

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

La valutazione della funzionalità respiratoria
nel bambino non collaborante

La misura della funzionalità respiratoria
in età prescolare

La spirometria nel bambino collaborante

La valutazione dei Volumi Polmonari Statici
nella Patologia Respiratoria e nelle patologie
extra-polmonari

La diffusione alveolo-capillare in età pediatrica
I test di iperreattività bronchiale

Le prove da sforzo in età pediatrica

Pulsiossimetria ed emogasanalisi:
la base della fisiopatologia respiratoria

Rinomanometria in età pediatrica
e studio della funzione nasale

La misura dell'ossido nitrico espirato:
applicazioni cliniche

Un articolo "patchwork":
cosa dovrebbero leggere i pediatri



INDICE

Editoriale

Editorial

Renato Cutrera, Giancarlo Tancredi, Stefania La Grutta

La valutazione della funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante

Lung function tests in uncooperative children

Ferdinando Savignoni, Francesca Landolfo, Claudia Columbo, Flaminia Calzolari, Andrea Dotta

La misura della funzionalità respiratoria in età prescolare

Lung Function Tests in preschool children

Grazia Fenu, Claudia Calogero, Alfredo Boccaccino, Enrico Lombardi

La spirometria nel bambino collaborante

Spirometry in cooperating children

Stefania La Grutta, Giuliana Ferrante

La valutazione dei Volumi Polmonari Statici nella Patologia Respiratoria e nelle patologie extra-polmonari

Lung Volumes in Respiratory Pathology and its applications in extra-pulmonary diseases

Marcello Verini, Paola Di Filippo, Salvatore Cazzato.

La diffusione alveolo-capillare in età pediatrica

Diffusion Lung Capacity in children

Massimo Pifferi, Vincenzo Ragazzo, Maria Di Cicco

I test di ipereattività bronchiale

Bronchial hyperreactivity test

Laura Tenero, Carlo Capristo, Giorgio Piacentini

Le prove da sforzo in età pediatrica

Exercise tests in children

Giancarlo Tancredi, Valeria Tromba, Renato Cutrera, Giulia Cafiero, Attilio Turchetta.

Pulsiossimetria ed emogasanalisi: la base della fisiopatologia respiratoria

Pulse oximetry and blood gas analysis: the bases of respiratory pathophysiology

Aleksandar Veljkovic, Elvira Rizza, Cristiana Tinari, Elisabetta Bignamini

Rinomanometria in età pediatrica e studio della funzione nasale

Pediatric rhinomanometry and nasal functionality study

Anna Maria Zicari, Anna Rugiano, Francesca Occasi, Giovanna De Castro, Marzia Duse

Pneumologia Pediatria

Volume 16, n. 62 - giugno 2016

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell'Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninispa.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi
Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli
SpA
Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di febbraio 2016

**La misura dell'ossido nitrico espirato (FENO):
applicazioni cliniche** 72

*Measurement of exhaled nitric oxide (FENO): clinical
applications*

Mario Barreto, Anna Prete, Maria Pia Villa

Contributo Speciale 78

*Un articolo "patchwork": cosa dovrebbero leggere i pediatri
A patchwork paper: what pediatricians should read*

Andrew Bush

Traduzione a cura di Maria Elisa Di Cicco

La misura della funzionalità respiratoria in età prescolare

Lung Function Tests in preschool children

Grazia Fenu¹, Claudia Calogero¹, Alfredo Boccaccino², Enrico Lombardi¹

¹ *Struttura Operativa Semplice Autonoma di Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico “Meyer”, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Firenze*

² *Istituto Pio XII, Centro di Diagnosi, Cura e Riabilitazione dell’Asma Infantile, Misurina (BL)*

Corrispondenza: Grazia Fenu email: g.fenu@meyer.it

Riassunto: Questo articolo di revisione ha come obiettivo principale quello di illustrare sinteticamente le principali tecniche di funzionalità polmonare eseguibili in età prescolare, mettendo in luce le difficoltà esistenti in questa fascia d’età ed illustrando i principali aspetti tecnici e le applicazioni cliniche delle tecniche utilizzabili. Condizione importante per la riuscita della misurazione è che l’operatore instauri un buon rapporto con il bambino prima di iniziare il test. Per la maggior parte di queste tecniche esistono raccomandazioni internazionali e si conoscono i valori di riferimento, la ripetibilità e la risposta al broncodilatatore nei soggetti normali.

