweg

Er kunnen 4 soorten dyspneu worden onderscheiden met een verschillend ontstaansmechanisme.

Luchthonger ontstaat door chemoreflex-activiteit. Het wordt geremd door longinflatie, waarschijnlijk door een reflex uitgaande van rekreceptoren in de grote luchtwegen.

Het gevoel van ademarheid ontstaat met name bij bewust ademen en neemt toe bij iedere oorzaak van toegenomen ademarheid of spierzwakte. Dit gevoel ontstaat waarschijnlijk door activiteit van de motorische hersenschors.

Een strak en benauwd gevoel op de borst kan ontstaan door bronchospasme. Mogelijk komt dit door stimulatie van langzaam adapterende receptoren ('slowly adapting receptors') in de grote luchtwegen, die nauw verbonden zijn met gladde spiercellen.

Er zijn aanwijzingen dat tachypneu kan ontstaan door stimulatie van C-vezels in de longen. Mogelijke stimuli zijn stuwung in het pulmonale vaatbed en intraveneuze toediening van adenosine.

Het herkennen en begrijpen van verschillende vormen van dyspneu heeft betekenis voor de interpretatie en de behandeling van dit symptoom.

Ik heb zo weinig lucht, kan ik geen zuurstof krijgen?' Regelmatig stellen patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) deze vraag. Volgens de richtlijnen is er pas een indicatie voor een onderhoudsbehandeling met zuurstof bij een arteriële zuurstofdruk < 7,3 kPa (55 mmHg; in een stabiele situatie zonder rechtsdecompensatie)¹. Deze indicatie is vooral gebaseerd op een gunstig effect op de overleving. Vaak is de vraag echter niet zozeer om het leven te verlengen maar om de kortademigheid te bestrijden. Dat vraagt om inzicht in het mechanisme van kortademigheid. Kortademigheid of dyspneu is niet alleen een belangrijke klacht van veel patiënten met een longziekte, maar komt ook voor bij angst, anemie, hartfalen, obesitas, thoraxwandafwijkingen en neuromusculaire ziekten. Dyspneu kent verschillende uitingsvormen en wordt op uiteenlopende manieren omschreven (tabel).^{2,3} Een algemene definitie is 'een onaangename gewaarwording van de ademhaling'.² Zo gedefinieerd is het een gevoel dat dus alleen subjectief kan worden vastgesteld. Vaak is het iemand aan te zien, soms niet. Dikwijls is het een nuttig signaal van een bestaand of dreigend lichamelijk probleem, soms is het een probleem op zich dat de kwaliteit van leven aanzienlijk verslechtert. In beide gevallen is het nuttig om te begrijpen hoe dyspneu ontstaat, zowel bij het zoeken naar een onderliggende oorzaak als bij het bestrijden van de klacht.

Medisch Centrum Alkmaar, afd. Longziekten, Alkmaar.

Dr. J.G. van den Aardweg, longarts (j.g.vanden.aardweg@mca.nl).

TABEL Beschrijvingen van dyspneu**beschrijving**

het gevoel lucht tekort te komen
 honger naar lucht
 snel of diep ademen
 zwaar ademen
 moeite met ademen
 een strak of benauwd gevoel op de borst
 het gevoel niet meer te kunnen ademen
 angst om te stikken

HET MECHANISME VAN DYSPNEU

Over het mechanisme van dyspneu is veel minder bekend dan over het mechanisme van een ander belangrijk vitaal signaal, namelijk pijn. Toch zijn er globale overeenkomsten. Beide hebben een sensorische en een affectieve component.³ Bij dyspneu bestaat het sensorische deel uit een verzameling afferente impulsen naar de ademcentra in de hersenstam. Daarnaast speelt de motorische hersenschors een rol, met name tijdens bewuste ademhaling. Het affectieve deel bestaat uit een onmiddellijk onaangenaam gevoel en een latere emotionele respons.³ De emotionele respons leidt tot reflectie op de situatie en eventueel tot gedragsverandering ('het raam moet open' of 'misschien moet ik toch eens stoppen met roken'). Zo beschouwd is dyspneu een onderdeel van een homeostatisch systeem waarbij het gedrag gericht is op het handhaven van de toevoer van O₂ en de afvoer van CO₂.

