

I test di fisiopatologia respiratoria (Parte I)

Spirometria, oscillometria, picco di flusso respiratorio

a cura della Commissione Asma della SIAIP

Katia Cuppari¹, Antonio Di Marco², Iolanda Chinellato³, Massimo Pifferi⁴, Fabio Decimo⁵, Michele Miraglia del Giudice⁵ (coordinatore), Ahmad Kantar⁶



Abstract

La **spirometria** fornisce un valido supporto alla diagnosi, terapia e monitoraggio di molte malattie respiratorie e sistemiche. Può essere effettuata con differenti tipi di spirometri, ed è generalmente eseguibile a partire dai 5 anni d'età. La spirometria consente di collocare il bambino in 2 grandi categorie: malattie ostruttive e malattie restrittive. La morfologia della curva può fornire preziose informazioni circa la severità dell'ostruzione bronchiale ma anche indirizzare la diagnosi verso altre patologie respiratorie.

La **tecnica delle oscillazioni forzate (FOT)** è una metodica semplice, che consente di misurare le resistenze respiratorie con respiro a volume corrente, senza necessità di effettuare un'espirazione forzata. Proprio per la sua facilità di esecuzione permette di studiare la funzionalità respiratoria in bambini in età prescolare ed è stata recentemente standardizzata in linee guida internazionali. Inoltre recenti studi incoraggiano l'utilizzo delle FOT per la valutazione della resistenza (Rrs), reattanza (Xrs) e impedenza (Zrs) in diverse patologie quali l'asma, la fibrosi cistica, la displasia broncopulmonare.

La **misurazione del picco di flusso espiratorio (PEF)** consente di avere una valutazione grossolana della ostruzione delle vie aeree. Per misurare il PEF è richiesta, dopo l'inspirazione massimale, una espirazione velocissima e forzata, pertanto è una metodica sforzo-dipendente. La valutazione del PEF con il Peak flow meter non sostituisce la spirometria (valuta i primi 100-150 millisecondi di espirazione). Tuttavia, le linee guida attuali ne consigliano l'uso, se usato correttamente, per monitorare lo stato delle vie aeree, in particolare nei bambini e adulti che non hanno una buona percezione dei sintomi.

SPIROMETRIA

Parole chiave: spirometria, funzionalità respiratoria, asma

Introduzione

La spirometria è una metodica che misura il movimento dell'aria che entra e che esce dai polmoni durante le manovre respiratorie in funzione del tem-

po. Nell'ambito della valutazione della funzionalità dell'apparato respiratorio, l'esame spirometrico è considerato un test molto importante paragonabile alla misurazione della pressione arteriosa per l'apparato cardiovascolare.

La spirometria può essere effettuata con differenti tipi di spirometri, e richiede collaborazione tra medico e paziente; per questo motivo è generalmente eseguibile in età pediatrica a partire dai 5 anni d'età.

¹ UOC di Genetica ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Messina; ² Dirigente I Livello, UOC Broncopneumologia Dipartimento di Medicina Pediatrica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS; ³ Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; ⁴ Dipartimento di Pediatria Università di Pisa; ⁵ Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli; ⁵ Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli; ⁶ High Altitude Paediatric Asthma Centre, Misurina (BL)

Metodica

Si collega il bambino, preferibilmente in piedi, allo spirometro mediante un boccaglio monouso. Il boccaglio deve aderire completamente alle labbra e si deve utilizzare lo stringinaso per evitare la respirazione nasale. Si chiede al bambino di respirare a volume corrente (TV) per 2-3 atti respiratori completi poi di eseguire un'inspirazione massimale fino al volume di riserva inspiratoria (IRV) seguita da un'espirazione veloce e massimale prolungata fino al raggiungimento del volume di riserva espiratoria (ERV) (Fig. 1). L'operatore deve mimare la manovra al bambino incentivandolo a eseguirla correttamente. Fare eseguire al bambino almeno 3 prove accettabili (al massimo 8 prove nell'asmatico) selezionando la migliore. L'accettabilità si desume dalle caratteristiche morfologiche della curva flusso-volume, dall'assenza di artefatti (tosse, inizio ritardato dell'atto espiratorio, interruzione precoce dell'espiazione), dalla durata dell'espiazione di almeno tre secondi e non ultima, dall'impressione dell'operatore di uno sforzo massimale.

