



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LE MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI  
SIMRI

# Pneumologia Pediatrica

**Volume 2, n. 5**

Rivista trimestrale  
Spedizione in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b  
legge 662/96 Pisa  
Reg. Trib. PI n. 12  
del 3 giugno 2002

## La funzionalità respiratoria

La spirometria in età pediatrica <

Lo studio della funzionalità respiratoria  
nei primi due anni di vita <

Volumi polmonari e reattività bronchiale <

Il test da sforzo nella valutazione funzionale del bambino <

La misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica  
dell'interruzione del flusso ( $R_{int}$ ) in età prescolare <

L'oscillometria forzata <

Organo ufficiale  
della Società Italiana per le  
Malattie Respiratorie  
Infantili (SIMRI)

*Official Journal  
of the Italian Pediatric  
Respiratory Society*

**INDICE**

## SUMMARY

<b>Editoriale</b>	<b>1</b>
<i>View point</i>	
<b>La spirometria in età pediatrica</b>	<b>2</b>
<i>Pulmonary function testing in children</i>	
<i>E. Baraldi, S. Zanconato</i>	
<b>Lo studio della funzionalità respiratoria nei primi due anni di vita</b>	<b>10</b>
<i>Respiratory function in the first two years of life</i>	
<i>A. Dotta, S. Palamides, C. S. Barbàra, G. Tancredi, F. Scalercio, F. Midulla, R. Cutrera</i>	
<b>Volumi polmonari e reattività bronchiale</b>	<b>26</b>
<i>Lung volumes and bronchial hypereactivity</i>	
<i>D. Peroni, L. Alfonsi, A. Boner</i>	
<b>Il test da sforzo nella valutazione funzionale del bambino</b>	<b>30</b>
<i>Exercise testing in functional evaluation of child</i>	
<i>G. Tancredi, F. Midulla, S. Quattrucci, R. Cutrera, A. Turchetta</i>	
<b>La misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione del flusso (Rint) in età prescolare</b>	<b>36</b>
<i>The interrupter technique in preschool children</i>	
<i>E. Lombardi, D. Orlandini, E. Novembre, R. Bernardini, A. Vierucci</i>	
<b>L'oscillometria forzata</b>	<b>47</b>
<i>Forced oscillation technique</i>	
<i>A. Boccaccino, E. Spinosa</i>	
<b>Congressi</b>	<b>60</b>
<i>Congresses</i>	
<b>Scheda per domanda di ammissione alla SIMRI</b>	<b>63</b>

# Pneumologia Pediatria

**Organo ufficiale della Società  
Italiana per le Malattie Respiratorie  
Infantili (SIMRI)**

**Volume 2, n. 5 - Marzo 2002**

Spedizione in A.P. - 45%  
art. 2 comma 20/b legge 662/96 Pisa  
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

*Direttore scientifico*

Barbato Angelo (Padova)

*Comitato editoriale*

Baldini Giuliano (Pisa)

Baraldi Eugenio (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Boner Attilio (Verona)

Capra Lucetta (Ferrara)

Chiamenti Gianpietro (Verona)

Corrias Adriano (Cagliari)

De Benedictis Fernando Maria (Perugia)

Indinnimeo Luciana (Roma)

La Rosa Mario (Catania)

Leonardi Salvatore (Catania)

Longo Giorgio (Trieste)

Mappa Luigi (Bari)

Midulla Fabio (Roma)

Miraglia Del Giudice Michele (Napoli)

Pifferi Massimo (Pisa)

Pajno Giovanni (Messina)

Rossi Giovanni (Genova)

Rusconi Franca (Milano)

Villa Maria Pia (Roma)

Villani Alberto (Roma)

*Gruppo di Educazione*

coord. dott. S. Guarnaccia (Brescia)

*Gruppo Endoscopia Bronchiale*

coord. dott. N. Forenza (Perugia)

*Gruppo Fisiopatologia Respiratoria*

coord. dott. R. Cutrera (Roma)

*Gruppo di Riabilitazione Respiratoria*

coord. dott. G. Tancredi (Roma)

*Gruppo Sindrome Apnea Ostruttiva*

coord. dott.ssa L. Brunetti (Bari)

*Direttore responsabile*

Angelo Barbato (Padova)

© Copyright 2002 by Primula Multimedia S.r.L.

*Editore*

Primula Multimedia S.r.L.

via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

Tel. 050 877057; fax 050 877910

e-mail: info@primulaedizioni.it

*Redazione*

Angela Minuti

*Realizzazione Editoriale*

Primula Multimedia S.r.L.

*Stampa*

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

La Rivista compare al suo 5° numero con una nuova Veste Editoriale. Questo dimostra la volontà del Direttivo della SIMRI di migliorare sempre di più il giornale a beneficio dei suoi lettori. Attualmente il Giornale viene stampato in 1000 copie che vengono inviate ai Pediatri iscritti alla Società e a quanti altri ne facciano ad essa specifica richiesta.

In questo numero del giornale vengono riportate esperienze, consigli e raccomandazioni di Colleghi del Gruppo di Fisiopatologia Respiratoria che hanno una buona conoscenza della funzionalità respiratoria pediatrica e che ne possono così illustrare non solo le applicazioni routinarie ma anche le possibili applicazioni nel campo della ricerca.

Nelle malattie polmonari croniche, come ad esempio l'asma, la misura della funzionalità polmonare deve diventare una consuetudine analoga ad altre misure di parametri funzionali come la pressione arteriosa nei soggetti ipertesi, o la glicemia nei diabetici. È quindi necessario che il pediatra acquisti dimestichezza con la lettura dei valori spirometrici e con le loro modificazioni nel tempo. Infatti lo studio della funzionalità respiratoria viene ancora poco richiesto per il bambino perché è diffusa l'opinione che esso necessiti di apparecchiature particolarmente delicate e personale altamente qualificato. I bambini in età scolare che richiedano studi di funzionalità respiratoria relativamente semplici possono rivolgersi al loro pediatra che potrebbe attrezzarsi con uno spirometro modicamente costoso e di cui ne abbia appreso perfettamente il funzionamento; quando invece è necessario avere misure di parametri di funzionalità respiratoria più sensibili, allora è opportuno richiedere la consulenza ad un Centro specializzato dotato appunto di personale qualificato e attrezzature adeguate.

*Angelo Barbato*

e-mail: [barbato@pediatria.unipd.it](mailto:barbato@pediatria.unipd.it)

# La spirometria in età pediatrica

## *Pulmonary function testing in children*

**Parole chiave:** fisiopatologia respiratoria, spirometria, asma

**Key words:** *pulmonary physiopathology, spirometry, asthma*

**Riassunto.** I test di funzionalità respiratoria permettono al medico di documentare la normalità od il grado di alterazione della funzionalità respiratoria e di monitorare l'effetto della crescita, di malattie e di terapie sulla funzionalità respiratoria stessa. I principali parametri spirometrici sono FVC, FEV<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75</sub>. Prima di interpretare i risultati della spirometria, è necessario valutare la qualità delle prove eseguite. Quindi si valuterà se i risultati ottenuti permettono di classificare la spirometria in normale o alterata. Se la spirometria risulta alterata, si valuteranno il tipo e il grado di alterazione. Oltre a confrontare i valori spirometrici con valori standard di riferimento, è importante eseguire una valutazione longitudinale della funzionalità respiratoria in ciascun paziente. Nel bambino, cambiamenti della funzionalità respiratoria nel tempo rappresentano la misura più sensibile per il monitoraggio di malattie respiratorie. Sebbene i test di funzionalità respiratoria non consentano di porre una diagnosi specifica, essi permettono di classificare le malattie respiratorie come ostruttive, restrittive o miste. Le malattie respiratorie di tipo ostruttivo, come l'asma, sono caratterizzate da una riduzione dei flussi espiratori e di alcuni volumi polmonari con una riduzione dell'indice di Tiffaneau. In aggiunta, il test di broncodilatazione è un'utile prova per valutare la reversibilità della limitazione al flusso aereo.

**Summary.** *Pulmonary function tests enable clinicians to document normality or the degree of impairment of lung function and to monitor the effect of growth, disease, or treatment on lung function. Forced expiratory maneuvers may be expressed either as volume-time spirometry or maximal expiratory flow-volume curves. The primary spirometric indexes are forced FVC, FEV<sub>1</sub> and FEF<sub>25-75</sub>. Prior to attempting to interpret pulmonary function test results in physiologic terms, the quality of the measurements made should be assessed. After that, the interpreter's job is first to establish whether the results are normal or abnormal. To discern abnormality from normality, test results need to be compared with reference standards. In longitudinal testing, a patient's pulmonary function is followed over time, compared with the patient's usual results. In children, changes in pulmonary function over time provide the most sensitive measure of the presence or absence of respiratory disease. Most lung disease can be classified as obstructive, restrictive, or mixed-type processes. Although pulmonary function studies do not provide a specific diagnosis, they do suggest possible diagnostic categories that are associated with each of these physiologic patterns of respiratory impairment. Obstructive lung disease refers to a group of ventilatory disorders characterized by airflow limitation during expiration and can be identified by reduction in flow rates and alterations in some lung volumes, with a reduction in the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio. Additionally, the assessment of airflow reversibility is a quick and useful adjunct to baseline spirometry.*

Corrispondenza: Dr. E. Baraldi, Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica Università di Padova via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: eugi@pediatria.unipd.it

### Le prove di funzionalità respiratoria (PFT)

La spirometria rappresenta il primo step della diagnostica funzionale polmonare ed è la misura del movimento dell'aria che entra ed esce dai polmoni durante varie manovre respiratorie. L'utilità clinica della spirometria è stata ampiamente dimostrata (1, 2, 3) e tale indagine dovrebbe essere utilizzata di routine negli ambulatori medici e negli ospedali quando ci si prende cura di pazienti affetti da malattie respiratorie (4). La spirometria è

facilmente eseguibile dall'età di 5 anni quando un bambino è in grado di collaborare per effettuare una manovra espiratoria forzata. Recentemente il gruppo di Tepper (5) ha dimostrato che è possibile effettuare una buona curva flusso-volume forzata a partire dall'età di 3-4 anni e ha fornito i valori di normalità per questa fascia di età.

Perché misurare la funzionalità respiratoria? Prendiamo come esempio il paziente asmatico. Vi sono numerose evidenze che dimostrano che sia i pazienti che i medici hanno un'inaccurata percezione

della gravità dell'asma e dello stato di pervietà delle vie aeree (6). Tale situazione contribuisce ad un ritardo nel trattamento e ad una sottostima del grado di ostruzione delle vie aeree che è associato ad una aumentata mortalità per asma (7). La correlazione fra storia clinica ed auscultazione del torace da una parte con le misure oggettive della funzione respiratoria è povera e solo nel 70% dei casi è possibile predire un *pattern* ostruttivo all'auscultazione del torace (7). È quindi chiaro che la mancanza dei classici reperti semeiologici all'auscultazione del torace, tipici delle malattie ostruttive, non permette di escludere la presenza di una sottostante ostruzione al flusso aereo. Tale condizione si può verificare quando la limitazione al flusso è localizzata prevalentemente a livello delle vie aeree periferiche sede in cui la riduzione del calibro bronchiale non necessariamente si accompagna alla presenza di respiro sibilante (8). Da quanto detto emerge che una valutazione dello stato funzionale del sistema respiratorio è essenziale in ogni paziente con sospetta malattia polmonare ed in particolare nei bambini affetti da asma bronchiale. A tal riguardo l'"International Consensus Report on Diagnosis of Asthma" del 1992 riporta che la spirometria è raccomandata nella valutazione iniziale del paziente asmatico e periodicamente per monitorare la funzionalità respiratoria (9).

Oltre ad identificare la presenza di eventuali anomalie, le prove di funzionalità respiratoria permettono di quantificarne la gravità e di valutare se un'ostruzione del flusso aereo è reversibile (*tabella 1*). La misura longitudinale della funzionalità respiratoria (monitoraggio) è utile nell'evidenziare l'espressione della malattia, nel quantificare la risposta alla terapia e nell'evidenziare precocemente un deterioramento della stessa (10). Mentre è nota a tutti l'importanza delle PFT nel monitoraggio delle malattie respiratorie croniche più comuni (asma, fibrosi cistica, displasia broncopulmonare, riceventi di trapianto di polmone), meno conosciute sono invece le condizioni in cui vi è il coinvolgimento del polmone nel corso di altre malattie croniche a partenza non respiratoria (artrite reumatoide, deficit immunitari, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, malattie emato-oncologiche, vasculiti, cardiopatie) (1-4). Il monitoraggio della funzionalità respiratoria in questi bambini permette di identificare e quantificare precocemente l'interessamento polmonare in queste malattie.

Un campo crescente di utilizzo della spirometria è negli studi epidemiologici per caratterizzare popolazioni e fornire una valutazione funzionale ed oggettiva da comparare con altre variabili (ambiente, stile di vita...) (*tabella 1*). Infine le indagini spirometriche hanno un ruolo importante nel campo della ricerca clinica permettendo di valutare

**Tabella 1** Indicazioni ai test di funzionalità respiratoria in età pediatrica.

- Per valutare la presenza di alterazioni della funzionalità respiratoria e per quantificarne l'entità
- Per caratterizzare fisiologicamente una disfunzione respiratoria come ostruttiva, restrittiva o mista
- Per differenziare ostruzioni delle vie aeree centrali da ostruzioni delle vie aeree periferiche
- Per seguire nel tempo l'andamento di una malattia respiratoria e valutare la risposta alla terapia (broncodilatatori, steroidi, antileucotrieni, ...) e per indirizzare i cambiamenti di terapia
- Per valutare l'effetto di una malattia sulla funzionalità respiratoria (connettiviti, vasculiti, malattie ematologiche, deficit immunitari, malattie neuromuscolari) e per valutare gli effetti collaterali di chemio e radioterapia
- Per valutare il rischio di procedure diagnostiche o terapeutiche (anestesia, interventi chirurgici)
- Per valutare la prognosi (scoliosi, distrofia muscolare)
- Per valutazioni epidemiologiche

in maniera oggettiva la risposta a nuove terapie. Lo scopo di questo articolo è quello di proporre delle semplici nozioni di fisiopatologia respiratoria che possano aiutare il pediatra a scegliere ed interpretare adeguatamente le prove di funzionalità respiratoria.

## Gli spirometri

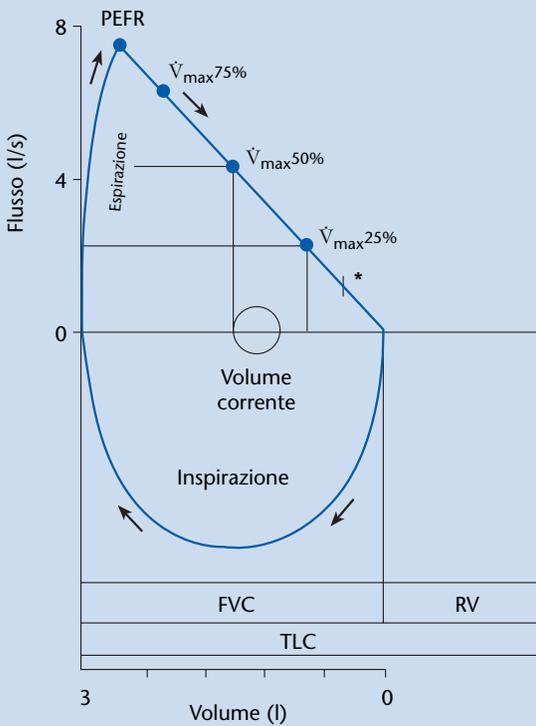
Il primo spirometro, un semplice apparecchio ad acqua, fu costruito da Hutchinson nella metà dell'800 e permetteva di misurare la capacità vitale. La curva flusso-volume (F-V) è stata introdotta nel 1947 da Tiffaneau (11) e dal 1950 sono comparsi sul mercato numerosi tipi di spirometro in grado di misurare sia il volume che il flusso.

La spirometria viene tradizionalmente effettuata con spirometri convenzionali a campana (in grado di analizzare i volumi polmonari statici e dinamici) che sono però abbastanza ingombranti o con apparecchi più piccoli che utilizzano pneumotacografi o termistori (che misurano dati di flusso in rapporto ai quali viene poi estrapolato il volume). La misura diretta del volume tramite raccolta e misura dell'aria espirata viene effettuata con dispositivi che trasformano lo spostamento fisico (della campana, del pistone, del soffiello) in variazione di volume. L'alternativa è rappresentata da dispositivi che misurano il flusso e successivamente estrapolano il volume. I sensori di flusso sfruttano differenti principi come lo pneumotacografo, la turbina, l'anemometro e il flussometro ad ultrasuoni. Recentemente alcuni di questi apparecchi sono stati miniaturizzati, il costo si è ridotto, e si prestano quindi all'uso ambulatoriale e, in fase sperimentale, per il monitoraggio domiciliare eseguito direttamente dal paziente (12). Esistono varie raccomandazioni sulle caratteristiche tecniche di queste apparecchiature; fra le più importanti vi è la possibilità di avere la rappresentazione grafica in tempo reale della curva flusso-volume, fondamentale per la verifica immediata dell'appropriatezza della manovra espiratoria. La Società Respiratoria Americana (ATS) (13) ed Europea (ERS) (14) da anni lavorano sulla standardizzazione della spirometria e hanno messo a punto delle raccomandazioni minime sulle prestazioni e caratteristiche degli spirometri come l'accuratezza di volume ( $\pm 3\%$  o 50 ml), di flusso ( $\pm 5\%$  o 200 ml/sec) con una resistenza inferiore a 1.5 cmH<sub>2</sub>O/L/sec.

## Spirometria: esecuzione e principali parametri

La spirometria consiste nell'esecuzione di un'inspirazione massimale fino alla Capacità Polmonare Totale (TLC) seguita da una espirazione rapida e forzata che va continuata fino al completo svuotamento dei polmoni (*figura 1*), che corrisponde al raggiungimento del Volume Residuo (RV). La durata dell'espirazione deve essere di almeno 3 secondi nel bambino mentre nell'adolescente e nell'adulto sono richiesti almeno 6 secondi. Prima di iniziare la manovra, che va eseguita con il bambino in piedi (o seduto), è utile applicare uno stringinaso (4). I dati di funzionalità vengono ottenuti dall'analisi del rapporto flusso-tempo-volume di tale atto espiratorio. La manovra espiratoria forzata va mostrata direttamente al bambino incoraggiandolo ad eseguirla a sua volta e permettendo prove ripetute. Viene di solito raccomandato di sospendere la terapia con broncodilatatori almeno dieci ore prima del test. I criteri di accettabilità comprendono l'analisi delle caratteristiche morfologiche della curva flusso-volume, l'assenza di artefatti (tosse, inizio ritardato dell'atto espiratorio, sforzo espiratorio insufficiente, interruzione precoce dell'espirazione), una durata dell'espirazione attiva di almeno tre secondi, e l'impressione, riportata dall'operatore, di una collaborazione soddisfacente. Gli indici spirometrici più importanti sono FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub> e FEV<sub>1</sub>/FVC. Vanno ottenuti almeno tre test che soddisfino i criteri di accettabilità e per 2 di questi il valore di Capacità Vitale Forzata (FVC) deve avere una variabilità inferiore al 10%. Vengono dunque espressi i dati derivati dalla curva che presenta il maggior valore della somma di FEV<sub>1</sub> e FVC. Si sconsiglia l'esecuzione di più di 8 prove di seguito anche perché i pazienti asmatici, in seguito a sforzi ripetuti, possono presentare un progressivo declino dei valori spirometrici.

Come detto in precedenza, la spirometria si basa essenzialmente sull'analisi della curva flusso-volume espiratoria (2, 15, 16), la cui morfologia normale è mostrata in *figura 1*. Sull'asse delle ascisse sono riportati i valori di volume, mentre su quello delle ordinate si trovano quelli di flusso. La ventilazione a volume corrente è seguita da uno sforzo inspiratorio e quindi da uno espiratorio massimale, che presenta morfologia triangolare (nella curva flusso-volume), con picco di flusso precoce. L'espirazione comincia, come detto, a livello della



**Figura 1** Rappresentazione grafica della curva flusso-volume massima che mostra i flussi espiratori in corrispondenza dei vari volumi polmonari. L'asterisco corrisponde al  $FEV_1$ .

Capacità Polmonare Totale e termina a livello del Volume Residuo che è la quantità d'aria che resta sempre nei polmoni e non è possibile espirare. La Capacità Funzionale Residua (FRC) è invece il volume d'aria che resta nei polmoni alla fine di ogni atto espiratorio effettuato a volume corrente. I flussi a diversi volumi polmonari sono rappresentati come PEFR (Picco di Flusso Espiratorio),  $V_{max75\%}$ ,  $V_{max50\%}$ ,  $V_{max25\%}$  (Flusso Espiratorio Forzato o FEF al 75%, 50% e 25%, rispettivamente, della capacità vitale). Il Picco di Flusso Espiratorio che può essere misurato anche con strumenti economici e portatili, rappresenta il flusso massimo dei primi 10-20 millisecondi dell'espirazione forzata e dà quindi informazioni solo sulla prima parte della curva flusso-volume. Il volume espiratorio forzato in 1 secondo ( $FEV_1$ ) è un parametro che si ottiene dall'analisi del volume in rapporto al tempo. I soggetti sani sono di solito in grado di espirare più di 3/4 della loro FVC nel

primo secondo (3). Il  $FEF_{25-75}$  rappresenta la misura del Flusso Espiratorio Forzato tra il 25% e il 75% della capacità vitale e viene calcolato determinando la pendenza della linea che connette i punti corrispondenti al 25% e al 75% della Capacità Vitale Forzata.

Il rapporto  $FEV_1/FVC$  (indice di Tiffaneau) è un parametro molto sensibile che si riduce nelle forme ostruttive. Ha il vantaggio di offrire un'auto-correlazione con le dimensioni del polmone ed è utile nel distinguere le condizioni restrittive da quelle ostruttive (15,16). Dopo l'adolescenza il  $FEV_1/FVC$  presenta un trend di lieve riduzione per cui tende ad essere più basso negli adulti rispetto ai bambini (3). Va ricordato che una interruzione precoce dell'espirazione può "falsamente" aumentare il Tiffaneau e il  $FEF_{25-75}$ .

Alcuni di questi parametri sono strettamente dipendenti da una buona collaborazione: i parametri ottenuti dall'analisi ad alti volumi (cioè entro il primo 25% della FVC) sono considerati sforzo-dipendenti (tra essi in particolare il PEFR, il  $V_{max75\%}$ ), mentre gli altri parametri misurati a volumi minori ( $V_{max50\%}$ ,  $V_{max25\%}$ ,  $FEF_{25-75}$ ), non mostrano incrementi anche se l'entità dello sforzo espiratorio aumenta (16). I parametri sforzo-dipendenti riflettono soprattutto il grado di pervietà delle vie aeree di calibro maggiore. Anche il  $FEV_1$  è un parametro sforzo-dipendente ed è la misura più riproducibile (coefficiente di variazione 3-5%) e rappresentativa della spirometria. Il  $FEV_1$  occupa il 75-85% della capacità vitale (figura 1) ed è quindi un buon indice integrato di pervietà delle vie aeree e varia inversamente e linearmente con il grado di ostruzione bronchiale (2). Il  $FEV_1$  presenta un progressivo aumento con la crescita fino all'età di 20 anni.

I problemi che si presentano più frequentemente nell'esecuzione di una spirometria sono: inspirazione non massimale, perdita di aria prima di connettersi al boccaglio in fase espiratoria, espirazione ad inizio lento, interruzione precoce dell'espirazione senza arrivare al RV, tosse durante la manovra espiratoria (13). Questi comuni errori possono dare risultati "anormali" e portare l'operatore ad errate interpretazioni del quadro funzionale respiratorio. Nella nostra esperienza in laboratorio non è per niente raro trovare che, ad un primo approccio alla spirometria, almeno la metà dei bambini non è in grado di eseguire un buon test.

Dopo ripetute prove e con un personale che ha esperienza con i bambini, la maggior parte dei soggetti riesce ad eseguire il test superando i criteri del controllo di qualità. La qualità di un test spirometrico dipende dall'effettuare un'inspirazione massimale, dall'esercitare uno sforzo espiratorio massimale soprattutto nella fase iniziale dell'espirazione e dall'eseguire una espirazione completa o di almeno 3 secondi nel bambino. Il raggiungimento di un'espirazione completa viene indicato dal raggiungimento di un *plateau* nella curva volume-tempo ma, talvolta, nei soggetti con limitazione al flusso il *plateau* non viene raggiunto (13). L'adeguatezza di uno sforzo massimale nella prima parte dell'espirazione viene rilevata sulla quantità di aria espirata prima del picco di flusso (back extrapolation volume). Tale valore deve essere inferiore al 5% della FVC.

### Interpretare la spirometria

La spirometria non conduce ad una diagnosi specifica, ma permette di collocare la condizione respiratoria del paziente entro uno dei seguenti 3 *patterns*: 1) normale, 2) ostruzione al flusso di aria lungo le vie aeree e 3) restrizione dei volumi polmonari. È fondamentale considerare che le informazioni che si ottengono dalla spirometria vanno sempre compendiate con quelle relative alla storia del paziente e alla valutazione clinica (1-5).

I risultati ottenuti dalla spirometria possono essere interpretati in due modi: A) in rapporto a valori di riferimento (predetti) ottenuti su una popolazione sana o B) per confronto con i valori ottenuti dallo stesso paziente durante controlli precedenti (valutazione longitudinale) (4).

Il primo metodo (% rispetto al predetto), che richiede l'uso di valori predetti ottenuti in popolazioni pediatriche (17), è quello meno discriminante; per rapidità e praticità di impiego, comunque, si usa considerare come distinzione tra normale e patologico il valore dell'80% rispetto al valore previsto (predetto) per FVC e FEV<sub>1</sub>, e del 70% per il FEF<sub>25-75</sub> (tabella 2). I valori massimi arrivano al 120% per FEV<sub>1</sub> e FVC e al 140% per FEF<sub>25-75</sub>. La modalità di interpretazione dei dati rispetto ai valori di riferimento comporta il rischio di sottostimare la presenza di alterazioni in soggetti con valori individuali di base superiori alla media, e che dunque possono presentare valori ancora compresi nei limiti di norma anche

**Tabella 2** Range di normalità dei principali parametri spirometrici.

Parametro	Valore normale (% del predetto)
FVC	> 80%
FEV <sub>1</sub>	> 80%
FEF <sub>25-75</sub>	> 70%
FEV <sub>1</sub> /FVC	> 83-85%
Test di broncodilatazione risposta positiva se:	FEV <sub>1</sub> + 12% FEF <sub>25-75</sub> + 45%

in presenza di disfunzione significativa (4). È quindi facile capire che un bambino che parte con l'110% di FEV<sub>1</sub> e perde il 25% ha ancora valori all'interno del *range* di normalità. In questo caso quindi una sola valutazione, se non si conoscono i dati precedenti, rischia di non evidenziare la presenza di una disfunzione ventilatoria di tipo ostruttivo. L'altezza dei soggetti è la variabile più importante dalla quale viene estrapolato il valore teorico dei vari parametri ed è quindi importante inserire con precisione questo dato nel calcolatore dello spirometro.

Per tale motivo il secondo metodo di valutazione, cioè il confronto con i valori ottenuti dallo stesso paziente in occasione di controlli precedenti (valutazione longitudinale) è in grado di fornire un indice più attendibile di normalità nel singolo individuo, dal momento che ogni paziente funge in tal maniera come riferimento di se stesso. In tal modo la variabilità inter-individuale viene eliminata. È evidente che nel bambino, questo tipo di analisi longitudinale va comunque sempre effettuato tenendo presente la variabilità insita nel processo di crescita somatica e, quindi, polmonare.

I valori spirometrici possono essere alterati per anomalie a carico del parenchima polmonare, dei muscoli respiratori, della parete toracica o delle vie aeree. Tutte queste condizioni possono essere classificate nelle due già citate categorie fisiopatologiche: malattie ostruttive e malattie restrittive (3).

### Disfunzione ventilatoria di tipo ostruttivo.

L'ostruzione al flusso delle vie aeree può avvenire ad ogni livello dell'albero bronchiale ed essere causato da restringimenti intrinseci o da compressioni

estrinseche. Un esempio tipico di malattia ostruttiva nel bambino è rappresentato dall'asma bronchiale. Nei bambini con asma è importante eseguire controlli della spirometria anche nei periodi intercritici, quando mancano i segni clinici, per mettere in evidenza eventuali condizioni di broncoostruzione latente. Negli stadi precoci delle malattie bronchiali ostruttive, le anomalie interessano principalmente le piccole vie aeree e la riduzione dei flussi espiratori è evidente principalmente a bassi volumi. La curva flusso volume dimostra PEF<sub>R</sub> e FEV<sub>1</sub> normali, FVC normale e una riduzione del FEF<sub>25-75</sub>. Anche se una riduzione del FEF<sub>25-75</sub> viene classicamente correlata ad una patologia ostruttiva delle piccole vie aeree, le evidenze fisiopatologiche per avvalorare tale associazione non sono ancora del tutto chiarite. Con gradi maggiori di ostruzione, la limitazione al flusso di aria lungo le vie aeree è evidenziabile a volumi polmonari più alti. C'è una progressiva riduzione del PEF<sub>R</sub> e compare, nell'analisi morfologica della curva flusso-volume, una concavità della fase espiratoria che è segno di riduzione dei flussi a bassi-medi volumi (2). Anche il FEV<sub>1</sub> si riduce progressivamente, di solito senza cambiamenti nella FVC. Come risultato, si assiste ad una riduzione del rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC (indice di Tiffaneau, v.n. > 85% nei bambini con una deviazione standard del 7%), che rappresenta un'anomalia classica delle condizioni ostruttive, di cui è indice molto sensibile (tabella 3). Per gradi di ostruzione ancora crescenti, oltre ad un'ulteriore alterazione degli indici già citati, si assiste anche ad una riduzione della FVC che rappresenta un indice indiretto di aumento del RV per gas trapping. L'indice di Tiffaneau permette inoltre di distinguere fra una condizione restrittiva ed una ostruttiva e tipicamente si abbassa in presenza di quest'ultima.

**Test di broncodilatazione.** Questo test molto semplice valuta la componente funzionale dell'ostruzione bronchiale. Quando una spirometria mette in evidenza una broncoostruzione, o se si ha il dubbio che valori che rientrano nel *range* di normalità possano in realtà essere anomali per il soggetto in esame, spesso è utile misurare la risposta ad un broncodilatatore, come il salbutamolo, somministrato per via inalatoria. Questo test viene effettuato ottenendo una spirometria basale, somministrando un broncodilatatore come il salbutamolo e ripetendo quindi la spirometria

dopo 15-20 minuti. Il miglior indice da considerare è il FEV<sub>1</sub>. Un test di broncodilatazione viene considerato positivo quando vi è un aumento del FEV<sub>1</sub> > 12%. Il FEF<sub>25-75</sub> è più variabile (coefficiente di variazione circa 20%), per cui viene richiesto un miglioramento > 45% per definire una risposta significativa. Il FEF<sub>25-75</sub> non può essere usato da solo per valutare la risposta al broncodilatatore. Anche se il test di broncodilatazione non è specifico per l'asma, la dimostrazione di una reversibilità dell'ostruzione dopo broncodilatatore è altamente indicativa per confermare la diagnosi di asma (tabella 2). Un test di broncodilatazione positivo è un'indicazione all'utilizzo di un broncodilatatore nella terapia di quel paziente. Una mancata risposta può essere dovuta ad un'ostruzione anatomica fissa, a flogosi cronica delle vie aeree o alla presenza di tappi di muco. Perciò, pazienti con asma persistente possono non rispondere rapidamente ai broncodilatatori e solo una terapia antinfiammatoria di fondo potrà ripristinare la broncoreversibilità. Un altro interessante aspetto del test di broncodilatazione è che dà indicazione sul "personal best" di un bambino asmatico che rappresenta il valore teorico che dovrebbe essere raggiunto in quel momento.

**Disfunzione ventilatoria di tipo restrittivo.** Le malattie restrittive sono caratterizzate da una riduzione dei volumi polmonari causata da una ridotta *compliance* dei polmoni o della parete toracica, debolezza dei muscoli respiratori, perdita o collasso di parenchima polmonare o una combinazione di questi. Esempi di malattie restrittive polmonari includono la componente fibrotica della fibrosi cistica, la fibrosi interstiziale e la polmonite interstiziale. Una riduzione dei volumi polmonari può inoltre derivare da ogni tipo di lesione che occupi spazio nell'ambito toracico (masse, bolle enfisematose, cisti congenite, versamenti pleurici) o conseguire ad interventi chirurgici demolitivi. Malattie della parete toracica che possono risultare in patologia polmonare restrittiva includono la cifoscoliosi, anomalie della gabbia toracica e malattie neuromuscolari. Ogni processo polmonare che riduce la quantità di aria che riempie gli alveoli è di natura restrittiva. Un *pattern* restrittivo è quindi caratterizzato da una riduzione della TLC ed i volumi polmonari tendono ad essere ridotti simmetricamente (per la valutazione dei volumi polmonari si invia il lettore all'articolo di Peroni e coll.).

I valori spirometrici includono una ridotta FVC con una proporzionale riduzione del  $FEV_1$ , così che il rapporto  $FEV_1/FVC$  rimane entro limiti normali o presenta un lieve aumento (tabella 3). Altre misure dei flussi espiratori, come il  $FEF_{25-75}$ , possono essere ridotte. Questo, comunque, non è dovuto ad un'ostruzione delle vie aeree, ma è dovuto alla riduzione dei volumi polmonari in termini assoluti.

