

**Chaire Francqui Nationale 1992-1993
Université de Gand**

Leçon inaugurale

La fonction respiratoire en tant que facteur potentiellement limitant de la santé, des productions et des performances animales

P. LEKEUX

Service de Physiologie, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Bât. B42, Sart Tilman, B-4000 Liège

1. INTRODUCTION

Pour assurer ses fonctions métaboliques, chaque cellule consomme de l'oxygène et produit du dioxyde de carbone. Chez les organismes unicellulaires de petite taille, la surface de la cellule permet d'assurer des échanges gazeux adéquats entre le milieu extérieur et le milieu intracellulaire, et cela par simple diffusion.

Malheureusement, ce mécanisme très simple n'est suffisamment efficace que chez des organismes dont le diamètre ne dépasse pas le millimètre.

Les organismes pluricellulaires ont en effet dû se doter de structures plus spécialisées afin d'être en mesure d'assurer des échanges gazeux proportionnels aux besoins des cellules. C'est ainsi que ce sont développés différents systèmes de transport de ces gaz entre le milieu extérieur et les mitochondries. Le système respiratoire assure le transfert de l'oxygène et du dioxyde de carbone entre l'air et le sang et le

système circulatoire assure le transport de ces gaz entre le poumon et les cellules.

Cette spécialisation a contribué à augmenter considérablement les possibilités d'échanges gazeux entre l'organisme et son environnement extérieur et donc l'aptitude des êtres à transformer l'énergie. Malheureusement, elle a également contribué à rendre ces mécanismes beaucoup plus complexes. Cette spécialisation a en effet fait apparaître la notion de «chaîne de l'oxygène» où chaque maillon s'inscrit dans un contexte de solidarité suivant le principe «un pour tous, tous pour un».

Dès lors, chaque maillon déficient devient un facteur limitant pour l'ensemble de la chaîne, c-à-d pour les échanges gazeux et donc pour la transformation de l'énergie.

2. NOTION DE FACTEUR LIMITANT

Cette notion de travail à la chaîne et de solidarité n'est pas sans consé-

RESUME

Après avoir passé en revue les différents maillons de la chaîne de l'oxygène et après avoir défini la notion de facteur limitant, cet article décrit pourquoi le système respiratoire n'est pas toujours en mesure de remplir certaines de ses fonctions chez des animaux domestiques qui ont été particulièrement sélectionnés pour une amélioration de leurs performances zootechniques ou sportives.

quences fonctionnelles. En effet, l'efficacité de chaque maillon est moins importante en terme de valeur absolue qu'en terme de valeur relative. C'est en effet le maillon le plus faible de la chaîne qui détermine le niveau auquel les autres maillons vont travailler, indépendamment de leur réel potentiel. C'est pourquoi un des systèmes du transport des gaz entre l'air et les mitochondries peut devenir limitant soit parce qu'il présente une déficience fonctionnelle, soit parce que son potentiel ne s'est pas amélioré dans la même mesure que celui des autres maillons, soit que l'organisme se situe dans un environnement hostile ou dans des circonstances inappropriées pour l'espèce concernée.

Heureusement, dans la grande majorité des situations, la chaîne de transport des gaz respiratoires est tout à fait capable d'assurer des échanges gazeux proportionnels aux besoins des cellules. Chaque maillon a en effet acquis un potentiel suffisant pour éviter d'être un élément limitant dans les conditions dites physiologiques, selon le principe du symmorphosis (Weibel et al., 1987). Cet équilibre, propre à chaque catégorie d'êtres vivants, résulte d'une évolution à la fois adaptative (due à la sélection naturelle par exemple), allométrique (due à la croissance corporelle par exemple) et induite (due à l'entraînement par exemple).

3. CHAÎNE DE L'OXYGÈNE

Le transfert de l'oxygène entre l'air et les mitochondries se réalise principalement grâce aux phénomènes de convection et de diffusion. Cinq étapes peuvent être artificiellement individualisées :

- la ventilation pulmonaire qui permet d'amener l'oxygène dans les alvéoles par convection;
- la diffusion alvéolo-capillaire qui permet de transférer l'oxygène de l'air vers le sang par diffusion;
- la circulation sanguine qui permet l'apport d'oxygène aux tissus par convection;
- la diffusion capillaire-cellule qui permet le transfert gazeux des capillaires artériels vers les mitochondries et;

- la combustion de l'oxygène à l'intérieur des mitochondries.