I parametri generalmente rilevati nel corso di un esame spirometrico sono:

1. La **capacità vitale forzata (FVC)**: è il massimo volume di aria espirato a partire da un'inspirazione massimale fino al livello del volume residuo (VR); un valore > 80% del predetto è considerato normale.

2. Il **volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁)**: è il volume di aria espirato nel primo secondo di un'espiazione forzata. È un parametro sforzo dipendente. Un valore > 80% del predetto è considerato normale. È il principale indice del grado di ostruzione bronchiale.

3. L'**indice di Tiffenau (FEV₁/FVC x 100)**: è il rapporto tra il FEV₁ e la FVC. È utile nel distinguere le condizioni restrittive da quelle ostruttive in quanto si riduce nelle forme ostruttive.

4. Il **flusso espiratorio massimo tra il 25% ed il 75% della FVC (FEF 25-75%)**, è un indice sensibile della funzionalità delle piccole vie aeree: tale parametro è rappresentato graficamente come il gradiente di una linea che unisce i punti sulla curva volume-tempo dal 25% al 75% della FVC. Si riduce precocemente in caso di asma bronchiale. Il valore normale, inteso come % del predetto, deve essere > 70% (Fig. 2).

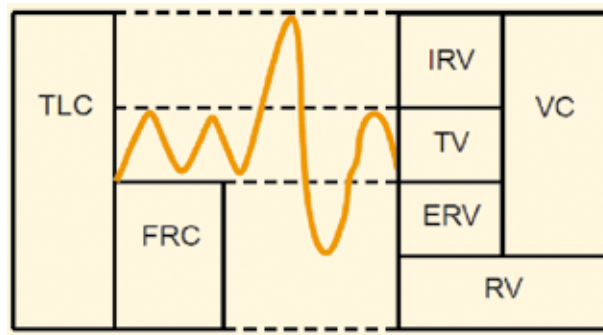


Fig. 1. Volumi polmonari (TLC: capacità polmonare totale; FRC: capacità funzionale residua; IRV: volume di riserva inspiratoria; TV: volume corrente; ERV: volume di riserva espiratoria; RV: volume residuo; VC: capacità vitale).

5. Il **picco di flusso espiratorio (PEF)** si individua subito dopo l'inizio dell'espiazione. Nell'ambito dell'esame spirometrico, tale parametro rappresenta un importante indice della collaborazione del paziente. Fornisce informazioni sul calibro delle grandi vie aeree ed è utilizzato come indicatore di flusso nei dispositivi portatili per il monitoraggio domiciliare dei pazienti. Se il valore di PEF è l'80% del valore teorico è considerato normale.

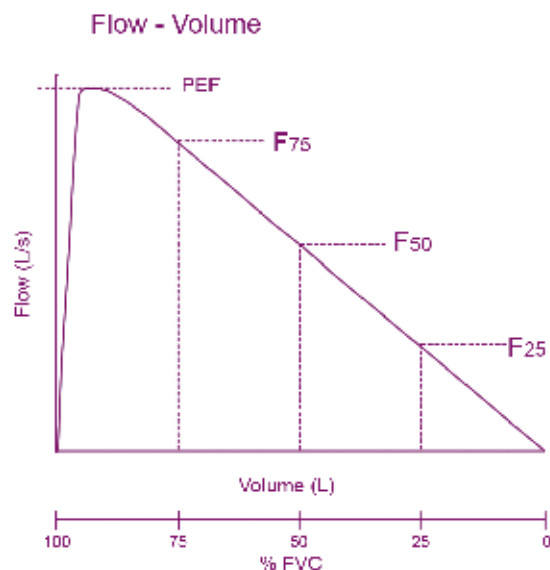


Fig. 2. Rappresentazione grafica dei parametri misurati dalla curva flusso volume.