**Ostruzione della vie aeree centrali.** Un particolare *pattern* di anomalità può essere evidenziato in caso di ostruzione delle vie aeree centrali (trachea o laringe) (3). Un'ostruzione delle alte vie aeree riduce il flusso espiratorio ad alti volumi polmonari vicini alla Capacità Polmonare Totale, così che la parte iniziale della curva flusso-volume assume un aspetto appiattito. Il PEFR e il  $V_{max75\%}$  sono di regola ridotti, dunque, ma il  $V_{max50\%}$  può rimanere normale. Oltre agli effetti sul flusso espiratorio, l'ostruzione delle vie aeree superiori causa una riduzione dei flussi inspiratori durante la manovra di inspirazione forzata. Gli effetti sul flusso inspiratorio sono più evidenti se l'ostruzione è a livello extratoracico. Durante un atto inspiratorio forzato, la pressione entro le vie aeree a valle dell'ostruzione diventa negativa, ma prossimalmente la pressione delle vie aeree extratoraciche rimane a livelli atmosferici. Ne consegue il collasso delle vie aeree subito distali all'ostruzione durante l'inspirazione, con aggravamento dinamico dell'ostruzione

stessa. Una condizione che caratteristicamente comporta un'alterazione del *pattern* morfologico della fase inspiratoria è la sindrome da disfunzione delle corde vocali.

## Conclusioni e sviluppi futuri

La possibilità di misurare la funzionalità respiratoria nel bambino ci mette a disposizione uno strumento che può confermare una diagnosi clinica, ci fornisce dei dati oggettivi per monitorare la risposta alla terapia e per seguire nel tempo l'andamento della malattia. L'accuratezza e la qualità degli spirometri è chiaramente migliorata negli ultimi anni, i prezzi si sono ridotti e sono ora disponibili apparecchi portatili di buona qualità che permettono di effettuare la diagnostica di primo livello. Ciò ha portato ad un più ampio utilizzo delle prove di funzionalità respiratoria in pediatria. Sono ora necessari studi che valutino la fattibilità e l'efficacia del monitoraggio del paziente asmatico con la spirometria in ampie popolazioni per documentare se un controllo più stretto della funzionalità respiratoria possa migliorare l'*outcome* dei bambini affetti da asma bronchiale. Studi di telemedicina con spirometrie eseguite direttamente dal paziente a domicilio sono attualmente in corso e daranno presto una risposta a questi importanti quesiti. In tutti i casi comunque l'accuratezza e il controllo di qualità della misura restano un punto centrale e irrinunciabile per un adeguato e razionale utilizzo della spirometria.

**Tabella 3** Classificazione di una disfunzione ventilatoria in base ai parametri spirometrici.

### Disfunzione ventilatoria di tipo ostruttivo

Alterazione ventilatoria associata ad una limitazione del flusso espiratorio che si caratterizza con riduzione di  $FEV_1$ , PEFR,  $FEF_{25-75}$ ,  $FEV_1/FVC$  (nei casi severi vi può essere una riduzione della FVC). La positività di un test di broncodilatazione è tipica delle forme ostruttive reversibili.

### Disfunzione ventilatoria di tipo restrittivo

Alterazione ventilatoria associata con riduzione dei volumi polmonari che si caratterizza per una riduzione simmetrica dei volumi polmonari (FVC), la normalità o un lieve aumento del rapporto  $FEV_1/FVC$ , flussi polmonari normali o ridotti in proporzione alla riduzione dei volumi. Un inquadramento più preciso si fa con lo studio della Capacità Funzionale Residua (CFR) e del Volume Residuo (RV).

## Bibliografia

1. Crapo RO. *Pulmonary Function Testing*. Textbook of Pulmonary Diseases, 6<sup>th</sup> Edition. Lippincott-Ravel 1998: 199-218.
2. Castile RG. *Pulmonary function testing in children*. In: Kendig. "Disorder of the respiratory tract in children". Chernick and Boat WB Saunders Company 1998: 196-214.
3. Pfaff JK, Morgan WJ. *Pulmonary function in infants and children*. *Pediatr Clin North Am* 1994; 401-423.
4. Baraldi E. *Corso di Fisiopatologia Respiratoria: la spirometria*. *Area Pediatrica* n° 4, 2000: 19-25.
5. Eigen H, Bieler H, Grant D, et al. *Spirometric pulmonary function in healthy preschool children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 619-623.
6. McFadden ER jr, Kiser R, DeGroot WJ. *Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations*. *N Engl J Med* 1973; 288: 221-225.
7. Crapo RO. *Pulmonary-function testing*. *New Engl J Med* 1994; 331: 25-30.
8. Mc Kenzie S. *Childhood asthma and other wheezing disorders: Clinical features and their assessment*. P 175-200. Edited by M Silverman, Chapman & Hall Medical 1995.
9. International Asthma Management Project. *International consensus report on diagnosis and treatment of asthma*. DHHS NIH publication 92-3091. *Eur Respir J* 1992; 5: 601-641.
10. Fuhlbrigge A, Barret T, Paltiel D, et al. *FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 61-67.
11. Tiffaneau R, Pinelli A. *Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire*. *Paris Med* 1947; 37: 624-628.
12. Wensley DC, Silverman M. *The quality of home spirometry in school children with asthma*. *Thorax* 2001; 56: 183-185.
13. American Thoracic Society. *Standardization of spirometry: 1994 update*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
14. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. *Report Working Party. Standardisation of lung function tests*. *Eur Respir J* 1993; 6: 5s-40s.
15. Enright PL, Lebowitz M, Cockcroft D. *Physiologic measures: pulmonary function tests*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: S9-18.
16. Sly PD, Robertson CF. *A review of pulmonary function testing in children*. *J Asthma* 1990; 27: 137-147.
17. Quanjer PH, Borsboom GJ, Brunekreef B, et al. *Spirometric reference values for white european children and adolescents: Polgar revisited*. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 135-142.

\*A. Dotta, S. Palamides, C. S. Barbàra, \*\*G. Tancredi, F. Scalercio, F. Midulla, \*\*\*R. Cutrera

\* Dipartimento di Neonatologia Medica e Chirurgica - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS - Roma;  
 \*\* Servizio di Fibrosi Cistica - Clinica Pediatrica - Università di Roma "La Sapienza"; \*\*\* Dipartimento  
 Medicina Pediatrica - U.O. Broncopneumologia - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS - Roma.

# Lo studio della funzionalità respiratoria nei primi due anni di vita

## *Respiratory function in the first two years of life*

**Parole chiave:** Test di funzionalità respiratoria, in lattanti

**Key words:** Pulmonary function tests, in infants

**Riassunto.** *Pattern ventilatorio:* la curva flusso-volume a volume corrente valuta i parametri del pattern ventilatorio con le relative componenti di tempo. La morfologia della curva permette di identificare quadri ostruttivi e/o restrittivi a carico sia delle alte che delle basse vie aeree. Essa rappresenta un test semplice, riproducibile ed eseguibile, anche in bambini molto piccoli, nel sonno spontaneo. *Meccanica polmonare:* i parametri valutati sono la compliance, le resistenze e la costante di tempo del sistema respiratorio. La tecnica più utilizzata per la misura di questi parametri è quella della "occlusione singola" che sfrutta il riflesso di Hering Breuer. *Capacità funzionale residua:* i metodi di misurazione più utilizzati sono: il metodo di diluizione dell'elio ed il metodo di wash-out dell'azoto. Recentemente è stato introdotto il metodo di wash-in/wash-out con il gas inerte esafluoruro di zolfo (SF<sub>6</sub>). *Misura dei flussi espiratori forzati:* la tecnica della compressione toracoaddominale rapida si basa su un'inspirazione forzata ottenuta, a fine inspirazione, a volume corrente, mediante un'insufflazione di una giacchetta gonfiabile applicata sul torace e sull'addome. Mediante uno pneumotacografo collegato con una maschera facciale viene misurata la curva flusso-volume espiratoria forzata. Questa tecnica permette di avere nel lattante una curva flusso-volume simile a quella che si ottiene nel bambino collaborante.

**Summary.** *Tidal Volume Flow-Volume Curve (TVFVC)* assesses breathing pattern and the relative time components. The loop shape allows to identify obstructive or restrictive lung diseases. TVFVC is a simple reproducible and applicable also in infants during spontaneous sleep. *Lung Mechanics:* measured parameters are compliance, resistance and time constant of the respiratory system. The most used method is the single-occlusion technique that evokes the Hering Breuer Reflex. This method is particularly useful in infants with chronic respiratory diseases. *Functional Residual Capacity:* it is generally measured through the helium dilution or the N<sub>2</sub> wash-out. More recently has been developed the wash-in/wash-out using the gas SF<sub>6</sub>. *Rapid thoracoabdominal compression technique* was developed to obtain a forced expiration after a tidal volume in infants. With this technique, an inflatable vest around the infant's chest and upper abdomen is rapidly pressurized at end inspiration, leading to a sudden forced expiration. By a pneumotachograph attached to a face mask is measured a forced expiratory flow-volume curve. This technique generates flow-volume curves in infants that closely resemble flow-volume curves in older children.

Corrispondenza: Renato Cutrera, U.O. Broncopneumologia - Dipartimento Medicina Pediatrica  
 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma; e-mail: cutrera@opbg.net

## Introduzione

Lo studio della funzionalità respiratoria nel neonato e nel bambino nei primi 2 anni di vita, tutt'ora considerato un campo di relativamente recente sviluppo nell'ambito della pneumologia pediatrica, deve tenere conto delle differenti caratteristiche anatomico-fisiologiche di questi piccoli pazienti. La possibilità di misurare le proprietà della meccanica respiratoria ci permette di conoscere le caratteristiche del respiro (volume corrente, ventilazione minuto, durata dell'inspirazione e dell'espirazione, frequenza respiratoria e velocità del flusso aereo) e di calcolare l'elasticità del

polmone e della parete toracica (*compliance*), la resistenza al flusso di gas attraverso le vie aeree e l'attività dei muscoli respiratori.

Nel bambino non collaborante, al di sotto dei 4-5 anni di vita, la difficoltà di ottenere un'attiva esecuzione dello sforzo espiratorio crea notevoli difficoltà tecniche. Pertanto, per valutare la funzionalità respiratoria dei bambini al di sotto dei due anni di vita, si è reso necessario un approccio teoricamente e tecnicamente diverso. In particolare, sono state messe a punto metodiche che devono permettere la misurazione diretta delle caratteristiche

dell'apparato respiratorio. Tali tecniche di studio devono avere le seguenti caratteristiche fondamentali:

- alta sensibilità anche a fronte dell'elevata frequenza respiratoria del neonato;
- piccoli volumi di connessione alle vie aeree per ridurre al minimo lo spazio morto aggiuntivo;
- elevata precisione nel misurare volumi polmonari molto bassi.

La ricerca di tali modelli ha richiesto un notevole impegno nello sviluppo di una tecnologia sempre più sofisticata e un grande sforzo di standardizzazione. Per tale motivo ancora oggi i test di funzionalità respiratoria nel neonato e nel lattante sono di stretta pertinenza di centri specializzati. Lo studio della meccanica polmonare, infatti, può essere eseguita sia in corso di ventilazione meccanica, ed esprimere, quindi, l'interazione tra attività respiratoria spontanea e respiro meccanico, sia durante il respiro spontaneo, rappresentando, in tal caso, la reale valutazione delle proprietà dell'apparato respiratorio del paziente.

Una valutazione della funzionalità respiratoria è essenziale in ogni paziente con sospetta malattia polmonare, poiché identifica la presenza di eventuali anomalie e ne quantifica la gravità. In questo capitolo ci occuperemo prevalentemente dello studio del *pattern* ventilatorio e della meccanica polmonare (1-3).

### Utilità delle prove di funzionalità respiratoria

Sul piano pratico i test di funzionalità respiratoria consentono la definizione e l'inquadramento di una patologia respiratoria mediante la discriminazione tra soggetto normale e soggetto con sindrome disventilatoria (ostruttiva e/o restrittiva), e la valutazione del grado di compromissione. Lo studio della meccanica polmonare, infine, è molto utile nel *follow-up* a lungo termine del neonato per evidenziare l'espressione della malattia, un deterioramento della stessa e per quantificare la risposta alla terapia, soprattutto nel caso di patologie polmonari croniche quali l'asma bronchiale, la displasia broncopolmonare e la fibrosi cistica.

In campo epidemiologico e in quello della ricerca clinica è possibile approfondire gli aspetti fisiopatologici ed evolutivi di malattie d'interesse respiratorio, il confronto e la valutazione dell'efficacia di protocolli terapeutici (4-5).

### Pattern Ventilatorio

La valutazione del respiro a volume corrente è l'approccio più semplice per lo studio della funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante. È, infatti, un metodo per nulla invasivo, tanto da poter essere eseguito nel sonno spontaneo o addirittura a paziente sveglio, e in grado di fornire informazioni rilevanti in modo rapido e semplice. Il test basilare nelle prove di funzionalità respiratoria è costituito dalla misurazione dei volumi dei gas inspirati ed espirati che vengono misurati mediante un *pneumotacografo* posto in prossimità delle vie aeree del paziente, cioè all'imbocco della cannula tracheale, nel caso dei pazienti ventilati meccanicamente, o della maschera facciale nei bambini non sottoposti a ventilazione meccanica (6-7).

#### Tipi di pneumotacografo (tabella 1)

- *Pneumotacografo di Fleisch (capillare)*: è il sensore di flusso aereo sinora più utilizzato, che contiene all'interno una griglia in cui il flusso di gas è di tipo laminare. Il pneumotacografo è un resistore tubulare, posto in direzione del flusso di gas, che offre una resistenza minima costante al passaggio di flusso aereo e produce un gradiente di pressione direttamente proporzionale all'entità del flusso e alla lunghezza del tubo. La differenza di pressione ai due lati della resistenza viene misurata mediante un trasduttore di pressione differenziale e letto elettronicamente come flusso di gas. Poiché un flusso è la misura di un volume nell'unità di tempo, dalla sua misura è possibile ricavare il valore del volume di gas mobilizzato in quell'atto respiratorio. Il pneumotacografo di Fleisch può avere un orificio di dimensioni fisse o flessibile, ossia composto da una sottile linguetta che si piega al passaggio di gas, realizzando in tal modo uno pneumotacografo ad orificio variabile. È importante sapere che qualsiasi resistenza aggiuntiva può alterare notevolmente la sensibilità del sensore di flusso; per tale motivo questi strumenti sono spesso riscaldati internamente per prevenire la formazione di condensa,

**Tabella 1** Tipi di pneumotacografo.

- Pneumotacografo di Fleisch
- Pneumotacografo a turbina
- Anemometro a filo caldo
- Flussometro ad ultrasuoni

soprattutto quando usati per lunghi periodi (1-8).

- *Pneumotacografo a turbina*: questo tipo di misuratore di flusso viene prevalentemente usato nei bambini in respiro spontaneo. Tale metodo consiste in una turbina con eliche a bassissima resistenza ed inerzia. Il passaggio del gas espirato attraverso la turbina determina il movimento delle eliche in modo proporzionale all'entità del flusso. L'inerzia della turbina e l'elevata soglia di risposta non ne permette l'utilizzo nei soggetti intubati e ventilati meccanicamente (9).

- *Anemometro a filo caldo*: questo tipo di misuratore di flusso aereo è costituito da un condotto aereo nel cui punto centrale è posto un filo elettricamente riscaldato (fino a  $\approx 200$  °C); a monte e a valle del quale sono posti due sensori di temperatura. Il gas che passa nel condotto viene riscaldato dalla resistenza elettrica e determina una differenza di temperatura tra il sensore a monte e il sensore a valle, proporzionale all'entità del flusso: questa viene tradotta in una differenza di potenziale. Il flusso ed il volume vengono così letti elettronicamente. Alcuni anemometri hanno due fili caldi per misurare la direzione del flusso. Le misurazioni effettuate dall'anemometro non sono influenzate né dall'umidità né dalle variazioni di temperatura del gas inspirato (10).

- *Pneumotacografo ad ultrasuoni*: il sensore di flusso è composto da due trasduttori ultrasonici posizionati agli estremi del canale di flusso con il verso diverso da quello del flusso da misurare. I trasduttori trasmettono segnali ultrasonici uno in controfase all'altro e il tempo impiegato per colmare la distanza tra i due sensori permette di calcolare il flusso e il peso molecolare dei gas che attraversano il sistema (11-12).

### Curva flusso-volume (F/V) a volume corrente

La visualizzazione grafica di un atto respiratorio è rappresentata dalla curva flusso-volume a volume corrente ove il flusso è riportato sull'asse delle ordinate e il volume sull'asse delle ascisse. La curva che ne deriva assume così un aspetto a "loop", overosia il volume corrente inspiratorio coincide con quello espiratorio ed il picco di flusso espiratorio si verifica entro il primo terzo dell'espirazione.

### Parametri misurati

I principali parametri ottenuti misurando almeno 10 atti respiratori per ogni soggetto sono:

- *Volume corrente (Vt)*: rappresenta il volume inspirato ed espirato ad ogni atto respiratorio tranquillo; parte di questo valore, circa il 30%, rimane all'interno delle vie aeree senza partecipare agli scambi gassosi con il sangue (spazio morto anatomico) ed è chiamato *Volume dello spazio morto anatomico (V<sub>D</sub>)*. Convenzionalmente il Vt viene normalizzato per il peso del soggetto ed espresso in ml/kg;

- *Frequenza respiratoria (FR)*: indica il numero di atti respiratori in un minuto;

- *Ventilazione Minuto (VE)*: il volume di gas inspirato ed espirato dal paziente in un minuto. Viene misurato in ml/min o in ml/min/kg e rappresenta il prodotto del volume corrente per la frequenza respiratoria;

- *il Tempo inspiratorio (Ti)*: durata della fase inspiratoria;

- *il Tempo espiratorio (Te)*: durata della fase espiratoria;

- *il Tempo totale (Ttot)*: durata dell'intero ciclo respiratorio;

- *il Tempo di picco espiratorio di flusso (Tptef)*: il tempo, in secondi, dall'inizio della fase espiratoria al picco di flusso espiratorio (Ptef);

- *Tptef / Te*: il rapporto fra il tempo per raggiungere il massimo flusso espiratorio e il tempo espiratorio totale (13).

### Fattori che influenzano l'inspirazione

I fattori che determinano il ritmo inspiratorio comprendono, da una parte, le caratteristiche meccaniche passive delle vie aeree, del polmone e della gabbia toracica e, dall'altra, la componente attiva del *pattern* respiratorio che include il *drive* ventilatorio e la contrazione muscolare. Il controllo del respiro dipende da alcune delle strutture del sistema nervoso centrale (differenti aree corticali cerebrali, nuclei Amigdaloidi ed Ipotalamici, aree limbiche, mesencefaliche, pontine e cerebellari) in aggiunta ai meccanismi respiratori bulbari (14). È evidente che il sistema che regola il *pattern* respiratorio deve essere continuamente attivo e l'interazione complessa tra gli impulsi dei neuroni motori centrali e l'attività fasica di muscoli respiratori quali il diaframma, i muscoli respiratori accessori e i muscoli delle vie aeree superiori, insieme ad alcuni fattori come la distorsione della gabbia toracica, può contribuire ad identificare quadri caratteristici della curva flusso - volume durante la fase inspiratoria (15).

Il volume corrente, quindi, è determinato principalmente dal flusso inspiratorio medio, strettamente dipendente dall'intensità dell'attività del drive ventilatorio, e dalla durata del tempo inspiratorio, influenzata dal centro di generazione dell'attività inspiratoria (16).

**Fattori che influenzano l'espirazione**

Nei neonati e nei bambini non collaboranti vengono adottati meccanismi di compenso, quali la chiusura della glottide e la persistenza dell'attività muscolare post-inspirazione con conseguente ritardo dell'inizio della fase espiratoria, per poter mantenere un volume polmonare adeguato. Dalla durata del tempo espiratorio deriva la frequenza respiratoria e quindi il volume minuto. Il tempo espiratorio comunque deve essere tale da permettere un'espiazione completa del polmone (16-18).

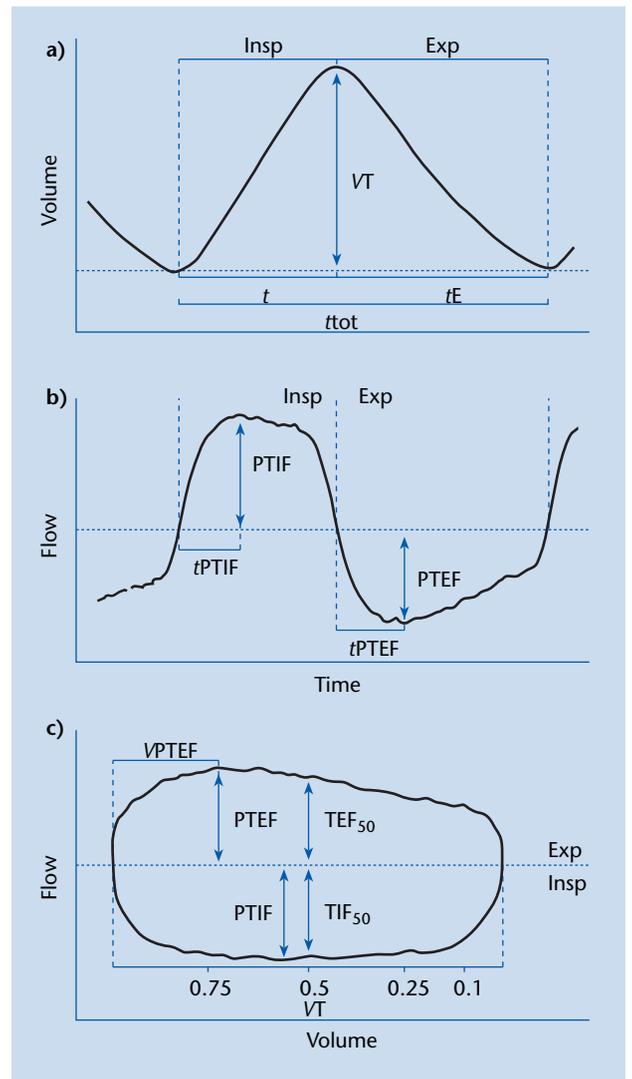
Un parametro che viene valutato nella analisi del *pattern* ventilatorio è il  $T_{ptef} / T_e$  associato ad alcuni aspetti relativi alla meccanica polmonare. Tale indice, infatti, è ben correlabile con il calibro delle vie aeree e, misurato nei primi mesi di vita, sembra essere predittivo di malattia ostruttiva in età successive. È, infatti, ridotto in lattanti maschi sani che successivamente sviluppano episodi di *wheezing* (19).

**Applicazioni cliniche**

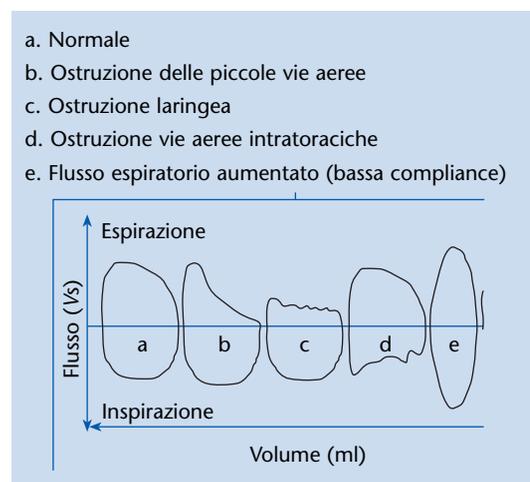
La curva flusso/volume (F/V) permette di valutare i vari parametri del *pattern* ventilatorio e alcuni aspetti relativi al controllo del respiro e alla meccanica respiratoria (figura 1).

La morfologia della curva (figura 2) che, normalmente ha una forma arrotondata in fase in- ed espiratoria, permette di identificare quadri ostruttivi e/o restrittivi a carico sia delle alte che delle basse vie aeree. Una curva F/V che mostra un flusso normale, ma un ridotto volume corrente è indice di un processo restrittivo a carico dell'apparato respiratorio, mentre una curva F/V con una riduzione della velocità del flusso ed un volume corrente conservato è indice di un processo ostruttivo a livello delle alte vie aeree.

La curva F/V, inoltre, può evidenziare un'ostruzione fissa a livello delle vie aeree che si manifesta con una riduzione del flusso in- ed espiratorio, ma anche un'ostruzione variabile, ossia limitata all'inspirazione (ostruzione extratoracica) o all'espiazione (ostruzione intratoracica).



**Figura 1** Principali componenti nelle curve: a) Volume-Tempo; b) Flusso-Tempo; c) Flusso-Volume.



**Figura 2** Esempi di pattern ventilatorio.

La curva F/V a volume corrente rappresenta un test semplice, riproducibile, sicuro e assolutamente non invasivo (20).

## Meccanica polmonare

Lo studio della meccanica polmonare si basa fondamentalmente sulla misura dei flussi e delle pressioni. I parametri che vengono misurati sono la *compliance*, le resistenze e la costante di tempo del sistema respiratorio. Nel bambino non collaborante è difficile riuscire a valutare correttamente la meccanica respiratoria. Per tale motivo, negli ultimi 10 anni, sono state sviluppate tecniche non invasive per misurare la funzionalità respiratoria in condizioni passive, ossia in assenza di attività dei muscoli respiratori.

### Compliance (C)

La *Compliance* esprime l'elasticità del polmone o, meglio, la sua capacità a lasciarsi distendere e viene definita come la variazione di volume (ml) ottenuta con l'applicazione alle vie aeree di un gradiente di pressione (Airway Pressure, Paw)

$$C = DV / DPaw.$$

Quando è misurata in condizioni statiche (ovverosia in assenza di flusso aereo) la *compliance* riflette solo la pressione necessaria per espandere il sistema. La *Compliance statica polmonare* (*Lung Compliance, C<sub>L</sub>*) è calcolata misurando la variazione di volume polmonare ed il delta di pressione transpolmonare, risultante dalla differenza tra la variazione della pressione delle vie aeree (DPaw) e la variazione della pressione esofagea (DPes)  $C_L = DV / DPaw + DPes$ .

Misurando solo la *compliance* polmonare non vengono considerati gli effetti della gabbia toracica sulla meccanica respiratoria.

Se invece si misura la pressione transtoracica (pressione intrapleurica - pressione atmosferica) si ottiene il valore di *Compliance della gabbia toracica* (*Chest wall compliance, Ccw*) che riflette le proprietà elastiche di quest'ultima  $Ccw = DV / DPtranstoracica$ .

La somma della *compliance* polmonare e quella della gabbia toracica esprime la *Compliance totale del sistema respiratorio* (Crs)

Nel neonato, poiché la *compliance* della parete toracica è 5-10 volte maggiore di quella polmonare, l'80-90% della Crs è determinato dalla *compliance* del polmone; questa percentuale è anche

maggiore nei pazienti prematuri che spesso presentano una patologia polmonare. La Crs quindi riflette principalmente la *compliance* del polmone. Se la *compliance* viene misurata in condizioni dinamiche, ossia in presenza di flusso aereo, viene definita *Compliance dinamica* (*Dynamic Compliance, Cdyn*) e riflette meglio le caratteristiche dell'*elastic recoil* polmonare.

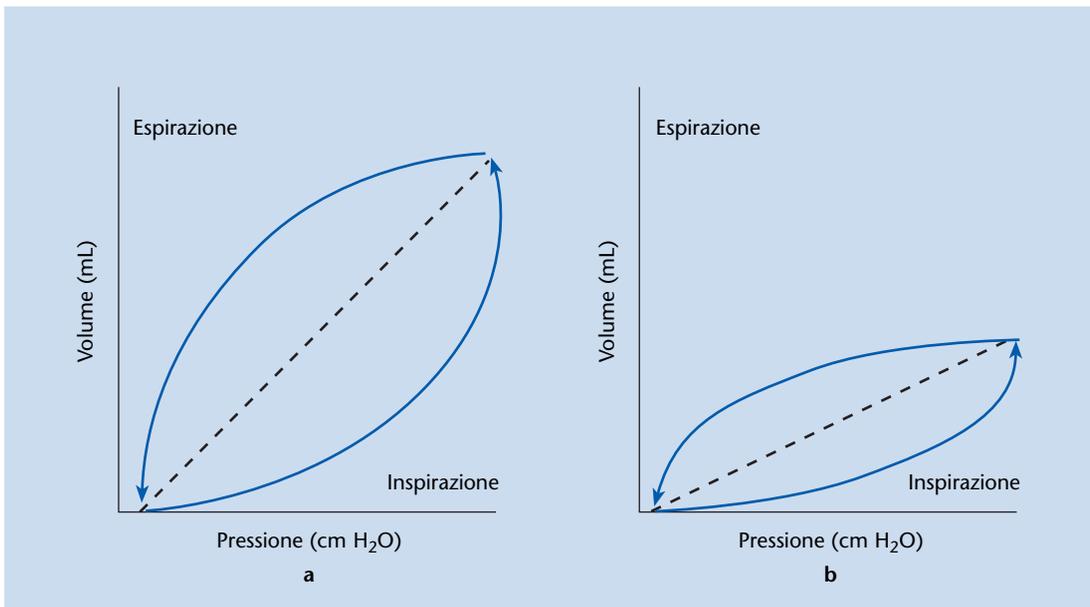
La misurazione della *compliance* nei primi mesi di vita è particolarmente difficile sia a causa dell'elevata frequenza respiratoria, della maggiore distensibilità della gabbia toracica, che fa sì che anche piccoli movimenti si riflettano in un cambiamento della pressione intraesofagea, sia poiché il valore assoluto della *compliance* dinamica dipende dal volume di inizio inspirazione nell'atto respiratorio nel quale essa viene determinata.

Per tale motivo ci si è uniformati nello standardizzare il valore della Cdyn ottenuta partendo da un volume di inizio inspirazione pari alla Capacità Funzionale Residua (CFR); in questo caso si parla di *Compliance specifica*, i cui valori sono simili nel neonato e nell'adulto (3, 21-23).

La *compliance* viene usualmente rappresentata mediante la *curva pressione - volume* (P/V) (figura 3). Questa curva è la rappresentazione grafica di un atto respiratorio ove la pressione è riportata sull'asse delle ascisse ed il volume sull'asse delle ordinate. La curva assume l'aspetto di un *loop* la cui pendenza esprime la *compliance*. Se il flusso in ed espiratorio dovesse superare solo le forze elastiche del polmone (carico elastico) le curve P/V in fase inspiratoria ed espiratoria giacerebbero su di una linea retta. In realtà, durante la fase inspiratoria il sistema respiratorio deve vincere sia le forze elastiche intrinseche del parenchima polmonare sia le resistenze che il flusso di gas trova all'interno delle vie aeree. Pertanto la curva P/V non giace lungo la linea retta ideale tra i punti di inizio e fine inspirazione, ma si discosta da questa linea tanto più quanto maggiori sono le resistenze delle vie respiratorie. Il *loop* incontra la linea ideale solo ad inizio e fine inspirazione (ossia a flusso zero).

La pendenza della curva P/V dipende dalla *compliance* del polmone esaminato: più è distendibile il polmone (minore pressione necessaria per ottenere un determinato incremento di volume), maggiore è la pendenza del *loop*.

La visualizzazione della curva P/V consente di identificare lo stato di distensione del polmone (figura 4). Le condizioni paradigmatiche sono tre:



**Figura 3** Esempi di curve Volume-Pressione indicanti a) condizioni normali, b) condizione di compliance ridotta.

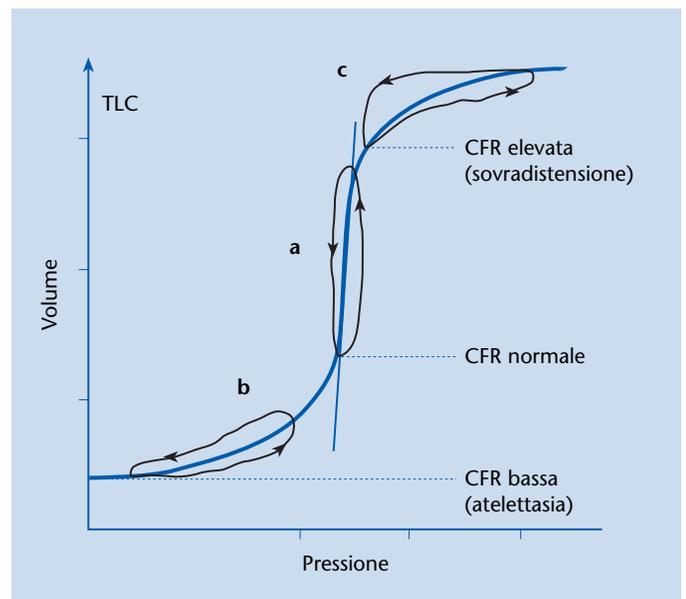
a. *Normodistensione (CFR normale)*: la *compliance* è normale, ovvero si ha un buon aumento di volume applicando una bassa pressione; b. *Atelettasia (CFR ridotta)*; c. *Sovradistensione (CFR elevata)*. In questi ultimi casi la *compliance* è inferiore alla norma e sono necessarie pressioni elevate per ottenere uno scarso aumento di volume. La differenza fra le ultime due condizioni è possibile valutando il rapporto tra il valore della *compliance* rilevato nell'ultimo 20% della fase inspiratoria e il valore della *compliance* dell'intero atto respiratorio (definito come rapporto  $C_{20}/C$ ). Un valore del rapporto  $C_{20}/C > 1$  indica un quadro di ipoespansione polmonare, mentre valori di  $C_{20}/C < 0.8$  sono espressione di un quadro di iperespansione polmonare e quindi di rischio elevato di pneumotorace (3, 21).

**Resistenze delle vie aeree (Airway resistance, Raw)**

Per trasportare l'aria all'interno e all'esterno del sistema respiratorio devono essere vinte, oltre alla forza di retrazione elastica dei polmoni e della parete toracica, anche le resistenze opposte al flusso dalle vie aeree. In fisiologia polmonare con il termine di *Resistenze delle vie aeree* si definisce il rapporto tra il gradiente pressorio tra alveoli e bocca (DP) ed il flusso (V') che ne deriva **Raw = DP / V'** (21-23).

Nel sistema respiratorio la maggior parte delle resistenze è localizzato a livello delle prime vie aeree

sino ai bronchi di media grandezza, ma non a livello delle vie aeree di piccolo calibro. L'albero respiratorio, infatti, può essere schematizzato come una serie di successive dicotomie: ad ogni suddivisione il calibro dei segmenti diminuisce, ma poiché il numero degli elementi raddoppia, l'area di sezione totale aumenta. In questo modo la resistenza offerta dalle vie aeree periferiche è molto modesta anche se il calibro dei condotti appare veramente esiguo.