Parole chiave: test di funzionalità polmonare, età prescolare, respirazione a volume corrente, valori di riferimento, applicazioni cliniche.

Summary: The main goal of this review is to briefly describe the main lung function tests available for preschool children, highlighting the challenge of measuring lung function in this age group and showing the main technical aspects and clinical applications of the tests. The operator’s ability to establish a good relationship with the child is essential for the success of the test. For most of these techniques international recommendations are available and reference values, as well as repeatability values and bronchodilator response in normal subjects, have been published.

Key words: lung function tests, preschool children, tidal breathing, reference values, clinical applications.

INTRODUZIONE

La misurazione della funzionalità polmonare nei soggetti in età prescolare (tra i 2 e i 5 anni di età) è un compito difficile in quanto tali bambini sono fisiologicamente diversi da quelli più grandi e hanno una scarsa capacità di attenzione (1). Tuttavia, nel corso del secolo scorso sono state sviluppate diverse tecniche che permettono la valutazione della funzionalità polmonare mentre il soggetto respira a volume corrente. Questa caratteristica rende questi test estremamente attraenti per la valutazione della funzione polmonare nei soggetti “parzialmente collaboranti”, vale a dire nei bambini in età prescolare. La spirometria può anche essere tentata in età prescolare se vengono utilizzati appropriati criteri di accettabilità (1). La fattibilità di qualsiasi test di funzionalità polmonare nei bambini in età prescolare, tuttavia, dipende fortemente dalla capacità dell’operatore di instaurare un buon rapporto con il bambino e mantenerlo tranquillo e concentrato (1). Il gruppo di lavoro sulla funzionalità polmonare nei bambini *dell’American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) ha pubblicato le raccomandazioni per la maggior parte delle tecniche in età prescolare (1) e più recentemente ha rivisto le loro applicazioni cliniche (2). Anche l’ERS *Task Force* sul controllo dell’asma nei bambini ha rivisto molto recentemente il loro ruolo nella gestione dell’asma in pediatria (3).

LA SPIROMETRIA IN ETÀ PRESCOLARE

I bambini in età prescolare, come già sottolineato, sono fisiologicamente diversi dai bambini più grandi; per questo motivo molti dei criteri di accettabilità utilizzati per la spirometria nei