4. IMPORTANCE RELATIVE DES DIFFÉRENTES ÉTAPES DANS LA CONSOMMATION MAXIMALE D'OXYGÈNE

L'oxygène est indispensable pour la transformation aérobie de l'énergie nécessaire à la croissance, à l'exercice physique, à la thermorégulation, aux métabolismes et à toutes les productions animales en général. Cette consommation dépend évidemment des besoins de l'organisme : un exercice intense peut augmenter de 40 fois la consommation d'oxygène de repos. Chaque maillon de la chaîne doit donc ajuster l'intensité de son fonctionnement par rapport aux besoins en échanges gazeux des tissus.

4.1. Capacité oxydative des muscles squelettiques

La consommation maximale d'oxygène par l'organisme ne peut en fait jamais dépasser les capacités de combustion de ce gaz par les mitochondries. Il a en effet été démontré qu'un ml de mitochondrie consomme environ 4 ml d'oxygène par minute (Kayar et al., 1989). Il existe chez nos animaux domestiques une relation linéaire entre le volume mitochondrial et la consommation maximale d'oxygène (Wagner et al., 1991). Cette dernière va donc dépendre non seulement de la masse corporelle maigre globale de l'organisme mais également du volume relatif des mitochondries. C'est ce qui explique que, à poids corporel identique, la consommation maximale d'oxygène est près de trois fois supérieure chez le cheval par rapport au bovin et chez le chien par rapport à la chèvre (Taylor et al., 1991).

4.2. Apport d'oxygène par les capillaires des muscles squelettiques

Cet apport dépend de la longueur totale des capillaires qui dépend elle-même du volume musculaire de l'organisme et de la densité des capillaires. Cette dernière est signifi-

cativement supérieure chez les animaux sportifs par rapport aux autres (Hoppeler et al., 1981) et chez les animaux de conformation normale par rapport aux hypervieilles (Stavaux et al., soumis pour publication). L'extraction de l'oxygène va donc partiellement dépendre de deux aspects de cette perfusion périphérique : la résistance vasculaire à l'écoulement du sang et le temps de transit capillaire, c-à-d le rapport entre le volume sanguin capillaire et le débit sanguin musculaire.

4.3. Transport de l'oxygène par l'hémoglobine

Étant donné la faible quantité d'oxygène dissous dans le sang et les tissus, le transport de l'oxygène par l'hémoglobine est un maillon important de la chaîne de ce gaz. C'est ce qui explique d'une part, l'effet négatif de l'anémie sur les échanges gazeux et d'autre part, l'effet positif de l'hémoconcentration induite par l'exercice chez les animaux sportifs mais non chez les sédentaires (Weibel et al., 1987).

4.4. Débit cardiaque

Ce dernier est déterminé par la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique. A poids corporel identique, il n'y a guère de différence entre la fréquence cardiaque maximale d'un animal sportif et d'un sédentaire. Par contre, le volume d'éjection systolique maximal est près de deux fois supérieur chez les espèces sportives comme le cheval et le chien (soit environ 3 ml/kg de PV) par rapport aux animaux de production (soit environ 1.5 ml/kg de PV) (Karas et al., 1987). D'autre part, la contractilité du myocarde, et donc le volume d'éjection systolique maximal, sont significativement réduits chez les animaux hypervieilles (Amory et al., 1992 et 1993).

4.5. Échanges gazeux pulmonaires

Les «anciens» ont longtemps considéré que la fonction majeure du poumon était de refroidir le sang. Ce n'est qu'à partir de Lavoisier que le rôle crucial du poumon dans les

échanges gazeux a été définitivement reconnu. Depuis lors, d'autres fonctions du système respiratoire ont été mises en évidence dans différents domaines comme la thermorégulation (le halètement par exemple), la circulation sanguine (le filtrage du sang par exemple) et l'endocrinologie (la synthèse, la transformation ou la clearance de substances vasoactives).

Comme pour les autres maillons de la chaîne de l'oxygène, la fonction pulmonaire a de formidables capacités d'adaptation par rapport aux besoins et les réserves ventilatoires sont souvent considérables. Certaines espèces sont en effet capables d'augmenter plus de 30 fois leur ventilation minute, et ce grâce à une augmentation de leur fréquence respiratoire et de leur volume courant (Art et al., 1990).