**Figura 4** Esempi di curve Volume-Pressione indicanti a) condizioni normali, b) condizione di bassa CFR, c) condizione di elevata CFR.

Nel neonato e nel lattante il minor calibro delle vie aeree porta a valori elevati di Raw che possono essere ulteriormente aumentati per la presenza di secrezioni, di ostruzioni o di edema lungo le vie aeree.

I fattori determinanti il grado di resistenza sono:

- *Il flusso aereo*: all'interno delle vie aeree deve essere presente un flusso laminare in cui le pressioni sono proporzionali al flusso stesso, mentre in regime di flusso turbolento sono proporzionali al quadrato del flusso. Il flusso turbolento, infatti, insorge preferibilmente nei punti di ramificazione o quando il flusso aereo è elevato e genera una resistenza maggiore rispetto ad un flusso eguale, ma di tipo laminare.

- *Il volume polmonare*: durante un'inspirazione profonda la pressione endopleurica aumenta determinando un incremento del gradiente di pressione trasmurale e quindi una distensione delle vie aeree; si ha, inoltre, un aumento della tensione elastica sulle pareti delle vie aeree da parte del parenchima circostante durante l'incremento volumetrico del polmone. Le resistenze delle vie aeree sono quindi minori nella fase inspiratoria che nella fase espiratoria. Durante l'espirazione forzata le resistenze sono influenzate dal fenomeno della compressione dinamica delle vie aeree. La pressione all'interno delle vie aeree periferiche è maggiore di quella endopleurica; nelle vie aeree di maggior calibro, invece, la pressione è simile a quella atmosferica e quindi inferiore a quella endopleurica. Il punto in cui la pressione all'interno ed all'esterno delle vie aeree si eguaglia si definisce "equal pressure point" (EPP); a valle di questo punto le vie aeree vengono quindi compresse e la compressione sarà tanto più marcata quanto maggiore sarà lo sforzo espiratorio con conseguente riduzione della velocità del flusso. Il flusso espiratorio diminuisce, inoltre, con la riduzione progressiva del volume polmonare per l'attenuazione delle forze di retrazione elastica e per il minor calibro delle vie aeree; con il proseguire dell'espirazione l'EPP si muove quindi distalmente verso l'interno del polmone.

- *Il diametro delle vie aeree*: è la variabile più importante nel determinare le resistenze al flusso. Le resistenze sono proporzionali alla 4° potenza del raggio, per cui una riduzione alla metà del raggio determina un aumento di 16 volte della pressione differenziale per ottenere lo stesso flusso aereo.

### Costante di Tempo (Tc)

La costante di tempo del sistema respiratorio indica quanto rapidamente i polmoni si espandono o si retraggono, o meglio, quanto impiegano ad equilibrarsi le pressioni delle vie aeree prossimali ed alveolari; è pari al prodotto tra il valore delle resistenze e della *compliance*  $TC = R \times C$  (21-23).

### Tecniche di misurazione

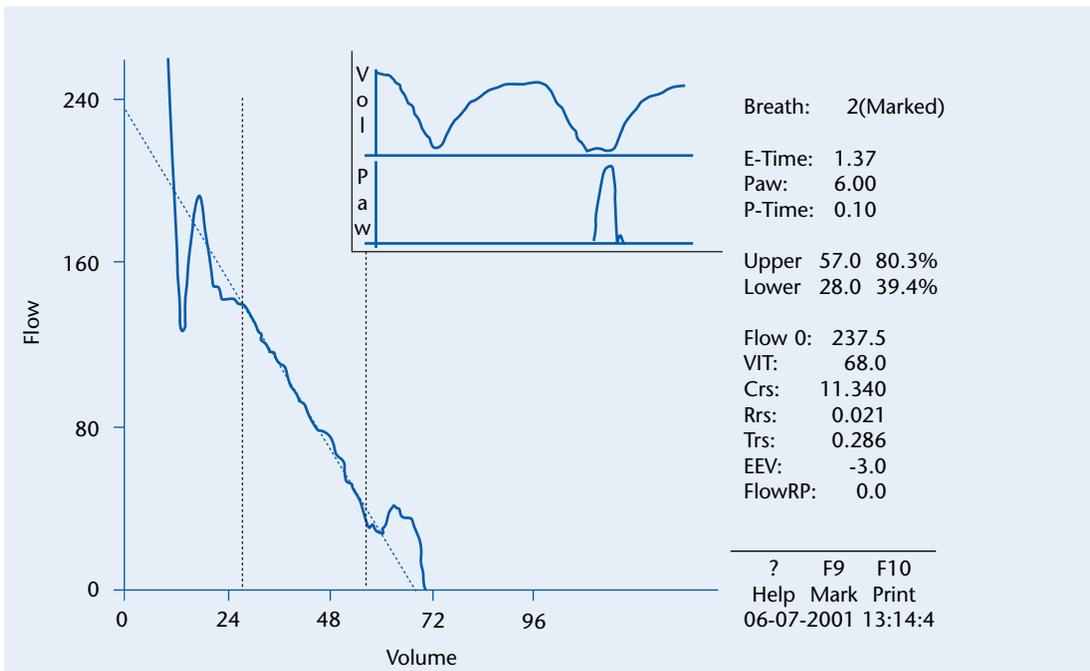
Le tecniche disponibili per la misura di questi parametri sono classificate in due gruppi: tecniche dinamiche e tecniche statiche. Nel bambino non collaborante la metodica più utilizzata è quella definita della "occlusione singola".

### Tecnica dell'occlusione singola (Single Occlusion Technique, SOT)

La Crs viene calcolata con la tecnica dell'occlusione singola o dell' "espirazione passiva" eseguendo almeno 5-10 manovre per ogni soggetto (24-26). La *compliance* misurata viene definita "statica". La tecnica consiste nell'occludere le vie aeree al termine dell'inspirazione, mediante uno *shutter* applicato fra la mascherina e lo pneumotacografo, per ~ 0.2 s, al fine di raggiungere un *plateau* di pressione, corrispondente alla pressione elastica dell'apparato respiratorio a quel volume polmonare. L'occlusione delle vie aeree eseguita ad un volume maggiore del volume di fine espirazione stimola il riflesso di Hering Breuer. Questo riflesso, mediato dal nervo vago, determina un blocco del drive inspiratorio e, quindi, un'inibizione dell'attività respiratoria con conseguente espirazione passiva prolungata e ritardo del successivo sforzo inspiratorio; il grado di inibizione è proporzionale alla durata dell'insufflazione meccanica, per cui un lungo Ti tende a stimolare maggiormente questo riflesso, mentre un Ti molto breve può anche non attivarlo affatto.

Il *plateau* indica che si è raggiunto un equilibrio tra pressione delle vie aeree e quella alveolare, che i muscoli respiratori sono rilassati e che non ci sono perdite nel sistema.

Dopo la rimozione dell'occlusione delle vie aeree, si ottiene un'espirazione passiva. La visualizzazione grafica della curva F/V nel corso della espirazione passiva mostra una relazione lineare (*figura 5*). L'iniziale picco di flusso che si osserva all'apertura delle vie aeree è dovuto ad un artefatto



**Figura 5** Esempio di curva Flusso-Volume ottenuta dopo stimolazione del riflesso di Hering Breuer per la misurazione della compliance, delle resistenze e della costante di tempo del sistema respiratorio.

secondario alla rapida decompressione del sistema. Una volta identificata la porzione lineare della curva, su di essa viene calcolata una linea di regressione che ha esattamente la stessa pendenza. La pendenza della curva F/V rappresenta la *Costante di tempo del sistema respiratorio* (*Respiratory System Time Constant, Trs*). L'intercetta della linea di regressione con l'asse delle ascisse rappresenta il volume che si sarebbe raggiunto se non si fosse verificato uno sforzo inspiratorio, prima della cessazione passiva della espirazione. Se si divide il volume, derivato dall'intercetta della linea di regressione con l'asse delle ascisse, per il livello di pressione delle vie aeree raggiunto con l'occlusione (*plateau*) si ottiene la *Compliance del sistema respiratorio*. L'intercetta della linea di regressione con l'asse delle ordinate dà una stima della velocità del flusso all'apertura delle vie aeree: dividendo la pressione di occlusione per il valore di flusso si ottengono le *Resistenze del sistema respiratorio*.

La tecnica dell'occlusione singola può essere utilizzata sia in corso di respiro spontaneo sia in corso di ventilazione meccanica.

Il limite è quello di assumere che le resistenze siano costanti durante tutta l'espirazione e quindi di ammettere un modello polmonare a compartimento singolo. Inoltre, la misurazione della meccanica

polmonare ha rivelato un'estrema variabilità che riflette la variabilità del sistema respiratorio del neonato e delle strategie ventilatorie, nel caso di misurazioni in soggetti intubati. In questo caso la lunghezza, il diametro e la curvatura del tubo tracheale, così come la posizione del tubo nella trachea e la sua vicinanza alla carena influenzano in maniera significativa i valori ottenuti.

Al fine di ottenere la massima precisione, ossia una buona riproducibilità di misurazioni ripetute, può essere utile eseguire le prove di funzionalità respiratoria nel sonno quieto del paziente e, in corso di ventilazione meccanica, dopo un'accurata aspirazione delle vie aeree. In alcuni casi può essere utilizzato un blando sedativo come il Cloralio Idrato che, alla dose di 30-50 mg/kg, non influenza la meccanica polmonare né il respiro del paziente (27).

I vantaggi sono rappresentati dal fatto che per calcolare la Crs e le Rrs non è necessario conoscere la pressione esofagea, per conoscere la quale è necessario usare una tecnica invasiva che crea disagio al paziente ed è soggetta ad errori. Infine, la Crs così misurata non è alterata dalla distorsione della gabbia toracica poiché viene misurata durante l'espirazione, quando il torace viene distorto in maniera minore.

### Principali applicazioni cliniche

Le principali applicazioni cliniche includono:

- la diagnosi: inquadramento fisiopatologico della patologia polmonare;
- la valutazione dell'*outcome*: svezzamento dal ventilatore meccanico, misurazioni longitudinali in bambini con patologia polmonare cronica (fibrosi cistica, malattie polmonari interstiziali, displasia broncopolmonare);
- la valutazione di efficacia ed il confronto di alcuni protocolli terapeutici: somministrazione di surfattante, uso di broncodilatatori, di steroidi e di altri farmaci;
- la valutazione della *compliance* e delle resistenze in quelle patologie, quali quelle cardiache o neuromuscolari, in cui il coinvolgimento della funzionalità respiratoria è secondario;
- il monitoraggio della funzionalità respiratoria di soggetti sottoposti a ventilazione meccanica, in particolare nei neonati prematuri;
- la misurazione degli eventuali cambiamenti della *compliance* e delle resistenze che avvengono in corso di sedazione e/o curarizzazione.

La misurazione della *compliance* e delle resistenze, dunque, fornisce informazioni utili sulla gravità e sulle caratteristiche del processo patologico in atto. Poiché entrambe si modificano con la crescita, è utile poter eseguire misurazioni sequenziali nel tempo per poter valutare lo sviluppo del polmone dopo un insulto iniziale.

### Capacità Funzionale Residua (CFR)

Si definisce Capacità Funzionale Residua (CFR) il volume di gas che rimane all'interno dei polmoni al termine di un'espirazione tranquilla.

Nel neonato, in condizioni passive, a causa della elevata cedevolezza della gabbia toracica, la CFR rappresenta soltanto il 10% della capacità polmonare totale, mentre nell'adulto si calcola intorno al 40%. Ciò determina un'inappropriata stabilità delle vie aeree (sarebbe cioè vicino al volume di chiusura delle vie aeree); per tale motivo il neonato tenta di mantenere una CFR in condizioni dinamiche più elevata rispetto alle teoriche condizioni passive, mettendo in atto dei meccanismi di compenso a carico del *pattern* ventilatorio rappresentati dalla riduzione del flusso espiratorio e del tempo espiratorio. Questo meccanismo permette di iniziare l'inspirazione prima che si raggiunga il volume di chiusura e fa sì che il valore della CFR,

nel neonato e nel lattante, si mantenga intorno al 40% della capacità polmonare totale. Il valore normale è di 20-30 ml/kg.

La misurazione della CFR consente di interpretare in maniera più completa altri test di funzionalità respiratoria ed è quindi un valore essenziale al quale la *compliance*, le resistenze ed i flussi espiratori forzati devono essere riferiti.

La CFR rappresenta l'unico volume polmonare che può essere misurato routinariamente nel bambino piccolo in modo riproducibile e non invasivo.

Tuttavia, data la complessità della metodica e i costi relativamente elevati delle apparecchiature, lo studio della CFR è stato prevalentemente utilizzato in centri altamente specializzati per lo studio di bambini con patologie polmonari quali la bronchiolite, la displasia broncopolmonare, la fibrosi cistica e ha fornito indicazioni nel trattamento di bambini ventilati meccanicamente (28-29).

### Tecniche di misurazione

La capacità funzionale residua è un volume statico e non sempre può essere misurato direttamente; per tale motivo sono necessari metodi di misura indiretti. I metodi più diffusi sono: la pletismografia corporea e le tecniche di diluizione dei gas.

### Metodi di diluizione dei gas

Si possono distinguere metodi di *wash-in*, basati sull'immissione di un gas inerte (generalmente l'elio) nei polmoni del paziente, e metodi di *wash-out*, caratterizzati dall'eliminazione di un gas inerte, di solito l'azoto, normalmente presente nei polmoni. Sono utilizzabili sistemi a circuito chiuso od aperto e tecniche a respiro singolo o multiplo. Le metodiche più utilizzate sono: il metodo di diluizione dell'elio e il metodo di *wash-out* dell'azoto. Recentemente è stato introdotto un nuovo metodo di *wash-in/wash-out* utilizzando una miscela contenente un gas inerte, l'esafluoruro di zolfo (SF<sub>6</sub>).

### Metodo di diluizione dell'elio (He)

Questo sistema a circuito chiuso è usato per la misura routinaria della CFR, e si basa sull'equilibrio del gas intrapolmonare con una quantità nota di una miscela di gas contenente elio. Il soggetto respira a volume corrente e, dopo circa 30-60 secondi, alla fine di un'espirazione tranquilla, si chiude il circuito sistema - polmone. Il paziente

continua a respirare e, per ogni atto respiratorio, avviene una riduzione della concentrazione dell'elio nella sorgente e un contemporaneo aumento della concentrazione intrapolmonare, sino a creare un perfetto equilibrio tra sorgente e polmoni. Contemporaneamente, si esegue una rimozione dell'anidride carbonica ( $\text{CO}_2$ ), al fine di prevenire la comparsa di ipercapnia con conseguente iperventilazione e, quindi, possibile alterazione del valore della CFR.

Le modificazioni della concentrazione dell'elio attraversano una prima fase di "gas mixing" e una seconda di "cambiamento costante". Il mescolamento si considera completo quando la variazione della concentrazione dell'elio è costante e minima per un periodo di circa due minuti.

La misurazione della CFR avviene mediante un'estrapolazione matematica che comprende la concentrazione iniziale di elio ( $\text{He}_i$ ), la concentrazione finale di elio ( $\text{He}_f$ ) a equilibrio raggiunto, il volume del sistema ( $V_t$ ) a cui viene sottratto lo spazio morto del sistema ( $V_d$ ).

L'equazione matematica è la seguente:  $\text{CFR} = V_t \times (\text{He}_i - \text{He}_f / \text{He}_f) - V_d$  (29, 30).

Poiché questa metodica si basa sull'utilizzo di un sistema chiuso, eventuali perdite, anche di minima entità, possono alterare in modo significativo i valori di CFR ottenuti.

#### Metodo di diluizione dell'azoto ( $\text{N}_2$ )

Questa metodica si basa sul fatto che all'interno dei polmoni è presente una certa quantità di  $\text{N}_2$  (circa 80%). L'esame inizia quando il soggetto dopo alcuni atti respiratori in aria ambiente, si trova al termine di un'espirazione tranquilla. Facendo respirare al paziente ossigeno ( $\text{O}_2$ ) al 100%, l'azoto viene gradualmente eliminato con l'aria espirata senza venire rimpiazzato, fino a quando gli alveoli ne rimangono completamente privi. In pratica il bambino viene connesso ad una maschera facciale che, tramite una valvola multidirezionale, fornisce, durante l'inspirazione, un flusso costante di  $\text{O}_2$ , mentre, durante la fase espiratoria, il flusso viene direzionato mediante un sistema a circuito aperto ad un analizzatore di  $\text{N}_2$  che ne misura la concentrazione dopo ogni atto respiratorio. Misurando la concentrazione iniziale e finale di  $\text{N}_2$  intrapolmonare, e la quantità di  $\text{N}_2$  espirato durante l'intera manovra, è possibile conoscere il volume polmonare che lo conteneva all'inizio dell'esame e, quindi, la CFR.

Questo procedimento consente, inoltre, di trarre informazioni sulla distribuzione intrapolmonare della ventilazione attraverso la valutazione del profilo della curva di diluizione. Nei soggetti normali questa curva è regolare con un decadimento lineare e progressivo. Nei soggetti con ostruzione bronchiale o patologie parenchimali, al contrario, questo profilo può avere un andamento bifasico, evidenziando la presenza di compartimenti con diversa costante di tempo, ovvero distretti in cui la diluizione avviene efficacemente (compartimenti veloci) e distretti in cui avviene con maggiore difficoltà (compartimenti lenti). Anche se questa metodica può essere utilizzata con una certa facilità, i frequenti cambiamenti nella viscosità dei gas durante la manovra di *wash-out* possono alterare la precisione della misurazione dei flussi di gas mediante pneumotacografo di Fleish (29, 31-32).

#### Metodo del wash-in/wash-out del SF<sub>6</sub>

Questa metodica è stata introdotta solo molto di recente e consente la misurazione della CFR anche in bambini che necessitano di elevate concentrazioni di ossigeno per mantenere una buona saturazione ossiemoglobinica. Essa si basa sul *wash-in* e *wash-out* di un gas inerte quale l'esafluoruro di zolfo e sull'utilizzo di un flussometro ad ultrasuoni per misurare i flussi aerei e la concentrazione dei gas. Al bambino viene fatta respirare una miscela di gas contenente il 4% di SF<sub>6</sub>. Attraverso il flussometro ad ultrasuoni si calcola la massa molecolare dei gas in fase inspiratoria ed espiratoria. Attraverso un sistema computerizzato la CFR viene calcolata al termine del *wash-out* dividendo il volume espirato di SF<sub>6</sub> e la concentrazione di SF<sub>6</sub> a fine espirazione prima dell'inizio della manovra di *wash-out*. In modo speculare si può calcolare la CFR al termine della manovra di *wash-in* (33).

#### Principali indicazioni

- La misura della CFR fornisce informazioni indispensabili per la comprensione e l'evoluzione di molti processi patologici polmonari del neonato e dei primi anni di vita, poiché similmente alla *compliance* ed alle resistenze, la CFR può variare in funzione della patologia polmonare e della crescita.
- È il dato più significativo per seguire la crescita del polmone nel tempo, sia in condizioni normali sia patologiche.

- È l'indice di normalizzazione per esprimere correttamente tutti i parametri della meccanica polmonare.
- È una valutazione utile in corso di ventilazione meccanica, poiché può fornire un criterio obiettivo per l'ottimizzazione dei parametri ventilatori, visto che le proprietà meccaniche del polmone sono volume - dipendenti.

### Misura dei flussi espiratori forzati

Nel bambino collaborante la misura dei flussi espiratori mediante un'inspirazione massima seguita da un'espiazione forzata fino al volume residuo è ormai standardizzata e viene utilizzata nella valutazione clinica e nella ricerca. Nel neonato e nel lattante per ottenere un'espiazione forzata dopo un volume corrente è necessario applicare al torace una pressione positiva esterna con la tecnica della compressione toracoaddominale rapida (**RTC = Rapid Thoracoabdominal Compression**) (34-36). Il bambino viene sedato inducendo il sonno con cloralio idrato, somministrato per via orale al dosaggio di 50 mg/kg, e viene adagiato in posizione supina dopo aver indossato una giacchetta gonfiabile applicata sul torace e sull'addome. Mentre il bambino respira a volume corrente viene indotta a fine inspirazione, insufflando rapidamente la giacchetta, una espiazione forzata passiva che viene misurata mediante uno pneumotacografo. Tale manovra viene ripetuta aumentando progressivamente le pressioni di insufflazione della giacchetta da 20 a 80 cm H<sub>2</sub>O (da 2 a 8 Kpa) fino ad ottenere il flusso espiratorio che non presenta ulteriori incrementi. Questo fenomeno viene definito "limitazione dei flussi" e dimostra che è stato raggiunto il massimo flusso possibile in relazione alla pervietà delle vie aeree. È importante sottolineare che le caratteristiche della giacchetta (materiali, aderenza al torace, connessioni alla fonte di aria compressa) devono essere ottimizzate in modo che la pressione al suo interno (P<sub>i</sub>) sia attivata in meno di 0,1 secondi ed almeno il 50 % sia trasferita al polmone (37). La misura più utilizzata con la metodica della **RTC** è il flusso massimo espiratorio in corrispondenza della fine di un'espiazione tranquilla (CFR) (*figura 6*). Tale parametro viene definito **V'**<sub>maxCFR</sub>, espresso in litri/sec., rappresenta un indice di pervietà delle vie aeree ed è in grado di rilevare la presenza di una ostruzione bronchiale con una sensibilità maggiore rispetto alla misura

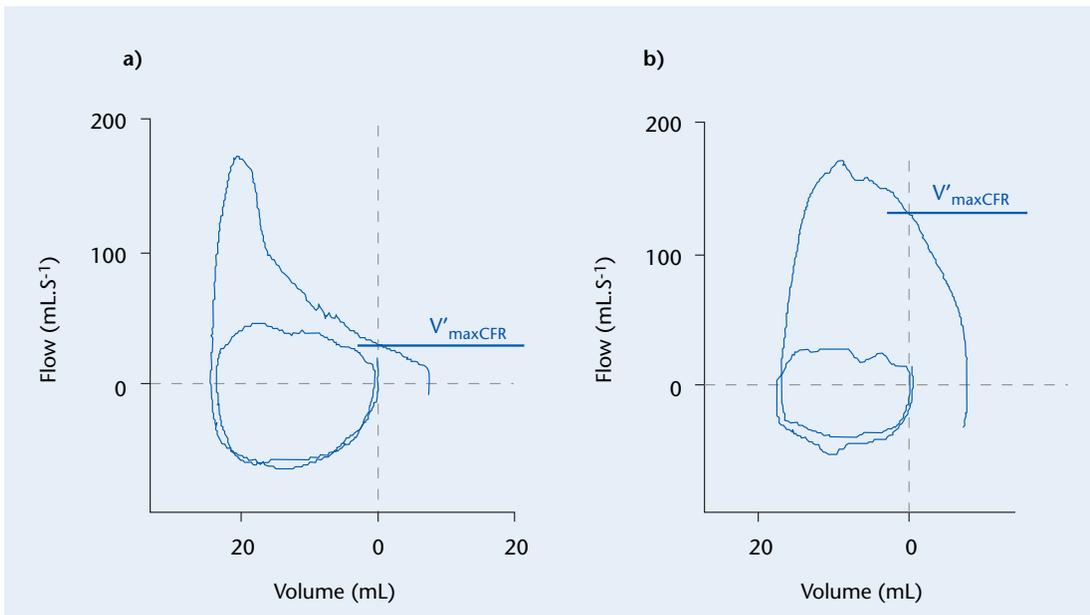
della resistenza totale (38). I valori di riferimento possono essere differenti tra i diversi laboratori sulla base della tecnica utilizzata. Nella *figura 7* sono riportati i valori del **V'**<sub>maxCFR</sub> ottenuti nei due sessi e tra due gruppi etnici (39).

La misura della **V'**<sub>maxCFR</sub> è stata utilizzata in studi epidemiologici e clinici nei lattanti con *wheezing* ricorrente, bronchiolite, fibrosi cistica e displasia broncopolmonare per quantificare le alterazioni della funzione polmonare e per valutare l'effetto dei farmaci tra cui i broncodilatatori (40-43). Inoltre ha una funzione importante nel determinare il ruolo di fattori quali: il fumo materno, la familiarità per atopia, il sesso e le infezioni delle vie aeree sulla meccanica polmonare nei primi due anni di vita (44, 45).

La tecnica della compressione toracoaddominale rapida, sebbene fornisca importanti informazioni sugli aspetti funzionali delle vie aeree del bambino, presenta alcuni problemi: 1) la funzione delle vie aeree viene studiata solo nell'ambito del volume corrente; 2) Il **V'**<sub>maxCFR</sub> varia in relazione al valore della CFR (diminuisce con la riduzione della CFR o aumenta con l'incremento della CFR); 3) nel lattante sano è difficile determinare le limitazioni dei flussi. Recentemente è stata sviluppata la tecnica della compressione toracoaddominale rapida a volume aumentato (**Raised Volume Rapid Thoracoabdominal Compression = RVRTC**) che consiste nell'effettuare una compressione toracoaddominale dopo aver insufflato il polmone del bambino con una pressione delle vie aeree pari a 20 o 30 cm H<sub>2</sub>O (2 o 3 kPa) utilizzando una fonte di gas esterna (46-49) (*figura 8*). Sebbene ancora in fase sperimentale la tecnica sta suscitando un interesse crescente perché, per la prima volta, è possibile avere nel lattante una curva flusso-volume simile a quella che si ottiene nel bambino collaborante (*figura 9*).

È stato osservato che l'insufflazione dei polmoni del lattante ripetuta diverse volte oltre la CFR induce una breve apnea determinata da due meccanismi: 1) lieve caduta della PCO<sub>2</sub> dovuta ad un aumento della ventilazione; 2) rilasciamento dei muscoli respiratori in seguito all'induzione del riflesso di Hering Breuer che è maggiore a volumi elevati. L'apnea indotta fa in modo che l'attività dei muscoli respiratori, durante la manovra di espiazione forzata, interferisca poco con le misurazioni evitando il raggiungimento della "limitazione dei flussi" (50).

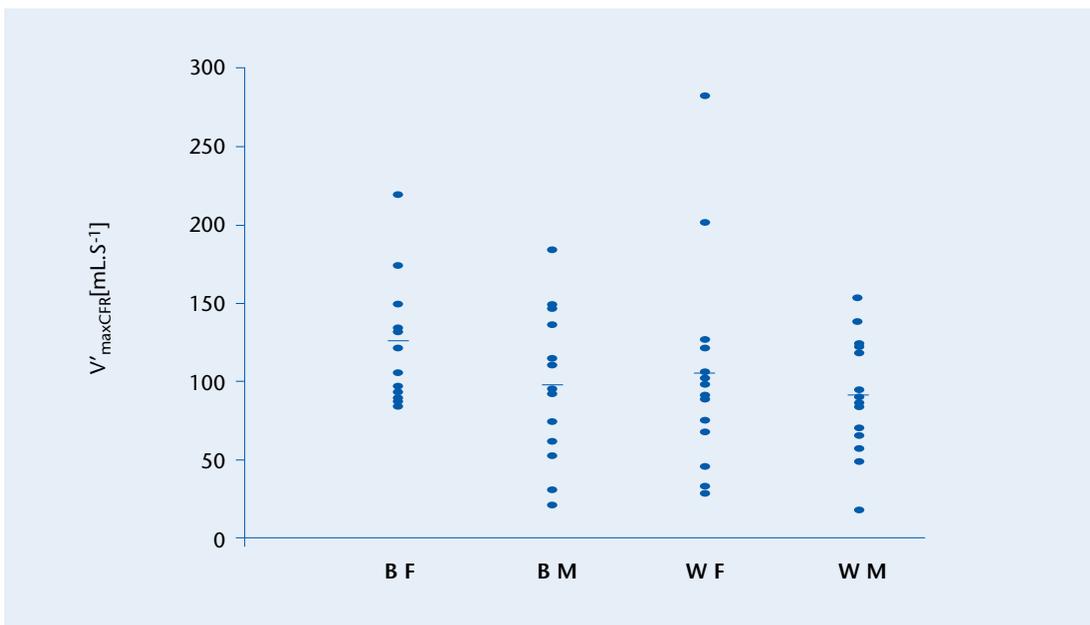
Un altro vantaggio della **RVRTC** è dovuta al fatto



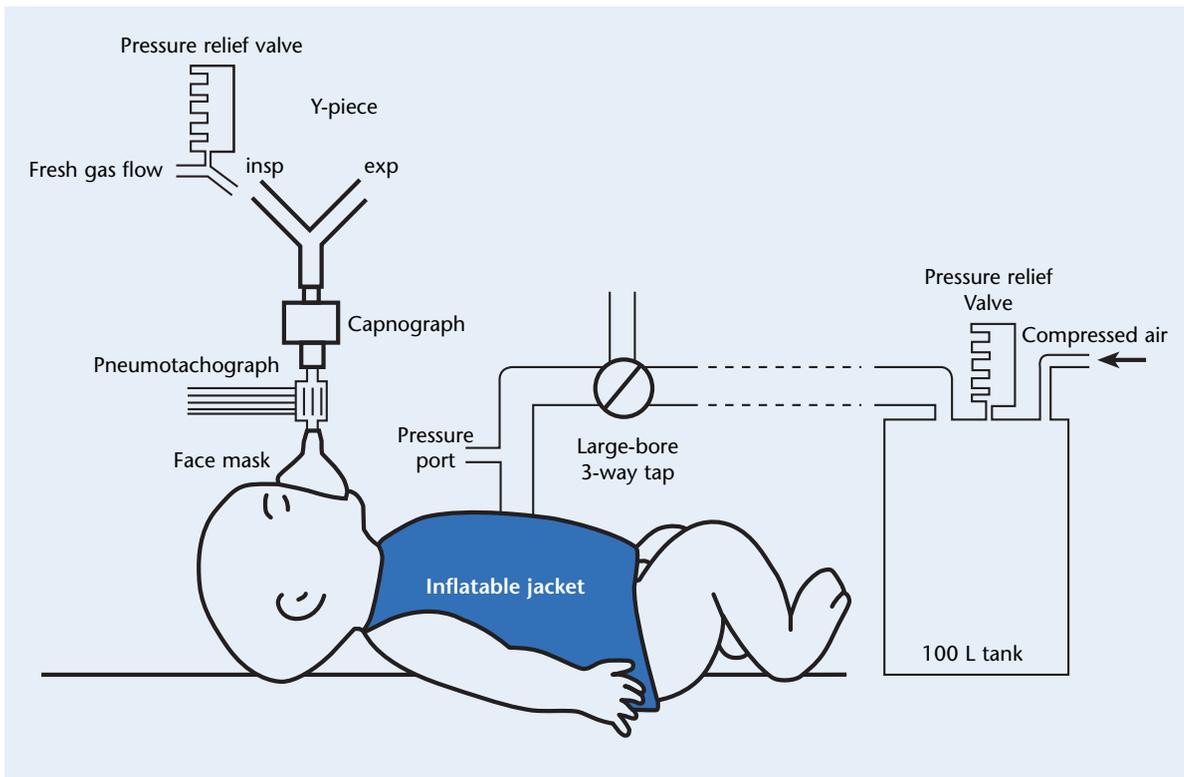
**Figura 6** Curve Flusso-Volume espiratorie parziali con la misura del  $V'_{\max\text{CFR}}$  in un soggetto con la limitazione dei flussi (a) ed un soggetto normale (b).

che il volume polmonare da cui inizia l'espiazione forzata può essere standardizzata per ogni bambino ad una determinata pressione (3 kPa). Anche se occorre ricordare che la stessa pressione può non raggiungere la stessa percentuale della capacità polmonare totale in tutti i bambini. Infatti, il grado di insufflazione del polmone è influenzato

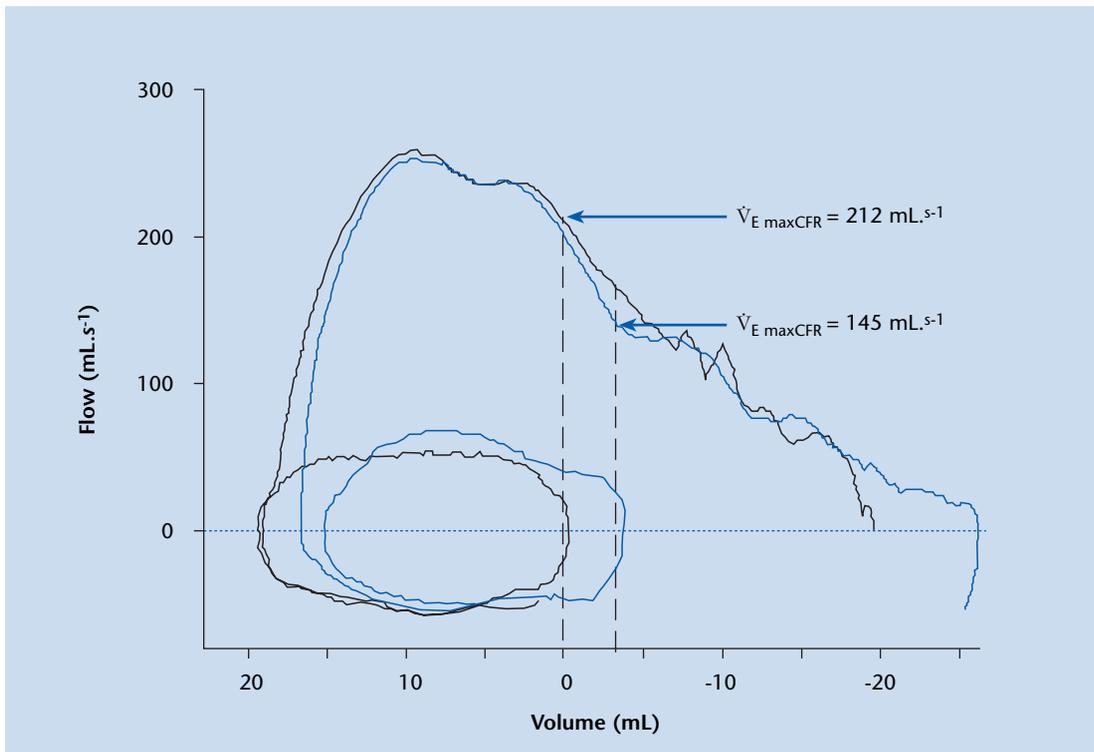
dalla *compliance* della gabbia toracica (51-52). Considerando che l'espiazione forzata viene eseguita in un tempo inferiore ad 1 secondo dalla maggior parte dei bambini, vengono utilizzati al posto del FEV<sub>1</sub>, come parametri di riferimento il FEV<sub>0,5</sub>, FEV<sub>0,75</sub> ed il FEF<sub>25-75</sub>. Questi parametri negli studi finora pubblicati hanno mostrato una



**Figura 7** Valori del  $V'_{\max\text{CFR}}$  in relazione al sesso ed al gruppo etnico (B= black, W= white; F= female; M= male). Modificata da [39].