Dyspneu kan worden onderverdeeld door de subjectieve uitingsvormen, zoals vermeld in de tabel, te clusteren. Recent stelden onderzoekers voor om dyspneu onder te verdelen in sensaties waarvan is aangetoond dat ze door een onafhankelijke stimulus kunnen worden opgewekt.³ Het aantrekkelijke hiervan is dat het meer pathofysiologisch inzicht geeft dan een indeling die uitsluitend gebaseerd is op subjectieve criteria. Zo zijn er bij experimenteel onderzoek aanwijzingen voor het bestaan van 4 soorten dyspneu.

LUCHTHONGER

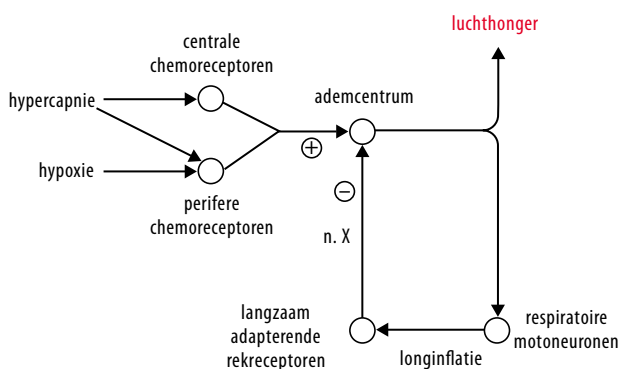
Patiënt A, 36-jarige vrouw met een blanco voorgeschiedenis, wordt gezien op de Eerste Hart-longhulp met hoesten, koorts en progressieve dyspneu, wat blijkt te berusten op een lobaire pneumonie. Ze is hypoxemisch, waarbij de dyspneu vrij snel gecorrigeerd kan worden met toediening van zuurstof.

Dit type dyspneu is het best te omschrijven als luchthonger ('air hunger'), het gevoel lucht of zuurstof tekort te komen. Het is het gevoel dat je krijgt wanneer je zo lang

mogelijk je adem probeert in te houden. Hoewel dit gevoel gerelateerd is aan zuurstofgebrek, kan het geheel of gedeeltelijk worden opgeheven door diepe inspiratie. Dat is vooral duidelijk geworden uit een klassiek experiment waarin vrijwilligers gevraagd werd zo lang mogelijk de adem in te houden.⁴ Wanneer ze het niet meer volhielden, konden ze een verstikkend gasmengsel inademen (met 8,2% O₂ en 7,5% CO₂). Dit gaf opluchting, hoewel het de ontstane hypoxie en hypercapnie niet corrigeerde. Sommige proefpersonen konden zelfs na enkele teugen opnieuw 2 maal hun adem inhouden. Kennelijk gaat longinflatie het gevoel van luchthonger tegen.

Luchthonger is direct gerelateerd aan chemoreflex-activiteit (figuur 1). Hypoxie stimuleert de perifere chemoreceptoren in het glomus caroticum en, in mindere mate, ook in de aortaboog. Hypercapnie stimuleert zowel perifere chemoreceptoren als centrale chemosensitieve gebieden.⁵ Dit stimuleert de ademhaling, maar leidt ook tot luchthonger. Het lijkt niet uit te maken of luchthonger door hypoxie of hypercapnie wordt veroorzaakt. De hevigheid van luchthonger blijkt alleen samen te hangen met de mate waarin de chemoreflexen wordt gestimuleerd.⁶ Wel worden deze reflexen over het algemeen sterker gestimuleerd door hypercapnie dan door hypoxie.⁵

Longinflatie De remmende invloed van longinflatie op luchthonger wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de longrek-reflex (zie figuur 1). Deze reflex verloopt via afferente takken van de N. vagus en wordt opgewekt door langzaam adapterende rekreceptoren in de grote luchtwegen ('slowly adapting receptors'), die gevoelig zijn voor longinflatie.⁷ De longrekreflex heeft een interactie met de chemoreflexen in de hersenstam.² Dat pulmonale N.-vagustakken hierbij betrokken zijn, blijkt bijvoorbeeld uit onderzoek bij longtransplantatiepatiënten, bij wie deze



FIGUUR 1 Model voor het ontstaan van luchthonger. Luchthonger komt voort uit chemoreflex-activiteit, deze activiteit wordt geremd door stimulatie van langzaam adapterende rekreceptoren in de grote luchtwegen.

takken grotendeels zijn onderbroken.⁸ Bij hen bleek diepe inademing na het vasthouden van de adem minder opluchting te geven dan bij gezonde proefpersonen.