L'adaptation de la ventilation par rapport aux besoins est assurée grâce au contrôle de la respiration, mécanisme complexe qui fonctionne selon le principe du feedback négatif. En résumé et de manière exagérée simplifiée, l'hypoxémie et l'hypercapnie stimulent, via les différents types de chémorécepteurs, les centres respiratoires. Ces derniers génèrent une hyperventilation qui en retour corrige les déficiences en échanges gazeux.

En raison de ses importantes capacités de réserve, il a été longtemps admis que les échanges gazeux pulmonaires ne représentaient un facteur limitant de la chaîne de l'oxygène que dans des circonstances exceptionnelles comme la haute altitude, une diminution importante de la surface d'échange gazeux pulmonaire ou une immaturité du tissu pulmonaire. Il en est évidemment de même pour les autres fonctions du poumon.

Néanmoins, au cours de ces dernières années, il est apparu évident que le système respiratoire n'était pas toujours en mesure de jouer pleinement son rôle dans certaines situations particulières mais non exceptionnelles rencontrées chez certains types d'animaux domestiques qui ont fait l'objet d'une sélection particulièrement intensive. C'est

ainsi qu'est apparu la notion de facteur potentiellement limitant de la fonction pulmonaire, ce qui peut être illustré par des anomalies rencontrées dans quatre espèces animales différentes.

5. SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE DES BOVINS HYPERVIANDEUX

La sélection du caractère culard a induit chez ces bovins une augmentation significative du rapport masse musculaire/masse pulmonaire (Hanset et al., 1982) ainsi qu'un rétrécissement des voies respiratoires (Gustin et al., 1987). Bien que les échanges gazeux pulmonaires de ces animaux soient tout à fait satisfaisants dans les conditions physiologiques, le coût énergétique de leur respiration est plus important mais surtout leur réserve ventilatoire est significativement amoindrie. Il en résulte qu'une même maladie respiratoire peut engendrer une dysfonction pulmonaire modérée et rapidement réversible chez des bovins conventionnels et une dysfonction grave et parfois irréversible chez des animaux hyperviandeux.

En effet, lorsque les réserves ventilatoires sont insuffisantes et que la réaction inflammatoire est trop intense, les déficiences de la fonction pulmonaire sont telles qu'elles deviennent la cause d'une aggravation progressive de l'état clinique du patient, par le mécanisme des feedback positifs (Lekeux et al., 1985). En résumé, les graves déséquilibres gazeux et l'acidose subséquente génèrent une série de réactions (vasoconstriction, chute de la clearance muco-ciliaire, diminution de la clearance des autacoïdes par l'endothélium pulmonaire, ...) qui aggravent le déficit des échanges gazeux pulmonaires selon le principe du cercle vicieux.

Ce manque de réserve ventilatoire est d'autant plus manifeste chez les jeunes bovins qui n'ont pas encore atteint leur maturité fonctionnelle pulmonaire (Lekeux et al., 1984).

6. HYPOXEMIE ET HEMORRAGIE PULMONAIRE INDUITE PAR L'EXERCICE CHEZ LE PUR SANG

Un effort intense et de courte durée induit chez les chevaux sélectionnés pour la course une hypoxémie ainsi qu'une hypercapnie (Bayly et al., 1983, Thornton et al., 1983), et ce malgré une augmentation par 30 de leur ventilation pulmonaire (Art et al., 1990). La fonction pulmonaire est donc devenue, à la suite d'une sélection basée exclusivement sur les performances sportives, le facteur limitant de la chaîne de l'oxygène. Cette situation est encore aggravée par le fait que l'entraînement des chevaux n'a que peu d'effet sur leur fonction pulmonaire (Art et al., 1992), alors qu'il améliore de façon sensible les performances des autres maillons de la chaîne de l'oxygène (Evans et al., 1988).