**Figura 8** Schema delle apparecchiature necessarie per eseguire la tecnica della compressione toracoaddominale rapida a volume aumentato.



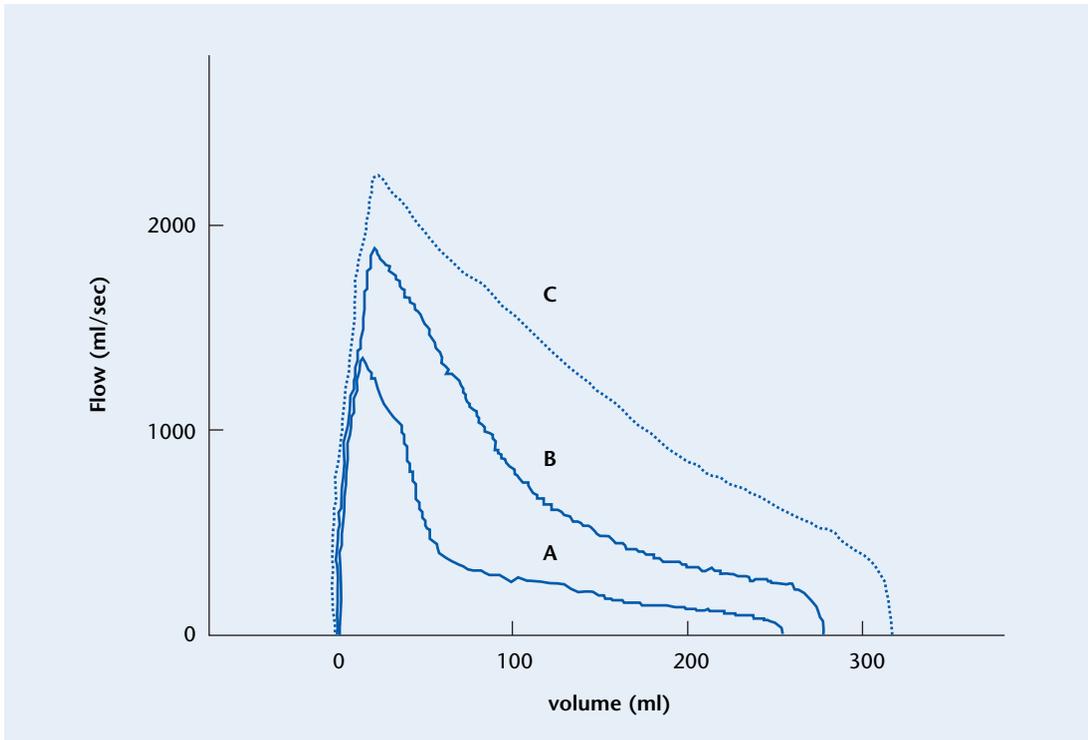
**Figura 9** Variabilità del  $\dot{V}_{E\max\text{CFR}}$  misurato nello stesso soggetto con identico valore di  $P_j$ . Modificata da [38].

buona correlazione con la gravità della malattia. Per quanto riguarda la sicurezza del paziente nei numerosi test eseguiti, descritti in letteratura, non sono stati segnalati effetti indesiderati come pneumotorace, insufficienza respiratoria e disturbi gastrointestinali.

La **RVRTC** è stata utilizzata per valutare la funzione polmonare, la risposta ai broncodilatatori (figura 10) ed il *follow-up* dei bambini non collaboranti

affetti da fibrosi cistica e bronchiolite (53-56).

In conclusione dai dati ottenuti dai diversi studi si può affermare che attualmente la tecnica della **RVRTC** è sicura e può fornire importanti informazioni sulla funzione respiratoria del bambino, sebbene un'applicazione clinica di routine deve essere limitata fino a quando non si disponga di parametri di riferimento appropriati (57).



**Figura 10** Curve Flusso-Volume ottenute con la tecnica del RVRTC: (A) basale; (B) dopo inalazione di salbutamolo; (C) in un soggetto normale con peso e altezza simili. Modificata da Modl M, Am J Resp Crit Care Med 2000.

## Bibliografia

1. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 149-155.
2. Filippone M, Baraldi E. Funzionalità respiratoria dal neonato all'adolescente. In: Rossi G (ed). "Pneumologia Pediatrica". Mc Graw Hill 1998: 45-67.
3. Cutrera R, Dotta A, Pavone M, Turchetta A. Lo studio della funzionalità respiratoria. *Prospettive in Pediatria* 1999; 29: 317-333.
4. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 update. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.

5. Taussig LM. Standardization of lung function testing in children. *Proceedings and recommendations of the GAP Conference Committee, Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr* 1980; 97: 668-676.
6. Bancalari E. Pulmonary function testing and other diagnostic laboratory procedures. In: Thibeault DW, Gregory GA (eds). "Neonatal pulmonary care". Norwalk, CT: Appleton - Century - Crofts 1986: 195-206.
7. Bates JHT, Turner MJ, Lanteri CJ, et al. Measurement of flow and volume. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (eds). "Infant Respiratory Function Testing". New York, Wiley - Liss 1996: 81-116.

8. Zock JP. *Linearity and frequency response of Fleisch type pneumotachometers*. Pflugers Arch 1981; 391: 345-352.
9. Yeh MP, Adams TD, Gardner RM, Yanowitz FG. *Turbine flowmeter vs. Fleisch pneumotachometer: a comparative study for exercise testing*. J Appl Physiol 1987; 63: 1289-1295.
10. Baboolal R, Kirpalani H. *Measuring on-line compliance in ventilated infants using hot wire anemometry*. Crit Care Med 1990; 18: 1070-1072.
11. Buess C, Pietsch CP, Guggenbuhl W, Koller EA. *A pulsed diagonal-beam ultrasonic airflow meter*. J Appl Physiol 1972; 61: 1195-1199.
12. Schibler A, Heuning R. *Measurement of functional residual capacity in rabbits and children using an ultrasonic flow meter*. Pediatr Res 2001; 49: 581-588.
13. Mortola JP. *Breathing pattern in newborns*. J Appl Physiol 1984; 56: 1533.
14. Von Euler C. *Neural organization and rhythm generation. The lung scientific foundations*. Crystal RG, West JB (eds). New York: Raven Press Ltd 1991.
15. Von Euler C. *Brainstem mechanism for generation and control of breathing pattern*. In: Cherniak NS, Widdicombe JC. "Handbook of Physiology, the respiratory system". vol. 2: Control of breathing. Bethesda: Am Physiological Society 1987: 1-67.
16. Stick S. *Measurement during tidal breathing*. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (eds). "Infant Respiratory Function Testing". New York, Wiley - Liss, 1996: 117-138.
17. Kosch P, Hutchinson A, Worniak J, et al. *Posterior cricoarytenoid and diaphragm activities during tidal breathing in neonates*. J Appl Physiol 1984; 64: 1968-1978.
18. Mortola JP. *Dynamics of breathing in newborn mammals*. Phys Rev 1987; 67: 187-243.
19. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. *Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants*. N Engl J Med 1988; 319: 1112-1117.
20. Bing DR, Porter SL. *Pulmonary function testing in infants*. In: Barnhart SL, Czervinske MP (eds). "Perinatal and pediatric respiratory care". WB Saunders Company 1995.
21. Gizzi C, Moretti C. *Misurazione e monitoraggio della meccanica polmonare del neonato*. In: Moretti C. "Fisiopatologia respiratoria e ventilazione meccanica del neonato". Milano: Casa Editrice Masson 1997; 9: 103-116.
22. Hand IL, et al. *Pulmonary physiology of the newborn infant*. In: Scarpelli. "Pulmonary physiology of fetus, newborn, child, adolescent". 2<sup>nd</sup> ed Philadelphia: Lea & Febiger 1990: 405.
23. Le Souef PN, et al. *Passive respiratory mechanics in newborn and children*. Am Rev Resp Dis 1984; 129: 552.
24. Fletcher ME, Baraldi E, Steinbrugger B. *Passive respiratory mechanics*. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (eds). "Infant Respiratory Function Testing". New York: Wiley - Liss 1996: 283-327.
25. Mortola JP, et al. *Measurements of respiratory mechanics in the newborns: a simple approach*. Pediatr Pulmonology 1987; 3: 123.
26. Milner AD. *Measurements of lung function*. In: Greenough A, Robertson NRC, Milner AD (eds). "Neonatal respiratory disorders". London: Arnold 1996: 97-112.
27. Hershenson M, et al. *The effect of chloral hydrate on genioglossus and diaphragmatic activity*. Ped Res 1984; 18: 516.
28. Gaultier CL. *Lung volumes in neonates and infants*. Eur Respir J 1989; 2 (suppl 4): 130s-134s.
29. Tepper RS, Merth IT, Newth CJL, Gerhardt T. *Measurement of functional residual capacity in infants by helium dilution and nitrogen washout techniques*. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ (eds). "Infant Respiratory Function Testing". New York: Wiley - Liss 1996: 165-191.
30. Roberts CM, MacRae KD, Seed WA. *Multi-breath and single-breath helium dilution lung volumes as a test of airway obstruction*. Eur Respir J 1990; 3: 515-520.
31. Gerhardt T, Hehre D, Bancalari E, Watson H. *A simple method for measuring functional residual capacity by N<sub>2</sub> washout in small animals and newborn infants*. Pediatr Res 1985; 19: 1165-1169.
32. Tepper RS, Asden S. *Comparison of helium dilution and nitrogen washout measurements of functional residual capacity in infants and in very young children*. Pediatr Pulmonol 1992; 13: 250-254.
33. Schulze A, Schaller P, Topfer A, Kirpalani H. *Measurement of functional residual capacity by sulfur hexafluoride in small volume lungs during spontaneous breathing and mechanical ventilation*. Pediatr Res 1994; 35: 494-499.
34. Taussig LM. *Maximal respiratory flows at functional residual capacity: a test of lung function for young children*. Am Rev Respir Dis 1977; 116: 1031-1038.
35. Wall MA, Hisley MC, Dickerson D. *Partial expiratory flow-volume curves in young children*. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 557-562.
36. Morgan WJ, Geller DE, Tepper RS, Taussig LM. *Partial expiratory flow-volume curves in infants and young children*. Pediatr Pulmonol 1988; 5: 232-243.
37. Stick SM, Turner DJ, LeSouëf PN. *Transmission of pressure across the chest wall during the rapid*

thoracic compression technique in infants. *J Appl Physiol* 1994; 77: 1015-1020.

**38.** Henschen M, Stocks J. Assessment of Airway Function Using Partial Expiratory Flow-Volume Curves. How Reliable are Measurements of Maximal Expiratory Flow at FRC during Early Infancy? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 480-486.

**39.** Stocks J, Henschen M, Hoo A, et al. Influence of ethnicity and gender on airway function in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1855-1862.

**40.** Gappa M, Ranganathan SC, Stocks J. Lung function testing in infants with cystic fibrosis: lessons from the past and future directions. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 228-245.

**41.** Clayton RG Sr, Diaz CE, Bashir NS, et al. Pulmonary function in hospitalized infants and toddlers with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 132: 405-408.

**42.** Springer C, Godfrey S, Vilozni D, et al. Comparison of respiratory inductance plethysmography with thoraco-abdominal compression in bronchial challenges in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 : 665-669.

**43.** Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.

**44.** Hoo AF, Henschen M, Dezateux C, et al. Respiratory Function Among Preterm Infants Whose Mothers Smoked During Pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 700-705.

**45.** Morgan WJ, Martinez FD. Maternal Smoking and Infant Lung Function. Further Evidence for An In Utero Effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 689-690.

**46.** Feher A, Castile R, Kisling J, et al. Flow limitation in normal infants: a new method for forced expiratory maneuvers from raised lung volumes. *J Appl Physiol* 1996; 80: 2019-2025.

**47.** Turner D, Stick S, LeSouëf K, et al. A new technique to generate and assess forced expiration from raised lung volumes in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1441-1450.

**48.** Henschen M, Stocks J, Hoo A, Dixon P. Analysis of forced expiratory maneuvers from raised lung volumes in preterm infants. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1989-1997.

**49.** Feher A, Castile R, Kisling J, et al. Flow limitation in normal infants: a new method for forced expiratory maneuvers from raised lung volumes. *J Appl Physiol* 1996; 80: 2019-2025.

**50.** The Raised Volume Rapid Thoracoabdominal Compression Technique. ATS/ERS Workshop Summary, April 2000. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1760-1762.

**51.** Hayden MJ, Sly PD, Devadason SG, et al. Influence of driving pressure on raised-volume forced expiration in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1876-1883.

**52.** Lum S, Hoo AF, Stocks J. Effect of airway inflation pressure on forced expiratory maneuvers from raised lung volume in infants. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 130-134.

**53.** Turner D, Lanteri C, LeSouëf P, Sly P. Improved detection of abnormal respiratory function using forced expiration from raised lung volume in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 1995-1999.

**54.** Modl M, Eber E, Weinhandl E, et al. Reproducibility of forced expiratory flow and volume measurements in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 429-435.

**55.** Henschen M, Stocks J, Ah-Fong Hoo, Dixon P. Analysis of forced expiratory maneuvers from raised lung volumes in preterm infants. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1989-1997.

**56.** Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, et al; London Collaborative Cystic Fibrosis Group. Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 1964-1965.

**57.** Gappa M. Cautious enthusiasm. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 391-393.

# Volumi polmonari e reattività bronchiale

## Lung volumes and bronchial hyperactivity

**Parole chiave:** Spirometria, Volume Residuo, Asma, Iperinflazione polmonare

**Key words:** Spirometry, Residual Volume, Asthma, Air trapping

**Riassunto.** L'aumento del Volume Residuo (RV) nel paziente asmatico può riflettere un danno ostruttivo delle piccole vie aeree. In questo caso l'iperinflazione può essere presente anche nell'asma asintomatica. Questa condizione caratterizzata da *air trapping* è stata definita come sindrome ostruttiva delle piccole vie aeree. Nella nostra esperienza abbiamo osservato che bambini con asma di grado medio-severo, esposti agli allergeni dell'acaro della polvere, presentavano valori significativamente elevati di RV e dei parametri dell'infiammazione bronchiale come gli eosinofili nello sputo e l'ossido nitrico esalato (eNO). La mancata esposizione allergenica ha determinato una significativa diminuzione del RV così come dei *markers* dell'infiammazione bronchiale; si è altresì osservato un incremento significativo di RV dopo 15 giorni di ri-esposizione all'allergene. Pertanto riteniamo utile la verifica del volume polmonare nei casi di asma da moderata a grave. I cambiamenti dei volumi polmonare dovrebbero essere valutati quando si verifica l'efficacia di una terapia antiinfiammatoria a lungo termine o di un programma di non esposizione all'allergene.

**Summary.** Increased RV has previously been observed as associated with decreased lung elasticity and with more severe asthma exacerbation. We report the changes in residual volume (RV), exhaled nitric oxide (eNO) and sputum eosinophils in asthmatic house dust mite (HDM)-sensitized children. RV is considered a reliable index of air trapping in chronic asthma and it may be a useful means for verifying obstruction and inflammation of the small airways. eNO and sputum eosinophils have been purposed likewise as a sensitive index for evaluating the degree of airway inflammation in bronchial asthma. In our experience RV was significantly influenced by an allergen exposure/avoidance regimen. RV represented a more sensitive lung parameter of airway inflammation than FEV<sub>1</sub> and FEF<sub>25-75</sub>, which improved only slightly during the observation period and did not differ significantly during the period of allergen avoidance or exposure. In our subjects RV was significantly increased during the allergen exposure periods. Our data therefore might support the use of lung volume measurement in asthmatic children, even when the disease is apparently well controlled.

Corrispondenza: Dr. Peroni Diego, Clinica Pediatrica Università di Verona, Policlinico GB Rossi via Menegone 37134 Verona; e-mail: peroni.diego@tiscalinet.it

### Introduzione

Il regolare controllo della funzionalità respiratoria mediante le variabili spirometriche, come il FEV<sub>1</sub>, il FEF<sub>25-75</sub>, la Capacità Vitale (VC) ed il Picco di Flusso Espiratorio (PEF), è molto importante nella valutazione del paziente asmatico per un adeguato *follow-up* e trattamento della malattia.

Una diminuzione del rapporto tra il FEV<sub>1</sub> e la VC è in genere indicativa della presenza di una limitazione al flusso aereo e permette di fare una distinzione tra *patterns* di tipo ostruttivo e *patterns* di tipo restrittivo (1). Essa però non è indicativa della

precisa localizzazione dell'ostruzione delle vie aeree, particolarmente quando ad essere interessate sono le piccole vie aeree. Vi sono delle situazioni caratterizzate da una contemporanea diminuzione del FEV<sub>1</sub> e della VC e quindi caratterizzate da un normale rapporto tra FEV<sub>1</sub> e VC. In questi casi lo studio dei volumi polmonari può essere utile: ad esempio l'aumento del Volume Residuo (RV) potrebbe riflettere un danno ostruttivo delle piccole vie aeree (2). La sindrome ostruttiva localizzata alle piccole vie respiratorie è infatti caratterizzata da un aumento del RV e del rapporto tra

RV/TLC. Questa situazione è tipica e l'iperinflazione può essere presente persino nell'asma asintomatica (2). Negli asmatici di grado medio-severo infatti vi può essere un aumento di RV e del rapporto RV/TLC anche quando il FEV<sub>1</sub> e la VC sono entro il limite normale dei valori predetti. Questa condizione caratterizzata da *air trapping* è stata definita come sindrome ostruttiva delle piccole vie aeree. È stato inoltre osservato che nei pazienti asmatici che presentano valori flusso-volume normali o quasi normali, l'aumento di RV può essere associato ad esacerbazioni dell'asma più severe e più a rischio di morte (3).

### Caratteristiche del Volume Residuo

Il volume residuo è determinato non soltanto da fattori statici, come l'elasticità della parete toracica e la pressione dei muscoli espiratori (4). In presenza di ostruzione delle vie aeree, la parete toracica presenta segni di iperinflazione e nel caso di ostruzione grave essa è spesso trattenuta in posizione inspiratoria (5). A questo punto le maggiori determinanti del RV possono divenire fattori dinamici, come la riduzione della retrazione elastica polmonare e l'aumento della resistenza delle vie aeree. Questo accade perché il flusso espiratorio ad un certo volume polmonare è basso e l'expiratione termina prima che venga raggiunto il volume al quale la parete toracica non può essere ulteriormente compressa (6). Un altro meccanismo è rappresentato dalla chiusura delle vie aeree, come risultato di una diminuzione della retrazione elastica polmonare o di una restrizione delle vie aeree stesse, che causa un aumento del volume del gas intrappolato all'interno delle vie respiratorie chiuse (7, 8). Inoltre, la retrazione elastica polmonare potrebbe limitare la quota di flusso aereo perché essa è una delle maggiori determinanti del flusso nelle parti più distali del polmone (9).

Negli asmatici l'aumento del RV è persino più grande perché il concomitante aumento dell'isteresi parenchimale potrebbe modulare l'aumento dell'isteresi bronchiale (10).

### Volume Residuo e reattività bronchiale

Le variazioni del RV sono state studiate usando diversi tipi di stimolazione bronchiale, come ad esempio l'inalazione di metacolina (10) e di allergeni

specifici (6, 7). In entrambe i casi si sono osservate nella risposta broncostruttiva immediata, le stesse variazioni di flusso e di volume, suggerendo che, anche se con differenti meccanismi, la sede dell'ostruzione era simile (6, 7, 10). Nel caso invece della risposta asmatica tardiva, indotta artificialmente mediante stimolazione allergenica, l'aumento del RV risultava molto maggiore, riflettendo un maggiore coinvolgimento delle vie aeree più periferiche e del parenchima (11, 12). Pertanto si ritiene che l'*air trapping* produca iperinflazione che potrebbe essere l'unica anomalia polmonare di base negli asmatici durante gli intervalli liberi da sintomi (12). L'iperinflazione polmonare può rappresentare una delle più importanti cause di dispnea; la terapia broncodilatatoria dovrebbe permettere al paziente di respirare ad un volume polmonare più basso, aumentando il calibro bronchiale. Come già ricordato inoltre, nei bambini con asma grave, la presenza di iperinflazione, senza ostruzione al flusso aereo e con la malattia apparentemente sotto controllo, potrebbe essere associata ad un'asma ancora più severa, caratterizzata clinicamente da crisi a rischio di morte (3). Infatti il gruppo di bambini asmatici con iperinflazione polmonare studiati con quello studio ha dimostrato una significativa diminuzione dell'elasticità polmonare in confronto ai soggetti normali (13), una maggiore incidenza di deficit respiratori ed una maggiore richiesta di trattamento con steroidi. Per questa ragione la perdita della retrazione elastica polmonare, esempio di iperinflazione, sembra rappresentare un *marker* di asma severa nei bambini a rischio di morte (3).

### Volume Residuo e infiammazione allergica

Nella nostra esperienza abbiamo osservato che bambini con asma di grado medio-severo, esposti agli allergeni dell'acaro della polvere, presentavano valori significativamente elevati di RV e dei parametri dell'infiammazione bronchiale come gli eosinofili nello sputo e l'Ossido Nitrico Esalato (eNO). In un regime di esposizione/mancata esposizione all'acaro della polvere domestica come si riscontra nel modello di Misurina, si è osservata una significativa diminuzione del RV tra settembre e dicembre dopo 3 mesi di soggiorno ad alta altitudine. I valori di RV si sono mantenuti nella norma fino alla fine del periodo di studio in giugno (14, 15).

I livelli di eNO ed i valori di eosinofili nello sputo indotto, *markers* sensibili di infiammazione delle vie aeree, hanno presentato una parallela significativa diminuzione dopo tre mesi di non esposizione all'allergene, dimostrando che anche l'infiammazione delle vie aeree è stata significativamente correlata al regime di non esposizione all'allergene.

Quando i bambini sono ritornati a casa per 15 giorni, per le vacanze natalizie e riesposti quindi agli allergeni scatenanti, si è osservato un incremento significativo degli eosinofili nello sputo (14). Invece il regolare trattamento con steroidi è stato in grado di prevenire l'aumento dell'eNO ed il peggioramento di altri parametri della funzionalità polmonare come FEV<sub>1</sub> e FEF<sub>25-75</sub>, ma non è stato sufficiente a prevenire l'ostruzione delle vie aeree periferiche ed il conseguente aumento del RV.

Non vi era correlazione significativa tra eNO e le misurazioni della funzionalità polmonare. La mancata correlazione potrebbe suggerire che questi parametri riflettono aspetti differenti dell'asma.

Un altro aspetto da considerare nel nostro studio era che i bambini hanno dimostrato valori significativamente elevati di RV e dei *markers* infiammatori nonostante fossero in terapia con steroidi inalatori e la loro asma fosse apparentemente ben controllata. Il controllo dell'asma è spesso utilizzato in maniera inappropriata per definire l'asma severa (16); nel nostro studio, anche se l'asma era ben controllata dal trattamento con steroidi, gli alti livelli di RV e di eNO hanno dimostrato invece che i nostri pazienti presentavano davvero asma da grave a moderata.

Esiste in letteratura un dibattito sull'opportunità di utilizzare non soltanto le misurazioni spirometriche ma anche quelle del volume totale polmonare che in molti casi vengono considerate dispendiose in termini di tempo e di denaro (17). I nostri dati supportano l'uso in bambini con asma da moderata a grave delle misurazioni del volume polmonare e della valutazione del RV anche quando c'è un normale rapporto FEV<sub>1</sub>/VC. I valori del RV possono essere significativamente elevati persino in asmatici apparentemente ben controllati (18), a causa dell'infiammazione bronchiale che porta a restrizione delle vie aeree e deposizione di collagene nelle vie aeree distali (19, 20). Queste modificazioni, probabilmente presenti persino nell'asma precoce e nei bambini, potrebbero essere sufficienti per causare un aumento della limitazione del flusso espiratorio e della chiusura delle vie aeree e, se non risolte durante le fasi iniziali della malattia, conducono alla perdita della retrazione elastica caratteristica dell'asma grave (3, 15).

In conclusione, poiché la presenza di iperinflazione polmonare potrebbe rappresentare un maggiore fattore di rischio per asma grave in bambini in pericolo di vita, come precedentemente descritto, riteniamo utile la verifica del volume polmonare nei casi di asma da moderata a grave. I cambiamenti dei volumi polmonari dovrebbero essere valutati quando si verifica l'efficacia di una terapia antiinfiammatoria a lungo termine o di un programma di non esposizione all'allergene.

## Bibliografia

1. Gibson GJ. *Clinical tests of respiratory function*. London, UK: Chapman and Hall 1996.
2. Stanescu D. *Small airways obstruction syndrome*. *Chest* 1999; 116: 231-233.
3. Liu AH, Brugman SM, Schaeffer EB, Irvin CG. *Reduced lung elasticity may characterize children with severe asthma*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A906.
4. Brusasco V, Crimi E, Barisione, et al. *Airway responsiveness to methacholine: effects of deep inhalations and airway inflammation*. *J Appl Physiol* 1999; 87: 567-573.
5. Gorini M, Landelli I, Misuri G, et al. *Chest wall hyperinflation during acute bronchoconstriction in asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 808-816.
6. MacIntyre D, Boyd G. *Site of airflow obstruction in immediate and late reactions to bronchial challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus**. *Clin Allergy* 1983; 13: 213-218.

7. Pellegrino R, Violante B, Crimi E, Brusasco V. *Effects of deep inhalation during early and late asthmatic reactions to allergen.* Am Rev Respir Dis 1990; 142: 822-825.
8. Mc Fadden ER Jr. *Pulmonary structure, physiology, and clinical correlates in asthma.* In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF (eds). "Allergy: Principles and practice". Ed. St. Louis: Mosby, 1993: 672-93.
9. Cherniak RM. *Pulmonary function testing.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders 1992.
10. Pellegrino R, Violante B, Selleri R, Brusasco V. *Changes in residual volume during induced bronchoconstriction in healthy and asthmatic subjects.* Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 363-368.
11. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. *Physiologic measures; pulmonary function tests.* Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: (S) 9-18.
12. Ferguson AC. *Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates.* J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 19-22.
13. Zapletal A, Paul T, Samanek M. *Pulmonary elasticity in children and adolescents.* J Appl Physiol 1976; 40: 953-961.
14. Peroni DG, Piacentini GL, Vicentini L, et al. *Effective allergen avoidance reduces residual volume and sputum eosinophils in children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 308.
15. Peroni DG, Piacentini GL, Loiacono A, et al. *Significant decrease of residual volume in asthmatic children by effective allergen avoidance at high altitude.* Eur Respir J 2000; 16: (S) 31: 386.
16. Cockcroft DW, Swystun VA. *Asthma control versus asthma severity.* J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 1016-1018.
17. Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. *How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment?* Chest 1999; 115: 869-873.
18. Pool JB, Greenough A, Gleeson JGA, Price JF. *Perisistent lung hyperinflation in apparently asymptomatic asthmatic children.* Respir Med 1989; 83: 433-436.
19. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. *Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma.* Am J Resp Crit Care Med 1999; 159: 228-234.
20. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC. *Inflammation of small airways in asthma.* J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 44-51.

G. Tancredi, F. Midulla, S. Quattrucci, \*R. Cutrera, \*\*A. Turchetta

S. S. Fibrosi Cistica - Università di Roma "La Sapienza"; \* U.O. Broncopneumologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS - Roma; \*\* Servizio di Medicina dello Sport, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS - Roma

# Il test da sforzo nella valutazione funzionale del bambino

## *Exercise testing in functional evaluation of child*

**Parole chiave:** Test da sforzo, massimo consumo di ossigeno, asma indotto da esercizio fisico

**Key words:** *exercise test, maximal oxygen uptake, exercise induced asthma*

**Riassunto.** Il test da sforzo cardiopolmonare è un metodo unico per valutare i limiti ed i meccanismi di tolleranza all'esercizio fisico. Nel bambino, inoltre, il test da sforzo svolge un ruolo sempre maggiore perché non è invasivo e fornisce importanti informazioni che non possono essere ottenute con i test di funzionalità respiratoria a riposo. In questo lavoro sono descritte le indicazioni, i protocolli e gli strumenti necessari per eseguire correttamente il test da sforzo. Inoltre, è illustrato il significato dei principali parametri del *pattern* ventilatorio (ventilazione minuto, volume corrente, frequenza respiratoria) e dello scambio gassoso ( $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$ ) ed il loro comportamento nelle diverse patologie cardiopolmonari.

L'asma da sforzo (EIA) viene definita come la presenza di un'ostruzione bronchiale associata all'attività fisica e si verifica nel 40 - 90% dei soggetti asmatici. I sintomi dell'EIA sono la dispnea, la tosse, i sibili ed il senso di costrizione al torace. Il protocollo di valutazione prevede un test da sforzo sul tappeto rotante che consiste in una corsa della durata di circa 6 minuti fino a raggiungere circa l'80% della massima frequenza cardiaca. I farmaci più efficaci nel prevenire l'EIA sono i beta<sub>2</sub>-agonisti a breve durata di azione e/o i cromoni inalati 15 minuti prima dell'attività fisica.

**Summary.** *Cardiopulmonary exercise test is a unique tool to assess the limits and mechanisms of exercise tolerance. Moreover, clinical exercise test in children is an area of growing interest because of the non-invasive nature and the important and numerous information that cannot be obtained with lung function test performed at rest. In this study we describe the indications, the protocols and the equipment necessary to perform correctly the exercise test. We explain the meaning of the most important parameters of breathing pattern (Ventilation Minute, Tidal Volume, Respiratory Rate) and pulmonary gas exchange ( $WO_2$ ,  $WCO_2$ ) and the abnormal response to exercise in different cardiopulmonary diseases.*

*Exercise induced Asthma (EIA) is the term used to describe the presence of bronchial obstruction associated with physical exercise and is observed in 40 - 90% of asthmatic subjects. The symptoms of EIA are: shortness of breath, cough, wheezing and chest tightness. The protocol recommended consists of a treadmill speed and grade chosen to produce about 6 minutes of exercise at near-maximum targets of heart rate. The most effective drugs in the prevention of EIA are beta<sub>2</sub> short-acting and/or cromolyn sodium and nedocromil sodium inhaled 15 minutes before physical activity.*

Corrispondenza: Giancarlo Tancredi, Clinica Pediatrica Università di Roma "La Sapienza"  
Viale Regina Elena 324, 00161 Roma; e-mail: giancarlo.tancredi@uniroma1.it

Valutare un bambino mentre esegue un esercizio fisico controllato è un metodo unico per conoscere i limiti del sistema cardiovascolare e muscolare ed ottenere informazioni sulla soglia di tolleranza allo sforzo.

Durante l'attività fisica, per la produzione di energia meccanica a livello delle miofibrille, è necessaria una quantità adeguata di adenosintrifosfato (ATP). Questo composto ad alta energia è presente in piccole quantità (4-5-mmoli per kg) nei muscoli in stato di riposo. L'ATP deve essere immediatamente disponibile quando inizia

la contrazione muscolare e può essere fornito mediante: 1) le riserve limitate di creatinfosfato; 2) la glicolisi; 3) il ciclo degli acidi tricarbossilici (ciclo di Krebs). Le prime due fonti non richiedono ossigeno e sono chiamate anaerobiche, l'ultima richiede ossigeno ed è definita aerobica. La contrazione muscolare che è sostenuta da una fonte anaerobica non può essere mantenuta per più di 30-40 secondi. Al contrario la contrazione muscolare aerobica può essere protratta per molti minuti o anche per ore. Mediante una prova da sforzo possono essere esaminate le caratteristiche metaboliche

**Tabella 1** Differenze tra i due principali tipi di ergometri: il Cicloergometro e il Treadmill.

Caratteristiche	Cicloergometro	Treadmill
Costo	Medio-Basso	Elevato
Trasportabilità	Buona	Bassa
Staff necessario	1 o 2 persone	2 o 3 persone
Livello di rumore	Medio-Basso	Medio-Alto
Abilità richiesta al paziente	Elevata	Bassa
Massa muscolare coinvolta	Piccola	Grande
$\dot{V}O_2\max$	Sottostimato	Raggiunto
Possibilità di ottenere misure fisiologiche	Elevata	Meno elevata

aerobiche od anaerobiche del bambino (1, 2). Per valutare un bambino con il test da sforzo è opportuno avere a disposizione un ergometro adatto. I due ergometri più utilizzati nel laboratorio dell'esercizio fisico sono il tappeto rotante o *treadmill* ed il cicloergometro. Nonostante alcune limitazioni l'ergometro di scelta per i bambini è il *treadmill*. Nella *tabella 1* sono evidenziate le principali differenze tra i due ergometri.

Le modalità di somministrazione dei carichi di lavoro durante il test da sforzo sono numerose (3) e tra i protocolli più utilizzati riportiamo il test di Bruce modificato (*tabella 2*).

Il test da sforzo cardiorespiratorio è un mezzo diagnostico fondamentale per lo studio dell'efficienza dell'apparato cardiovascolare, respiratorio e muscolare e fornisce numerose informazioni che non possono essere ottenute con le prove di funzionalità respiratoria eseguite a riposo (4-7). I

principali parametri misurati durante l'esecuzione del test da sforzo di tipo massimale sono descritti nella *tabella 3*.