Afferente informatie uit de borstwand draagt waarschijnlijk niet bij aan het remmende effect van longinflatie op luchthonger. Dit blijkt uit onderzoek bij patiënten met een hoge dwarslaesie (niveau C₁-C₃).⁹ Bij hen zijn de afferente banen uit thoraxwand en diafragma bijna geheel onderbroken, maar zijn de vagale takken nog intact. Zij bleken in staat verschillen van 100-200 ml in het opgelegde teugvolume te voelen, deze informatie is waarschijnlijk afkomstig uit de langzaam adapterende receptoren in de grote luchtwegen.

Contractie van de ademhalingspijpen lijkt evenmin van belang voor het effect van longinflatie. In een experiment werd CO₂ toegediend aan gezonde vrijwilligers terwijl ze volgens een vast patroon werden beademd.¹⁰ De hoeveelheid CO₂ werd gevarieerd; bij een hoge CO₂-concentratie ontstond luchthonger. Bij volledige paralyse van de ademhalingspijpen door toediening van vecuronium ontstond de luchthonger bij dezelfde hoogte van het CO₂ en niet bij lagere concentraties. Deze resultaten ondersteunen het idee dat contractie van de ademhalingspijpen geen directe invloed heeft op luchthonger.

De remming van luchthonger door longinflatie kan verklaren waarom iemand die onbelemmerd diep kan inademen vaak weinig tot geen luchthonger voelt tijdens hypoxie, bijvoorbeeld tijdens verblijf op grote hoogte.² Ook een verminderde chemoreflex-gevoeligheid, zoals kan voorkomen bij het obesitas-hypoventilatiesyndroom, kan er toe leiden dat iemand weinig luchthonger voelt ondanks een bedreigende hypoxie of hypercapnie.¹¹ Afwezigheid van luchthonger sluit een ernstige gaswisselingsstoornis dus niet uit.

Centraal zenuwstelsel Activatie van de chemoreflexen, geremd door longinflatie, leidt uiteindelijk tot een min of meer bewust gevoel van luchthonger, ergens in het centrale zenuwstelsel. Waar precies is onduidelijk. Een van de gebieden die hierbij betrokken zijn, is het anterieure gedeelte van de insula, een deel van de hersenschors dat in de diepte van de laterale fissuur ligt. Tijdens luchthonger neemt de lokale doorbloeding in het anterieure deel van de insula toe (bij rechtshandigen met name in de rechter hemisfeer).^{12,13} Patiënten met een ischemisch gebied in de rechter insula ervaren dan ook minder luchthonger.¹⁴ Activiteit van de insula is geassocieerd met veelal negatief gekleurde gevoelens die ontstaan door stimulatie van het autonome zenuwstelsel (honger, dorst, walging).¹⁵ Dit leidt tot 'emotie' zoals psycholoog William James dat meer dan een eeuw geleden al interpreteerde, namelijk als een gevoel dat voortkomt uit lichamelijke sensaties.¹⁶

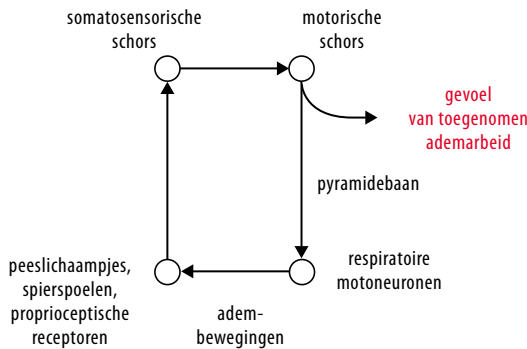
Therapeutische consequenties Volgens het model van figuur 1 kan luchthonger op 3 manieren worden bestreden: a) door correctie van arteriële bloedgaswaarden, b) door demping van de chemoreflex, of c) door bevordering van longinflatie. Verbetering van de bloedgaswaarden kan worden bereikt door zuurstoftoediening, door behandeling van een eventuele longziekte of door non-invasieve beademing. Demping van de chemoreflexen kan, met name in een palliatieve setting, worden bereikt met morfinomimetica. Omdat chemoreflexen ook gestimuleerd kunnen worden door verlaging van de arteriële pH,⁵ is behandeling van een eventuele metabole acidose ook van belang. Hetzelfde geldt voor lactaatacidose tijdens inspanning, deze kan soms verbeteren door training. Longinflatie kan worden bevorderd door luchtwegverwijding met bijvoorbeeld bètasymphaticomimetica of door non-invasieve beademing.