Come interpretare il test

I risultati ottenuti dopo l'esecuzione di un esame spirometrico sono rappresentati attraverso un grafico ed una tavola numerica che esprimono i valori migliori della FVC, del FEV₁ e degli altri parametri relativi ai flussi espiratori in valore assoluto ed in percentuale rispetto ai valori predetti per età, sesso, peso ed altezza del paziente. Valutazioni ripetute nel tempo nel singolo bambino, sono un indice fisiopatologico più attendibile.

La spirometria consente di collocare il bambino in 2 grandi categorie: malattie ostruttive e malattie restrittive.

Per quanto riguarda **le malattie ostruttive**, l'ostruzione al flusso di aria lungo le vie aeree può essere causata da restringimenti intrinseci o da compressioni estrinseche.

Nell'asma, il restringimento di bronchi e bronchioli limita il flusso espiratorio massimale: tanto più è severa l'ostruzione, tanto più marcata è la riduzione di tale parametro.

Dal momento che l'ostruzione delle vie aeree determina air-trapping, nell'asma bronchiale la FVC si riduce ma in genere in misura minore rispetto al FEV₁: si determina così una contemporanea riduzione del rapporto FEV₁/FVC. Il grado di ostruzione delle vie aeree modifica anche il profilo grafico della curva flusso-volume; in base alla morfologia della curva, si possono distinguere gradi crescenti di severità dell'ostruzione bronchiale (Fig. 3). Il risultato grafico finale è rappresentato da una curva con aspetto "a cucchiaino", caratterizzata da una concavità tanto maggiore quanto più è severa l'ostruzione.

Per confermare la diagnosi di asma o se si sospetta una broncoostruzione in presenza di valori normali o se si vuole determinare il *personal best* del paziente è utile effettuare un test di broncodilatazione. Dopo avere effettuato la spirometria si somministra un broncodilatatore come il salbutamolo per via inalatoria alla dose di 200mcg ripetendo la spirometria dopo 15 minuti.

Una risposta positiva è definita da un incremento del FEV₁ maggiore del 12% rispetto ai valori iniziali.

Ma la morfologia della curva flusso volume può fornire anche altre informazioni; in caso di ostruzione delle vie aeree centrali è visibile un appiattimento iniziale mentre nelle ostruzioni extratoraciche, la porzione inferiore della curva appare appiattita per riduzione del flusso inspiratorio durante l'inspirazione forzata.

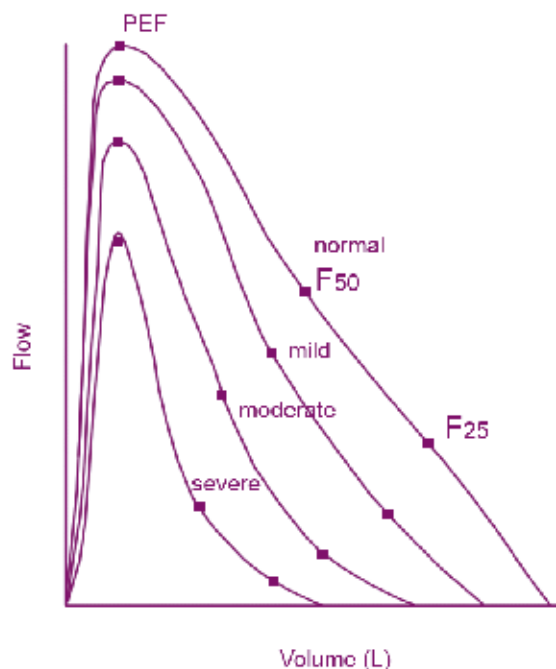


Fig. 3. Morfologia della curva flusso volume in condizioni fisiologiche e nei diversi gradi di ostruzione bronchiale.