**Tabella 3** Parametri cardiorespiratori.

<b>Ventilazione minuto</b>	volume di gas espirato ( $V_E$ ) o inspirato ( $V_I$ ) in un minuto. Si ottiene dal prodotto di $V_T$ per FR.
<b>Volume Corrente (<math>V_T</math>)</b>	volume di gas inspirato (o espirato) durante ogni atto respiratorio.
<b>Frequenza Respiratoria (FR)</b>	numero di atti respiratori per minuto.
<b>Massimo Consumo di <math>O_2</math> (<math>\dot{V}O_2\max</math>)</b>	Valore massimo di $O_2$ raggiunto dal soggetto durante il test da sforzo e viene determinato quando il $\dot{V}O_2$ raggiunge il plateau anche se aumenta il carico di lavoro.
<b>Peak <math>\dot{V}O_2</math></b>	Il più elevato valore di $\dot{V}O_2$ raggiunto durante un test da sforzo massimale. Può differire dal $\dot{V}O_2\max$ .
<b>Produzione di <math>CO_2</math> (<math>\dot{V}CO_2</math>)</b>	Quantità di $CO_2$ espirata nell'unità di tempo.
<b>Quoziente Respiratorio</b>	Rapporto tra $\dot{V}CO_2$ e $\dot{V}O_2$ . Fornisce indicazioni sul metabolismo e sul tipo di substrato metabolico utilizzato.
<b>Polso di <math>O_2</math></b>	Rapporto tra $\dot{V}O_2$ e frequenza cardiaca. Rappresenta la quantità di $O_2$ utilizzata dai tessuti per ogni sistole.
<b>Riserva Cardiaca (HRR)</b>	Differenza tra frequenza cardiaca massima teorica e la frequenza cardiaca massima raggiunta durante il test da sforzo.
<b>Soglia anaerobica</b>	Livello di lavoro, espresso come % del $\dot{V}O_2$ , in cui si verifica un progressivo e significativo accumulo di acido lattico.
<b>Riserva ventilatoria</b>	Differenza tra la Massima Ventilazione Volontaria (MVV) e la massima ventilazione raggiunta durante l'esercizio fisico.

**Tabella 2** Test di Bruce eseguito su Treadmill.

Livello	Velocità km/h	Pendenza %	Durata minuti
0	2.7	5	3
1	2.7	10	3
2	4	12	3
3	5.4	14	3
4	6.7	16	3
5	8	18	3
6	8.8	20	3

**Tabella 4** I parametri cardiorespiratori nelle diverse patologie.

Parametro	Broncopneumopatia cronica ostruttiva	Pneumopatia interstiziale	Obesità	Ridotta attività fisica	Cardiopatie
$\dot{V}O_2$ Peak (% predetto)	Ridotto	Ridotto	Ridotto, normale per il peso ideale	Ridotto	Ridotto
Soglia anaerobica	Indeterminata, normale o diminuita	Normale o diminuita	Diminuita	Normale o diminuita	Diminuita
Riserva ventilatoria	Ridotta o assente	Normale o ridotta	Normale	Normale	Normale
HRR	Normale o aumentata	Normale o aumentata	Normale	Normale	Normale o aumentata
Polso di $O_2$	Ridotto	Ridotto	Normale	Ridotto	Ridotto
Caduta della $SaO_2$	Presente o assente	Presente	Assente	Assente	Assente

I parametri cardiorespiratori, rilevati nel corso del test da sforzo massimale, forniscono preziose informazioni sulle condizioni di salute del soggetto, la diagnosi e la gravità in diverse malattie polmonari, cardiopatie ed in alcune condizioni particolari quali lo scarso allenamento e l'obesità (8) (tabella 4). Occorre sottolineare che alcune patologie costituiscono controindicazioni assolute all'esecuzione del test da sforzo cardiopolmonare come è descritto nella tabella 5.

## IL TEST DA SFORZO NEL BAMBINO ASMATICO

La presenza di una ostruzione bronchiale durante l'attività fisica (EIA= Exercise Induced Asthma) si verifica dal 40 al 90 % dei soggetti asmatici e può essere messo in evidenza con il test da sforzo sul

tappeto rotante o il cicloergometro (9-11). La prova da sforzo ha il vantaggio di rappresentare non solo un utile strumento diagnostico, ma anche la simulazione di un evento che nella vita di un bambino è molto frequente come il gioco o la pratica di uno sport. È utile, inoltre, nel valutare gli effetti dei farmaci somministrati prima dell'attività sportiva ( $\beta_2$ -agonisti, cromoni) e nella terapia di fondo dell'asma (corticosteroidi per via inalatoria, antileucotrieni) (12-15).

Le principali ipotesi sulla patogenesi dell'EIA sono il raffreddamento delle vie aeree, dovuto all'iper-ventilazione, e l'iperosmolarità dei fluidi della mucosa bronchiale che determina la degranolazione dei mastociti e la liberazione dei mediatori chimici della flogosi (16-19). È importante sottolineare che il test da sforzo ha una sensibilità nella diagnosi dell'asma che varia dal 40 al 60 % ed una specificità più elevata (80-90%) (20, 21). Il protocollo di valutazione prevede l'esecuzione di una spirometria basale ed il test da sforzo può essere effettuato quando il soggetto presenta un  $FEV_1 \geq 80$  % del valore teorico. Inoltre è preferibile che il bambino non assuma nelle 24 ore precedenti nessun farmaco (tabella 6). Il test da sforzo sul tappeto rotante consiste nell'eseguire una corsa della durata di 6-8 minuti ad una velocità di circa 6 km/h ed un'inclinazione del 10 %. Nei primi 2 minuti del test i valori della velocità e del grado di inclinazione sono bassi e nei successivi 4-6 minuti vengono incrementati fino a raggiungere la frequenza cardiaca che corrisponde all'80-90 % del massimo valore teorico (220 - età in anni). Per monitorare la frequenza cardiaca può essere molto utile un

**Tabella 5** Controindicazioni assolute al test da sforzo.

- Febbre in atto
- Infiammazione acuta cardiaca: pericardite, miocardite
- Insufficienza cardiaca non controllata
- Bambino asmatico con dispnea a riposo o con  $FEV_1 < 50\%$  del teorico
- Malattia renale acuta
- Epatite acuta
- Diabete insulinodipendente non controllato
- Intossicazione da farmaci
- Ipertensione non controllata P. A. Sist. > 200 mmHg; Dias. > 100 mmHg
- $SaO_2 < 85$  % in aria ambiente

**Tabella 6** Farmaci e alimenti da evitare prima del test da sforzo.

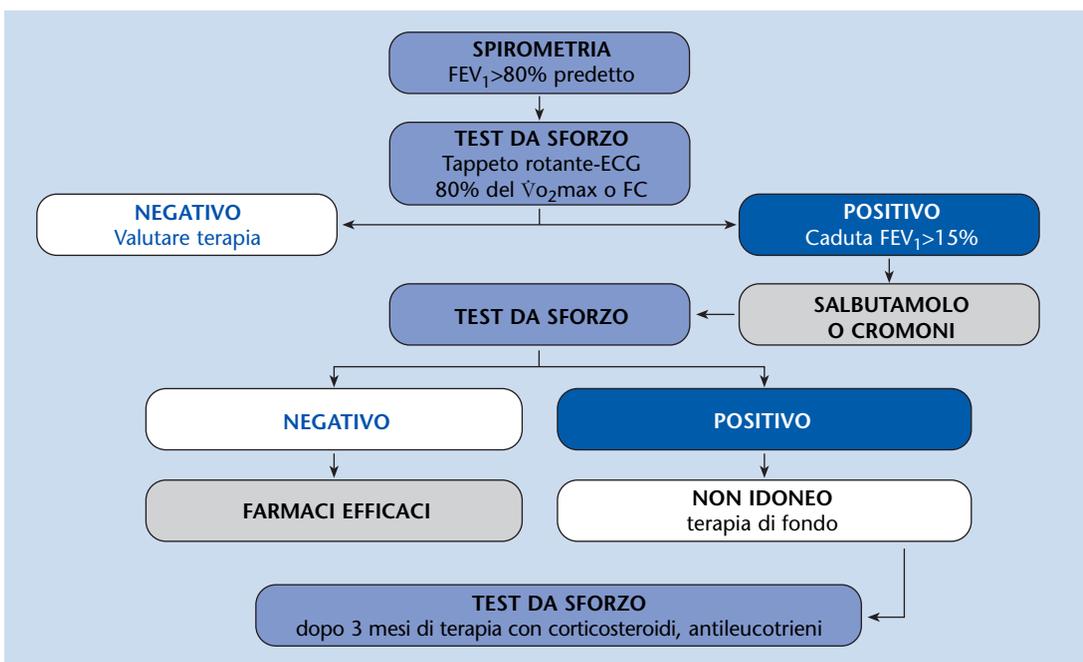
Broncodilatatori per via inalatoria (salbutamolo)	<b>8 ore</b>
Anticolinergici	<b>12 ore</b>
Broncodilatatori a lunga durata di azione (salmeterolo)	<b>24 ore</b>
Antileucotrieni	<b>24 ore</b>
Teofillina ritardo	<b>48 ore</b>
Sodio Nedocromile	<b>48 ore</b>
Sodiocromoglicato	<b>8 ore</b>
Cetirizina	<b>3 giorni</b>
Caffè, thè, coca cola, cioccolata	<b>il giorno del test</b>

cardiofrequenzimetro oppure può essere eseguito un tracciato elettrocardiografico per evidenziare anche la presenza di eventuali aritmie cardiache. Inoltre può essere misurato il valore della % SaO<sub>2</sub> arteriosa mediante pulsossimetro prima, durante e dopo la fine del test da sforzo per mettere in evidenza valori patologici della SaO<sub>2</sub> che difficilmente vengono raggiunti dai soggetti asmatici. Successivamente vengono eseguite delle spirometrie 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minuti dopo la fine del test da sforzo. Il parametro più utile per mettere in evidenza l'EIA è la dimostrazione della riduzione del FEV<sub>1</sub> uguale o maggiore al 15 % rispetto al valore basale. Nella maggior parte dei test il valore più

basso del FEV<sub>1</sub> si riscontra tra il 5° e il 10° minuto dalla fine dell'esercizio. È necessario somministrare un farmaco broncodilatatore se il soggetto presenta dispnea o se presenta un valore del FEV<sub>1</sub> ridotto del 10 % rispetto al valore basale prima che il bambino lasci il laboratorio (22, 23).

Il test di broncostimolazione è un test dinamico con possibilità di reazioni impreviste e di insorgenza di sintomi da parte del bambino (tosse, dispnea ed in alcuni casi aritmie cardiache), questo va accuratamente spiegato al genitore ed è opportuno un consenso informato.

Nella figura 1 è raffigurato un protocollo utilizzato per valutare l'efficacia dei farmaci, come i beta<sub>2</sub>-agonisti



**Figura 1** Valutazione del bambino asmatico che pratica l'attività sportiva.

**Tabella 7** Consigli per l'attività sportiva nei bambini asmatici.

- Tutti i bambini asmatici possono praticare la maggior parte degli sport, anche a livello agonistico, quando l'asma è controllata in modo efficace.
- La scelta dell'attività sportiva deve rispettare l'inclinazione personale in modo che il bambino possa impegnarsi nel suo sport preferito.
- Lo sport non deve essere praticato in caso di asma grave persistente e durante le crisi asmatiche.
- Non praticare l'attività sportiva in ambienti con una elevata concentrazione di allergeni (acari, pollini) e valori elevati di ozono.
- Eseguire un adeguato preriscaldamento prima di iniziare l'attività sportiva.
- I beta<sub>2</sub>-agonisti a breve durata d'azione (salbutamolo) sono i farmaci di scelta per prevenire e/o trattare l'asma da sforzo e vanno inalati circa 15 minuti prima dell'attività fisica. In alternativa ed in alcuni casi insieme ai beta<sub>2</sub>-agonisti possono essere usati i cromoni.

ed i cromoni, nel prevenire l'EIA e le modalità per avviare il bambino asmatico ad una attività sportiva, anche a livello agonistico, priva di rischi (24-26).

Infine, nella *tabella 7* sono riportati alcuni consigli utili che i bambini asmatici devono tener presente e applicare nella pratica dell'attività sportiva.

## Bibliografia

1. Oded Bar-Or. *Pediatric Sport Medicine for the Practitioner*. New York Inc.: Springer-Verlag 1983: 2-3.
2. American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Standards for exercise testing in the pediatric age group. *Circulation* 1982; 66: 1377A.
3. Sheehan JM, Rowland TW, Burke EJ. A comparison of four treadmill protocols for determination of maximal oxygen uptake in 10 to 12 year old boys. *Int J Sports Med* 1987; 8: 31-34.
4. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. 3<sup>th</sup> Edition. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins 1999.
5. Jones NL. *Clinical uses of exercise testing*. In: Jones NL. "Clinical exercise testing". 3<sup>rd</sup> Edition. Philadelphia: WB Saunders 1994; 4: 65-95.
6. Tancredi G, et al. *Valutazione dell'efficienza fisica nei soggetti in età evolutiva. Valori dei parametri cardiorespiratori di riferimento*. *Riv Ital Pediatr (IJP)* 1993; 19: 155-159.
7. Armstrong N, Van Mechelen W. *Paediatric exercise science and medicine*. Oxford University Press 2000.
8. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. *Clinical Exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies*. *Eur Respir J* 1997; 10: 2662-2689.
9. Milgrom H, Taussig LM. *Keeping children with exercise-induced asthma active*. *Pediatrics* 1999; 104: 3: 38.
10. Tan RA, Spector SL. *Exercise-induced asthma*. *Sports Med* 1998; 25: 1-6.
11. Becker A. *Controversies and challenges of exercise induced bronchoconstriction and their implications for children*. *Pediatr Pulmonol*, 2001; 21 (s): 38-45.
12. Smith BW, La Botz M. *Pharmacologic treatment of exercise-induced asthma*. *Clin Sports Med* 1998; 17: 343-363.
13. De Benedictis FM, Tuteri G, Bertotto A, et al. *Comparison of the protective effects of cromolyn sodium and nedocromil sodium in the treatment of exercise-induced asthma in children*. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 684-648.
14. Parry DE, Lemanske RF Jr. *Prevention and treatment of exercise-induced asthma*. In:

McFadden ER Jr (ed). *Exercise-Induced Asthma*. Vol. 130. New York, NY: Marcel Dekker Inc 1999: 387-317.

**15.** Randolph C. *Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment*. *Curr Probl Pediatr* 1997; 27: 53-77.

**16.** Deal EC Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, et al. *Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma*. *J Appl Physiol* 1979; 46: 467-475.

**17.** Stewart EJ, Cinnamon MJ, Siddiqui R, et al. *Effect of a heat and moisture retaining mask on exercise induced asthma*. *Br Med J* 1992; 304: 479-480.

**18.** McFadden ER Jr. *Respiratory heat exchange*. In: McFadden ER Jr (ed). *Exercise-Induced Asthma*. Vol. 130. New York, NY: Marcel Dekker, Inc 1999: 47-76.

**19.** Jones A, Bowen M. *Screening for childhood asthma using an exercise test*. *Brit J Gen Pract* 1994; 44: 127-131.

**20.** Ponsonby A, Couper D, Dweyer T, et al. *Exercise-induced bronchial hyperresponsiveness and parental ISAAC questionnaire responses*. *Eur Resp J* 1996; 9: 1356-1362.

**21.** *Guidelines for Methacoline and Exercise Challenge Testing-1999*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-329.

**22.** Tan RA, Spector SL. *Exercise-induced asthma*. *Sports Med* 1998; 25: 1-6.

**23.** Wallace JM, Stein S, Au J. *Special problems of the asthmatic patient*. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 72-79.

**24.** Mehta H, Busse WW. *Prevalence of exercise-induced asthma in the athlete*. In: Weiler JM (ed). "Allergic and Respiratory Disease in Sports Medicine". New York, NY: Marcel Dekker, Inc 1997: 81-86.

**25.** Carroll N, Sly P. *Exercise training as an adjunct to asthma management*. *Thorax* 1999; 54: 190-191.

**26.** Matsumoto I, Araki H, Tsuda K. *Effects of swimming training on aerobic capacity and exercise induced bronchoconstriction in children with bronchial asthma*. *Thorax* 1999; 54: 196-201.

Enrico Lombardi, Daria Orlandini, Elio Novembre, Roberto Bernardini, Alberto Vierucci

Centro di Allergologia e Broncopneumologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Meyer, Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

# La misurazione della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione del flusso (Rint) in età prescolare

## *The interrupter technique in preschool children*

**Parole chiave:** tecnica dell'interruzione, Rint, funzionalità polmonare

**Key words:** interrupter technique, Rint, lung function

**Riassunto.** La tecnica dell'interruzione, recentemente tornata alla ribalta, si presenta come uno strumento utile nella valutazione della funzionalità respiratoria in bambini fra i 3 ed i 6 anni, età in cui l'esecuzione di altre metodiche risulta difficile. Numerose sono già le pubblicazioni in letteratura su questa tecnica che, nella fascia di età fra i 3 ed i 6 anni, si è dimostrata fattibile e ripetibile, ha una buona correlazione con altre tecniche considerate "gold standard" ed è in grado di individuare le variazioni di calibro delle vie aeree. La recente comparsa in letteratura di valori di riferimento favorisce l'interpretazione clinica della misurazione della resistenza ottenuta con la tecnica dell'interruzione (Rint). Tuttavia, l'utilizzo di metodiche diverse nei diversi laboratori, ostacola il confronto dei risultati ed evidenzia la necessità di stabilire dei criteri standard universalmente accettati.

**Summary.** The interrupter technique, firstly described in 1927, has recently been used in several laboratories and is a potentially useful tool in the evaluation of lung function in preschool children (3-6 years of age), in whom the use of conventional techniques is often very difficult. Many studies have already been published on this technique which, in preschool children, has been shown to be feasible and repeatable, have a good correlation with "gold standard" techniques, and be able to detect changes in airway calibre. The clinical interpretation of the interrupter resistance (Rint) has recently been made easier by the availability of reference values for preschool children. However, the use of different methods makes it difficult to compare the results obtained in different laboratories and underlines the need for standardisation of the interrupter technique.

Corrispondenza: Dr. Enrico Lombardi, Centro di Allergologia e Broncopneumologia Pediatrica  
Ospedale Pediatrico "Anna Meyer" Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, via Luca Giordano 13,  
50132 Firenze; e-mail: e.lombardi@meyer.it

## Introduzione

Lo studio della funzionalità polmonare è uno strumento importante per la diagnosi e la valutazione del trattamento delle malattie respiratorie. Nell'adulto e nel bambino collaborante la spirometria è il test più utilizzato perché è relativamente semplice da eseguire, è ripetibile e permette di ottenere un elevato numero di informazioni sulla funzionalità polmonare. La limitata cooperazione del bambino al di sotto dei 5 anni di età nell'affrontare i test di funzionalità polmonare standard ha rappresentato per molto tempo un problema, riducendo il numero degli studi eseguibili in questa

fascia di età. Per i bambini nei primi due anni di vita esistono tecniche per la misurazione della funzionalità polmonare (1-2) che però non sono per la maggior parte applicabili nei bambini fra i 3 ed i 5 anni per la necessità di essere eseguiti sotto sedazione. La fascia di età fra i 3 ed i 5 anni, solitamente definita età prescolare, è quindi quella in cui lo studio della funzionalità polmonare è stato per molti anni più trascurato.

Di recente alcune metodiche si sono rese disponibili per lo studio della funzionalità respiratoria nel bambino in età prescolare, in quanto richiedono solo collaborazione passiva e permettono la

misurazione di indici di funzionalità polmonare durante la respirazione a volume corrente, in assenza di sedazione. Queste metodiche comprendono la tecnica dell'interruzione del flusso, le oscillazioni forzate e la pletismografia con tecnica modificata. Uno studio recente ha proposto anche la spirometria come test fattibile nel bambino in età prescolare (3). Rispetto alle oscillazioni forzate ed alla pletismografia, la tecnica dell'interruzione ha comunque il vantaggio di non richiedere una strumentazione complessa.

### Cenni storici

La tecnica dell'interruzione del flusso fu descritta per la prima volta nel 1927 da Von Neergaard e Wirz (4), che applicarono un'occlusione rapida alle vie aeree per un breve periodo di tempo (100 ms) durante un normale ciclo respiratorio, registrando il flusso e la pressione alla bocca. Basandosi sull'assunzione che al momento dell'occlusione la pressione alveolare e la pressione alla bocca si equilibrano rapidamente, la misurazione della resistenza veniva ottenuta dividendo la differenza di pressione misurata alla bocca dopo l'interruzione per il flusso misurato subito prima dell'interruzione.

Nel 1944 Vuilleumier (5) notò che la curva della pressione misurata alla bocca durante un'interruzione rapida era caratterizzata da due tratti nei quali la pressione si modificava a velocità nettamente diverse. Vuilleumier ipotizzò che il tratto iniziale, quello in cui si verificava un cambiamento rapido della pressione, fosse dovuto al rapido equilibrarsi della pressione all'interno delle vie aeree, mentre il secondo tratto, quello in cui la pressione si modificava più lentamente, fosse dovuto al persistere dell'azione del torace, e suggerì di utilizzare la pressione rilevata al punto di passaggio fra questi due tratti come misura della pressione alveolare subito prima dell'interruzione. Questa tecnica fu utilizzata da Otis e Proctor (6) nel 1948 per misurare la resistenza delle vie aeree nell'uomo.

Successivamente, numerosi studi di confronto fra la resistenza misurata con la tecnica dell'interruzione e quella misurata con la tecnica del pallone esofageo mostrarono che la tecnica dell'interruzione sovrastimava la resistenza delle vie aeree, e quindi la pressione alveolare, di circa il 20% nei soggetti normali. Mead e Whittenberger (7) nel 1954 spiegarono questa differenza ipotizzando che la resistenza misurata con la tecnica dell'inter-

ruzione (Rint) fosse costituita dalla resistenza delle vie aeree più la resistenza del tessuto polmonare e fosse quindi da considerare una stima della resistenza polmonare. Marshall e duBois (8) nel 1956 suggerirono che il Rint contenesse anche una componente di resistenza della parete toracica e rappresentasse quindi la resistenza al flusso dell'intero sistema respiratorio. Poiché l'interpretazione della curva della pressione alla bocca dopo l'occlusione risultava complicata e poiché si erano intanto resi disponibili altri metodi non invasivi per misurare le resistenze delle vie aeree, in particolare quello del pletismografo corporeo, la tecnica dell'interruzione cadde in disuso.

Negli anni '70-'80 vi fu una rinascita della tecnica dell'interruzione grazie a numerosi ed importanti studi (9-12) che aiutarono a comprenderne le basi fisiologiche e ne migliorarono gli aspetti tecnici ed ingegneristici. In questo periodo fu anche proposta una variante della tecnica classica, la cosiddetta tecnica dell'interruzione "opening", in cui la pressione alla bocca viene misurata al termine dell'interruzione ed il flusso viene misurato subito dopo l'apertura della valvola (13).

Infine, a partire dagli anni '90 è progressivamente cresciuto l'interesse per la tecnica dell'interruzione come strumento capace di dare informazioni sulla funzionalità polmonare in età prescolare ed abbiamo così assistito ad un fiorire di studi volti a valutarne e migliorarne l'utilizzazione nella pratica clinica in questa fascia d'età.

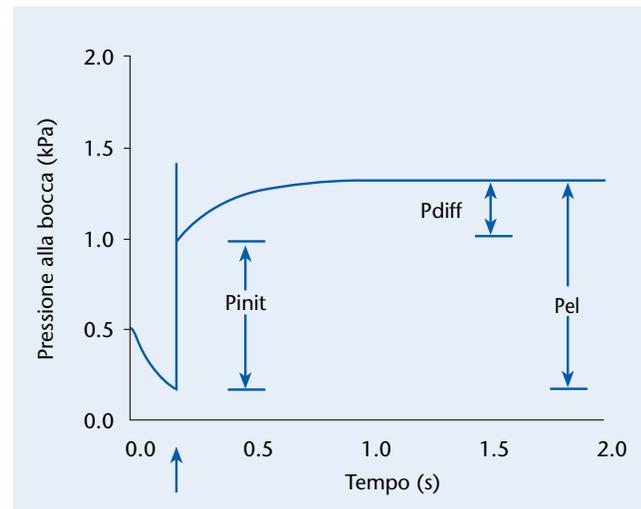
### Basi teoriche

La tecnica dell'interruzione misura la meccanica respiratoria sulla base delle variazioni di pressione che si verificano alla bocca in seguito ad una brusca interruzione del flusso e viene eseguita con uno pneumotacografo ed un sistema d'interruzione del flusso (valvola). Il principio che ne sta alla base è che, durante una breve interruzione (100 ms) del flusso aereo alla bocca a respirazione corrente, la pressione alveolare si mette rapidamente in equilibrio con la pressione alla bocca, che rappresenta così una stima della differenza di pressione che si aveva nelle vie aeree al momento dell'interruzione. Dividendo questa pressione per il flusso misurato immediatamente prima dell'occlusione (o immediatamente dopo, nella variante "opening"), si ottiene la resistenza misurata con la tecnica dell'interruzione (Rint).

Schematicamente, quando il flusso alla bocca viene interrotto bruscamente (*figura 1*), si assiste ad un rapido cambiamento iniziale della pressione misurata alla bocca ( $P_{init}$ ), seguito da un cambiamento più lento ( $P_{diff}$ ) fino al raggiungimento di un *plateau* (14). Il cambiamento iniziale di pressione è virtualmente istantaneo e riflette la differenza di pressione dovuta alla resistenza presente nelle vie aeree al momento dell'interruzione (9, 10). È stato anche proposto che il cambiamento iniziale di pressione contenga una componente di resistenza della parete toracica (8). Il secondo cambiamento di pressione riflette l'adattamento allo stiramento, o il recupero dopo lo stiramento, del tessuto polmonare e della parete toracica, oltre ad ogni eventuale redistribuzione del gas (*pendelluft*) fra unità polmonari che si trovavano a pressioni diverse al momento dell'interruzione (9, 10). Il *plateau* finale, il cui raggiungimento può richiedere anche diversi secondi, rappresenta la pressione dovuta al ritorno elastico del sistema respiratorio.

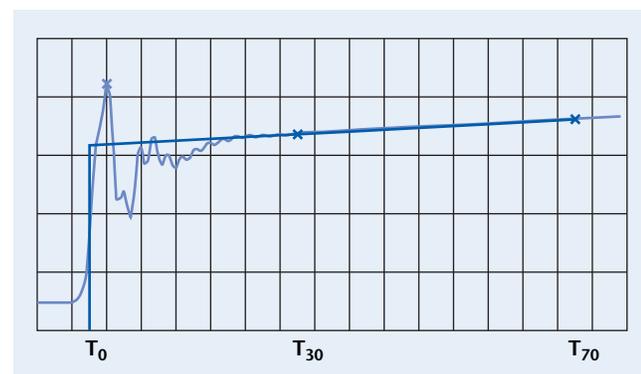
Nella realtà, fra la fase di cambiamento rapido della pressione e la fase di cambiamento lento si interpone una serie di oscillazioni rapide (*figura 2*) dovute all'inerzia ed alla compressibilità della colonna d'aria nelle vie aeree. Queste oscillazioni sono più o meno ammortizzate a seconda della costante di tempo del sistema (*torace-polmonari* vie aeree superiori-strumentazione) (9). La presenza di queste oscillazioni rende difficile l'individuazione di  $P_{init}$ , per cui sono stati proposti diversi metodi di estrapolazione di  $P_{init}$  ed è anche stato proposto di utilizzare invece la pressione misurata al termine dell'interruzione. La *figura 2* mostra un esempio di retro-estrapolazione lineare della pressione. Un confronto fra i vari metodi di calcolo della pressione alla bocca è riportato più avanti nel paragrafo "Analisi dei risultati". Anche quando la pressione alla bocca viene retro-estrapolata fino all'inizio dell'interruzione, la  $P_{init}$  così calcolata contiene sempre una componente che dipende dalle porzioni finali della curva pressione-tempo. La resistenza misurata con la tecnica dell'interruzione misura quindi la resistenza delle vie aeree più una certa componente della resistenza del tessuto polmonare e della parete toracica.

Nella tecnica dell'interruzione si assume che la pressione alla bocca si equilibri rapidamente con la pressione alveolare. La presenza di disomogeneità della ventilazione o di marcata ostruzione bronchiale, e la *compliance* (distensibilità) delle vie



**Figura 1** Rappresentazione schematica della curva pressione-tempo che mostra le variazioni della pressione alla bocca che si verificano durante un'interruzione improvvisa del flusso a metà espirazione.  $P_{init}$ , rapido cambiamento iniziale di pressione;  $P_{diff}$ , secondo cambiamento di pressione, più lento;  $P_{el}$ , pressione totale dovuta al ritorno elastico del sistema respiratorio. La freccia indica l'inizio dell'occlusione. Modificata da [14].

aeree superiori (guance) possono prolungare il tempo necessario alla pressione alla bocca per equilibrarsi con la pressione alveolare. Questo è un punto importante, perché in questo caso la pressione alveolare può essere sottostimata. Studi teorici hanno suggerito che in presenza di ostruzione bronchiale lieve o moderata la resistenza delle vie aeree può essere calcolata con sufficiente accuratezza sostenendo le vie aeree durante la misurazione (9, 15). In questi casi, quindi, sostenere con le mani le guance del bambino durante la



**Figura 2** Curva pressione-tempo (in blu chiaro) della pressione misurata alla bocca con l'apparecchio MicroRint (MicroMedical, UK) durante un'interruzione di 100 ms. La linea di colore blu scuro rappresenta la retro-estrapolazione lineare della pressione fino a tempo zero ( $T_0$ ) utilizzando le pressioni misurate 30 ms ( $T_{30}$ ) e 70 ms ( $T_{70}$ ) dopo l'inizio dell'interruzione.

misurazione del Rint rappresenta un metodo efficace per ridurre l'influenza della *compliance* delle vie aeree superiori. Tuttavia, in presenza di ostruzione grave, il tempo necessario alla pressione alla bocca per equilibrarsi con la pressione alveolare può essere notevolmente elevato e il Rint può quindi sottostimare le reali resistenze respiratorie. Anche la velocità di chiusura della valvola è un fattore che incide sull'accuratezza della misurazione del Rint, perché un piccolo volume di gas può passare attraverso la valvola mentre questa si sta chiudendo. È stato quindi suggerito che il tempo di chiusura della valvola sia inferiore ai 12 ms (16). Il tempo totale dell'interruzione è solitamente non superiore ai 100 ms per evitare che il soggetto metta in atto manovre attive di reazione all'ostruzione.

### Esecuzione del test

Poiché la tecnica dell'interruzione richiede solo una minima collaborazione, nella pratica clinica viene solitamente utilizzata in bambini in età prescolare. È importante che il bambino si senta a suo agio ed abbia superato l'iniziale fase di timore prima di cominciare il test. L'approccio iniziale deve essere effettuato in modo delicato e la riuscita del test dipende molto dall'esperienza dell'operatore

e dalla sua capacità di instaurare un buon rapporto con il bambino. Alcuni bambini sono impauriti dal rumore della valvola che si chiude e può quindi essere utile far familiarizzare il bambino con il rumore della valvola prima di iniziare il test. Il test viene solitamente eseguito in posizione seduta, dopo aver misurato l'altezza del bambino. Viene applicato un tappanaso e il bambino è invitato a respirare tranquillamente attraverso un boccaglio di cartone (solitamente 2.0 cm di diametro, ma possono anche essere utilizzati boccagli di 2.7 cm di diametro). Il boccaglio deve essere tenuto fra i denti e le labbra devono sigillare la circonferenza del boccaglio. La testa del bambino deve essere tenuta in posizione leggermente estesa e le guance devono essere sostenute dalle mani dell'operatore o di un genitore per ridurre la *compliance* delle vie aeree superiori (figura 3). Mentre il bambino sta respirando in modo tranquillo a volume corrente, in risposta ad un *trigger* preimpostato in espirazione od inspirazione (flusso o volume) la valvola si chiude automaticamente in meno di 10 ms e rimane chiusa per 100 ms. Il bambino non riesce a prevedere quando si chiuderà la valvola, ma riesce a sentirne il rumore. L'operazione viene poi ripetuta finché non si ottiene il numero desiderato di valori.



Figura 3 Esecuzione del test.

Alcuni strumenti permettono di vedere la curva pressione-tempo subito dopo la fine dell'interruzione e quindi di deciderne l'accettabilità prima di procedere con una nuova interruzione, altri mostrano le curve pressione-tempo solo alla fine di un numero prefissato di interruzioni. In quest'ultimo caso è utile eseguire almeno 10 interruzioni e procedere poi all'eliminazione delle curve non accettabili.

Dobbiamo sottolineare che l'utilizzo di metodiche diverse nei diversi laboratori, rende difficile il confronto dei risultati ed evidenzia la necessità di stabilire dei criteri standard universalmente accettati.

### Trigger dell'occlusione

Nella maggior parte dei casi l'interruzione viene effettuata usando come *trigger* determinati valori di flusso (spesso fra 0.3 e 0.7 L·s<sup>-1</sup>, oppure picco del flusso a respiro corrente) (17-20). Appare più giustificato effettuare l'interruzione ad un volume pre-stabilito (in genere intorno a metà del volume corrente) (21, 22), poiché esiste una correlazione inversa tra volumi polmonari e resistenze respiratorie. Molti apparecchi disponibili in commercio non permettono però di utilizzare il volume come *trigger* dell'interruzione. Tuttavia, non esistono al momento studi che valutino il reale impatto dei diversi *trigger* sulla misurazione del Rint nella pratica clinica.