HET GEVOEL VAN ADEMARBEID

Patiënt B, een 62-jarige man van 118 kg, wordt verwezen ter analyse van geleidelijk ontstane dyspneu, vooral tijdens inspanning en voorover bukken. Het arteriële zuurstofgehalte blijkt niet-afwijkend maar longfunctieonderzoek toont een verlaagd expiratoir reservevolume passend bij toegenomen ademarheid door adipositas.¹⁷ Ademarheid veroorzaakt met name dyspneu wanneer iemand bewust dieper probeert te ademen en daar moeite voor moet doen.^{2,3} Bewuste ademhaling is mogelijk doordat de motorische hersenschors via de pyramidebaan de cervicale motoneuronen van het diafragma direct kan aansturen.⁵ Dit gevoel heeft dus een andere oorsprong dan luchthonger en kan als een apart soort dyspneu worden gezien.

Motorische schors Arbeid is kracht maal verplaatsing. Er is meer kracht nodig om te ademen bij een hogere luchtwegweerstand of bij een stijvere long of borstwand. Er is meer verplaatsing van lucht bij grotere ademteugen of hogere frequentie. Al deze veranderingen leiden tot een gevoel van toegenomen arbeid.^{3,18} Dit gevoel ontstaat echter ook wanneer iemand een bepaalde ventilatie probeert te handhaven tijdens partiële spierverslapping, bijvoorbeeld met mivacurium.¹⁹ Hierbij is meer activiteit van de motorische hersenschors nodig om dezelfde pulmonale ventilatie te bereiken. Het gevoel van ademarheid lijkt dus te worden bepaald door de activiteit van de motorische schors en niet door de arbeid op zich (figuur 2). Om dezelfde reden kunnen patiënten met spierziekten het gevoel hebben veel inspanning te leveren terwijl de verrichte ademarheid gering is.² Ook bij de perceptie van ademarheid speelt de anterieure insula een rol.¹⁵ Ademarheid wordt vaak minder onaangenaam gevonden dan luchthonger en soms zelfs aangenaam.²⁰

Therapeutische consequenties Ademarheid kan verminderd worden afhankelijk van het probleem, door bij-



FIGUUR 2 Model voor het ontstaan van het gevoel van ademarheid.

Willekeurige adembewegingen worden aangestuurd door de motorische hersenschors. Activiteit van de motorische hersenschors leidt tot een gevoel van ademarheid. Deze activiteit kan toenemen wanneer het somatosensorische systeem onvoldoende adembewegingen waarneemt.

voorbeeld luchtwegverwijding, non-invasieve beademing, of gewichtsreductie bij obesitas. Ademspiertraining zou mogelijk de benodigde activiteit van de motorische schors kunnen verminderen. Soms werkt uitleg therapeutisch: bij COPD kan door tachypneu dynamische hyperinflatie ontstaan met toegenomen ademarheid tot gevolg.²¹ Wanneer de ontstane dyspneu gepaard gaat met angst, kan deze de tachypneu versterken waardoor een vicieuze cirkel ontstaat. De angst kan verminderen door uit te leggen dat de hyperinflatie vaak al na enkele minuten afneemt door rust te nemen en langzamer uit te ademen.

EEN STRAK GEVOEL OP DE BORST DOOR BRONCHOSPASME

Patiënt C, een 26-jarige vrouw met hooikoorts, klaagt over een beklemd gevoel op de borst, waarbij ze het gevoel heeft te stikken. Er blijkt een hypocapnie zonder hypoxie te bestaan, over de longen worden hoogfrequente ronchi gehoord.

Dyspneu met een strak gevoel op de borst ('tightness of the chest') kan ontstaan door bronchospasme. In een onderzoek waarin bronchospasme werd opgewekt door metacholine-inhalatie kregen de meeste proefpersonen last van een strak gevoel op de borst.²² Dit trad niet op wanneer ze door een uitwendige weerstand ademden (dit gaf wel een gevoel van toegenomen ademarheid). Het verschil tussen beide sensaties blijkt ook uit een onderzoek naar de effecten van non-invasieve beademing tijdens bronchospasme opgewekt door metacholine.²³ Non-invasieve beademing bleek het gevoel van toegenomen ademarheid te verminderen, maar niet het strakke gevoel op de borst. In een ander experiment bleek inhalatie van lidocaïne dyspneu door bronchospasme te verminderen.²⁴ Dit doet vermoeden dat de sensatie van broncho-

spasme wordt opgewekt door sensoren in de luchtwegen, die door lidocaïne worden verdoofd. Waarschijnlijk gaat het om een bepaald soort langzaam adapterende receptoren, die anatomisch nauw verbonden zijn met gladde spiercellen en dus gestimuleerd kunnen worden tijdens bronchospasme.⁷

