

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

I test di iperreattività bronchiale

Bronchial hyperreactivity test

Laura Tenero¹, Carlo Capristo², Amalia Coronella², Giorgio Piacentini¹

¹ *Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, AOUI di Verona*

² *Dipartimento della donna, del bambino e di chirurgia generale e specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli*

Corrispondenza: Laura Tenero **email:** laura.tenero@univr.it

Riassunto: I test di provocazione bronchiale utilizzati per la valutazione del paziente asmatico si dividono in test con stimoli diretti ed indiretti. I test diretti utilizzano molecole che agiscono direttamente sulla muscolatura liscia bronchiale e vascolare, stimolando la broncoreattività (metacolina). I test indiretti, al contrario, valutano l'iperreattività bronchiale e il rilascio di specifici marcatori dopo stimoli esterni.

Parole chiave: asma, iperreattività bronchiale, mannitolo.

Summary: Bronchial provocation tests, used for the evaluation of asthmatic patients, can be divided into direct or indirect tests. Direct tests use molecules (e.g., methacholine) that act directly on the bronchial and vascular smooth muscle thus stimulating bronchial reactivity. On the contrary, indirect tests assess bronchial hyperreactivity and the release of specific markers using external stimuli.

Key words: asthma, bronchial hyperreactivity, mannitol.

INTRODUZIONE

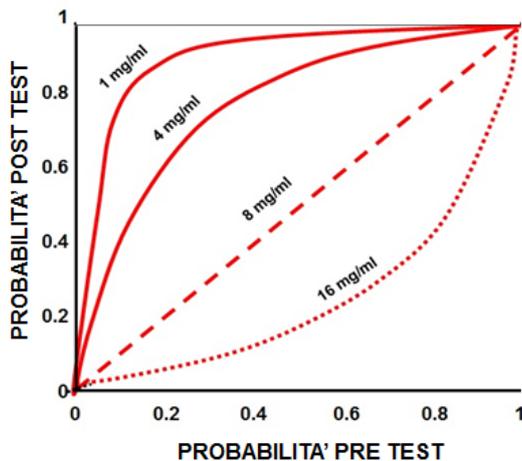
La variabilità del tono muscolare e di conseguenza del grado di ostruzione bronchiale a seguito del processo infiammatorio giocano un ruolo chiave nel paziente affetto da asma. La reattività bronchiale rappresenta una caratteristica intrinseca della mucosa e della muscolatura bronchiale in risposta a diversi stimoli, ma alcuni pazienti presentano una reazione amplificata e marcata a questi stimoli, sviluppando il fenomeno dell'iperreattività bronchiale (1). L'asma presenta infatti due caratteristiche principali: la reversibilità dopo la somministrazione di broncodilatatore e l'iperreattività bronchiale, caratterizzata da un'importante ostruzione dopo esposizione ad uno stimolo ostruttivo. La reversibilità al broncodilatatore è generalmente valutata mediante le variazioni di FEV₁ alla spirometria ($\geq 12\%$ o ≥ 200 ml) dopo la somministrazione di β_2 -agonista. L'iperreattività bronchiale, invece, viene studiata mediante somministrazione di diversi stimoli, tra i quali la metacolina, il mannitolo e lo sforzo fisico. I test di bronco-provocazione utilizzati per la valutazione della bronco-reversibilità nel bambino asmatico possono essere suddivisi in test diretti ed indiretti (2). I test diretti utilizzano molecole, come la metacolina, che agiscono direttamente sulla muscolatura liscia bronchiale e vascolare, stimolando la broncoreattività (3). I test indiretti, al contrario, valutano l'iperreattività bronchiale e il rilascio di specifici marcatori a seguito di esercizio fisico o esposizione a mannitolo, soluzione ipertonica, adenosina monofosfato (AMP) o stimoli fisici (ad esempio, flussi d'aria fredda). In questa revisione verranno considerati soltanto i test maggiormente rappresentativi per l'età pediatrica.