### Espirazione o inspirazione?

Molti studi in età prescolare sono stati effettuati usando la misurazione del Rint durante l'inspirazione per evitare il collasso delle vie aeree (17, 22). Mentre alcuni studi hanno trovato che i valori di Rint in inspirazione sono significativamente più bassi di quelli in espirazione (19, 21), altri affermano che questa differenza è comunque piccola (circa 4%) (23) ed altri ancora trovano che non ci sia una differenza significativa fra Rint inspiratorio ed espiratorio (20). Inoltre è stato suggerito che il Rint espiratorio sia più sensibile alle variazioni di calibro delle vie aeree rispetto a quello inspiratorio (19).

### Numero dei singoli valori

Fin dai primi lavori sull'applicabilità della misurazione del Rint nella pratica clinica in età prescolare è stato proposto di utilizzare come misura del Rint la media dei valori ottenuti da 6 interruzioni tecnicamente accettabili (17). Molti strumenti disponibili sul mercato calcolano invece automaticamente la mediana di 5 valori. Un recente studio (19) conclude che la precisione della misurazione

viene considerevolmente migliorata dall'utilizzo di almeno 10 interruzioni invece che 5. Sugeriamo quindi di eseguire sempre 10 interruzioni con l'obiettivo di ottenerne almeno 6 accettabili.

## Analisi dei risultati

### Accettabilità della misurazione

Ogni singola interruzione viene considerata accettabile quando la curva della pressione misurata alla bocca verso il tempo ha la forma riportata in figura 2. Una curva in cui il segnale della pressione alla bocca diminuisce o rimane orizzontale dopo il cambiamento iniziale deve essere considerata un artefatto dovuto ad una perdita di aria intorno al boccaglio o ad un alterato *pattern* ventilatorio (19, 24) e deve essere scartata. Devono essere scartate anche le interruzioni al momento delle quali il bambino stava respirando in modo irregolare, aveva il collo iperesteso o flesso, oppure stava parlando o stava muovendo la lingua.

### Calcolo della pressione alla bocca

Sono stati proposti diversi modi di identificare la pressione alla bocca durante l'interruzione per il calcolo di Rint. I quattro modelli principali finora utilizzati sono: retro-estrapolazione curvilinea (Rint<sub>C</sub>), retro-estrapolazione lineare basata su due punti (solitamente a 30 ed a 70 ms dopo l'interruzione: Rint<sub>L</sub>), pressione alla fine delle oscillazioni (Rint<sub>EO</sub>), pressione alla fine dell'interruzione (Rint<sub>EI</sub>). Questi metodi sono stati messi a confronto con le resistenze delle vie aeree calcolate con il metodo pletismografico (Raw) nello studio di Phagoo et al. (25). I valori di Rint<sub>C</sub> sono risultati simili alle Raw, mentre i valori di Rint calcolati con gli altri metodi risultavano significativamente più alti rispetto alle Raw. In un altro studio è stato dimostrato che Rint<sub>EI</sub> e Rint<sub>L</sub> sono più sensibili di Rint<sub>C</sub> nell'individuare il cambiamento di calibro delle vie aeree durante il test di provocazione bronchiale con metacolina (26). In attesa che la tecnica dell'interruzione venga standardizzata, è stato proposto di utilizzare la retro-estrapolazione lineare per il calcolo del Rint (27).

### Media o mediana?

È stato recentemente dimostrato che non vi è una differenza significativa fra la media e la mediana dei valori ottenuti durante una sessione di misurazione (23). Tuttavia, è stato anche suggerito che, poiché i

valori ottenuti durante una sessione di misurazione non sono normalmente distribuiti, l'utilizzo della mediana sia teoricamente più corretto (19).

## Validazione nella pratica clinica

### Fattibilità

Nello studio eseguito dal nostro gruppo in 6 asili di Firenze su 284 bambini senza storia di sibilo (20), il 95,4% dei bambini fra i 3 ed i 6 anni di età era capace di eseguire la misurazione del Rint. In uno studio condotto su 169 bambini in 2 asili di Rotterdam (19), la percentuale di bambini fra i 3 ed i 7 anni che riuscivano ad eseguire correttamente il test era 88%, mentre scendeva al 55% in bambini di 1-2 anni di età e al 12% nei bambini nel primo anno di vita (in molti bambini nel primo e secondo anno di vita il test è stato eseguito utilizzando una maschera al posto del boccaglio). Anche quando la fattibilità della misurazione del Rint è stata studiata in un ambulatorio includendo il test di broncodilatazione con salbutamolo (24), la percentuale di bambini che sono riusciti a portare a termine l'intero test di broncodilatazione è risultata molto soddisfacente (91% all'età di 4-5 anni, 71% a 3-4 anni e 53% a 2-3 anni). Il tempo medio necessario per completare l'intero test di broncodilatazione, includendo 15 minuti di attesa dopo l'inalazione del salbutamolo, è stato stimato in 25 minuti a 4-5 anni, 26 minuti a 3-4 anni e 27 minuti a 2-3 anni (24).

### Ripetibilità

La ripetibilità di un test è la variabilità che esiste fra due serie di misurazioni. È stata dimostrata per la tecnica dell'interruzione una buona ripetibilità a breve, medio e lungo termine. Usando come definizione di ripetibilità 2 deviazioni standard dalla media della differenza fra due misurazioni, Bridge et al. hanno trovato una ripetibilità a breve termine (circa 30 secondi) in espirazione di 0.21 kPa.L<sup>-1</sup>.s in bambini di 2-3 anni, 0.17 kPa.L<sup>-1</sup>.s a 3-4 anni e 0.15 kPa.L<sup>-1</sup>.s a 4-5 anni (18). Una buona ripetibilità è stata trovata anche da altri studi a breve termine (15 minuti) (21) e a medio termine (2 settimane) (19). Nella nostra esperienza (20), la ripetibilità a breve termine (circa 1 min) in bambini in età prescolare era 0.20 kPa.L<sup>-1</sup>.s in inspirazione e 0.24 kPa.L<sup>-1</sup>.s in espirazione, simile a quella degli altri studi, e la ripetibilità a lungo termine (media 2.5 mesi) in espirazione (0.21 kPa.L<sup>-1</sup>.s) era del tutto sovrapponibile a quella a breve termine.

Per quanto riguarda la variabilità inter-operatore, i pochi dati finora riportati sono discordanti. Klug et al. (28), usando la variante "opening" della tecnica dell'interruzione, hanno ottenuto una variabilità inter-operatore superiore alla variabilità individuale e concludono che la misurazione del Rint in bambini in età prescolare è influenzata dall'operatore. D'altra parte, Bridge et al. (24), usando la tecnica classica dell'interruzione, hanno trovato una variabilità inter-operatore del tutto simile alla variabilità individuale fra due misurazioni, nonostante uno dei due operatori fosse inesperto. Anche in questo caso, la differenza fra le metodiche utilizzate nei diversi laboratori rende difficile il confronto dei risultati e ne può spiegare, almeno in parte, la discordanza.

### Applicazioni cliniche

La validazione del metodo dell'interruzione richiede necessariamente uno studio di comparazione con le tecniche considerate come "gold standard" di riferimento nella pratica clinica. La pletismografia corporea è considerata il "gold standard" per la misurazione delle resistenze delle vie aeree (Raw). Un confronto tra le due metodiche richiede tuttavia che se ne riconoscano le differenze. La pletismografia misura solo le resistenze delle vie aeree, mentre il Rint include anche una certa componente di resistenza del tessuto polmonare e della parete toracica. Non possiamo quindi aspettarci un accordo totale tra Rint e Raw, mentre è prevedibile che i valori di Rint siano in genere superiori a quelli delle Raw. Nello studio di Carter et al. (18), in cui 17 bambini asmatici (età media 9 anni) con ostruzione significativa delle vie aeree sono stati sottoposti alla misurazione di Rint e Raw prima e dopo terapia, il Rint era costantemente più alto delle Raw, ma l'ampiezza del cambiamento dopo terapia con broncodilatatore era simile nei due parametri. Anche studi in adulti con (17) o senza asma (26) ed in bambini in età prescolare con sospetta diagnosi di asma (29) hanno trovato valori basali di Rint superiori a quelli delle Raw (tranne nel caso della retro-estrapolazione curvilinea, in cui i valori erano simili) (26). Oswald-Mammosser et al. (30), tuttavia, in 81 bambini di età compresa fra i 5 e i 18 anni (47 con asma e 34 con fibrosi cistica) studiati con spirometria, pletismografia e tecnica dell'interruzione, hanno trovato che nel complesso i valori di Rint erano superiori a quelli di Raw, ma nei 55 bambini con ostruzione bronchiale, determinata in base alla spirometria, i

valori di Rint non erano significativamente diversi dalle Raw e nel sottogruppo di 16 bambini con ostruzione grave ( $FEV_1/FVC < 65\%$ ) 12 avevano dei valori di Rint addirittura inferiori alle Raw. Questo studio, nonostante abbia utilizzato delle metodiche particolari che possono spiegare i risultati ottenuti, sottolinea la possibilità che la tecnica dell'interruzione sottostimi la reale resistenza respiratoria in soggetti con ostruzione grave.

Gli studi che hanno finora valutato le variazioni di Rint in risposta alla somministrazione di broncodilatatore, dimostrano che la tecnica dell'interruzione è in grado di identificare le modificazioni di calibro delle vie aeree e di quantificarne l'ampiezza sia nel bambino collaborante (18, 31), che nel bambino in età prescolare (29, 32-34). Alcuni di questi studi trovano che la sensibilità della tecnica dell'interruzione è per lo meno uguale a quella della spirometria (18, 31) o delle oscillazioni forzate (31) nell'individuare la risposta al broncodilatatore, altri trovano che è la pletismografia la tecnica che ha il più alto potere discriminante nel determinare la presenza di broncodilatazione (34). È stato anche ipotizzato che la tecnica dell'interruzione possa essere più adatta della spirometria nell'individuare cambiamenti di calibro delle vie aeree dopo interventi farmacologici, perché, essendo eseguita a volume corrente, non altera il tono del muscolo liscio, come invece accade per le manovre respiratorie forzate (30). Per lo stesso motivo, è stato anche suggerito che la tecnica dell'interruzione (insieme alla pletismografia ed all'oscillometria) sia più sensibile della spirometria nell'individuare un eventuale aumento subclinico del tono muscolare bronchiale, rivelato dalla riduzione significativa delle resistenze dopo broncodilatatore (29).

La soglia di riduzione di Rint oltre la quale una risposta al broncodilatatore possa essere considerata positiva, non è stata ancora stabilita. Uno studio ha proposto di usare come soglia per la broncodilatazione un valore almeno uguale a quello della variabilità fra due misurazioni ( $0.21 \text{ kPa}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}$ ) (24). Un altro studio ha trovato che un rapporto pre/post superiore a 1.22 è capace di distinguere la risposta al broncodilatatore di bambini normali da quella di bambini con storia di episodi di sibilo (35). Uno studio recente, eseguito con la variante "opening" della tecnica dell'interruzione in 37 bambini sani in età prescolare, ha proposto come soglia della broncodilatazione (quinto percentile della risposta nei soggetti sani) la variazione di -31% del

predetto (corrispondente a -25% del valore iniziale o  $-0.35 \text{ kPa}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}$  in valore assoluto) (34). Il calcolo della pressione alla bocca nella variante "opening" tende comunque ad accentuare le differenze fra ostruzione e normalità rispetto alla tecnica classica. Nell'attesa della standardizzazione della tecnica dell'interruzione e di studi che mostrino il quinto percentile della risposta al broncodilatatore in soggetti sani anche per la tecnica classica, sembra ragionevole utilizzare nella tecnica classica una soglia di broncodilatazione che sia comunque superiore alla variabilità intra-individuale fra due misurazioni in condizioni basali (cfr. "Ripetibilità").

La tecnica dell'interruzione si è anche dimostrata uno strumento utile per l'esecuzione dei test di provocazione bronchiale in età prescolare. Diversi studi ne hanno dimostrato l'utilità nel valutare la risposta a metacolina (22, 36, 37) ed aria fredda (38) in bambini fra i 2 ed i 6 anni d'età. In tutti gli studi la tecnica dell'interruzione si è dimostrata capace di individuare la risposta allo stimolo bronchiale, anche se con una sensibilità inferiore a quella della pletismografia (37, 38) ed a quella della misurazione della pressione parziale di ossigeno con il metodo transcutaneo (22, 36, 37). Uno studio avvisa che il Rint può sottostimare la risposta allo stimolo bronchiale e conclude che la tecnica dell'interruzione deve essere sempre associata alla misurazione della pressione parziale di ossigeno durante l'esecuzione di un test di provocazione bronchiale (22). Si deve inoltre sottolineare che, mentre esiste uno studio sulla risposta alla stimolazione bronchiale con aria fredda in bambini sani in età prescolare (38), nessuno studio ha finora valutato la risposta alla stimolazione bronchiale con metacolina in bambini sani fra i 2 ed i 6 anni d'età. Per quanto riguarda il test di stimolazione bronchiale con esercizio fisico, l'utilizzo della tecnica dell'interruzione in questo test di provocazione risulta estremamente limitato dalla necessità di effettuare la misurazione delle resistenze a respiro corrente anche al termine dell'esercizio fisico. Tuttavia, uno studio, in cui il Rint è stato misurato 10 minuti dopo la fine dell'esercizio fisico in 50 bambini collaboranti e confrontato con spirometria eseguita 10 minuti dopo l'esercizio e picco di flusso espiratorio a 5, 10, 15 e 20 minuti dopo l'esercizio, ha dimostrato che la tecnica dell'interruzione ha una buona sensibilità ed una buona specificità nell'individuare la risposta bronchiale all'esercizio (39).

Infine, nella pratica clinica la tecnica dell'interruzione

è stata anche utilizzata per dimostrare un miglioramento delle resistenze respiratorie dopo terapia con steroide inalatorio in bambini in età prescolare (40) e per valutare la funzionalità respiratoria di bambini con infezione perinatale da HIV, dimostrando che questi bambini avevano delle resistenze respiratorie significativamente più elevate rispetto ai controlli (41).

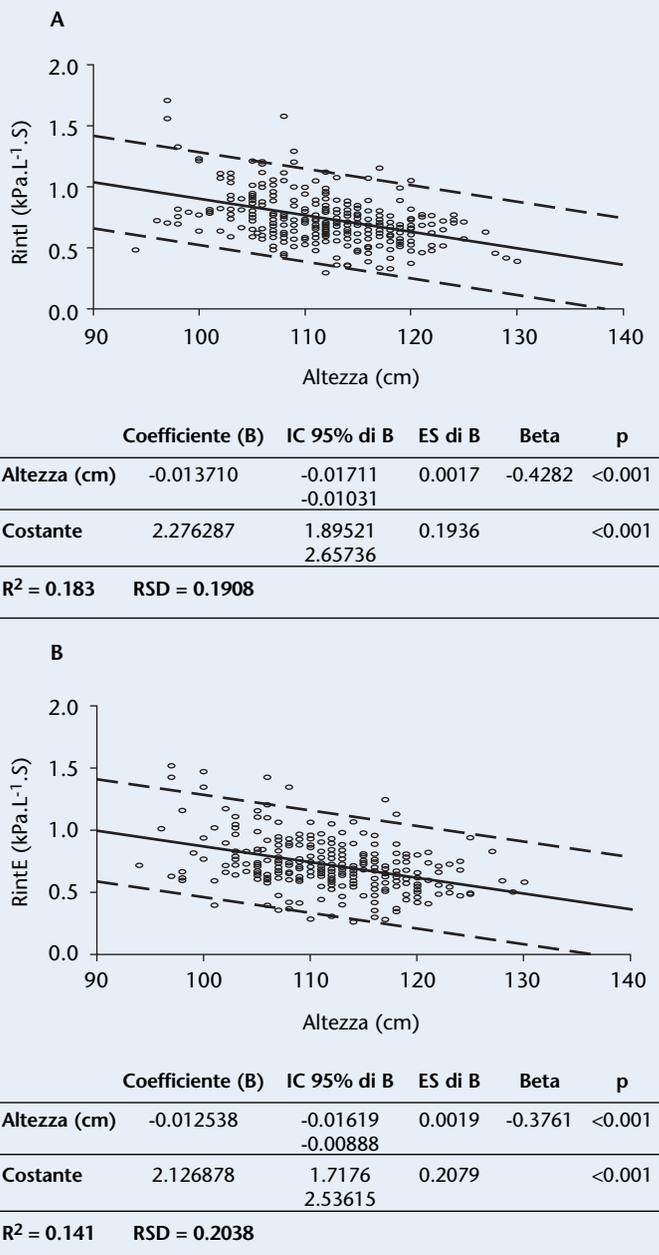
#### Valori normali di riferimento

L'esistenza di valori di riferimento misurati nella popolazione normale rappresenta un punto fondamentale nell'interpretazione di un test di funzionalità polmonare. Esistono in letteratura diversi studi sui valori di riferimento per la tecnica dell'interruzione in adulti e bambini caucasici (19-21, 42-45) (tabella 1). Il confronto fra le varie casistiche risulta complicato per il fatto che le metodiche utilizzate sono spesso diverse nei vari laboratori. In molti studi è stata utilizzata la tecnica dell'interruzione cosiddetta "opening", in cui la pressione alla bocca viene misurata al termine dell'interruzione ed il flusso viene misurato subito dopo l'apertura della valvola. Sono soltanto due gli studi finora pubblicati sui valori di riferimento di Rint calcolati con la tecnica classica in bambini caucasici in età prescolare (19, 20) ed in entrambi sono

stati utilizzati strumenti e procedure simili. Gli studi in cui sono state ottenute equazioni di predizione per Rint in età pediatrica (19, 20, 45) dimostrano che esiste una correlazione lineare fra altezza e Rint senza differenze fra i due sessi, e quelli che hanno utilizzato l'analisi multivariata (19, 20) trovano che nel bambino l'altezza è il principale parametro di predizione del Rint. Per quanto riguarda il modo di esprimere i valori misurati rispetto ai valori teorici, è ormai largamente accettato che l'espressione in percentuale del predetto deve essere abbandonata per lasciare spazio allo Z-score, cioè la distanza espressa in deviazioni standard dalla media teorica. È importante sottolineare che, come si vede in figura 4, la variabilità che esiste all'interno della popolazione normale è abbastanza ampia (circa 0.40 kPa.L<sup>-1</sup>.s al di sotto della media e 0.40 kPa.L<sup>-1</sup>.s al di sopra della media) (20) e supera la variabilità intra-individuale fra due misurazioni (0.24 kPa.L<sup>-1</sup>.s) (20). Quindi, quando i valori di Rint cadono in prossimità o al di sopra della media attesa per l'altezza, è buona norma indagare la risposta al broncodilatatore per escludere di essere in presenza di un'ostruzione bronchiale di grado lieve. La variabilità inter-individuale è comunque sufficientemente piccola perché la tecnica dell'interruzione possa essere utilizzata nella pratica clinica (19).

**Tabella 1** Valori di riferimento per Rint in soggetti caucasici. I valori di Rint sono riportati come media e deviazione standard (DS), oppure, quando disponibile, come equazione di riferimento ottenuta mediante regressione lineare usando come variabili indipendenti altezza (H) in cm ed età (A) in anni (ES: errore standard). Quando possibile, sono stati riportati i valori di Rint ottenuti in inspirazione (RintI) e in espirazione (RintE); se non precisato altrimenti, Rint rappresenta la media dei valori inspiratori ed espiratori.

Autori	Anno	Tecnica	N soggetti	Età anni	Rint kPa.L <sup>-1</sup> .s
Vooren et al. (42)	1989	opening	229	30-75	Rint media (DS) 0.330 (0.117)
Van Altena et al. (43)	1994	opening	172	8-76	Rint = 1.993 - 0.0092 H - 0.0009 A (ES coeff. regr. di H = 0.0006) (ES coeff. regr. di A = 0.0004)
Onorato et al. (44)	1996	classica	22	7-13	RintI media (DS) 0.571 (0.193) RintE media (DS) 0.574 (0.159)
Oswald-Mammosser et al. (21)	1997	classica	36	4-16	RintI media (DS) 0.43 (0.14) RintE media (DS) 0.52 (0.19)
Klug et al. (45)	1998	opening	121	2-7	RintI = 0.97 - 0.0067 (H - 112.3) (DS coeff. regr. di H = 0.166)
Merkus et al. (19)	2001	classica	54	2-7	RintI = 2.59 - 0.017 H (DS coeff. regr. di H = 0.12) RintE = 2.61 - 0.016 H (DS coeff. regr. di H = 0.13)
Lombardi et al. (20)	2001	classica	284	3-6	cfr. Figura 4



**Figura 4** Regressione lineare di (A) Rint inspiratorio (RintI) e (B) Rint espiratorio (RintE) nei confronti dell'altezza. La linea continua indica la linea di regressione e le linee tratteggiate indicano l'intervallo di predizione al 95%. ES, errore standard; IC 95%, intervallo di confidenza al 95%; RSD, deviazione standard dei residui.

### Sviluppi futuri

La tecnica dell'interruzione è stata recentemente utilizzata in lattanti sedati (46) e non sedati (47), dimostrando di essere potenzialmente molto utile anche nella valutazione della funzionalità respiratoria del lattante. Il raggiungimento della

sua standardizzazione rappresenta un obiettivo importante che darà un notevole ulteriore impulso all'uso di questa tecnica nella pratica clinica (27).

### Conclusioni

La tecnica dell'interruzione rappresenta uno strumento utile nella valutazione della funzionalità respiratoria in bambini fra i 3 ed i 6 anni, età in cui l'esecuzione di altre metodiche risulta difficile. Anche in questa fascia d'età la tecnica dell'interruzione si dimostra fattibile e ripetibile, ha una buona correlazione con altre tecniche considerate "gold standard" ed è in grado di individuare le variazioni di calibro delle vie aeree. La recente comparsa in letteratura di valori di riferimento favorisce l'interpretazione clinica della misurazione della resistenza ottenuta con questa tecnica. Tuttavia, l'utilizzo di metodiche diverse nei diversi laboratori, ostacola il confronto dei risultati ed evidenzia la necessità di stabilire dei criteri standard universalmente accettati.

## Bibliografia

1. Filippone M, Baraldi E. *Funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante*. Area Pediatrica 2000; 6: 25-32.
2. Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ. *Infant respiratory function testing*. New York: Wiley-Liss 1996.
3. Eigen H, Bieler H, Grant D, et al. *Spirometric pulmonary function in healthy preschool children*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 619-623.
4. Von Neergaard J, Wirz K. *Die Messung der Strömungswiderstände in den Atemwegen des Menschen, insbesondere bei Asthma und Emphysem*. Z Clin Med 1927; 105: 51-82.
5. Vuillemier P. *Über eine Methode zur Messung des intraalveolaren Drukkes und der Strömungswiderstände in den Atemwegen des Menschen*. Z Clin Med 1944; 143: 698-717.
6. Otis AB, Proctor DF. *Measurement of alveolar pressure in human subjects*. Am J Physiol 1948; 152: 106-112.
7. Mead J, Whittenberger JL. *Evaluation of airway interruption technique as a method of measuring pulmonary air-flow resistance*. J Appl Physiol 1954; 6: 408-416.
8. Marshall R, duBois AB. *The measurement of the viscous resistance of the lung tissues in normal man*. Clin Sci 1956; 15: 161-170.
9. Jackson AC, Milhorn HT Jr, Norman JR. *A reevaluation of the interrupter technique for airway resistance measurement*. J Appl Physiol 1974; 36: 264-268.
10. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. *Analysis of the behaviour of the respiratory system with constant inspiratory flow*. J Appl Physiol 1985; 58: 1840-1848.
11. Bates JHT, Baconnier P, Milic-Emili J. *A Theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics*. J Appl Physiol 1988; 64: 2204-2214.
12. Liistro G, Stanescu D, Rodenstein D, Veriter C. *Reassessment of the interruption technique for measuring flow resistance in humans*. J Appl Physiol 1989; 67: 933-937.
13. Van der Plas K, Vooren P. *The "opening" interruptor: a new variant of a technique for measuring respiratory resistance*. Eur J Respir Dis 1982; 63: 449-458.
14. Sly PD, Bates JHT. *Computer analysis of physical factors affecting the use of the interrupter technique in infants*. Pediatr Pulmonol 1988; 4: 219-224.
15. Bates JHT, Sly PD, Kochi T, Martin JG. *The effect of a proximal compliance on interrupter measurement of resistance*. Respir Physiol 1987; 70: 301-312.
16. Bates JHT, Hunter IW, Sly PD, et al. *Effect of the valve closure time on the determination of respiratory resistance by flow interruption*. Med Biol Eng Comput 1987; 25: 136-140.
17. Chowienczyk PJ, Lawson CP, Lane S, et al. *A flow interruption device for measurement of airway resistance*. Eur Respir J 1991; 4: 623-628.
18. Carter E, Stecenko A, Pollock BH, Jaeger MJ. *Evaluation of the interrupter technique for the use of assessing airway obstruction in children*. Pediatr Pulmonol 1994; 17: 211-217.
19. Merkus PJFM, Mijnsbergen JY, Hop WCJ, de Jongste JC. *Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1350-1355.
20. Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, et al. *Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children*. Thorax 2001; 56: 691-695.
21. Oswald-Mammosser M, Llerena C, Speich JP, et al. *Measurements of respiratory resistance by the interrupter technique in healthy and asthmatic children*. Pediatr Pulmonol 1997; 24: 78-85.
22. Beydon N, Trang-Pham H, Bernard A, Gaultier C. *Measurements of resistance by the interrupter technique and of transcutaneous partial pressure of oxygen in young children during methacholine challenge*. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 238-246.
23. Bridge PD, McKenzie SA. *Airway resistance measured by the interrupter technique: expiration or inspiration, mean or median?* Eur Respir J 2001; 17: 495-498.
24. Bridge PD, Ranganathan S, McKenzie SA. *Measurement of airway resistance using the interrupter technique in preschool children in the ambulatory setting*. Eur Respir J 1999; 13: 792-796.
25. Phagoo SB, Watson RA, Pride NB, Silverman M. *Accuracy and sensitivity of the interrupter technique for measuring the response to bronchial challenge in normal subjects*. Eur Respir J 1993; 6: 996-1003.
26. Phagoo SB, Watson RA, Silverman M, Pride NB. *Comparison of four methods of assessing airflow resistance before and after induced airway narrowing in normal subjects*. J Appl Physiol 1995; 79: 518-525.
27. Carter ER. *It is time to consider standardizing the interrupter technique*. Eur Respir J 1997; 10: 1428-1429.
28. Klug B, Nielsen KG, Bisgaard H. *Observer variability of lung measurements in 2-6 year old children*. Eur Respir J 2000; 16: 472-475.
29. Bisgaard H, Klug B. *Lung function measurement in awake young children*. Eur Respir J 1995; 8: 2067-2075.
30. Oswald-Mammosser M, Charloux A, Donato L, et al. *Interrupter technique versus plethysmography for measurement of respiratory resistance in children with asthma or cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol 2000; 29: 213-220.

- 31.** Bridge PD, Lee H, Silverman M. A portable device based on the interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren. *Eur Respir J* 1996; 9: 1368-1373.
- 32.** Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Eur Respir J* 1996; 9: 1374-1380.
- 33.** Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, et al. Bronchodilator response in 3-6.5 year old healthy and stable asthmatic children. *Eur Respir J* 1998; 12: 438-443.
- 34.** Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 554-559.
- 35.** McKenzie SA, Bridge PD, Healy MJR. Airway resistance and atopy in preschool children with wheeze and cough. *Eur Respir J* 2000; 15: 833-838.
- 36.** Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Evaluation of a new interrupter technique for measuring change in airway resistance in 5-year-old asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 387-395.
- 37.** Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4 year old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 290-300.
- 38.** Nielsen KM, Bisgaard H. Lung function response to cold air challenge in asthmatic and healthy children of 2-5 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1805-1809.
- 39.** Kannisto S, Vannine E, Remes K, Korppi M. Interrupter technique for evaluation of exercise-induced bronchospasm in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 203-207.
- 40.** Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1500-1506.
- 41.** De Martino M, Veneruso G, Gabiano C, et al. Airway resistance and spirometry in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 406-414.
- 42.** Vooren PH, van Zomeren BC. Reference values of total respiratory resistance determined with the "opening" interruption technique. *Eur Respir J* 1989; 2: 966-971.
- 43.** Van Altena R, Gimeno F. Respiratory resistance measured by flow-interruption in a normal population. *Respiration* 1994; 61: 249-254.
- 44.** Onorato J, Morandi B, Morelli M, et al. Correlazione tra le resistenze delle vie aeree misurate con il metodo pletismografico ed il metodo dell'interruzione intermittente del flusso in età pediatrica. *Riv Ital Pediatr* 1996; 22: 350-356.
- 45.** Klug B, Bisgaard H. Specific airway resistance, interrupter resistance, and respiratory impedance in healthy children aged 2-7 years. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 7322-7331.
- 46.** Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Seddon P. Comparison of resistance measured by the interrupter technique and by passive mechanics in sedated infants. *Eur Respir J* 2001; 18: 330-334.
- 47.** Hall GL, Wildhaber JH, Cernelc M, Frey U. Evaluation of the interrupter technique in healthy, unsedated infants. *Eur Respir J* 2001; 18: 982-988.

Alfredo Boccaccino, Enrico Spinosa

Centro di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Pediatrica  
Azienda Ospedaliera "G. Rummo" - Benevento

# L'oscillometria forzata

## *Forced oscillation technique*

**Parole chiave:** asma, test di funzionalità polmonare, resistenza respiratoria, oscillometria forzata

**Key words:** asthma, lung function test, respiratory resistance, forced oscillation technique

**Riassunto.** L'oscillometria forzata è una metodica non invasiva utilizzata per misurare l'impedenza dell'apparato respiratorio, essa sfrutta l'applicazione di un'onda pressoria sinusoidale durante la respirazione a volume corrente, rappresentata da una sorgente sonora che si sovrappone al respiro spontaneo. La FOT non richiede un'eccessiva collaborazione da parte del paziente, perciò è facilmente applicabile nei bambini non collaboranti. Ci sono molti studi che incoraggiano l'utilizzo della FOT, quale metodo molto semplice per studiare le caratteristiche meccaniche dell'apparato respiratorio in età pediatrica. La resistenza ( $Rrs$ ) la reattanza ( $Xrs$ ) e l'inertanza del sistema respiratorio possono essere separate nell'ambito della misurazione dell'impedenza ( $Zrs$ ). Un aspetto delicato è rappresentato dagli artefatti, che possono essere causati dal sistema usato per la misurazione (ad es. maschera facciale) oppure dalla compliance delle vie aeree superiori (ad es. guance).

Diversi studi clinici hanno dimostrato l'utilità pratica della misurazione della  $Rrs$  e della  $Xrs$  alle singole frequenze sonore per misurare la reattività delle vie aeree in età prescolare.

Viene descritta la teoria fisica su cui si basa la FOT, le differenti modalità di studio della meccanica respiratoria con particolare riguardo all'uso pratico in età pediatrica.

**Summary.** The Forced Oscillation Technique (FOT) is a noninvasive test used to characterize the mechanical impedance of the respiratory system by applying sinusoidal pressure variations to the respiratory system (i.e., a "forcing" function) and measuring the resulting flow. FOT does not require active cooperation; it therefore seems suitable for lung function testing in not co-operative children. Many studies providing encouragement that the FOT might have the potential to characterize respiratory function of children and infants in a relatively simple way. For instance, resistive as well as elastic and inertive properties of the respiratory system may be described simultaneously from the in-phase ( $Rrs$ ) and out-of-phase ( $Xrs$ ) components of the complex respiratory impedance ( $Zrs$ ). Artefact related to compliant elements within the measuring (e.g. face mask) or respiratory (e.g. cheeks) system may significantly affect such measurement. Several clinical studies have suggested the practical usefulness of  $Rrs$  and  $Xrs$  at a single frequency to detect airway obstruction and reactivity in pre-school children.

This article will review the general principle of the FOT, the different ways to study mechanical respiratory impedance with special references to technical and practical issue in infants and young children.

Corrispondenza: Alfredo Boccaccino, via Bosco Lucarelli 60 - 82018 San Giorgio del Sannio (BN)  
e-mail: aboccac@tin.it

## L'Oscillometria Forzata

L'oscillometria forzata è una metodica non invasiva per lo studio e la misurazione delle resistenze respiratorie. Il principio fisico su cui si basa è legato alla possibilità di inviare all'apparato respiratorio, durante la respirazione a volume corrente, un segnale sonoro. Il segnale ha uno spettro di frequenze prestabilito e viene definito "funzione forzante". Le misurazioni del flusso ( $V'$ ) e della pressione ( $Prs$ ) alla bocca fatte contemporaneamente

alla sovrapposizione del segnale sonoro, consentono, con l'aiuto di un complesso calcolo matematico, di mettere in relazione i singoli valori delle Resistenze respiratorie ( $Rrs$ ) con lo spettro di frequenze della Funzione forzante (figura 1).

## Cenni storici

Il primo ad effettuare un'osservazione su tale metodica fu, nel 1956, Dubois (1), che descrisse un metodo oscillatorio per la misurazione delle

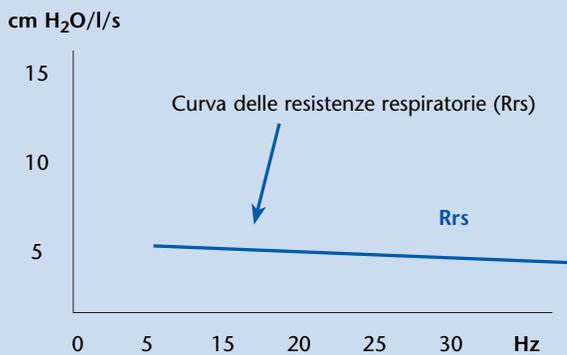


Figura 1 Comportamento della resistenza in adulti sani.

proprietà meccaniche del polmone e del torace. L'osservazione non ebbe però molto successo, a causa del maggiore interesse suscitato, nello stesso periodo, dalla Pletismografia Corporea. Dopo il 1965 in poi ricomparvero altri lavori che si occuparono di oscillometria (2). Nel 1971 Smidt e Muysers (3) pubblicarono una ricerca sull'oscillometria a monofrequenza (10 Hz). La metodica presentava però grosse difficoltà nello sviluppo dei risultati, non essendo ancora disponibile un calcolo computerizzato dei dati. Nel 1976 si addivenne ad un perfezionamento da parte di Korn (4), che ebbe l'idea di usare un tubo come impedenza di riferimento. Ciò consentì un calcolo più semplice delle componenti dell'Impedenza respiratoria a 10 Hz. La Siemens costruì e commercializzò, su tale principio, un apparecchio che ebbe una larga diffusione alla fine degli anni '70 e Schnellbacher (5) ne pubblicò un'estesa monografia nel 1981.