Per quanto riguarda **le malattie restrittive**, queste sono caratterizzate da una riduzione della quantità d'aria che riempie i polmoni. Ovviamente la FVC e i flussi espiratori risultano essere uniformemente ridotti, per cui la severità della restrizione correla con la riduzione di tali parametri. L'aspetto della curva flusso-volume è generalmente normale ma appare ridotta in volume proporzionalmente al grado di restrizione (Fig. 4-C). D'altra parte, l'indice di Tiffeneau in queste condizioni risulta normale o lievemente al di sopra della norma a causa dell'aumentata retrazione elastica polmonare. Esempi di malattie restrittive sono la fibrosi cistica, la fibrosi interstiziale e la polmonite interstiziale. Una disfunzione ventilatoria restrittiva si può avere anche in conseguenza di masse intratoraciche come cisti congenite, bolle enfisematose e versamenti pleurici.

Quando richiedere la spirometria

È un esame che andrebbe sempre consigliato nella diagnostica e nel monitoraggio di molte malattie respiratorie e sistemiche del bambino. Le indicazioni sono riassunte in Tabella I.

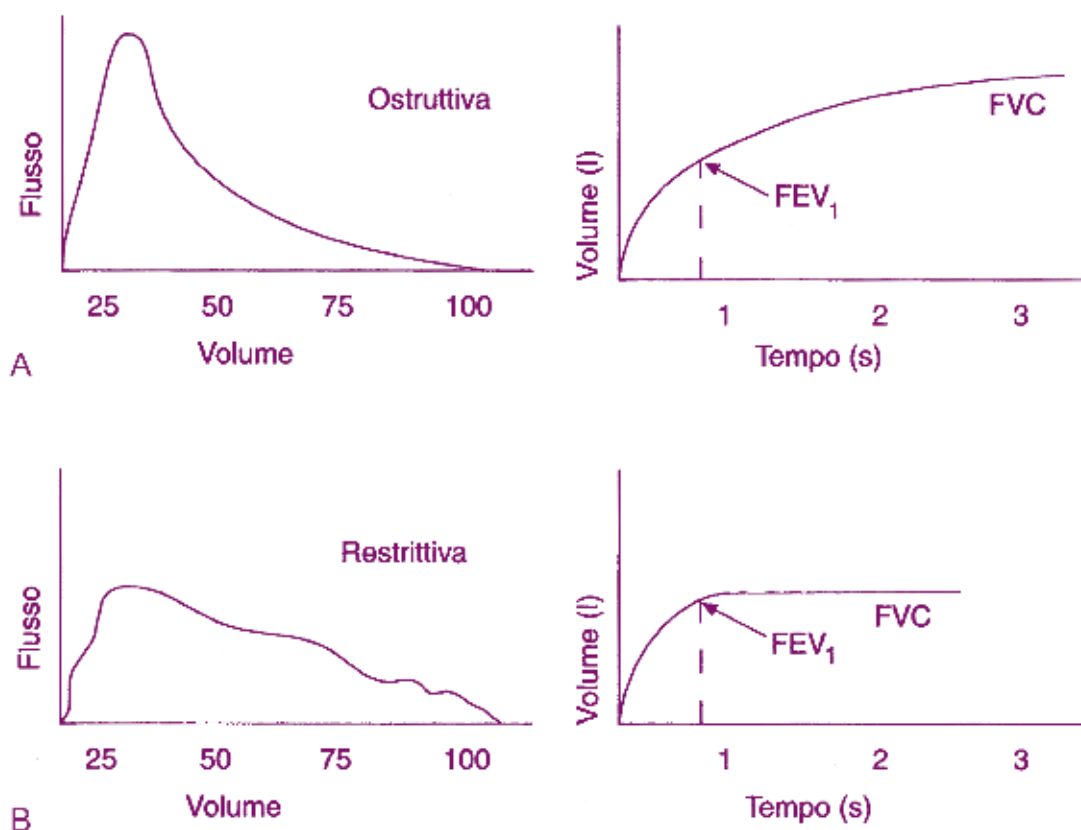


Fig. 4. Morfologia della curva flusso volume nella patologia ostruttiva (A) e restrittiva (B).