più grandi e negli adulti sono semplicemente irrealistici in età prescolare (4). I polmoni, ad esempio, tendono a svuotarsi in meno di 1 s durante una manovra espiratoria forzata e quindi il criterio di 3-6 s non può ovviamente essere rispettato, ma anche il volume espiratorio forzato in un secondo (FEV_1) spesso può non essere misurato in bambini in età prescolare. Inoltre, a causa della loro scarsa capacità di attenzione, i criteri di riproducibilità della spirometria dell'adulto sono spesso impossibili da soddisfare nei bambini in età prescolare. Nel 2007 il gruppo di lavoro ATS/ERS sulla funzionalità polmonare nei bambini ha stabilito i criteri di accettabilità modificati per la spirometria in età prescolare (1), rendendo questo test più fattibile in questa fascia d'età. Prima di tutto, il bambino deve avere il tempo per familiarizzare con l'attrezzatura e con l'operatore, in particolare se è il suo primo tentativo di spirometria. Possono essere utilizzati degli incentivi computerizzati, ma non sono obbligatori. Dal momento che il FEV_1 non può sempre essere ottenuto, si consiglia l'uso del FEV in 0.5 s ($FEV_{0.5}$) o in 0.75 s ($FEV_{0.75}$). Per il criterio di inizio della prova, se una manovra ha un volume di estrapolazione posteriore (VBE) superiore a 80 mL o 12.5% della capacità vitale forzata (FVC), la manovra deve essere ispezionata ma non necessariamente respinta. Inoltre, la FVC non dovrebbe essere riportata se vi è una precoce interruzione del flusso a più del 10% del picco di flusso (PEF), ma il $FEV_{0.5}$ o il $FEV_{0.75}$ possono ancora essere valutati. Per quanto riguarda i criteri di ripetibilità, devono essere ottenute almeno 2 manovre accettabili, con una variabilità di FVC e $FEV_{0.5}$ o $FEV_{0.75}$ entro 100 mL o del 10%; tuttavia, nel caso che si ottenga una sola manovra accettabile, questa deve comunque essere registrata (1). Utilizzando questi criteri modificati, la fattibilità della spirometria varia dal 55% all'85% in bambini fra i 4 ed i 5 anni (2), ma al di sotto dei 4 anni tende ad essere ancora più bassa. Attualmente sono disponibili diversi valori di riferimento per la spirometria in età prescolare (2) ed in particolare la recente pubblicazione delle equazioni di riferimento multietniche a livello mondiale dai 3 ai 95 anni di età da parte della "Global Lung Function Initiative 2012" (5) ha reso più facile l'uso della spirometria in bambini in età prescolare. Per quanto riguarda le applicazioni cliniche della spirometria in questa fascia d'età, un recente rapporto del gruppo di lavoro ATS ha concluso che la spirometria è in grado di discriminare i soggetti sani da quelli con fibrosi cistica (FC), anche se può verificarsi una sostanziale sovrapposizione (2), e dai bambini con respiro sibilante ricorrente, anche se la risposta al broncodilatatore piuttosto che i valori basali sembra essere più sensibile (2). Tuttavia, a causa della complessità della spirometria nei bambini in età prescolare, è consigliabile un approccio attento e rigoroso in questa fascia d'età (2). Inoltre, le lacune ancora presenti in questo campo limitano l'applicazione della spirometria nella pratica clinica in età prescolare (2).

LA TECNICA DELL'INTERRUZIONE (RINT)

La tecnica dell'interruzione (Rint) è stata segnalata per la prima volta nel 1927, ma la sua fisiologia di base è stata pienamente compresa solo negli anni '70-80, quando è stata molto apprezzata per la sua capacità di valutare la funzionalità polmonare senza necessità di sedare il paziente nei bambini in età prescolare che respirano a volume corrente. Essa si basa sul presupposto che durante un respiro a volume corrente con un'improvvisa interruzione del flusso alla bocca la pressione alveolare si equilibri rapidamente con la pressione alla bocca, permettendone così una stima misurando quest'ultima. La resistenza dell'interruzione viene calcolata, quindi, dividendo la variazione di pressione alla bocca per il flusso misurato immediatamente prima dell'interruzione, definita tecnica classica, o immediatamente dopo l'interruzione, definita tecnica aperta. A causa delle proprietà viscoelastiche del sistema respiratorio, la pressione, dopo un rapido aumento iniziale, aumenterà lentamente durante l'interruzione. Pertanto, anche se Rint deve essere considerato una misura della resistenza di tutto il sistema respiratorio, quando la pressione viene misurata all'inizio dell'interruzione, come nella tecnica classica, tende ad avvicinarsi alla resistenza delle vie aeree pura, mentre quando la pressione viene misurata alla fine dell'interruzione, come nella tecnica aperta, si avvicina alla resistenza