TEST DIRETTI

Il test alla metacolina

Il test alla metacolina è una metodica di valutazione dell'iperreattività bronchiale che utilizza un agonista muscarinico sintetico dell'acetilcolina in grado di indurre broncospasmo nel soggetto asmatico. Questo test permette di valutare il rischio di sviluppare asma e di definire la

Fig. 1. Probabilità pre e post test alla metacolina di sviluppare asma



lizzatori standard e ampolle con taratura precisa e certificata, in grado di erogare quantità note di sostanza farmacologicamente attiva per unità di tempo. L'inalazione avviene per 2 minuti con dosi crescenti di metacolina. Le spirometrie per valutare gli effetti sulla funzionalità respiratoria vengono eseguite al termine di ogni inalazione a dose crescente. Entrambe le tecniche sembrano dare risultati simili in età sia adulta sia pediatrica nonostante le differenze sostanziali nella metodica e nelle attrezzature utilizzate per la somministrazione della sostanza bronco-attiva. Infatti, nonostante i risultati ottenuti mediante le due diverse metodiche non siano direttamente confrontabili, in quanto il metodo con respirazione a volume corrente produce valori di PC₂₀ significativamente più bassi rispetto al metodo con dosimetro, entrambe forniscono valori grafici simili sia per pendenza della curva, sia nel livello di raggiungimento del *plateau* di risposta, suggerendo che i fattori tecnici che influiscono sulla sensibilità del test alla metacolina siano diversi nelle due metodiche (6). In entrambi i casi, per poter procedere al test il paziente deve essere sottoposto ad una spirometria basale con riscontro di FEV₁ >70-80% e presentare saturazione >95% e obiettività toracica negativa. L'ATS suggerisce di preparare il test alla metacolina partendo da una dose basale di 0.031 mg/ml e successivamente raddoppiare le dosi per ogni nebulizzazione fino ad una dose massima di 8 mg/ml. Nella popolazione pediatrica, il protocollo può essere modificato dimezzando il tempo di nebulizzazione e triplicando o quadruplicando le dosi erogate, partendo da una concentrazione di 0.5 mg/ml. Il test viene definito positivo se vi è una caduta del FEV₁ del 20% (PD₂₀FEV₁) rispetto al valore basale e la dose di metacolina che ha provocato la caduta viene invece definita PC₂₀FEV₁. Una migliore definizione dei livelli di broncoreattività è riportata nella tabella 1 (5). Negli ultimi anni è stato raccomandato di valutare in maniera critica il risultato positivo al test alla metacolina come diagnosi di asma, poiché possono esservi numerosi fattori confondenti o stati patologici del paziente (ad esempio esposizione al fumo, infezioni virali ed esposizione ad allergeni) che possono causare iperreattività bronchiale al test alla metacolina (7). Il test alla metacolina non presenta alta sensibilità nell'identificare le caratteristiche specifiche dell'iperreattività bronchiale, caratterizzando le forme dovute al possibile danno transitorio alle vie respiratorie piuttosto che alla presenza di asma (8).

gravità della patologia e la risposta al trattamento farmacologico (figura 1).

La metodica, secondo le linee guida internazionali dell'*American Thoracic Society* (ATS) e dell'*European Respiratory Society* (ERS) (4, 5), può essere eseguita mediante due procedimenti:

five-breath dosimeter method, che prevede l'utilizzo di nebulizzatori attivati da un dosimetro in grado di fornire precise quantità di aerosol, con erogazione limitata alla fase inspiratoria. La nebulizzazione è regolabile da parte dell'operatore e, secondo le linee guida, deve rilasciare 0.009 ml±10% della soluzione per 0.6 secondi. Le spirometrie eseguite dopo 5 minuti dal termine dell'inalazione consentono di valutare l'effetto di bronco-ostruzione e la reattività delle vie aeree;

two minute tidal breathing, che utilizza nebu-

Tab. 1. Classificazione della reattività bronchiale basata su PD₂₀FEV₁ e PC₂₀FEV₁.

	PD ₂₀ FEV ₁	PC ₂₀ FEV ₁
Normale	>6 mg	>8 mg/ml
Borderline	Tra 2 e 6 mg	>4 mg/ml
Lieve	Tra 0.5 e 2 mg	>1 mg/ml
Moderata-severa	<0.5 mg	<0.125 mg/ml

Controindicazioni ed interazioni

Il test alla metacolina deve essere eseguito in pazienti in buon stato di salute e che non presentino condizioni che li mettano a rischio di effetti collaterali. Le controindicazioni all'esecuzione del test si suddividono in assolute e relative. Le controindicazioni assolute sono: presenza di ostruzione bronchiale severa con FEV₁ <50% (o <1 L), età <5 anni, elevati valori pressori per età e, in età adulta, aneurisma dell'aorta o pregressa ischemia cardiaca (9). Quelle relative, invece, sono rappresentate da: ostruzione bronchiale moderata con FEV₁ <60% (o <1 L), incapacità di eseguire una spirometria attendibile ed utilizzo di farmaci inibitori della colinesterasi (5, 9). Prima dell'esecuzione del test il paziente deve sospendere il trattamento con i seguenti farmaci:

- broncodilatatori a breve durata d'azione da almeno 8-12 ore;
- broncodilatatori a lunga durata d'azione da almeno 24 ore;
- antileucotrieni da almeno 24 ore;
- ipratropio bromuro da almeno 24-48 ore.