Cette situation extrême n'est pas sans conséquence sur l'intégrité du tissu pulmonaire. En effet, plus de 75 % des purs-sang présentent à la suite de courses de vitesse des hémorragies au niveau de la partie caudo-dorsale de leur poumon (Raphel et al., 1982, Sweeney et al., 1983). Bien que de nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène, il est hautement probable que ces hémorragies soient dues à des ruptures de vaisseaux pulmonaires engendrées par d'importantes et soudaines modifications de pression transmurale (Lekeux et al., 1993). En effet, l'exercice intense induit d'une part une augmentation considérable des pressions sanguines pulmonaires (Erickson et al., 1990) et d'autre part des pressions très négatives au niveau des voies aériennes (Art et al., 1988). Des changements soudains de cette pression transmurale dans un poumon distendu par l'hyperventilation constitue un stress largement suffisant pour induire des lésions au niveau de ces parois vasculaires (Fu et al., 1992).

7. HYPERTHERMIE D'EFFORT CHEZ LE LEVRIER DE COURSE

Certains de ces chiens ont été particulièrement sélectionnés pour leur

capacité à effectuer des courses de vitesse sur courte distance. Il en résulte que leur masse musculaire représente environ 60 % de leur masse corporelle, alors que ce rapport n'est que de 40 % pour les autres races de chiens (Gunn, 1978).

Malgré l'intensité de l'exercice, les échanges gazeux pulmonaires ne semblent pas représenter un facteur limitant dans cette espèce où l'effort demandé est principalement de type anaérobique (Osnes et al., 1972). Par contre, il n'en est pas de même pour la fonction thermorégulatrice du système respiratoire qui est responsable dans cette espèce de la dissipation de 60 % de la chaleur générée par l'exercice musculaire (Ilkiw et al., 1989). Il en résulte qu'un effort de moins d'une minute peut générer une augmentation de la température corporelle de plus de 3 degrés. Cette hyperthermie, associée à l'hémoconcentration et la lactacidémie, peut contribuer aux déficiences vasculaires parfois fatales observées chez des lévriers sprintant dans des conditions chaudes et humides (Bjotvedt et al., 1984).

8. ASCITE CHEZ LE POULET DE CHAIR

L'ascite est une pathologie qui peut entraîner un taux de mortalité supérieur à 2 % chez des poulets de chair qui ont été sélectionnés pour une croissance rapide (Julian et al., 1989). En réalité, il ne s'agit pas d'une pathologie primaire mais bien d'une incapacité qu'ont ces animaux d'assurer des échanges gazeux pulmonaires suffisants par rapport à leur besoin en oxygène. Ces derniers sont en effet rendus considérables par les besoins métaboliques élevés dus à la croissance rapide, à la thermorégulation et au stress de ces animaux.

Malheureusement, l'amélioration de leurs performances zootechniques n'a pas été accompagnée par une amélioration des échanges gazeux pulmonaires qui sont devenus un facteur limitant pour cette chaîne de l'oxygène. La trop faible capacité des capillaires pulmonaires de ces oiseaux génère en effet une hypertension vasculaire pulmonaire.

Il en résulte une hypertrophie et ensuite une décompensation du cœur droit, avec apparition d'ascite au stade final du syndrome (Julian et al., 1987).

9. PERFORMANCE OU RUSTICITE ?

A l'analyse de ces exemples, il apparaît qu'une sélection basée exclusivement sur les performances zootechniques ou sportives des animaux domestiques a contribué à supprimer, au niveau de certains maillons de la chaîne de l'oxygène, leur marge de sécurité. Or, cette «réserve» de fonctionnement est le garant d'une certaine «rusticité fonctionnelle», c-à-d la capacité qu'a un être de surmonter sans dommage pour son organisme les épreuves qu'il est sensé rencontrer dans sa vie courante. Il en résulte qu'un système, qui est devenu le maillon le plus faible d'une chaîne, peut être entraîné malgré lui au-delà de ses limites physiologiques, avec comme conséquence inéluctable l'apparition d'un fonctionnement inapproprié, voire même de lésions parfois irréversibles. Cela est particulièrement vrai chez certains jeunes animaux d'élite dont la fonction respiratoire paie parfois très cher sa «générosité et sa naïveté fonctionnelle».