dell'intero sistema respiratorio. Per questo motivo queste due varianti della tecnica dell'interruzione non devono essere usate in maniera intercambiabile (1). Le raccomandazioni ATS/ERS affermano che la resistenza con la tecnica dell'interruzione deve essere misurata con il bambino seduto, mantenendo una posizione neutra della testa, con guance sostenute mentre indossa uno stringinaso e respira tranquillamente attraverso un boccaglio con un filtro antibatterico (1). La valvola deve chiudersi rapidamente (in <10 ms) al picco di flusso espiratorio e ogni interruzione deve durare <100 ms per evitare la respirazione attiva durante l'interruzione. Devono, inoltre, essere registrate 10 misurazioni con l'obiettivo di ottenerne almeno 5 accettabili, di cui deve poi essere riportata la mediana (1). La fattibilità della tecnica Rint nei bambini in età prescolare è molto alta, dall'81% al 98% (2), sia in ambito ambulatoriale, sia negli studi sul territorio. Il coefficiente di variazione intra-misurazione (CV: deviazione standard divisa per la media) è circa il 12% in bambini sani, mentre il coefficiente di ripetibilità (CR: 2 volte la deviazione standard della differenza tra le due misure) a breve termine varia tra lo 0,17 e lo 0,28 kPa.L⁻¹.s ed è simile al CR a lungo termine nei bambini sani (2). Sono state pubblicate diverse equazioni di riferimento per Rint (2) ed i dati provenienti da vari centri sono stati recentemente unificati per ottenere una singola equazione di riferimento internazionale per la tecnica classica per i bambini dai 3 ai 13 anni (6). Sono stati riportati anche i valori di *cut-off* della broncodilatazione (BDR) nei bambini sani (7).

Per quanto riguarda le applicazioni cliniche, il metodo Rint si è dimostrato utile nei bambini in età prescolare con respiro sibilante ricorrente e, come per la spirometria, la BDR distingue meglio tra sani e malati rispetto ai valori basali, con una sensibilità che varia dal 24% al 76% e una specificità dal 70% al 92% (2). Il metodo Rint è stato utilizzato anche in studi farmacologici (2). Nel complesso, la capacità della tecnica di rilevare facilmente le modifiche nel calibro delle vie aeree la rende uno strumento clinico potenzialmente utile per i bambini in età prescolare, anche se mancano ancora gli studi longitudinali sulla sua utilità clinica (2, 3).

LA TECNICA DELLE OSCILLAZIONI FORZATE (FOT)

La tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) è una metodica non invasiva per lo studio e la misurazione dell'impedenza respiratoria (resistenza e reattanza). Il principio fisico su cui si basa è legato alla possibilità di inviare un segnale sonoro (un'onda pressoria) all'apparato respiratorio durante la respirazione a volume corrente. Il segnale ha uno spettro di frequenze prestabilito e viene definito funzione forzante. Le misurazioni del flusso e della pressione alla bocca, fatte contemporaneamente alla sovrapposizione del segnale sonoro, consentono, con l'ausilio di calcoli molto complessi basati sulla Trasformata veloce di Fourier, di mettere in relazione i singoli valori delle resistenze respiratorie (Rrs) con lo spettro di frequenze della funzione forzante. I segnali sonori possono essere basati su onde sinusoidali oppure su impulsi (IOS), sia come singola frequenza, sia come frequenze multiple. Le frequenze tra 5 e 10 Hz riflettono le proprietà meccaniche dell'intero sistema respiratorio. Questa tecnica fornisce, inoltre, elementi tali da poter differenziare i valori delle resistenze centrali da quelli delle resistenze periferiche, ma ha l'importante limite di non consentire valutazioni volumetriche del polmone. La FOT ha una buona fattibilità nei bambini in età prescolare ($>80\%$) e sono state pubblicate diverse equazioni di riferimento (8); è stata utilizzata, inoltre, in molti studi su bambini con respiro sibilante ricorrente e mostra una buona capacità discriminante tra bambini sani e malati, specialmente quando viene usata la risposta al broncodilatatore (2). I valori maggiormente presi in considerazione in letteratura sono la resistenza a 5 Hz (R5), la reattanza a 5 Hz (X5), la frequenza di risonanza (Fres) e l'area della reattanza a bassa frequenza (AX). Diversi studi hanno dimostrato che i pazienti con asma hanno un'elevata R5, un'AX elevata, un'elevata Fres e una X5 più negativa rispetto ai soggetti controllo (9, 10). Inoltre, il miglioramento delle resistenze delle vie aeree dopo la somministrazione di salbutamolo correla bene con la spirometria (10). Quando si utilizza l'IOS per valutare un paziente si dovrebbero prendere in considerazione più parametri. Una riduzione di R5 superiore al 30% è considerata come valore