Tab. I. Indicazioni alla spirometria.

Per valutare la presenza di alterazioni della funzionalità respiratoria e quantificarne l'entità
Per caratterizzare fisiologicamente una disfunzione respiratoria come ostruttiva, restrittiva o mista
Per differenziare, precisare le ostruzioni delle vie aeree
Per seguire nel tempo l'andamento di una malattia respiratoria, valutare la risposta alla terapia e per indirizzare i cambiamenti di terapia
Per valutare l'effetto di una malattia sulla funzionalità respiratoria (connettiviti, vasculiti, malattie emato-oncologiche, 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)

Conclusioni

La spirometria è uno strumento semplice, facile da utilizzare e di grande utilità nella diagnostica e nel monitoraggio di molte malattie respiratorie e sistemiche del bambino. Una buona conoscenza di questa

metodica e la corretta interpretazione dei risultati è di fondamentale importanza per potere utilizzare con il massimo profitto questo prezioso strumento.

Bibliografia

- 1 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *Standardization of spirometry*. Eur Respir J 2005;26:319-38.
- 2 Pierce R. *Spirometry: an essential clinical measurement*. Australian Family Physician 2005;7:535-9.
- 3 Couriela JM, Childb F. *Applied physiology: lung function testing in children*. Current Paediatrics 2004;14:444-51.
- 4 Pellegrino R. *Interpretative strategies for lung function tests*. Eur Respir J 2005;26:948-96.
- 5 *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309-29.
- 6 La Grutta S. *La spirometria nel bambino collaborante*. Pneumologia Pediatrica 2006;22:33-41
- 7 Baraldi E. *La spirometria*. Area Pediatrica 2000, anno 1 n. 4.

TECNICA DELL'OSCILLAZIONE FORZATA (FOT)

Parole chiave: oscillometria forzata, età prescolare, resistenze respiratorie

Introduzione

Il polmone è un organo elastico e tale elasticità può essere valutata attraverso la misurazione delle resistenze polmonari (Rrs). Più le resistenze sono elevate, meno bene funziona il sistema elastico.

La possibilità di misurare le Rrs con *respiro a volume corrente*, senza necessità di effettuare un'espirazione forzata, consente di studiarle anche nel bambino più piccolo.

Metodica

La tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) è una metodica semplice, non invasiva, eseguita a volume corrente che può essere facilmente applicata in bambini in età prescolare o scarsamente collaboranti¹.

Un'onda pressoria (sotto forma di segnale sonoro) viene applicata a livello della bocca e la risultante modifica del rapporto pressione/flusso è analizzata in termini di *impedenza respiratoria* (Zrs). Zrs viene scomposta nelle sue due componenti: la *resistenza* (Rrs) e la *reattanza* (Xrs). La resistenza è la parte reale della Zrs ed è associata alle perdite frizionali del sistema respiratorio; la reattanza è la parte immaginaria (grandezza calcolata sulla teoria dei "numeri immaginari") ed è determinata dall'elasticità apparente e dalle proprietà inerti del sistema respiratorio. L'impulso sonoro inviato dal computer attraverso un altoparlante può avere frequenze comprese da 4-8 Hz a 30-50 Hz. Ciascuna frequenza può partire secondo uno spettro stabilito (tecnica ad impulsi) o in maniera random (tecnica pseudo-random)². Le frequenze più alte sono limitate da artefatti delle alte vie aeree¹.

La modalità più utilizzata per eseguire l'esame è la *input impedance technique*: il computer genera un impulso sonoro che viene emesso da un altoparlante e il paziente respira attraverso un boccaglio collegato sia alla sorgente sonora che ad un pneumotacografo (Fig. 1).