La difficoltà a separare, con tale metodica, le componenti della reattanza (Induttanza e Capacitanza), fecero abbandonare il metodo. Tale difficoltà era legata al fatto che l'apparecchiatura lavorava con una sola frequenza.

Nel 1976 fu messo a punto (6) un apparecchio capace di operare con varie frequenze a cui fu dato il nome di *Oszillair*; esso funzionava con un segnale detto rumore Pseudo-random, di eguale ampiezza per tutte le frequenze applicate.

Si susseguirono altri lavori alla ricerca del migliore spettro di frequenze da usare, giungendo alla conclusione che le frequenze superiori ai 32 Hz sono di scarso interesse per la valutazione della meccanica respiratoria e che il limite minimo dello spettro deve tener presente le frequenze sonore normalmente prodotte dalla respirazione a volume

corrente. Si è visto in proposito che filtrando le frequenze più basse di 4 Hz, si evita l'influsso del rumore respiratorio sul segnale inviato dall'oscillometro (7-10).

In seguito a queste osservazioni la metodica dell'oscillometria ha ricevuto impulsi sempre maggiori, sino ad arrivare ad un 2° Simposio tenutosi a Monaco nel 1988. Altra tappa fondamentale è stata la pubblicazione nel 1994 sull'*European Respiratory Revue* (11) di un protocollo stilato da Van de Woestijne et al. sulle "Raccomandazioni per gli Standard Tecnici" da usare nell'applicazione dell'oscillometria.

### Principio dell'Oscillometria

I muscoli respiratori del torace e del diaframma permettono di vincere le resistenze che si oppongono alla distensione polmonare. Essendo essi ancorati alla parete del torace, non è però possibile misurare questa pressione e le sue variazioni, ma solo la pressione applicata ai polmoni. Per valutare il gradiente di pressione trans-polmonare, il metodo è quello di inserire un sondino con palloncino gonfiabile in esofago, cosa alquanto problematica in età infantile. La pressione transrespiratoria può essere anche variata utilizzando una sorgente esterna, come accade nei bambini intubati e collegati ad un respiratore artificiale. Con l'oscillometria si determina una variazione della pressione transrespiratoria in un determinato range di frequenze sonore, per cui le variazioni del flusso e del volume avvengono in modo passivo sotto lo stimolo di un generatore sonoro (figura 2). Si rinvia all'appendice per la spiegazione delle principali

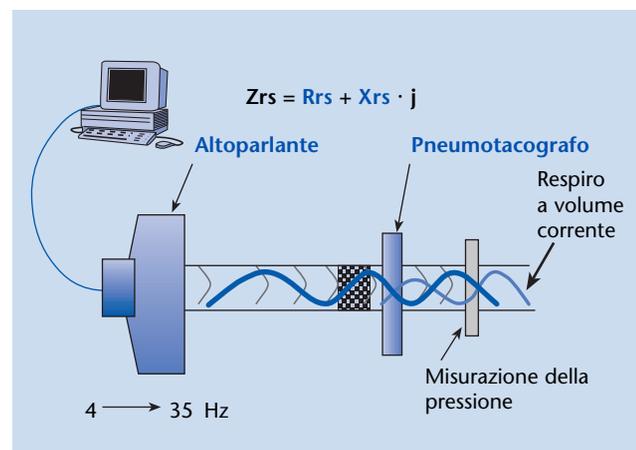


Figura 2 Principio dell'Oscillometria Forzata.

formule matematiche che consentono di giungere ad un calcolo delle singole grandezze misurate con l'oscillometria. Alla fine della misurazione che dura, in base alle metodiche, dai 17 ai 30 secondi, si ottengono due curve, una relativa alle Resistenze respiratorie (*figura 1*), l'altra alla Reattanza (*figura 3*). L'*Impedenza Respiratoria* ( $Z_{rs}$ ) è rappresentata dal rapporto tra Pressione (P) e Flusso (F).  $Z_{rs}$  si divide in due componenti: la *Resistenza Respiratoria* ( $R_{rs}$ ) o parte reale (in-phase) dell'impedenza e la *Reattanza respiratoria* ( $X_{rs}$ ) o parte immaginaria (out of phase) dell'impedenza. Il termine "immaginario" è legato alla metodica usata per calcolare tale grandezza, basata sulla teoria dei "numeri immaginari". La resistenza è in relazione alla capacità del sistema di consumare l'energia accumulata. Un aumento della resistenza determina una diminuzione di tale capacità. La Reattanza, invece, è collegata alla capacità di accumulare energia.

A sua volta dobbiamo dividere la Reattanza in: a) *Capacitanza*, che rappresenta l'elasticità toraco-polmonare ed i cambi di volume polmonari (*Compliance* ed *Elasticità*) b) *Induttanza*, che rappresenta il movimento passivo della colonna d'aria all'interno dell'albero bronchiale e le forze accelerative inerziali che lo caratterizzano (*figura 4*). Un modello di riferimento per spiegare tali principi paragona l'apparato respiratorio ad un sistema di conduttori

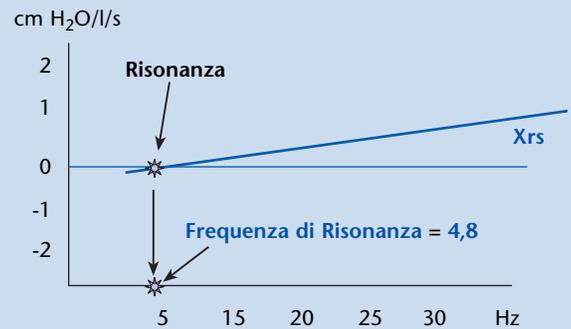


Figura 3 Comportamento della reattanza in adulti sani.

elettrici, disposti in modo lineare (*figura 5*) (12).

La *caratteristica del segnale* è importante per i calcoli che vengono effettuati. L'impulso sonoro è inviato da un altoparlante ed ha uno spettro di frequenza, di solito, compreso tra 4 e 35 Hz. Nella tecnica *pseudo-Random* ciascuna frequenza parte in un momento differente, selezionato in modo random. Nella tecnica detta ad *Impulsi*, invece, il segnale sonoro è caratterizzato da una miscela di frequenze a spettro prestabilito, inviate simultaneamente all'apparato respiratorio e ripetute nel tempo.

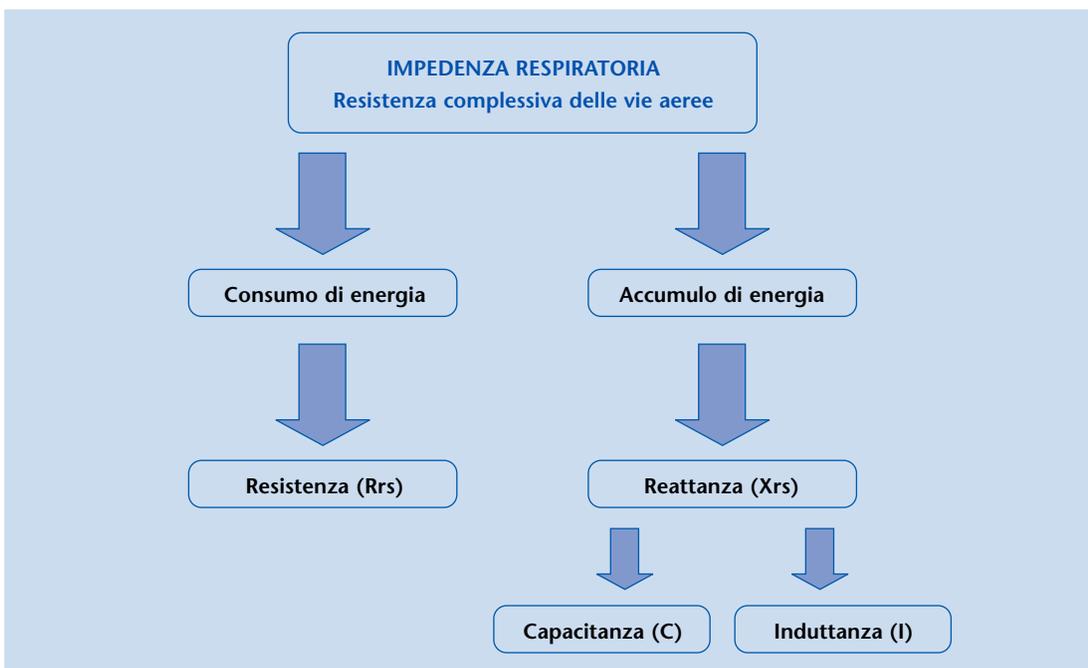
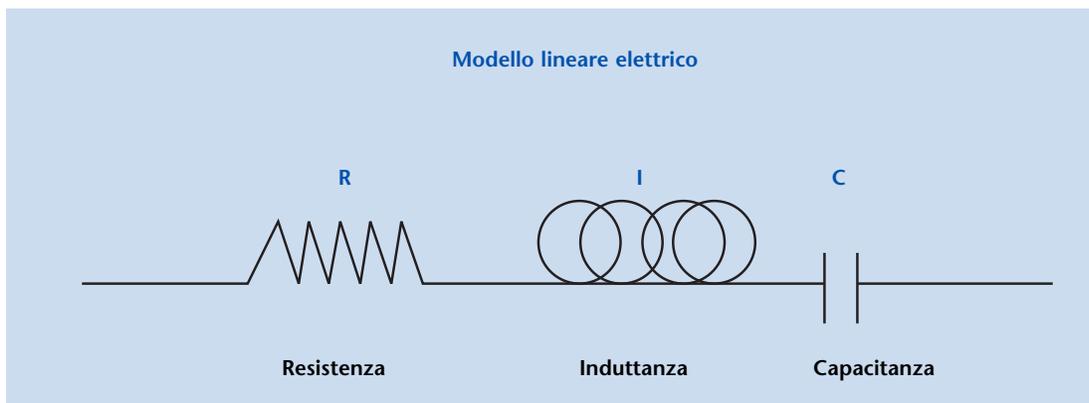


Figura 4 Impedenza respiratoria.



**Figura 5** Un modello lineare elettrico è il modo migliore per rappresentare l'interconnessione esistente tra Resistenza, Induttanza (forze accelerative inerziali) e Capacitanza (Compliance).

Il limite minimo della frequenza (4 Hz), ottenuto attraverso un filtraggio della sorgente sonora, è necessario per evitare i falsi risultati legati all'influenza della normale rumorosità del respiro spontaneo (max 2-3 Hz).

Si determina, in questo modo, una sovrapposizione tra il segnale sonoro inviato all'apparato respiratorio e la registrazione del flusso e della pressione respiratoria. La "funzione forzante" applicata è periodica. La forma più semplice è un'onda sinusoidale di frequenza  $f$  e velocità angolare ( $\omega=2\pi f$ ).

Esistono diverse possibilità di inviare lo stimolo sonoro all'apparato respiratorio. Quella più utilizzata è l'*imput impedance*: il paziente respira attraverso un boccaglio collegato contemporaneamente sia alla sorgente sonora che ad un pneumotacografo (figura 2). L'impedenza del pneumotacografo sarà sottratta dal valore misurato. Le labbra devono essere ben aderenti al boccaglio, per evitare la dispersione di aria ed è preferibile sostenere con le mani il mento e le guance, per impedire che la *compliance* delle parti molli delle vie aeree superiori possa falsare i risultati (13). Tecniche alternative sono: a) la *Transfer Impedance* nella quale lo stimolo sonoro è inviato, attraverso un apposito contenitore, al torace del paziente, e viene misurata la resistenza nasale. In questo caso il valore dell'impedenza ( $Z_{rs}$ ) sarà dato dal rapporto tra pressione della parete toracica ( $P_{cw}$ ) e flusso alla bocca ( $V_{ao}$ ) ( $Z_{rs}=P_{cw}/V_{ao}$ ). Tale tecnica è utilizzata principalmente nel lattante. b) La *Head Box* nella quale lo stimolo sonoro viene inviato, sempre attraverso un contenitore (plexiglass) al capo del paziente. Queste due alternative

hanno la funzione di minimizzare quello che è uno dei più grossi problemi dell'oscillometria: l'influenza delle vie aeree superiori (faringe e bocca) e della loro *compliance* sulle misurazioni pressorie (14).

La svolta all'utilizzo dei dati ottenuti con l'oscillometria, si è avuta grazie alla più ampia possibilità ed alla maggiore disponibilità del calcolo computerizzato. Infatti è necessaria l'applicazione di una complessa formula matematica, detta "Fourier Trasformation", per ottenere la correlazione di Resistenza e Reattanza con le varie frequenze inviate, cioè, dell'Impedenza respiratoria, non con il tempo, ma con lo "spettro" di frequenze. Tale spettro nell'elaborazione dei dati viene rappresentato sull'asse delle X, mentre sull'asse delle Y vengono indicati i valori numerici, in  $\text{cmH}_2\text{O}$  o  $\text{Kpa/l}$ , della Resistenza e della Reattanza (figura 1-2).

La validità delle misurazioni ottenute con l'oscillometria è stata testata da diversi autori che l'hanno confrontata con la Pletismografia corporea, verificandone la equivalente sensibilità (15, 16).

### Valori misurati

È utile definire a questo punto le varie grandezze che è possibile misurare con l'oscillometria.

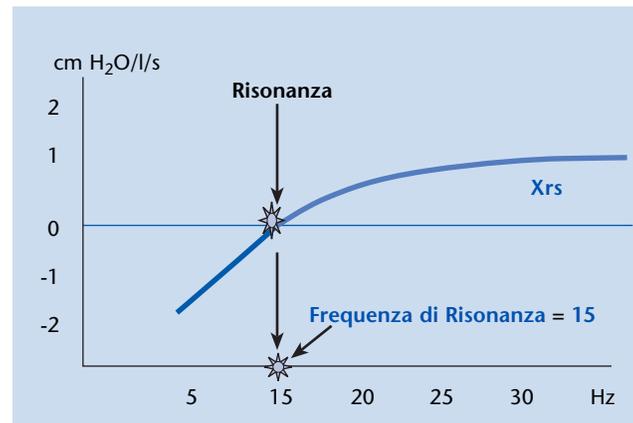
L'*impedenza totale del sistema respiratorio* ( $Z_{rs}$ ) può essere immaginata come un circuito elettrico lineare con tre grandezze disposte in serie: la *resistenza*, l'*induttanza* e la *Compliance* (Capacitanza in termini elettrici) (figura 5). Tale semplificazione è necessaria al fine dell'applicazione della Fast Fourier Trasformation (17-19). In questo modo è possibile calcolare, attraverso l'imposizione

sovrapposta di una funzione forzante (sorgente sonora) al respiro spontaneo, i valori della  $Z_{rs}$  e metterli in relazione con ogni singola frequenza della sorgente sonora. Questo concetto è stato validato in diversi studi su animali e sull'uomo (20-22). L'apparato respiratorio, però, non si comporta esattamente come un modello lineare. Se così fosse la  $R_{rs}$  dovrebbe essere, in condizioni normali sempre uguale, indipendentemente dalla frequenza sonora inviata. In realtà la "Negative Frequency Dependence" (NFD), cioè la diminuzione della  $R_{rs}$  con l'aumentare del valore della frequenza sonora è l'espressione più tipica dell'influenza di altre grandezze sul sistema, quali la viscoelasticità dei tessuti, la *compliance* delle vie aeree e la disomogeneità della ventilazione (23). Come già detto in precedenza, la  $Z_{rs}$  si divide in Resistenza ( $R_{rs}$ ) e Reattanza ( $X_{rs}$ ). La  $X_{rs}$  è in relazione con la capacità di conservare energia ed è la diretta espressione delle variazioni dell'elasticità polmonare.

La formula matematica che esprime questa grandezza è:  $X_{rs} = -1/\omega C + \omega l$ . Come si può vedere dalla *figura 3*, l'Induttanza ( $l$ ) e la Capacitanza ( $C$ ) aumentano in modo direttamente proporzionale rispetto alla frequenza ( $\omega = 2\pi F$ ); la Capacitanza è rappresentata dalla parte della curva posizionata al di sotto della linea dello 0, l'Induttanza da quella al di sopra. La Capacitanza o Volume elastico o *Compliance*, in un sistema oscillatorio, opera in esatta opposizione all'Induttanza. Ci sarà, quindi, un punto nel quale la  $C$  e la  $l$  si annulleranno a vicenda, poiché ad un valore massimo di  $C$  corrisponderà un valore minimo di  $l$ . Questo punto è rappresentato graficamente dalla intersezione tra la linea della Reattanza e la linea dello 0 ed è chiamato Risonanza. Il corrispondente valore di frequenza sull'asse delle  $X$  è chiamato Frequenza di risonanza ( $F_n$ ) ed è un parametro importante nella valutazione del test di Broncoprovocazione o Broncodilatazione. Infatti con la broncoostrizione il valore di  $F_n$  si sposta verso destra (valori più alti), mentre con la broncodilatazione si sposta verso sinistra (valori più bassi). Nell'adulto normale tale valore è posto intorno ai 5 Hz, nel bambino varia con l'età (*figura 6*).

### Variazioni con l'età

La conformazione delle curve di Resistenza Respiratoria e Reattanza varia in base all'età.



**Figura 6** Comportamento della reattanza in bambini sani (3-4 anni).

Nell'adulto normale la  $R_{rs}$  ha un comportamento quasi lineare, con una minima "Negative Frequency Dependence (NFD)"; nel bambino ha una maggiore NFD, partendo però da valori molto più alti alle basse frequenze.

La curva della  $X_{rs}$ , nell'adulto sano, ha sempre un andamento meno lineare di quello della Resistenza con tendenza a valori negativi alle basse frequenze (*figura 3*), che aumentano con l'aumentare della frequenza. Nel bambino la conformazione della curva della  $X_{rs}$  è la stessa, presenta però valori maggiormente negativi alle basse frequenze (*figura 6*).

Nell'adulto il valore della *Frequenza di Risonanza* ( $F_n$ ) è spostato verso i 5 Hz, mentre nel bambino, al di sotto dei sei anni, l'intersezione con la linea dello 0 avviene tra i 15 ed i 20 Hz

### Singoli valori di $R_{rs}$ e $X_{rs}$

Possono inoltre essere presi in considerazione i singoli valori di  $R_{rs}$  e  $X_{rs}$ . Quelli più utili sono: a) la  $R_{rs}$  a basse frequenze ( $R_{rs}5-6\text{Hz}$ ) che misura la resistenza dell'intero sistema respiratorio; b) la  $R_{rs}$  a 24 Hz che corrisponde prevalentemente alle Resistenze delle vie aeree centrali; c) la  $X_{rs}$  a 5 o 6 Hz, espressione del comportamento elastico del polmone e quindi delle piccole vie aeree; d) la *Frequenza di Risonanza* ( $F_n$ ) (24-26).

### Interpretazione dei dati

L'Impedenza respiratoria ( $Z_{rs}$ ) è un dato molto generale del comportamento dell'apparato respiratorio, essendo influenzato dalle alte vie aeree

extratoraciche, dalle vie aree intratoraciche, dall'aria alveolare, dai tessuti del parenchima polmonare e dai tessuti della parete toracica. Il range di frequenza attraverso cui è ottenuta la misurazione dell'impedenza determina l'influenza di questi parametri sui dati finali.

Lavori di diversi autori (27-30) hanno messo in relazione il comportamento delle curve della Resistenza e della Reattanza con una patologia di tipo ostruttivo in atto o con il test di broncospasmo. Dalle varie osservazioni si evince che il comportamento della curva della Rrs è tipicamente a maggiore NFD (figura 7), quando l'ostruzione riguarda le vie aeree periferiche, mentre vi è un comportamento inverso della curva della Xrs, che manifesta una riduzione dei valori a basse frequenze. A causa di quest'ultima condizione, sempre in corso di ostruzione periferica, si verifica uno spostamento verso destra, e quindi verso valori più alti, della FN. Questo comportamento è in accordo con il modello di Mead, secondo il quale vi sono due compartimenti nel polmone rappresentati da due unità parallele: le vie aeree estensibili e lo spazio aereo (31, 32).

Grimby et al. (32) hanno dimostrato che in pazienti con malattie ostruttive polmonari si verifica un comportamento Frequenza/dipendente della

Resistenza così come della Compliance. Ciò è stato interpretato come un effetto dell'irregolare distribuzione delle proprietà meccaniche del polmone. Nagels et al. (24) hanno misurato la Rrs e la Xrs in soggetti sani ed in pazienti con COPD, concludendo che, mediante il modello in parallelo di Mead, si può spiegare la NFD della Rrs attraverso un grande aumento di resistenza delle *vie aeree periferiche*. La Fot è stata sperimentata anche nelle ostruzioni respiratorie delle vie aeree centrali, come nel recente studio di Horan et al. condotto in pazienti con deficit neurologico che avevano subito un intervento di tracheotomia, con conseguente esito in stenosi tracheale. Gli autori mettono in evidenza la stretta correlazione riscontrata tra i valori della Impedenza respiratoria totale (Zrs), della Rrs a 5 Hz, della Frequenza di Risonanza e le dimensioni della stenosi tracheale (25).

Attraverso una valutazione completa delle curve e dei dati rappresentati dalla Fot ci si può rendere conto se vi è un'ostruzione respiratoria ed a quale livello essa è posizionata. La possibilità inoltre di creare una broncoostruzione con test alla metacolina, aria fredda o Carbacolo, o una broncodilatazione (Beta<sub>2</sub> stimolanti) ci consente di avere una visione più completa dello stato di reattività delle vie aeree.

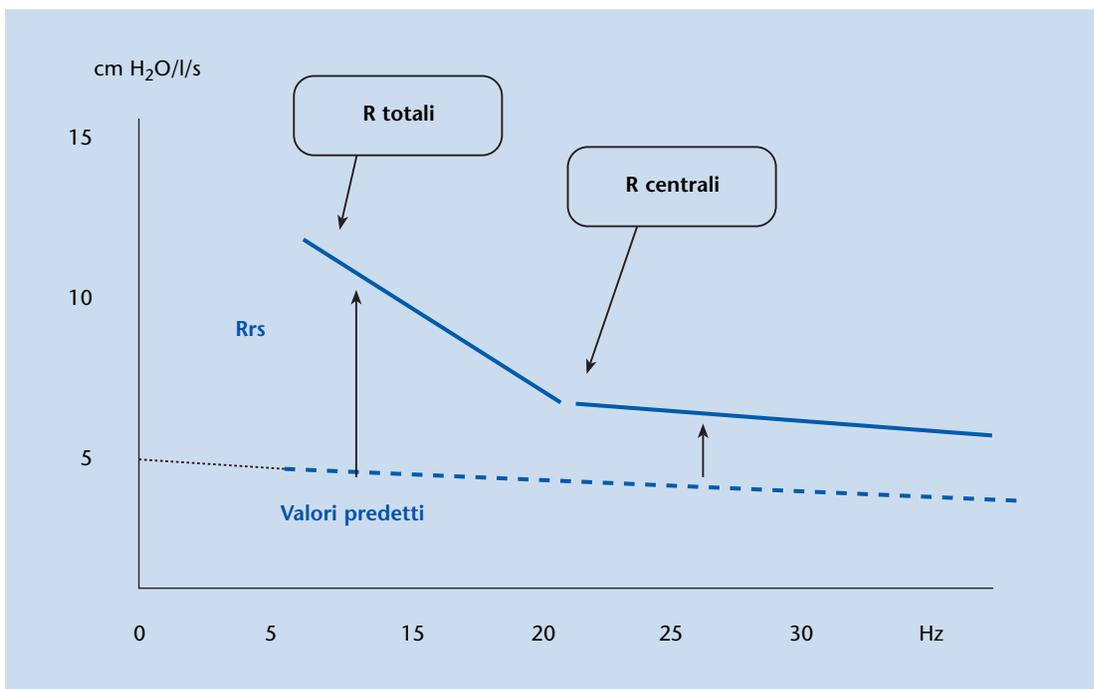


Figura 7 Comportamento della resistenza in un caso di ostruzione periferica.

Quindi con la metodica oscillometrica, sfruttando la relazione negativa della resistenza verso la frequenza, si riescono a distinguere le caratteristiche meccaniche dell'apparato respiratorio in centrali e periferiche (33).

Per quel che riguarda la scelta del parametro di riferimento della resistenza, nel valutare i valori normali e/o test broncomotori, vi è accordo fra i vari autori che la maggiore sensibilità la si ha con un valore a bassa frequenza, preferibilmente compreso tra 4 Hz e 8 Hz.

Van Noord et al. (34) in uno studio sulla provocazione dopo istamina in pazienti con asma hanno preso in considerazione la Rrs a 6 Hz ed hanno riscontrato una sensibilità del 100% nel separare i normali dagli asmatici, per incrementi delle Rrs del 50%. Wesseling et al. (26) hanno usato la Rrs a 8 Hz nei test di provocazione con aria fredda, Wouters (29) usa la stessa frequenza per separare asmatici e normali con il test all'istamina.

Diversi studi hanno dimostrato che la misurazione ad alta frequenza (>24 Hz) perde l'aspetto di NFD. La misurazione della Rrs a bassa frequenza (6-10Hz) è un indice migliore, rispetto alle alte frequenze (24-32Hz), per valutare la broncoreattività con il test di provocazione (35-38).

## L'oscillometria in Pediatria

Uno dei più grandi vantaggi dell'oscillometria è la possibilità di effettuare le misurazioni "a volume corrente", il che rende attuabile la misurazione anche in soggetti poco collaboranti, come i bambini sotto i 6 anni di età. Sarebbe riduttivo, però, pensare che il vantaggio dell'oscillometria è legato alla sola possibilità di utilizzo nel "non collaborante". In realtà, la possibilità che la metodica offre di avere un parametro del comportamento elastico del polmone, è senz'altro un aspetto da non trascurare. Numerose sono ormai le esperienze sull'applicazione della metodica in bambini di età compresa tra i 2 ed i 6 anni. Inoltre stanno via via aumentando gli studi nei bambini molto piccoli (infant) e nei neonati. La tecnica neonatale è molto più complessa, poiché richiede la sedazione del paziente ed alcuni accorgimenti di cui parleremo in seguito. Altro vantaggio della FOT è quello di richiedere un tempo minimo (17 sec.) per la raccolta dei dati.

La misurazione avviene "a volume corrente" e non è influenzata da variazioni artificiali indotte dalla inspirazione profonda. È stato ampiamente

dimostrato, infatti, che nei test con espirazione forzata e misurazione del FEV<sub>1</sub>, il tono bronchiale è influenzato dallo sforzo espiratorio (39, 40). Lo sforzo espiratorio ripetuto a breve distanza induce, ad esempio, una riduzione dell'effetto broncodilatante del beta-agonista (41).

Da qui è partito l'interesse nel valutare la sensibilità dell'oscillometria nei test che inducono broncocostrizione (33-35, 38, 42-44). La conclusione dei vari lavori è che la tecnica dell'oscillometria è un indicatore sensibile nel valutare i cambi di calibro delle vie aeree. In alcuni casi (44-47) l'oscillometria viene considerata più sensibile della spirometria. Inoltre si è visto che la manovra di respirazione a volume corrente non influenza il tono bronchiale (48) e che vi è stretta correlazione con i parametri spirometrici, allorché questi ultimi vengono presi come "gold standard" (38).

Diversi sono gli studi che si sono occupati dell'uso della FOT nell'età pediatrica. Attraverso le valutazioni in soggetti normali si è visto che nel bambino le resistenze alle basse frequenze sono fisiologicamente più alte, così come i valori della Reattanza sono più bassi (49, 50, 51, 52).

Un problema dell'oscillometria, come di tutte le metodiche strumentali, sono i valori predetti. Si è dimostrato che questi sono influenzati principalmente dall'altezza del bambino, molto meno dal sesso, dall'età e dal peso. Un tentativo di valutare come riferimento l'altezza da seduto, ha dimostrato che non vi era alcun vantaggio rispetto alla misura dell'altezza in piedi, ma ha confermato la non influenza di sesso, età e peso sui valori normali (52). In bambini asmatici tra i 3 e gli 8 anni è stata usata l'oscillometria per valutare la risposta alla metacolina ed all'istamina. La sensibilità è stata buona soprattutto alle basse frequenze (4 Hz) confrontandola con la manovra dell'espirazione forzata (53). In un lavoro che ha confrontato 66 bambini asmatici tra i 5 e gli 8 anni e 60 sani, usando FOT, Spirometria e Pletismografia corporea, si è visto che il valore diagnostico dei tre metodi è simile con la differenza che la Spirometria risultava ben eseguita solo nel 71% dei casi (16). In bambini di età compresa tra 5 e 16 anni sottoposti a test di stimolo con Carbacolo la sensibilità del metodo è equivalente a quella delle Raw misurate con la Pletismografia (54). Se si confrontano i risultati di un test di broncodilatazione effettuato con varie tecniche come: Spiro, Fot, Pef e Rint, la sensibilità tra Spirometria e Fot è sovrapponibile (55).

In uno studio di Klug (56) in 20 bambini asmatici di età compresa tra i 2 ed i 4 anni, viene confrontata la sensibilità usando: oscillometria ad impulsi, Pletismografia, Occlusione multipla (Rint) e  $pCO_2$  tc. La sensibilità del valore della Reattanza a 5 Hz ( $X_{rs5}$ ) è paragonabile a quella delle Raw; subito dopo è collocabile la  $pCO_2$  tc, seguita dal Rint e infine dalla Rrs a 5 Hz. In 10 bambini asmatici sono state paragonate: FOT, Rint e  $PaCO_2$  tc, risultando tutte valide (57). In un gruppo di asmatici di età differente, 8-15 anni, è stato visto come la  $pO_2$  tc era sovrapponibile alla Rrs a 4 Hz dopo stimolo con istamina (58). In bambini asmatici di 4-6 anni l'impedenza respiratoria a 5 Hz (Rrs e  $X_{rs}$ ) è considerata un indice più sensibile del  $FEV_1$  per valutare la risposta alla metacolina (59). Gli ultimi due studi segnalati hanno preso in considerazione valori di frequenze fino a 100 Hz, concludendo che a valori superiori ai 35 Hz non corrisponde una buona accuratezza diagnostica. Uno studio eseguito in bambini asmatici e con fibrosi cistica, allo scopo di valutare la risposta ai broncodilatatori, rilevava che l'uso dell'Head Generator (HD) rendeva più sensibili i parametri della Zrs rispetto al  $FEV_1$ .

Una valutazione dell'utilità in PS. in caso di asma acuto è stata fatta da Ducharme (60): 150 pazienti tra i due ed i 17 anni giunti in PS. con accesso asmatico sono stati infatti sottoposti a FOT e spirometria. Gli autori concludono che la FOT è più facilmente effettuabile della Spirometria sia in età prescolare che nei bambini dai 6 ai 9 anni, che essa rappresenta una valida alternativa alla spirometria e che la Rrs ad 8 Hz è un parametro che si correla bene sia con la gravità dell'asma che con il  $FEV_1$ . Villa Asensi et al. (61) hanno confrontato, in 20 bambini affetti da fibrosi cistica, oscillometria, Spirometria e Pletismografia corporea. I parametri dell'oscillometria che meglio correlavano con  $FEV_1$  e Raw erano: la Reattanza a 5 Hz e l'Impedenza totale (Zrs). Un lavoro di Hellinx del '98 (62) ha valutato 281 bambini tra i 3 ed i 7 anni, di cui 34 asmatici. In tutti è stata praticata la broncodilatazione con salbutamolo. La conclusione è stata che il valore percentuale di riduzione della Rrs a 5 Hz (*cut-off*) che indica l'esistenza di una patologia asmatica deve essere del 40%. I soggetti asmatici presi in considerazione erano tutti in una fase di stabilità della malattia e non è stata praticata una valutazione del tipo di asma di cui erano affetti. Nielsen e Bisgaard hanno recentemente

riportato un'esperienza, in 37 bambini sani e 55 asmatici di età compresa tra i 2 ed i 5 anni, con il test di broncodilatazione, confrontando FOT (ad impulsi), Rint e Pletismografia. Essi definiscono come *cut-off* significativo per la FOT una riduzione della Rrs 5 Hz del 29% e riscontrano una sensibilità lievemente superiore per la Raw (63).

Un problema molto importante per l'oscillometria è quello della variabilità intraindividuale dei valori, Klug se ne è occupato ed in un articolo del '98 (64) descrive la valutazione delle varie percentuali di variazione intraindividuale di: oscillometria ad impulsi, Rint, Pletismografia. Il tutto in 121 bambini di 2-7 anni. Il risultato è stato il seguente: Raw=11%, Rint=8%, Zrs= 10,8%,  $X_{rs5}$ =10%.

Come si può vedere la quantità di studi sull'argomento è tale da far prendere seriamente in considerazione l'utilità della metodica in età pediatrica. Come tutte le nuove tecniche essa risente ancora dell'assenza di un protocollo di intesa sul suo utilizzo. L'ERS si è preoccupata di pubblicare nel 1994 una serie di raccomandazioni riguardanti l'applicazione dell'oscillometria. Attualmente è in fase di elaborazione un ulteriore protocollo tendente a definirne gli standard e l'omologazione tecnica, al fine di creare un'omogeneità di utilizzo come per la spirometria.