Inoltre, alcuni farmaci possono interagire e falsare i risultati del test. Ad esempio, l'uso di beta-bloccanti può aumentare la risposta alla metacolina, l'acido ascorbico può ridurre la reattività alla metacolina e l'atropina inibisce la risposta al test.

Effetti indesiderati

Il test alla metacolina è un test sicuro e in letteratura non sono riportati eventi collaterali gravi o mortali. Tuttavia, è importante ricordare alcuni effetti indesiderati che si possono manifestare:

eventi indesiderati frequenti e di breve durata, quali tosse, dispnea lieve, sudorazione, tachicardia, cefalea, prurito e senso di irritazione laringea;

eventi indesiderati rari, come il broncospasmo severo, solitamente reversibile con la somministrazione di β₂-agonisti.

Sicurezza

L'inalazione di metacolina causa bronco-ostruzione; pertanto è necessario adottare misure di prevenzione e sicurezza sia per il paziente sia per gli operatori. Durante l'esecuzione del test devono essere disponibili le attrezzature per la rianimazione cardiopolmonare e la gestione delle emergenze, in particolar modo l'ossigeno ed i farmaci per il trattamento del broncospasmo severo, come il salbutamolo, l'ipratropio bromuro, l'adrenalina e l'atropina. L'ambulatorio dove viene eseguito il test deve inoltre essere dotato di un'adeguata ventilazione dei locali e, possibilmente, di presidi quali filtri aerei espiratori a bassa resistenza, cappe di aspirazione, abbattitori di polveri e filtri HEPA.

TEST INDIRETTI

I test indiretti, ovvero i test di esposizione al mannitolo, allo sforzo, alla soluzione ipertonica o all'adenosina monofosfato, sono considerati più specifici per identificare e valutare l'infiammazione bronchiale, permettendo di confermare la diagnosi di asma e seguire il *follow-up* terapeutico del paziente (10). I test indiretti maggiormente utilizzati in ambito pediatrico sono il test al mannitolo e il test da sforzo, che identificano in particolare le fasi iniziali dell'asma, nel momento in cui aumentano le mast-cellule a livello dell'epitelio bronchiale. L'asma, infatti,

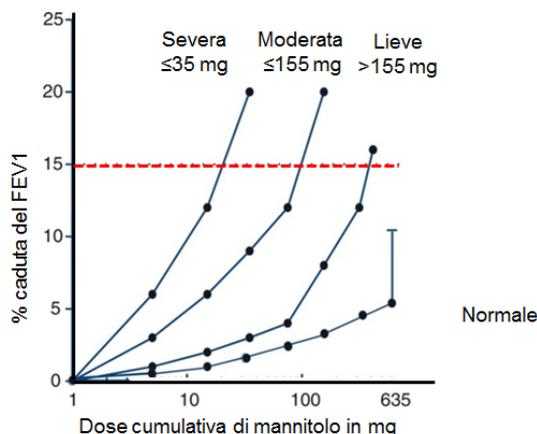
è sostenuto da un importante rilascio di mediatori da diverse cellule coinvolte nella sua patogenesi, con reazioni concatenate sostenute in prima istanza dall'attivazione delle mast-cellule, che rappresentano una fonte di rilascio di mediatori di bronco-ostruzione importante, con conseguente iperreattività bronchiale (11).

Il test al mannitolo

Il test al mannitolo appartiene ai test indiretti in grado di indurre bronco-ostruzione a seguito di un aumento dell'osmolarità all'interno del lume bronchiale, con conseguente rilascio di mediatori endogeni dell'infiammazione (prostaglandine, leucotrieni ed istamina) e contrazione della muscolatura liscia bronchiale. Questa metodica, rispetto ai test diretti, presenta una maggiore specificità nell'identificazione di asma in fase attiva e nel monitoraggio della risposta alla terapia. Il test al mannitolo è eseguibile a partire dai 7 anni di età e presenta un'elevata riproducibilità in bambini con asma moderato/severo (12).