10. CONCLUSIONS

Chez certaines espèces animales, l'amélioration des performances zootechniques ou sportives, et donc l'augmentation des besoins en oxygène, ne s'est pas accompagnée d'une augmentation suffisante de leur capacité d'échanges gazeux pulmonaires. Ces derniers sont donc devenus un facteur limitant de la chaîne de l'oxygène, et ce particulièrement chez les jeunes animaux d'élite qui font preuve d'une immaturité fonctionnelle respiratoire. Les accidents qui peuvent en résulter, à savoir détresse respiratoire, hémorragie pulmonaire, ascite, etc..., ne sont que le témoin de leur manque de «rusticité» fonctionnelle pulmonaire. Il semble dès lors approprié

que les scientifiques qui ont en charge la santé et les performances des animaux domestiques se posent la question de savoir s'il est justifié et possible de tenir compte, dans leurs critères de sélection, des facteurs limitants du métabolisme aérobique afin d'éviter que la fréquence de ces «accidents prévisibles» ne devienne inacceptable sur un plan à la fois économique et éthique.

SUMMARY

The pulmonary function as a potential limiting factor for health, production and exercise in animals

After a description of the various links of the oxygen line and a definition of the notion «limiting factor», this paper describes why the pulmonary function can become a limiting factor in some domestic animals which have been intensively selected for improved economic or athletic performances.