soglia per una risposta positiva ai broncodilatatori (11). Komarow e altri hanno riportato che la resistenza a 10 Hz (R10) ed il valore AX avevano le migliori caratteristiche per rilevare una risposta significativa al broncodilatatore (12). Una riduzione dell'8,6% in R10 e del 29,1% del valore AX sono stati ritenuti i *cut-off* ideali. Altri autori descrivono un *cut-off* del 15-20% per la R10 e del 40-50% per la AX (13-15). In conclusione, la FOT è una metodica utile per la diagnosi e la valutazione di pazienti pediatrici e adulti con asma o altre malattie polmonari ostruttive. Essa può essere più sensibile della spirometria nell'individuare una patologia delle vie aeree periferiche e può avere, rispetto alla spirometria, un migliore valore predittivo nell'identificare i pazienti con potenziale perdita di controllo dell'asma (16, 17). Questa tecnica, inoltre, può essere eseguita facilmente nei bambini di età inferiore ai 5 anni e ciò la rende utile allorché non si riesce ad eseguire la spirometria tradizionale. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi anche longitudinali sulla sua utilità clinica nei bambini piccoli (2).

LA TECNICA DEL MULTIPLE BREATH WASHOUT (MBW)

Il *Multiple Breath Washout* (MBW) è una tecnica che richiede solo la collaborazione passiva e la respirazione a volume corrente; pertanto è adatta per essere utilizzata nei bambini in età prescolare. La MBW è tipicamente basata sul *washout* dell'azoto con ossigeno al 100% per valutare la disomogeneità ventilatoria e misurare la capacità funzionale residua (FRC). Sono stati utilizzati anche gas inerti non residenti come l'elio, l'argon o l'esaffluoruro di zolfo (SF₆), ma alcuni di loro non sono attualmente universalmente disponibili (2). L'indice del MBW più comunemente usato è il *lung clearance index* (LCI), che rappresenta il numero di volumi polmonari (espressi come FRC) richiesti per eliminare il gas (1). Recentemente sono state pubblicate le procedure standardizzate per l'uso di questa tecnica (18), ma tuttavia diversi dettagli tecnici relativi all'MBW nei bambini in età prescolare devono ancora essere concordati ed è attualmente in corso un progetto di standardizzazione specifico per MBW in bambini in età prescolare. Secondo le attuali raccomandazioni in questa fascia d'età, la tecnica MBW deve essere eseguita mentre il bambino è seduto e respira a volume corrente attraverso un boccaglio o una maschera strettamente adesa al volto (1). Il lavaggio deve continuare fino a quando la concentrazione di gas di fine espirazione ha raggiunto livelli inferiori a 1/40 rispetto alla concentrazione iniziale per un periodo di almeno 3 respiri consecutivi. Dovrebbe essere riportato come risultato finale il valore medio di LCI tra due lavaggi dove le FRC differiscono di meno del 10% (1). La fattibilità dell'LCI è buona in bambini in età prescolare (quasi l'80%), con valori che vanno dal 50% a 2-3 anni di età all' 87% a 5-6 anni (2). Per quanto riguarda la variabilità della tecnica in età prescolare, il CV dell'LCI intra-test è buono (5,2%) e a lungo termine la ripetibilità dell'LCI è inferiore a ±10% da un mese ad un altro (2). Anche se inizialmente l'LCI sembrava essere indipendente dall'età e dalla crescita in soggetti sani (1), la sua dipendenza dalle dimensioni corporee è stata recentemente dimostrata per i bambini sotto i 6 anni e sono state pubblicate le equazioni di riferimento (19). L'indice LCI è stato utilizzato con successo specialmente nei bambini con FC (2). Uno studio del 2005 ha concluso che l'MBW era più sensibile della spirometria e della pletismografia nel rilevare alterazioni della funzionalità polmonare nei bambini in età prescolare con FC (20). Uno studio più recente, inoltre, ha dimostrato che l'LCI è in grado di predire le esacerbazioni polmonari nei pazienti dai 5 ai 19 anni con FC (21). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi longitudinali sull'utilità clinica di LCI o di altri parametri di MBW prima che tali misurazioni possano essere raccomandate come di routine nella gestione clinica del paziente con FC (22).