Il mannitolo è una molecola naturale, sicura, di facile utilizzo come eccipiente in diverse applicazioni, stabile anche in condizioni di elevata umidità e non assorbita dal tratto gastrointestinale. La metodica di provocazione bronchiale aspecifica con mannitolo prevede l'utilizzo di capsule contenenti polvere secca di mannitolo da inalare mediante uno specifico inalatore monouso. Il test prevede la valutazione della funzionalità respiratoria basale mediante una spirometria. Successivamente vengono inalate dosi crescenti di mannitolo contenuto all'interno delle capsule, con esecuzione di spirometria dopo ogni inalazione e valutazione degli

Fig. 2. Iperreattività bronchiale valutata mediante test al mannitolo



effetti della sostanza sulla funzionalità respiratoria. Le spirometrie vengono eseguite dopo un minuto dal termine dell'inalazione e viene registrato il miglior FEV₁ su tre misurazioni consecutive. Il test viene considerato positivo in caso di caduta del FEV₁ ≥15% rispetto al basale (PD15) o del 10% fra due dosi consecutive. La dose cumulativa massima raggiungibile è di 635 mg. È possibile inoltre classificare il grado di iperreattività bronchiale in lieve, moderato e grave in relazione alla dose cumulativa di mannitolo necessaria per provocare tale caduta (rapporto dose/risposta in relazione alla caduta di FEV₁) (figura 2).

Il test al mannitolo è più sensibile del test da sforzo nell'identificazione dell'iperreattività bronchiale, ma è meno sensibile nell'identificare la bronco-ostruzione indotta da esercizio fisico.

Controindicazioni ed interazioni

Il test può essere eseguito in soggetti di età superiore a 6 anni, con FEV₁ basale ≥70% del predetto e che non presentino sintomi clinici evidenti di asma al momento dell'esecuzione.

Effetti indesiderati

I più comuni eventi avversi presentati a seguito dell'esecuzione del test al mannitolo sono cefalea, dolore laringo-faringeo, nausea e tosse. Il test ha mostrato una buona tollerabilità anche nei pazienti in età pediatrica.

Il test da sforzo

Nella diagnosi di asma, il test da sforzo ha una sensibilità che varia dal 40% al 60% e una specificità dell'80-90% (13). Nel bambino il test da sforzo viene generalmente praticato su tappeto mobile (13). Il protocollo raccomandato dall'ATS prevede, prima di iniziare il test, l'esecuzione

ne di un esame spirometrico (13). Un valore pre-esercizio di $FEV_1 > 80\%$ del predetto è stato suggerito come indicativo per un test da sforzo sicuro. È importante, inoltre, che il bambino non abbia assunto nelle 24 ore precedenti alcun farmaco che possa interferire con i risultati del test. L'uso di β_2 -agonisti a breve durata d'azione ed a lunga durata d'azione (14-16), recenti esercizi di riscaldamento intenso o intermittente (17-19), il recente uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (20) e la recente esposizione ad allergeni inalatori (21) possono alterare la severità della risposta all'esercizio fisico. Il protocollo raccomandato dall'ATS (14) prevede l'esecuzione di 4-6 minuti di esercizio all'80-90% della frequenza cardiaca massima predetta, calcolata come $220 - \text{età in anni}$, con una durata totale di esercizio pari a 6-8 minuti. Per i bambini al di sotto di 12 anni la durata di solito è di 6 minuti, **mentre** per gli adolescenti e gli adulti è di 8 minuti. Partendo da velocità e pendenza basse, entrambe le variabili vengono progressivamente incrementate durante i primi 2-3 minuti di esercizio, fino al raggiungimento dell'80-90% della frequenza cardiaca massima predetta. Una velocità maggiore di 4.5 km/h e una pendenza maggiore del 10-15% permette, di solito, di raggiungere la frequenza cardiaca bersaglio nei soggetti sani in 2-3 minuti.

Il test da sforzo richiede una metodica il più possibile standardizzata. La temperatura ambiente deve essere tra 20-25 °C e l'umidità relativa <50%. Durante lo sforzo, inoltre, il naso deve essere chiuso con uno stringinaso, in modo da far ventilare il paziente attraverso la bocca, riducendo così il riscaldamento e l'umidificazione dell'aria che fisiologicamente avvengono nel passaggio attraverso il naso. L'ATS raccomanda di praticare la spirometria prima dell'esecuzione del test e dopo 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minuti dalla fine dell'esercizio. È preferibile valutare il FEV_1 , misurazione che ha una migliore ripetibilità ed è più discriminante rispetto al picco di flusso espiratorio (22). Secondo le linee guida dell'ATS/ERS, almeno due (preferibilmente tre) misurazioni riproducibili del FEV_1 devono essere eseguite ad ogni intervallo, registrando il più alto valore accettabile di FEV_1 (4, 23). I risultati del test vengono espressi come massima riduzione percentuale del FEV_1 rispetto al valore basale (indice di bronco-ostruzione). Tale indice è calcolato secondo la formula

$(FEV_1 \text{ basale} - FEV_1 \text{ più basso dopo sforzo}) / FEV_1 \text{ basale} \times 100$.