Therapeutische consequenties De belangrijkste directe therapie is luchtwegverwijding, bijvoorbeeld met bèta-sympathicomimetica. Ook bij een exacerbatie van astma kunnen dynamische hyperinflatie, angst en toegenomen ademarheid een rol spelen en is het creëren van rust belangrijk.

TACHYPNEU DOOR STIMULATIE VAN PULMONALE C-VEZELS

Patiënt D, een 72-jarige man met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, is in enkele dagen kortademig geworden. Hij blijkt een ademfrequentie van 32/min te hebben, met daarbij een lichte hypoxemie en tekenen van linksdecompensatie.

Er zijn aanwijzingen dat stuwning in het pulmonale capillaire vaatbed ongemijeliseerde C-vezels kan stimuleren, wat leidt tot tachypneu en soms ook prikkelhoest. Deze ongemijeliseerde C-vezels lopen via de N. vagus en zijn diffuus vertakt in het longweefsel.²⁵ Bij proefdieren is aangetoond dat deze C-vezels gestimuleerd kunnen worden door longvaatovervulling en interstitieel oedeem.^{25,26} Bij mensen zijn er beperkte, maar duidelijke beschrijvingen van tachypneu door veneuze stuwning.^{26,27} Selectieve onderbreking van de N. vagus kan de tachypneu opheffen, wat wijst op betrokkenheid van vagale afferenten uit de long.²⁷ Hoewel de bewijsvoering beperkt is, valt het te verdedigen om stimulatie van pulmonale C-vezels als een aparte bron van dyspneu te zien.

Pulmonale C-vezels kunnen ook gestimuleerd worden door het gebruik van adenosine intraveneus.^{25,26} Dat verklaart de lichte hyperventilatie tijdens behandeling van supraventriculaire tachycardiën met adenosine.²⁸ Mogelijk zijn deze C-vezels ook betrokken bij de dyspneu tijdens gebruik van de nieuwe trombocytenuitremmer ticagrelor, dat de adenosinespiegel in het bloed kan verhogen.²⁹

Therapeutische consequenties Meestal ontstaat deze vorm van dyspneu door linksdecompensatie en bestaat de therapie uit behandeling van de decompensatie. Vaak speelt ook toegenomen ademarheid door longoedeem een rol en in geval van hypoxie ook luchthonger. Een theoretische behandelingsoptie is onderbreking van de pulmonale vagale afferenten. Deze ingreep is slechts 1 maal met succes is uitgevoerd bij een patiënt met unilaterale obstructie van de pulmonaalvenen.²⁷

'KAN IK GEEN ZUURSTOF KRIJGEN?'

Bij patiënten met stabiele COPD is dyspneu meestal het gevolg van toegenomen adamarbeid. Dit gevoel ontstaat vooral doordat ze 'van binnen door een rietje moeten ademen' en niet door zuurstofgebrek. Toediening van zuurstof geeft dan ook vaak geen verlichting van de dyspneu. In een N = 1-trial bij 27 patiënten die niet voldeden aan de criteria voor een onderhoudsbehandeling, werd toediening van zuurstof vergeleken met placebo.³⁰ Slechts enkelen bleken met zuurstof minder dyspneu te ervaren. Waarschijnlijk wordt dit verklaard door luchthonger of door dynamische hyperinflatie (met toegenomen adamarbeid) als reactie op een licht zuurstofgebrek.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 31 oktober 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5415

- **Het is inzichtelijk om dyspneu onder te verdelen in 4 verschillende soorten die door aparte stimuli kunnen worden opgewekt.**
- **Luchthonger komt voort uit chemoreflex-activiteit en wordt geremd door longinflatie.**
- **Het gevoel van adamarbeid ontstaat met name bij bewust ademen en neemt toe bij meer adamarbeid of bij spierzwakte.**
- **Door bronchospasme kan een strak en benauwd gevoel op de borst ontstaan. Mogelijk komt dit door stimulatie van receptoren in de grote luchtwegen, die nauw verbonden zijn met gladde spiercellen.**
- **Tachypneu bij stuwung in het pulmonale vaatbed ontstaat mogelijk door stimulatie van pulmonale C-vezels.**