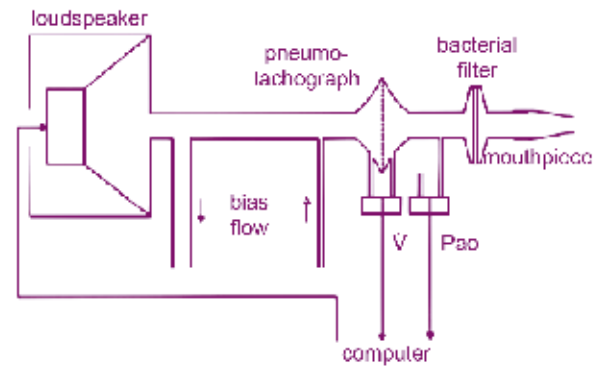


Fig 1. Modello di misurazione (da Am J Respir Crit Care Med 2007).

Per una corretta esecuzione del test, il bambino deve essere comodamente seduto con posizione neutrale del capo sul collo e respirare con calma nel boccaglio evitando di posizionare la lingua nello stesso. È necessario far indossare il tappanaso al paziente e reggere le guance per minimizzare la vibrazione delle vie aeree superiori. Ogni acquisizione accettabile dovrebbe durare tra gli 8 e i 16 secondi e viene calcolata la media di 3-5 misurazioni¹.

Come interpretare il test

L'interpretazione dei risultati è fondata sul concetto che Rrs rappresenta la somma delle resistenze tissutali e delle vie aeree. Poiché la componente legata alle vie aeree è la più significativa a pochi Hz di frequenza, la Rrs può essere considerata un buon surrogato della resistenza delle vie aeree¹.

È stato dimostrato che tale tecnica ha una fattibilità da parte del piccolo paziente che varia da 50% a 2 anni di età fino all'80% a 6 anni di età. È inoltre una tecnica ripetibile a breve e a lungo termine³.

Numerosi studi hanno ipotizzato equazioni di riferimento di Rrs sia per bambini in età prescolare che per adolescenti. Tutti gli studi concordano sul fatto che Rrs si riduce in base all'altezza e in molti non viene dimostrata alcuna differenza in base al sesso.

Bambini con asma presentano valori di Rrs a 5 Hz maggiori rispetto ai controlli. Al test di bronco dilatazione molti studi riportano un decremento del 20-40% di Rrs rispetto al valore basale (Fig. 2)⁴.

La risposta al broncodilatatore è in accordo con il FEV₁⁵ e con la misurazione delle resistenze respiratorie

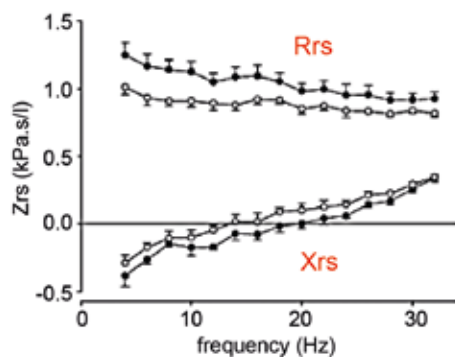


Fig 2. Rrs e Xrs in funzione delle frequenze in un bambino di 4 anni prima (cerchietti chiusi) e dopo bronco dilatazione (cerchietti aperti). Media e SD di 5 successive valutazioni (da Am J Respir Crit Care Med 2007).

mediante pletismografia ⁶, ma risulta maggiore rispetto a quella eseguita con la tecnica dell'interruzione ⁷. FOT può essere considerata la prima tecnica applicata in età prescolare per valutare la risposta alla metacolina e istamina. Valori di resistenze alterati sono stati descritti in bambini con storia di malattia polmonare legata alla prematurità ⁸ o di bronchiolite ⁹. Valori più alti di Rrs e più bassi di Xrs sono stati riscontrati, inoltre, in bambini con Fibrosi Cistica ^{3 10 11}.

Quando richiederlo

L'esame può essere eseguito per la diagnosi (test basale e post broncodilatazione) e il follow-up dell'asma; in bambini con storia clinica di bronchiolite, fibrosi cistica e displasia bronco-polmonare.