Un recente studio di Delacourt et al. (65) ha indagato una popolazione pediatrica di 313 soggetti, di età compresa tra 3 e 16 anni ed affetti da asma o tosse cronica. In 181 di questi gli autori hanno valutato, confrontandoli con i valori spirometrici, le variazioni post-broncodilatazione delle misurazioni ottenute con la FOT, individuando nel parametro Rrs a 0 Hz ed in quello definito "Slope" (inclinazione della curva della Rrs) i punti di riferimento più affidabili. Essi indicano, per la Rrs a 0 Hz, un *cut-off* di 2,3 kPa/l/s, quale indice di avvenuta broncodilatazione. La Rrs a 0 Hz è un parametro "virtuale" che si ottiene prolungando verso l'asse delle y la linea che collega tra loro le Rrs a bassa frequenza e prendendo come valore il punto di intersezione tra asse y e curva delle Rrs (figura 8). Ultimamente sempre Delacourt et al. hanno confrontato, utilizzando il test di broncodilatazione, la FOT e l'interruzione multipla (Rint) in età pediatrica, riscontrando una maggiore capacità della FOT di individuare i soggetti con resistenze respiratorie alte, tali resistenze rientravano nella norma dopo la somministrazione del broncodilatante (66).

Passando ora agli studi che sono stati pubblicati sull'oscillometria nel lattante, si deve precisare che in questi casi la metodica presenta variazioni ed accorgimenti importanti, legati soprattutto alla tenera età. Nel lattante si preferisce sfruttare la sua tendenza a respirare con il naso e l'oscillazione è generalmente applicata ad esso mediante una mascherina facciale, a bocca occlusa. Se la pressione nel lattante è misurata al naso ( $Z_n$ ), essa è inclusa in  $Z_{rs}$  e la valutazione di  $Z_{rs}$  potrà essere fatta solo nei lattanti che non hanno un'ostruzione nasale (7). L'attenzione nella misurazione delle resistenze con l'oscillometria nei lattanti deve essere rivolta soprattutto ad eliminare le influenze legate al tipo di respirazione e di posizione (supina) sui valori osservati. Poiché la frequenza respiratoria è fisiologicamente elevata vi sarà una più bassa coerenza dei valori misurati alle basse frequenze sonore. Al contrario allorquando si usa l'"Head Generator" i valori più affidabili sono quelli alle basse frequenze (11). Nel neonato si riescono ad ottenere delle misurazioni senza l'ausilio della sedazione, mentre dall'età di un mese è utile sedare il lattante con il cloralio idrato o con la privazione di sonno. Se si vuole utilizzare la "Transfer Impedance" nel lattante è necessaria un'attrezzatura particolare costituita da un box, con una zona caudale ed una craniale: nella zona caudale, in cui è alloggiato il corpo del bambino e nella quale arrivano gli stimoli sonori, viene misurata la variazione di pressione; nella zona craniale, aperta all'esterno e nella quale è alloggiata la testa del bambino, è misurato il flusso con una mascherina facciale. Per ottenere misurazioni più precise è utile misurare contemporaneamente la Capacitanza Funzionale residua Pletismografica (FRC pleth) e la  $Z_{rs}$  (8). Un aspetto importante nello studio della meccanica respiratoria del lattante è il *range* di frequenze da utilizzare. Recenti lavori di Sly e Heyden del 1998 (9) hanno messo in evidenza la buona attendibilità dell'uso delle basse frequenze, utilizzando però un sistema combinato di riflesso di Hering Bauer + Applicazione di una pressione transrespiratoria di  $20 \text{ cmH}_2\text{O}$ , mediante Ambu. Tale sistema si è rivelato un buon metodo per studiare la risposta al broncodilatante nel bambino sotto i due anni.

Le prospettive di un ulteriore sviluppo nell'uso dell'oscillometria Forzata in età pediatrica sono, a nostro avviso, buone. Una dimostrazione del crescente interesse, nei confronti della metodica, è

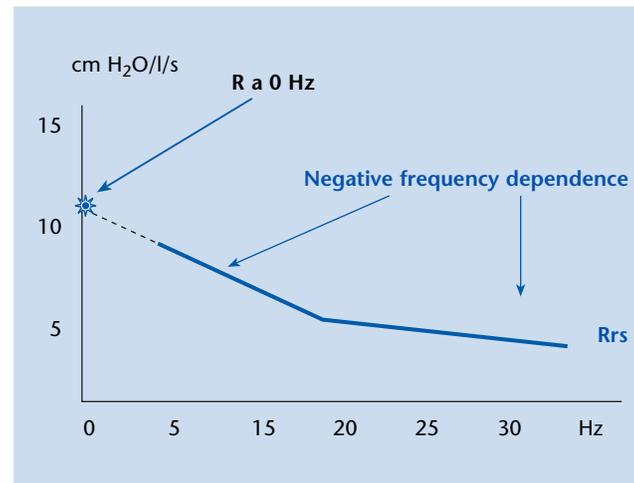


Figura 8 Comportamento della resistenza in bambini sani (3-4 anni).

data dal recente sviluppo di un'apparecchiatura portatile basata sul principio della FOT, capace di consentire un monitoraggio domestico dell'asma anche in pazienti non-collaboranti (67).

La metodica è di semplice utilizzo nel bambino dai 3 anni in su, ma deve tener conto dell'influenza delle vie aeree superiori e della loro *compliance*. Le accortezze per ovviare a quest'inconveniente ci sono, basta applicarle ed essere rigorosi nell'accettare solo i dati attendibili.

La nostra esperienza, ormai quadriennale, è positiva in tal senso. Allorquando l'abbiamo confrontata con la spirometria, la concordanza è risultata elevata. Non siamo in grado di pronunciarsi su un'eventuale maggiore sensibilità dell'oscillometria rispetto alla spirometria, ma abbiamo l'impressione che più sia bassa l'età del bambino e più questa sensibilità aumenti a favore dell'oscillometria, naturalmente in quei bambini che riescono ad eseguire anche a 4-5 anni una spirometria accettabile. È necessario però, affinché la metodica assuma il ruolo che le compete, avere degli standard di riferimento, non tanto nei valori normali, ma nella valutazione di una eventuale broncodilatazione o broncocostrizione. Vi è ancora molta disparità tra gli autori nel considerare significative le variazioni ottenute. Il nostro orientamento è quello di non prendere in considerazione in modo assoluto i valori normali, ma di praticare sempre un test di broncodilatazione. Il paragone che poi facciamo tra i vari parametri ci consente, (soprattutto dando molta importanza alla variazione post-broncodilatazione della "Negative frequency

Dependence”, di valutare l'esistenza o meno di un'ostruzione periferica e quindi di una situazione di tipo asmatico.

## Appendice

Purtroppo la comprensione completa del principio dell'oscillometria forzata non può prescindere dalla conoscenza di alcuni passaggi matematici. Il sistema respiratorio (per frequenze sotto i 2 Hz) può essere considerato meccanicamente come l'insieme di tre elementi: Resistenza ( $R_{rs}$ ), Compliance ( $C_{rs}$ ) e Induttanza ( $l$ ) posti in serie. Nel respiro a volume corrente l'Induttanza ha un significato trascurabile e può non essere presa in considerazione.

È necessaria una pressione per generare un flusso, attraverso la variazione di volume e resistenza. Se indichiamo con  $P_{el}$  la pressione relativa alla componente elastica e come  $P_{rs}$  quella relativa alla componente resistiva, avremo:

$$1. R_{rs} = P_{rs} / V'$$

$$2. C_{rs} = V / P_{el}$$

Poiché abbiamo detto che i due elementi ( $C_{rs}$  e  $R_{rs}$ ) sono in serie, avremo:

$$3. P = P_{rs} + P_{el}$$

Combinando le equazioni 1, 2 e 3, si avrà:

$$4. P = R_{rs} \cdot V' + V' / C_{rs}$$

Questa equazione caratterizza un modello dell'apparato respiratorio elementare, formato da un pallone con un tubo collegato ad esso, per rendere il modello più complesso è necessario trasformarla in una relazione con un decadimento esponenziale del volume che definiremo come  $V_0$ , per cui:

5.  $V = V_0 - t / \tau_{rs}$ , dove  $\tau_{rs}$  è il prodotto tra  $R_{rs}$  e  $C_{rs}$  in relazione alla costante tempo che caratterizza la dinamica del sistema.

Lo stesso sistema può essere studiato usando una curva sinusoidale quale “funzione forzante” con una frequenza angolare stabilita ( $\omega = 2\pi$  frequenza). Naturalmente la pressione correlata alla resistenza è “in fase” con il flusso ( $V'$ ) (meno flusso = più resistenze), mentre la pressione correlata all'elasticità è “in fase” con il volume ( $V$ ) (più elasticità = più volume d'aria). Dovendo effettuare delle misurazioni di variabili è più utile considerare una sola variabile e quindi il flusso. Volendo mettere in relazione il flusso con il volume e

tenendo presente la loro “sfasatura”, si deve usare una numerazione esponenziale della funzione sinusoidale, quindi la relazione tra flusso e volume può essere scritta nel seguente modo:

$$6. V = V' / \omega j$$

Dove  $j$  è uguale a  $-1$  e rappresenta un numero immaginario, ma ha una reale utilità, poiché permette di rappresentare in modo simultaneo le componenti del flusso che sono in-fase (resistenza) o fuori-fase (reattanza) con la pressione. Questa formula si basa sulle rappresentazioni vettoriali di modelli piani, dove sull'asse delle  $X$  è rappresentata la componente reale (in-fase) e su quello delle  $Y$  la componente immaginaria (fuori-fase). Inoltre:  $j \cdot j = -1$ ,  $1/j = -j$ , allora l'equazione 6 può anche essere scritta nel seguente modo:

$$7. V = j \cdot V' / \omega$$

Risolviendo l'equazione 4, con la sostituzione di  $V$ , avremo:

$$8. P_{rs} = R_{rs} \cdot V' - j \cdot V' / C_{rs} \cdot \omega$$

Semplificando per  $V'$ , avremo:

$$9. P / V' = R_{rs} - j / C_{rs} \cdot \omega$$

Il rapporto tra Pressione ( $P$ ) e Flusso ( $V'$ ) rappresenta l'impedenza ( $Z_{rs}$ ), che è definita dalla grandezza o modulo  $|Z_{rs}|$  e l'angolo di fase ( $\Phi$ ) tra  $P_{rs}$  e  $V'$ . In questo caso la  $R_{rs}$  rappresenta la componente “in-fase” dell'impedenza e la formula  $-j / C_{rs} \cdot \omega$  o Reattanza respiratoria è la componente “fuori-fase”. L'impedenza può essere scritta con una formula più generale che può essere applicata a qualsiasi sistema lineare:

$$10. Z_{rs} = R_{rs} + X_{rs} \cdot j$$

In questo modo si ritorna al concetto generale per cui l'impedenza o Resistenza generale dell'apparato respiratorio è formata da due componenti: quella reale o in-fase con il flusso, definita Resistenza ed una immaginaria o fuori-fase con il flusso, definita Reattanza. La resistenza è l'espressione più diretta del calibro delle vie aeree, la reattanza o reciproco della Compliance ( $X_{rs} = -1 / C_{rs} \cdot \omega$ ) è l'espressione più diretta dell'elasticità polmonare.

## Bibliografia

1. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. *Oscillation mechanics of lung and chest in man.* J Appl Physiol 1956; 8: 587-594.
2. Tanabe G, Takahashi H, Fujimoto K, et al. *The measurement of respiratory resistance by oscillation technique.* Ann Rep Center of Adult Dis, Osaka 1965; 5: 83-93.
3. Smidt U, Muysers K. *Eine einfache Vergleichs-Oszillationsmethode zur objektiven Bestimmung der Strömungswiderstände in den Atemwegen.* Prog Resp Res 1971; 402-407.
4. Korn V, Franetzkı M, Prestele K. *A simplified approach to the measurement of respiratory impedance.* Prog Resp Res 1979; 11: 144-161.
5. Schnellbäcker F. *Lungenfunktionsprüfungen mit der einfachen und der erweiterten Oszilloresistometrie.* Haefner, Heidelberg 1981.
6. Landser F, Nagels D, Demendts M, et al. *A new method to determine frequency characteristics of the respiratory system.* J Appl Physiol 1976; 41: 101-106.
7. Desager KN, Buhr W, Willemen M, et al. *Evaluation of nasal impedance using the forced oscillation technique in infants.* Pediatr Pulmonol 1991; 11: 1-7.
8. Marchal F, Colin G, Chalon B, et al. *Transfer respiratory impedance and thoracic gas volume to estimate airway and tissue impedance in infants.* Eur Respir Rev 1994; 4: 159-164.
9. Hayden JM, Petak F, Hantos Z, et al. *Using Low-frequency Oscillation to detect bronchodilator responsiveness in infants.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 574-579.
10. Mazurek H, Marchal F. *Specificity and sensitivity of respiratory impedance in assessing reversibility of airway obstruction in children.* Chest 1995; 107: 996-1002.
11. Van de Woestijne KP, Desager KN, Duiverman EJ, Marchal F. *Recommendations for Measurement of Respiratory Input Impedance by means of the Forced Oscillation Method.* Eur Resp Rev 1994; 4, Rev n. 19.
12. Wouters EF, Landser F, Polko AH, Visser BF. *Density dependence of respiratory input impedance in normal subject.* Clin Exper Pharmacol Physiol 1990; 17: 477-484.
13. Michaelson ED, Grassmann ED, Peters WR. *Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise.* J Clin Invest 1975; 56: 1210-1230.
14. Zwart A, Peslin R. *Mechanical Respiratory Impedance: the forced oscillation method.* Eur Resp Rev 1991; 1, Rev. 3.
15. Simm F. *Polyfrequent oscillometry measurement of airway resistance including the associate phase angle.* Pneumologie 1989; 43: 376-381.
16. Buhr W, Rimitz P, Jones R, Bordel D. *Sensitivity and specificity of multifrequent oscillation methods, body plethysmografie and spirometry in 5-8-year-old asthmatic patients.* Pneumologie 1990; 44: 1196-1198.
17. Goldman M, Knudson RJ, Mead J, et al. *A simplified measurement of respiratory resistance by forced oscillation.* J Appl Physiol 1970; 28: 113-117.
18. Bates JHT, Decramer M, Zin W, et al. *Respiratory resistance with histamine challenge by the single-breath and the forced oscillation methods.* J Appl Physiol 1986; 61: 873-880.
19. Landser FJ, Nagels J, Van de Woestijne KP. *Implementation by means of microprocessor techniques for measurement of total respiratory impedance during spontaneous breathing.* Prog Resp Res 1979; 11: 135-143.
20. Landser FJ, Nagels J, Clement J, Van de Woestijne KP. *Errors in measurement of total respiratory resistance and reactance by forced oscillation.* Respir Physiol 1976; 28: 289-301.
21. Gustin P, Dhém AR, Lomba F, et al. *Measurement of total respiratory impedance in calves by the forced oscillation technique.* J Appl Physiol 1988; 64: 1786-1791.
22. Jackson AC, Neff KM, Lutchen KR, Dorkin HL. *Interpretation of respiratory system impedance (4-256 Hz) in healthy infants.* Eur Resp Rev 1994; 4: 165-166.
23. Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ. *Infant Respiratory Function Testing.* Wiley-Liss Inc. Publication 1996.
24. Nagels J, Landser FJ, Van der Linden L, et al. *Mechanical properties of lung and chest wall during spontaneous breathing.* J Appl Physiol 1980; 49: 408-416.
25. Horan T, Mateus S, Beraldo P, et al. *Forced oscillation technique to evaluate tracheostenosis in patients with neurologic injury.* Chest 2001; 120: 69-73.
26. Wesseling GJ, Vanderhoven-Augustin IML, Wouters EFM. *Forced oscillation technique and spirometry in cold air provocation tests.* Thorax 1993; 48: 254-259.
27. Clement J, Landser FJ, Van de Woestijne KP. *Total resistance and reactance in patients with respiratory complaints with and without airway obstruction.* Chest 1983; 2: 215-220.
28. Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR. *Pulmonary mechanics by spectral analysis for forced random noise.* J Clin Invest 1975; 56: 1210-1230.

- 29.** Wouters EFM, Polko AH, Shouten HJA, Visser BF. *Contribution of impedance measurement to bronchial challenge tests.* Am J Asthma 1988; 25: 259-267.
- 30.** Chinet T, Pelle G, Macquin-Mavier I, et al. *Comparison of the dose-response curves obtained by Forced Oscillation and plethysmography during carbachol inhalations.* Eur Respir J 1988; 1: 600-605.
- 31.** Mead J. *Contribution of compliance of airways to frequency-dependent behaviour of lungs.* J Appl Physiol 1969; 26: 670-673.
- 32.** Grimby G, Takishima T, Graham W, et al. *Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease.* J Clin Invest 1968; 47: 1455-1465.
- 33.** Pimmel RI, Fulton JL, Ginsberg JF, et al. *Correlation of airway resistance with forced random noise resistance parameters.* J Appl Physiol 1981; 51: 33-39.
- 34.** Van Noord JA, Clément J, Van de Woestijne KP, Demedts M. *Total respiratory resistance and reactance as a measurement of response to bronchial challenge with histamine.* Am Rev Respir Dis 1989; 139: 921-926.
- 35.** Duiverman EJ, Neijens HJ, Van der Snee-Van Smaalen M, Kerrebijn KF. *Comparison of forced oscillometry and forced expirations for measuring dose-related responses to inhaled histamine in asthmatic children.* Bull Eur Physiopathol Respir 1986; 22: 433-436.
- 36.** Orehek J, Gayrard P. *Non-specific bronchial provocation tests in asthma.* Bull Eur Physiopathol Respir 1976; 12: 565-598.
- 37.** Orehek J, Gayrard P, Smith AP, et al. *Airway response to carbachol in normal and asthmatic subjects.* Am Rev Respir Dis 1977; 115: 937-943.
- 38.** Bohadana AB, Peslin R, Megherbi SE, et al. *Dose-response slope of forced oscillation and forced expiratory parameters in bronchial challenge testing.* Eur Respir J 1999; 13: 295-300.
- 39.** Gayrard P, Orehek J, Grimaud C, Charpin J. *Bronchoconstrictor effects of a deep inspiration in patients with asthma.* Am Rev Respir Dis 1975; 111: 433-439.
- 40.** Nadel JA, Tierney DF. *Effect of previous deep inspiration on airway resistance in man.* J Appl Physiol 1961; 16: 717-719.
- 41.** Wang YT, Thompson LM, Ingenito EP, Ingram RH Jr. *Effects of increasing doses of beta-agonists on airway and parenchymal hysteresis.* J Appl Physiol 1990; 68: 363-368.
- 42.** Wouters EFM, Polko AH, Shouten HJA, Visser BF. *Contribution of impedance measurement to bronchial challenge tests.* J Asthma 1988; 25: 259-267.
- 43.** Neil JE, Twort CHC, Chinn S, et al. *The repeatability and validity of respiratory resistance measured by the forced oscillation technique.* Respir Med 1989; 83: 11-18.
- 44.** Wesseling GJ, Wouters EFM. *Respiratory impedance measurements in a dose response study of isocapnic hyperventilation with cold air.* Respiration 1992; 59: 259-264.
- 45.** Weersink EJM, VD Elshout FJJ, Herwaarden CV, Folgering H. *Bronchial responsiveness to histamine and methacoline measured with forced expirations and with forced oscillation technique.* Respir Med 1995; 89: 351-356.
- 46.** Snashall PD, Parker S, Phil M, et al. *Use of an impedance meter for measuring airway responsiveness to histamine.* Chest 1991; 99: 1183-1185.
- 47.** Schmekel B, Smith H-J. *The diagnostic capacity of forced oscillations and forced expiration techniques in identifying asthma by isocapnic hyperpnoea of cold air.* Eur Respir J 1997; 10: 2243-2249.
- 48.** Peslin R, Saunier C, Gallina C, Duvivier C. *Small-amplitude pressure oscillations do not modify respiratory mechanics in rabbits.* J Appl Physiol 1994; 76: 1011-1013.
- 49.** Peslin R, Pham QT, Teculescu D, et al. *Comparative value of respiratory input and transfer impedances in field studies.* Bull Eur Physiopathol Respir 1987; 23: 37-42.
- 50.** Duiverman E, Clément J, Van de Woestijne KP, et al. *Forced oscillation technique. Reference values for resistance and reactance over a frequency spectrum of 2-26 Hz in healthy children aged 2,3-12,5 years.* Bull Eur Physiopathol Respir 1985; 21: 171-178.
- 51.** Stanescu D, Moavero N, Veriter C, Brasseur L. *Frequency dependence of respiratory resistance in healthy children.* J Appl Physiol 1979; 47: 268-272.
- 52.** Ducharme FM, Davis GM, Ducharme GR. *Pediatric reference values for respiratory resistance measured by forced oscillation.* Chest 1998; 113: 1322-1328.
- 53.** Solymer L, Aronsson PH, Engström I, et al. *Forced Oscillation technique and maximum expiratory flows in bronchial provocation tests in children.* Eur J Respir Dis 1984; 65: 486-495.
- 54.** Buhr WR, Jörres R, Berdel D, Ländsér FJ. *Correspondence between forced oscillation and body plethysmography during bronchoprovocation with carbachol in children.* Pediatr Pulmonol 1990; 8: 280-288.
- 55.** Bridge PD, Lee H, Silverman M. *A portable device based on interrupter technique to measure bronchodilator response in schoolchildren.* Eur Respir J 1996; 9: 1368-1373.
- 56.** Klug B, Bisgaard H. *Measurement of lung function in awake 2-4 year-old asthmatic children during methacoline challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography.* Pediatr Pulmonol 1996; 21: 290-300.

- 57.** Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. *Evaluation of the interrupter technique for measurement of change in airway resistance in 5 year old asthmatic children.* *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 387-395.
- 58.** Holmgren D, Engström I, Bjure J, et al. *Respiratory resistance and transcutaneous PO<sub>2</sub> during histamine provocation in children with bronchial asthma.* *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 168-174.
- 59.** Bisgaard H, Klug B. *Lung function measurement in awake young children.* *Eur Respir J* 1995; 8: 2067-2075.
- 60.** Ducharme FM, Davis MG. *Respiratory resistance in the emergency department: a reproducible and responsive measure of asthma severity.* *Chest* 1998; 113: 1566-1572.
- 61.** Villa Asensi JR, de Miguel Diez J, Angelo Vecchi A, et al. *Assessment of lung function using forced impulse oscillometry in cystic fibrosis patients.* *Arch Broncopneumol* 1998; 34: 520-524.
- 62.** Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, et al. *Bronchodilator response in 3-6,5 years old healthy and stable asthmatic children.* *Eur Respir J* 1998; 12: 438-443.
- 63.** Nielsen KG, Bisgaard H. *Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years.* *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 554-559.
- 64.** Klug B, Bisgaard H. *Specific Airway Resistance, Interrupter Resistance, and Respiratory Impedance in Healthy Children Aged 2-7 years.* *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 322-331.
- 65.** Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M, et al. *Use of the Forced Oscillation Technique to assess airway obstruction and reversibility in children.* *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161: 730-736.
- 66.** Delacourt C, Lorino H, Fuhman C, et al. *Comparison of forced oscillation technique and the interrupter technique for assessing airway obstruction and its reversibility in children.* *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 965-972.
- 67.** Rigau J, Farrè R, Roca J, et al. *A portable forced oscillation device for respiratory home monitoring.* *Eur Respir J* 2002; 19: 146-150.

# Congressi

## Congresses

### GIUGNO

#### **XXI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology - EAACI 2002**

Napoli (NA) 1 - 5 giugno 2002

Segreteria organizzativa:

Prime Congress di Mago Merlino Srl

Tel. 0536.811651

Fax 0536.811652

E-mail [prime@primecongress.it](mailto:prime@primecongress.it)

#### **6° Congresso Nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)**

Lido di Venezia (VE) 12 - 15 giugno 2002

Segreteria scientifica:

E Baraldi, A Barbato; Dipartimento di Pediatria, Padova

E-mail [eugi@pediatria.unipd.it](mailto:eugi@pediatria.unipd.it)

Segreteria organizzativa:

C.S.S. Viaggi

Tel. 055.2480202

Fax 055.2480246

E-mail [simo@css-congressi.it](mailto:simo@css-congressi.it)

#### **XVIII European Congress of Perinatal Medicine**

Oslo (Norvegia) 19 - 22 giugno 2002

Segreteria organizzativa:

Prime Congress di Mago Merlino Srl

Tel. 0536.811651

Fax 0536.811652

E-mail [prime@primecongress.it](mailto:prime@primecongress.it)

### SETTEMBRE

#### **The Seventh SIDS International Conference**

Firenze (FI) 31 agosto - 4 settembre

Segreteria scientifica:

Ospedale Pediatrico A Meyer

Tel. 055.5662587

E-mail [centrosids@meyer.it](mailto:centrosids@meyer.it)

Segreteria organizzativa:

M.C.A. Events srl

Tel. 02.34934404

Fax 02.34934397

#### **12th ERS Annual Congress**

Stoccolma (Svezia) 14 - 18 settembre 2002

Segreteria scientifica:

Kjell Larsson; Dept. of Occupational Health - National Inst. for Working Life - Solna

Tel. +46 8 730 91 74

Fax +46 8 730 98 97

E-mail [klarsson@niwl.se](mailto:klarsson@niwl.se)

Claes-Göran Löfdahl; Dept. of Lung Medicine - University Hospital of Lund - Lund

Tel. +46 46 17 12 06

Fax +46 46 14 67 93

E-mail [claes-goran.lofdahl@lung.lu.se](mailto:claes-goran.lofdahl@lung.lu.se)

William MacNee; Dept. of Medical and Radiological Sciences ELEGI Colt Research Laboratories Wilkie Building, Medical School, Teviot Place - UK Edinburgh

Tel. +44 131 651 1435

Fax +44 131 651 1558

E-mail [w.macnee@ed.ac.uk](mailto:w.macnee@ed.ac.uk)

Segreteria organizzativa:  
Congrex Sweden AB  
c/o ERS 2002 - P.O. Box 5619  
SE-114 86, Stoccolma (Svezia)  
Tel. +46 8 459 66 00  
Fax +46 8 661 91 25  
E-mail [ers2002@congrex.se](mailto:ers2002@congrex.se)  
<http://www.ersnet.org>

### MAGGIO 2003

#### ATS 2003

Seattle, Washington (USA) 16 - 21 maggio 2003  
Electronic submission deadline: october 24, 2002  
Paper submission deadline: october 17, 2002  
<http://www.thoracic.org/ic/ic2003/call4input.asp>

### GIUGNO 2003

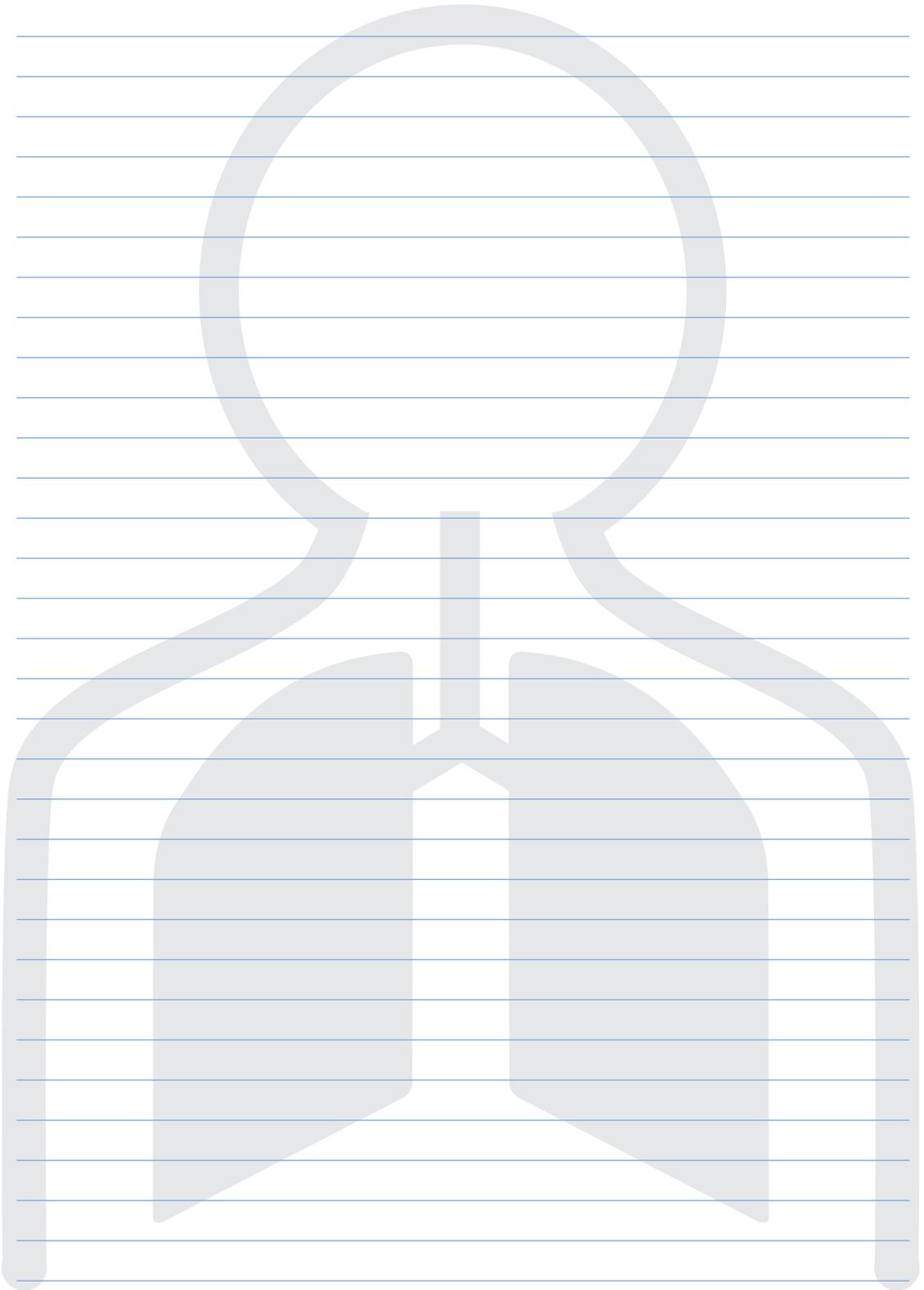
#### 23rd International Congress of Chemotherapy

Durban (South Africa) 7 - 10 giugno 2003  
Segreteria organizzativa:  
23rd ICC Secretariat  
Congrex Holland bv  
AJ Ernststraat 595K  
1082 LD, Amsterdam  
The Netherlands  
Tel. +31-20-50 40 200  
Fax +31-20-50 40 225  
E-mail [icc2003@cingrex.nl](mailto:icc2003@cingrex.nl)  
<http://www.congrex.nl/icc2003>

### SETTEMBRE 2003

#### 13th Annual Congress

Vienna (Austria) 27 settembre - 1 ottobre 2003  
Segreteria scientifica:  
ERS Headquarters  
1, boulevard de Grancy,  
CH - 1006 Lausanne Switzerland  
Tel. +41 21 613 02 02  
Fax +41 21 617 28 65  
E-mail [info@ersnet.org](mailto:info@ersnet.org)  
<http://www.ersnet.org>





## Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, presa visione delle norme statutarie della Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili, che si impegna a rispettare e a far rispettare, chiede di essere ammesso quale socio ordinario.

### DATI PERSONALI

Cognome e Nome \_\_\_\_\_

Luogo e data di nascita \_\_\_\_\_

Domicilio (via/piazza) \_\_\_\_\_

CAP \_\_\_\_\_

Città \_\_\_\_\_

Prov. \_\_\_\_\_

Regione \_\_\_\_\_

Sede di lavoro \_\_\_\_\_

Reparto \_\_\_\_\_

Indirizzo \_\_\_\_\_

Recapiti telefonici: Casa \_\_\_\_\_

Studio \_\_\_\_\_

Fax \_\_\_\_\_

Ospedale \_\_\_\_\_

Cellulare \_\_\_\_\_

e-mail \_\_\_\_\_

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea \_\_\_\_\_

Specializzazioni \_\_\_\_\_

Altri titoli \_\_\_\_\_

### CATEGORIA

Universitario

Ospedaliero

Pediatra di libera scelta

### QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario

Professore Associato

Ricercatore

Altro \_\_\_\_\_

### QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello

Dirigente di 1° Livello

Altro \_\_\_\_\_

Con la presente autorizzo la Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili a pubblicare i dati anagrafici sopra indicati nell'Annuario SIMRI

Data \_\_\_\_\_

Firma del Richiedente \_\_\_\_\_

**Quota sociale: € 30,00.** Pagamento da effettuarsi su c/c postale n. 45109006 intestato a Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.  
Causale versamento: quota SIMRI.

Compilare in stampatello e spedire allegando la copia del versamento a  
Rag. Mario Ciocca - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.

**Per informazioni telefonare a: Rag. Mario Ciocca - Tel. 06.4403900 - Fax 06.44250889  
e-mail fn41840@flashnet.it**



## Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

La rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

### NORME GENERALI

**Testo:** in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, in inglese;
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

**Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).**

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, l'*indirizzo* e l'*e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

Nelle **ultime pagine** compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure e l'eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte).

**Tabelle** (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

**Figure** (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disc, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: **tif, jpg, eps** e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, **non sono utilizzabili in alcun modo** le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

**La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.**

**Bibliografia:** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al.". Esempi di corretta citazione bibliografica per:

*articoli e riviste:*

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis.* J Pediatr 1989; 114: 392-395.

*libri:*

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation.* Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

*capitoli di libri o atti di Congressi:*

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). *"Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck"*. New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica:

**Prof. Angelo Barbato**  
**Dipartimento di Pediatria**  
**Università di Padova**  
**Via Giustiniani, 3**  
**35128 Padova**  
**barbato@pediatria.unipd.it**

### INFORMAZIONI

Gli estratti sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:

**"PNEUMOLOGIA PEDIATRICA"**  
**Primula Multimedia S.r.l.**  
**Via C. Angiolieri, 7**  
**56010 Ghezzano - Pisa**

### ABBONAMENTI

"PNEUMOLOGIA PEDIATRICA" è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

**Primula Multimedia S.r.l.**  
**Via C. Angiolieri, 7**  
**56010 Ghezzano - Pisa**