PLETISMOGRAFIA IN ETÀ PRESCOLARE

Le resistenze specifiche delle vie aeree (sRaw) possono essere misurate a volume corrente in bambini in età prescolare utilizzando un pletismografo corporeo. Poiché le sRaw sono il prodotto della resistenza delle vie aeree che si ottiene dal volume di gas toracico, possono essere calcolate senza il bisogno di respirare contro una valvola chiusa a condizione che venga appli-

cata una corretta compensazione termica elettronica per ovviare alla necessità della manovra di “*panting*” (respiri corti e veloci) (23). La misura di sRaw ha una buona fattibilità nei bambini piccoli e sono disponibili anche dei valori di riferimento (23). Tuttavia, la mancanza di consenso sui metodi di misurazione e sulle misure di *outcome* rende difficile confrontare i risultati tra i vari centri; pertanto sono necessarie delle norme metodologiche per questa tecnica.

CONCLUSIONI

La misurazione della funzionalità polmonare è attualmente possibile nei bambini in età prescolare utilizzando una serie di tecniche. Anche se queste hanno dimostrato di essere potenti strumenti di ricerca, sono necessari ulteriori studi per accertare la loro utilità a lungo termine nella gestione delle malattie polmonari nei bambini in età prescolare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1304-1345.
- (2) Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, et al. *An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age*. Ann Am Thorac Soc 2013; 10: 1-11.
- (3) Moeller A, Carlsen KH, Sly PD, et al. *Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation*. Eur Respir Rev 2015; 24: 204-215.
- (4) Aurora P, Stocks J, Oliver C, et al. *Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 1152-1159.
- (5) Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. Eur Respir J 2012; 40: 1324-1343.
- (6) Merkus PJFM, Stocks J, Beydon N, et al. *Reference ranges for interrupter resistance technique: the Asthma UK Initiative*. Eur Respir J 2010; 36: 157-163.
- (7) Mele L, Sly PD, Calogero C, et al. *Assessment and validation of bronchodilation using the interrupter technique in preschool children*. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 633-638.
- (8) Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, et al. *Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2 to 13 years*. Pediatr Pulmonol 2013; 48: 707-715.
- (9) Qi GS, Zhou ZC, Gu WC, et al. *Detection of the airway obstruction stage in asthma using impulse oscillometry system*. J Asthma 2013; 50: 45-51.
- (10) 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.
- (11) Song TW, Kim KW, Kim ES, et al. *Utility of impulse oscillometry in young children with asthma*. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19: 763-768.
- (12) Komarow HD, Skinner J, Young M, et al. *A study of the use of impulse oscillometry in the evaluation of children with asthma: analysis of lung parameters, order effect, and utility compared with spirometry*. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 18-26.
- (13) 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.
- (14) Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. *Forced oscillation technique and impulse oscillometry*. Eur Respir Mon 2005; 31: 72-105.

- (15) Batmaz SB, Kuyucu S, Arıkoğlu T, et al. *Impulse oscillometry in acute and stable asthmatic children: a comparison with spirometry*. J Asthma 2016; 53: 179-186.
- (16) Shi Y, Aledia AS, Galant SP, et al. *Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children*. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 718-723.
- (17) Shirai T, Kurosawa H. *Clinical Application of the Forced Oscillation Technique*. Intern Med 2016; 55: 559-566.
- (18) Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, et al. *Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests*. Eur Respir J 2013; 41: 507-522.
- (19) Lum S, Stock J, Stanojevic S, et al. *Age and height dependence of lung clearance index and functional residual capacity*. Eur Respir J 2013; 41: 1371-1377.
- (20) Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. *Multiple-breath washout as a marker of lung disease in pre-school children with cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 249-256.
- (21) Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, et al. *Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis*. Thorax 2014; 69: 39-45.
- (22) Subbarao P, Milla C, Aurora P, et al. *Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report*. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 932-939.
- (23) Bisgaard H, Nielsen KG. *Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children*. Chest 2005; 128: 355-362.