Conclusione

La semplicità di utilizzo di tale metodica e la sua caratteristica di essere sforzo-indipendente, la rende particolarmente utile ai fini della diagnosi e del follow-up di bambini in età prescolare con patologia respiratoria.

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. *J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
- 2 Michaelson ED, Grassman ED, Peters WR. Pulmonary mechanics by spectral analysis of forced random noise. *Clin Invest* 1975;56:1210-30.
- 3 Gangell CL, Hall GL, Stick SM, et al. Lung function testing in preschool-aged children with cystic fibrosis in the clinical setting. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:419-33.
- 4 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;164:554-9.
- 5 Ducharme FM, Davis GM. Respiratory resistance in the emergency department: a reproducible and responsive measure of asthma severity. *Chest* 1998;113:1566-72.
- 6 Nussbaum E, Galant SP. Measurement of total respiratory resistance in children by a modified forced oscillation method. *Pediatr Res* 1984;18:139-45.
- 7 Delacourt C, Lorino H, Fuhrman C, et al. Comparison of the forced oscillation technique and the interrupter technique for assessing airway obstruction and its reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:965-72.
- 8 Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, et al. Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr* 2007;150:256-61.
- 9 Duiverman EJ, Neijens HJ, van Strik R, Affourtit MJ, Kerrebijn KF. Lung function and bronchial responsiveness in children who had infantile bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:38-44.
- 10 Gangell CL, Horak F Jr, Patterson HJ, et al. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur Respir J* 2007;30:892-7.
- 11 Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, et al. Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:345-9.

IL PICCO DI FLUSSO ESPIRATORIO (PEF)

Parole chiave: controllo dell'asma, picco di flusso espiratorio

Introduzione

Il picco di flusso espiratorio (PEF) è la misura della massima velocità di espirazione di aria dai polmoni. Il monitoraggio del PEF è stato a lungo uno dei pilastri della gestione dell'asma, ma è circondato da polemiche sulla sua efficacia in particolare nella popolazione pediatrica. La misurazione del PEF è **sforzo e tecnica dipendente** e non è adatto per l'uso in bambini di età inferiore ai 5 anni o con alterazioni dello sviluppo. Tuttavia, le linee guida attuali ne consigliano l'uso, se usato correttamente, per monitorare lo stato delle vie aeree, in particolare in quel segmento di popolazione che non ha una buona percezione dei sintomi asmatici¹.

Metodica

Le misurazioni del PEF sono eseguite mediante il misuratore di picco di flusso e può essere importante sia nella diagnosi che nel monitoraggio della terapia². I moderni misuratori sono in materiale plastico, relativamente poco costosi, portatili e ideali per l'uso domestico per il monitoraggio quotidiano e giornaliero della limitazione al flusso delle vie aeree. Comunque, la misurazione del PEF non è interscambiabile con altre misurazioni di funzionalità polmonare come il FEV₁ sia in bambini³ che in adulti⁴. Il PEF può sottostimare il grado di limitazione del flusso delle vie aeree. Per esempio in bambini con asma, quando l'ostruzione al flusso il gas trapping peggiorano, il PEF può sottovalutare il grado di ostruzione bronchiale, rimanendo su valori normali. Inoltre, nei bambini le misurazioni del PEF non sono sempre correlate ai sintomi o ad altre misurazioni indicanti la gravità di malattia⁵.

Poiché i valori ottenuti mediante diversi misuratori di picco di flusso sono molto variabili e il range di valori predetti troppo ampio, la misurazione del PEF dovrebbe essere paragonata esclusivamente alla migliore misurazione degli stessi pazienti⁶ ottenuta usando sempre lo stesso misuratore.

La migliore misurazione è ottenuta quando il paziente

è asintomatico o in pieno trattamento e costituisce il valore di riferimento.

È fondamentale istruire bene il paziente sul corretto uso del peak flow meter se si vogliono ottenere dei valori affidabili, perché la misurazione è dipendente dallo sforzo con cui si esegue e dalla tecnica.