Sia l'ATS sia l'ERS raccomandano di considerare per la diagnosi di bronco-ostruzione da sforzo, soprattutto nei bambini, un decremento del $FEV_1 > 10\%$, sebbene sia stato suggerito che un decremento tra il 13% ed il 15% sia maggiormente diagnostico (13).

CONCLUSIONI

La valutazione della reattività bronchiale in età pediatrica può essere effettuata mediante test comunemente impiegati nell'adulto, adattandone l'esecuzione e la valutazione degli effetti alle caratteristiche del bambino. Nella scelta del test da effettuare è importante conoscerne le caratteristiche di base, ed in particolare se si tratta di test con stimoli diretti o indiretti.

Il vantaggio maggiore dei test indiretti è rappresentato dal meccanismo di induzione della risposta di bronco-ostruzione delle vie aeree, in grado di riprodurre meglio gli eventi patogenetici dell'asma rispetto agli stimoli diretti e di fornire pertanto informazioni più accurate relativamente al livello di reattività delle vie aeree del paziente e di valutare con maggior appropriatezza gli effetti di eventuali trattamenti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. *Provoked models of asthma: what have we learnt?* Clin Exp Allergy 2009; 39: 181-192.
- (2) Pauwels R, Joos G, Van der Straeten M. *Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma.* Clin Allergy 1988; 18: 317-321.

- (3) Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. *ERS Task Force. Indirect airway challenges*. Eur Respir J 2003; 21: 1050-1068.
- (4) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309-329.
- (5) 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.
- (6) Prieto L, Ferrer A, Domenech J, et al. *Effect of challenge method on sensitivity, reactivity, and maximal response to methacholine*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: 175-181.
- (7) Cockcroft DW. *Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance*. Chest 2010; 138: S18-24.
- (8) Anderson SD, Brannan JD. *Bronchial provocation testing: the future*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 46-52.
- (9) Scott GC, Chu CS, Braun SR. *Transdermal delivery of the alpha 2-agonist clonidine does not alter airways responses to inhaled histamine or methacholine*. Chest 1991; 100: 1035-1038.
- (10) Bradding P, Walls AF, Holgate ST. *The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma*. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1277-1284.
- (11) Siddiqui S, Mistry V, Doe C, et al. *Airway hyperresponsiveness is dissociated from airway wall structural remodeling*. J Allergy Clin Immunol 2008; 41: 335-341.
- (12) Barben J, Roberts M, Chew N, et al. *Repeatability of bronchial responsiveness to mannitol dry powder in children with asthma*. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 490-494.
- (13) Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. *An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Exercise-induced Bronchoconstriction*. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1016-1027.
- (14) Anderson SD, Lambert S, Brannan JD, et al. *Laboratory protocol for exercise asthma to evaluate salbutamol given by two devices*. Med Sci Sports Exerc 2001; 33: 893-900.
- (15) Anderson SD, Rodwell LT, Du Toit J, et al. *Duration of protection by inhaled salmeterol in exercise-induced asthma*. Chest 1991; 100: 1254-1260.
- (16) Woolley M, Anderson SD, Quigley BM. *Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium alone and in combination on exercise-induced asthma*. Chest 1990; 97: 39-45.
- (17) Anderson SD, Schoeffel RE. *Respiratory heat and water loss during exercise in patients with asthma: effect of repeated exercise challenge*. Eur J Respir Dis 1982; 63: 472-480.
- (18) Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. *The refractory period after exercise-induced asthma: its duration and relation to the severity of exercise*. Am Rev Respir Dis 1978; 117: 247-254.
- (19) Schnall RP, Landau LI. *Protective effects of repeated short sprints in exercise-induced asthma*. Thorax 1980; 35: 828-832.
- (20) Wilson BA, Bar-Or O, O'Byrne PM. *The effects of indomethacin on refractoriness following exercise both with and without a bronchoconstrictor response*. Eur Respir J 1994; 7: 2174-2178.
- (21) Henriksen JM. *Exercise-induced bronchoconstriction: seasonal variation in children with asthma and in those with rhinitis*. Allergy 1986; 41: 499-506.
- (22) Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. *Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 235-238.
- (23) Anderson SD. *Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance*. Chest 2010; 138: 25-30.