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Kampelmacher MJ, Rooyackers JM, Lammers JWJ. CBO-richtlijn 'Zuurstofbehandeling thuis'. Ned Tijdschr Geneeskd. 2001;145:1975-80.
- 2 Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. N Engl J Med. 1995;333:1547-53.
- 3 Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. Respir Physiol Neurobiol. 2009;167:53-60.
- 4 Fowler WS. Breaking point of breath-holding. J Appl Physiol. 1954;6:539-45.
- 5 Honda Y, Tani H. Chemical control of breathing. In: Control of breathing in health and disease. New York: Marcel Dekker; 2000. p.41-87.
- 6 Moosavi SH, Golestanian E, Binks AP, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. J Appl Physiol. 2003;94:141-54.
- 7 Schelegle ES. Functional morphology and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003;270A:11-6.
- 8 Flume PA, Eldridge FL, Edwards LJ, Mattison LE. Relief of the 'air hunger' of breathholding: a role for pulmonary stretch receptors. Respir Physiol. 1996;103:221-32.
- 9 Banzett RB, Lansing RW, Brown R. High-level quadriplegics perceive lung volume change. J Appl Physiol. 1987;62:567-73.
- 10 Banzett RB, Lansing RW, Brown R, et al. 'Air hunger' from increased Pco2 persists after complete neuromuscular block in humans. Respir Physiol. 1990;81:1-17.
- 11 Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:218-25.
- 12 Banzett RB, Mulnier HE, Murphy K, Rosen SD, Wise RJS, Adams L. Breathlessness in humans activates insular cortex. Neuroreport. 2000;11:2117-20.
- 13 Brannan S, Liotti M, Egan G, et al. Neuroimaging of cerebral activations and deactivations associated with hypercapnia and hunger for air. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:2029-34.
- 14 Schön D, Rosenkranz M, Regelsberger J, Dahme B, Büchel C, Von Leupoldt A. Reduced perception of dyspnea and pain after right insular cortex lesions. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:1173-9.
- 15 Von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, et al. The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1026-32.
- 16 James W. What is an emotion? Mind. 1884;os-IX:188-205.
- 17 Jones RL, Nzekwu MMU. The effects of body mass index on lung volumes. Chest. 2006;130:827-33.
- 18 Killian KJ, Gandevia SC, Summers E, Campbell EJM. Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort, and tension. J Appl Physiol. 1984;57:686-91.
- 19 Moosavi SH, Topulos GP, Hafer A, et al. Acute partial paralysis alters perceptions of air hunger, work and effort at constant Pco2 and V'e. Respir Physiol. 2000;122:45-60.
- 20 Banzett RB, Pedersen SH, Schwartzstein RM, Lansing RW. The affective dimension of laboratory dyspnea: air hunger is more unpleasant than work/effort. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1384-90.
- 21 Hannink J, Lahajje A, Bischoff E, et al. Dynamic hyperinflation after metronome-paced hyperventilation in COPD – a 2 year follow-up. Respir Med. 2010;104:1700-5.
- 22 Moy ML, Weiss W, Sparrow D, Israel E, Schwartzstein RM. Quality of dyspnea in bronchoconstriction differs from external resistive loads. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:451-5.
- 23 Binks AP, Moosavi SH, Banzett RB, Schwartzstein RM. "Tightness" sensation of asthma does not arise from the work of breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:78-82.

- 24 Taguchi O, Kikuchi Y, Hida W, et al. Effects of bronchoconstriction and external resistive loading on the sensation of dyspnea. *J Appl Physiol.* 1991;71:2183-90.
- 25 Paintal AS. Sensations from J receptors. *Physiology (Bethesda).* 1995;10:238-243.
- 26 Lee LY. Respiratory sensations evoked by activation of bronchopulmonary C-fibers. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;167:26-35.
- 27 Davies SF, McQuaid KR, Iber C, et al. Extreme dyspnea from unilateral pulmonary venous obstruction. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:184-188.
- 28 Burki NK, Dale WJ, Lee LY. Intravenous adenosine and dyspnea in humans. *J Appl Physiol.* 2005;98:180-5.
- 29 Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J.* 2011;32:2945-53.
- 30 Nonoyama ML, Brooks D, Guyatt GH, Goldstein RS. Effect of oxygen on health quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease with transient exertional hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:343-9.