Il PEF si misura al mattino prima di cominciare il trattamento, quando i valori sono spesso i più bassi, e la sera, quando di solito sono più alti.

Un metodo per descrivere la variabilità giornaliera del PEF è l'ampiezza (la differenza tra valore massimo e minimo della giornata), espressa come % del valore medio giornaliero del PEF⁷ ottenuto in due settimane di misurazione⁸. Un altro metodo è la misurazione mattutina del valore minimo di PEF pre-broncodilatatore di una settimana, espresso come percentuale del recente miglior valore (Min%Max)⁸. Quest'ultimo metodo è risultato il migliore indice di labilità delle vie aeree basato sul PEF, perché richiede una sola registrazione giornaliera, è meglio correlato all'iperresponsività bronchiale, si calcola facilmente.

La misurazione va eseguita in piedi. Bisogna assicurarsi che il cursore sia a fondo scala, impugnare lo strumento (Fig. 1) in modo da non ostacolare il movimento del cursore e non ostruire il foro d'uscita dell'aria, inspirare profondamente e mettere il bocchigli tra i denti a labbra serrate. Soffiare con forza e velocemente come per spegnere una candela, leggere il valore e ripetere la misurazione per altre due volte. Registrare il valore più alto ottenuto. L'unità di misura è in L/min.



Fig. 1. Peak flow meter.

Come interpretare il test e quando richiederlo

Il monitoraggio del PEF è dunque valutabile in bambini di età > 5 anni e in soggetti ben addestrati con il grosso limite di essere sforzo e tecnica dipendente. Le Linee Guida GINA ne promuovono l'utilizzo per:

- Confermare la diagnosi di asma. Sebbene la spirometria sia il gold standard per documentare la bronco-ostruzione, un miglioramento di 60 L/min ($\geq 20\%$ del PEF pre-broncodilatatore) dopo l'inalazione di un *beta 2-short-acting*⁹ o la variazione giornaliera del PEF > 20%, suggeriscono la diagnosi di asma.
- Migliorare il controllo dell'asma in particolare in soggetti che non hanno una buona percezione dei sintomi. Sembrerebbe che la misurazione del PEF associata al rispetto di un action plan migliori l'outcome della malattia¹⁰.
- Per identificare fattori di rischio ambientali. Questo comporta il monitoraggio del PEF una o più volte al giorno nei periodi di maggiore esposizione a fattori di rischio in casa o a scuola, o durante l'esercizio fisico.

Conclusioni

Il monitoraggio del PEF a causa della sua dipendenza dallo sforzo e dalla capacità di eseguire correttamente la tecnica, è uno strumento valido nel management dell'asma solo se è inserito in un *asthma action plan* e se il paziente è seguito periodicamente dal medico.

Bibliografia

- ¹ Callahan KA, Panter TM, Hall TM, et al. *Peak flow monitoring in pediatric asthma management: a clinical practice column submission*. *Pediatr Nurs* 2010;25:12-7.
- ² Linee Guida GINA. www.ginasthma.com.
- ³ Eid N, Yandell B, Howell L, et al. *Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma?* *Pediatrics* 2000;105:354-8.
- ⁴ Sawyer G, Miles J, Lewis S, et al. *Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed?* *Clin Exp Allergy* 1998;28:1565-70.
- ⁵ Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, et al. *Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids*. *Dutch CNSLD Study Group*. *Thorax* 1999;54:103-7.
- ⁶ Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. *When can personal best peak flow be determined for asthma action plans?* *Thorax* 2004;59:922-4.
- ⁷ Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. *The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease*. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:323-30.
- ⁸ Reddel HK, Salome CM, Peat JK, et al. *Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma?* *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1320-5.
- ⁹ Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, et al. *Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction*. *Thorax* 1992;47:162-6.
- ¹⁰ Killian KJ, Watson R, Otis J, et al. *Symptom perception during acute bronchoconstriction*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490-6.