11. BIBLIOGRAPHIE

- AMORY H., ROLLIN F., DESMECHT D., LINDEN A., LEKEUX P. Cardiovascular response to acute hypoxia in double-muscled calves. *Res. Vet. Sci.* 1992, **52**, 316-324.
- AMORY H., DESMECHT D.J.M., LINDEN A.S., McENTEE K., ROLLIN F.A., BEDUIN J.M.L., GENICOT B.C., D'ORIO V., LEKEUX P.M. Comparison of cardiac function in double-muscled and conventional calves. *Am. J. Vet. Res.*, 1993, **54**, sous presse.
- ART T., SERTEYN D., LEKEUX P. Effect of exercise on the partitioning of equine respiratory resistance. *Equine Vet. J.* 1988, **20**, 268-273.
- ART T., ANDERSON L., WOAKES A.J., ROBERTS C., BUTLER P.J., SNOW D.H., LEKEUX P. Mechanics of breathing during strenuous exercise in thoroughbred horses. *Respir. Physiol.* 1990, **82**, 279-284.
- ART T., VOTION D., McENTEE K., AMORY H., LINDEN A., CLOSE R., LEROY P., LEKEUX P. : Influence of training on ventilatory and cardio-respiratory parameters measured during a standardised exercise in thoroughbred horses. In Proceedings. 11th Comparative Respiratory Society Meeting, Urbana (USA), September 1992, P1.
- BAVLY W.M., GRANT B.D., BREEZE R.G. The effects of maximal exercise on acid-base balance and arterial blood gas tension in thoroughbred horses. In : *Equine Exercise Physiology*, Snow, D.H., Persson, S.G.B., Rose, R.J. (Eds), Granta Editions, Cambridge, 1983, pp. 400-407.
- BJOTVEDT G., WEEMS C.W., FOLEY K. Strenuous exercise may cause health hazards for racing Greyhounds. *Vet. Med.* 1984, **79**, 1481-1487.
- ERICKSON B.K., ERICKSON H.H., COFFMAN J.R. Pulmonary artery, aortic and oesophageal pressure changes during high intensity treadmill exercise in the horse : a possible relation to exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Equine Vet. J.* 1990, **suppl 9**, 47-52.
- EVANS D.L., ROSE R.J. Cardiovascular and respiratory responses to submaximal exercise training in the thoroughbred horse. *Pflügers Arch.* 1988, **411**, 316-321.
- FU X., COSTELLO M.L., TSUKIMOTO K., PREDILETTO R., ELLIOT A.R., MATHIEU-COSTELLO O., WEST J.B. High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1992, **73**, 123-133.
- GUNN, H.M. The proportions of muscle, bone and fat in two different types of dogs. *Res. Vet. Sci.* 1978, **24**, 277-282.
- GUSTIN P., LOMBA F., BAKIMA M., LEKEUX P., VAN DE WOESTIJNE K.P. Partitioning of pulmonary resistance in Friesian and double-muscled calves. *J. Appl. Physiol.* 1987, **62**, 1826-1832.
- HANSET R. Muscular hypertrophy as a racial characteristic : the case of the Belgian Blue breed. In : *Muscle hypertrophy of genetic origin and its use to improve beef production*, King, J.W.B., Mennissier, F. (Eds), Martinus Nijhoff, The Hague, 1982, pp. 437-449.
- HOPPELER H., MATHIEU O., KRAUER R., CLAASSEN H., ARMSTRONG R.B., WEIBEL E.R. Design of the mammalian respiratory system. VI. Distribution of mitochondria and capillaries in various muscles. *Respir. Physiol.* 1981, **44**, 87-111.
- ILKIW J.E., DAVIS P.E., CHURCH D.B. Hematologic, biochemical, blood-gas, and acid-base values in Greyhounds before and after exercise. *Am. J. Vet. Res.* 1989, **50**, 583-586.
- JULIAN R.J., FRIARS G.W., FRENCH H., QUINTON M. The relationship of right ventricular hypertrophy, right ventricular failure, and ascites to weight gain in broiler and roaster chickens. *Avian Diseases* 1987, **31**, 130-315.
- JULIAN R.J., McMILLAN I., QUINTON M. The effect of cold and dietary energy on right ventricular hypertrophy, right ventricular failure and ascites in meat-type chickens. *Avian Pathology* 1989, **18**, 675-684.
- KARAS R.H., TAYLOR C.R., RÖSLER K., HOPPELER H. Adaptive variation in the mammalian respiratory system in relation to energetic demand. V. Limits to oxygen transport by the circulation. *Respir. Physiol.* 1987, **69**, 65-79.
- KAYAR S.R., HOPPELER H., LINDSTEDT S.L., CLAASSEN H., JONES J.H., ESSEN-GUSTAVSSON B., TAYLOR C.R. Total muscle mitochondrial volume in relation to aerobic capacity of horses and steers. *Pflügers Arch.* 1989, **413**, 343-347.
- LEKEUX P., HAJER R., BREUKINK H.J. Effect of somatic growth on pulmonary function values in healthy Friesian cattle. *Am. J. Vet. Res.* 1984, **45**, 2003-2007.
- LEKEUX P., HAJER R., VAN DEN INGH T.S.G.A.M., BREUKINK H.J. Pathophysiologic study of 3-methylindole-induced pulmonary toxicosis in immature cattle. *Am. J. Vet. Res.* 1985, **46**, 1629-1631.
- LEKEUX P., ART T. The respiratory system, anatomy, adaptation to exercise and training. In : *The Athletic Horse*, Hodgson, D.R., Rose, R.J., (Eds), W.B. Saunders, Philadelphia, 1993, sous presse.
- OSNES J.B., HERMANSEN L. Acid-base balance after maximal exercise of short duration. *J. Appl. Physiol.* 1972, **31**, 59-63.
- RAPHEL C.F., SOMA L.R. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in thoroughbreds after racing and breezing. *Am. J. Vet. Res.* 1982, **43**, 1123-1127.
- STAVAUX D., McENTEE K., ART T., LEKEUX P. Effect of age and breed on muscle fibers type and capillary density in cattle. *Soumis pour publication*.
- SWEENEY C.R., SOMA L.R. Exercise induced pulmonary haemorrhage in horses. In : *Equine Exercise Physiology*, Snow, D.H., Persson, S.G.B., Rose, R.J. (Eds) Granta Editions, Cambridge, 1983, 51-56.
- TAYLOR C.R., WEIBEL E.R. Learning from comparative physiology. In : *The Lung : Scientific Foundations*, Crystal, R.G., West, J.B. (Eds), Raven Press, New York, 1991, pp. 1595-1607.
- THORNTON J.R., ESSEN-GUSTAVSSON B., LINDHOLM A. Effects of training and detraining on oxygen uptake, cardiac output, blood gas tensions, pH and lactate concentrations during and after exercise in the horse. In : *Equine Exercise Physiology*, Snow, D.H., Persson, S.G.B., Rose, R.J. (Eds), Granta Editions, Cambridge, 1983, pp. 470-486.
- WAGNER P.D., HOPPELER H., SALTIN B. Determinants of maximal oxygen uptake. In : *The Lung : Scientific Foundations*, Crystal, R.G., West, J.B. (Eds), Raven Press, New York, 1991, pp. 1585-1593.
- WEIBEL E.R., TAYLOR C.R., KARAS R.H., HOPPELER H. Adaptive variation in the mammalian respiratory system in relation to energetic demand. I. Introduction to problem and strategy. *Respir. Physiol.* 1987, **69**, 1-6.