

Capacità di diffusione polmonare al monossido di carbonio in respiro singolo*

Misura predittiva della PaO₂, del massimo carico di esercizio e della distanza percorsa in pazienti con enfisema

Zab Mohsenifar, MD, FCCP; Shing M. Lee, ScM; Philip Diaz, MD; Gerard Criner, MD, FCCP; Frank Sciruba, MD, FCCP; Mark Ginsburg, MD, FCCP e Robert A. Wise, MD, FCCP

Obiettivo: Il National Emphysema Treatment Trial (NETT) è un'indagine clinica randomizzata, multicentrica che si propone di confrontare, in pazienti con enfisema avanzato, l'efficacia di due tipi di intervento di riduzione di volume polmonare con terapia medica rispetto alla sola terapia farmacologica. Lo scopo di questo articolo è di utilizzare i dati ottenuti durante il NETT per verificare se la capacità di diffusione polmonare al monossido di carbonio in respiro singolo (DLCO) rappresenti una misura predittiva della necessità di ossigeno aggiuntivo a riposo e sotto sforzo, così come della capacità globale di esercizio.

Metodi: Sono stati studiati 1071 pazienti con FEV₁ medio (± DS) di 0,76 ± 0,24 L.

Risultati: La DLCO media è stata di 8,0 ± 3,1 mL/min/mm Hg (28 ± 10% del predetto). La PaO₂ media a riposo di 64 ± 10 mm Hg. Si è trovata un'associazione positiva fra DLCO e PaO₂ a riposo ed esigenza di ossigeno supplementare durante il cammino alla velocità di un miglio all'ora (mph). Una volta apportate le correzioni per età e sesso, la probabilità di aver bisogno di ossigeno supplementare durante il cammino ad 1 mph era nove volte maggiore in pazienti con DLCO ≤ 20% del predetto rispetto ai pazienti con DLCO > 35% del predetto. L'84% dei soggetti con DLCO ≤ 20% del predetto ha richiesto un supplemento di ossigeno a bassi livelli d'esercizio rispetto al 38% di quelli con DLCO > 35%.

Conclusione: I nostri risultati hanno dimostrato che i pazienti con DLCO ridotta, in particolare quando ≤ 20% del predetto, hanno maggiore probabilità di ridotta PaO₂ a riposo e richiedono con maggiore frequenza supplementi d'ossigeno a bassi livelli di attività. Di conseguenza, la DLCO è utile per valutare se è necessario ossigeno aggiuntivo durante lo sforzo.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 2:22-28)

Parole chiave: capacità di diffusione; enfisema; test da sforzo; scambio di gas; malattia polmonare; PaO₂

Abbreviazioni: CPX=esercizio cardiopolmonare; DLCO=capacità di diffusione polmonare al monossido di carbonio; mph=miglia all'ora; NETT=National Emphysema Treatment Trial; 6MWT=test del cammino dei 6 minuti

La capacità di diffusione polmonare al monossido di carbonio in respiro singolo (DLCO) è stata utilizzata per studiare gli scambi gassosi polmonari.¹ Una ridotta DLCO può rivelare, in chiave fisiopatologica,

diverse patologie compreso l'enfisema polmonare.² In diversi studi, la DLCO è stata utilizzata per studiare le possibili cause di dispnea,¹ per fare diagnosi e/o per valutare la progressione di malattie.³⁻⁷

*Dal Cedars-Sinai Medical Center (Dott. Mohsenifar), Los Angeles, CA; Bloomberg School of Public Health (Sig. Lee) e School of Medicine (Dott. Wise), Johns Hopkins University, Baltimore, MD; Temple University School of Medicine (Dott. Criner), Philadelphia, PA; Columbia University (Dott. Ginsburg), New York, NY; University of Pittsburgh School of Medicine (Dott. Sciruba), Pittsburgh, PA e Ohio State University (Dott. Diaz), Columbus, OH.

Una lista dei membri del National Emphysema Treatment Trial Research Group è presente in Appendice.

Manoscritto ricevuto il 20 agosto 2002; revisione accettata il 14 novembre 2001.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Questa ricerca è stata finanziata dai contratti del National, Hearth, Lung and Blood Institute (concessioni N01HR76101, N01HR76102, N01HR76103, N01HR76104, N01HR76105, N01HR76106, N01HR76107, N01HR76108, N01HR76109, N01HR761010, N01HR761011, N01HR761012, N01HR761013, N01HR761014, N01HR761015, N01HR761016, N01HR761018 e N01HR761019), i Centers for Medicare and Medicaid Services (un tempo Health Care Financing Administration) e la Agency for Healthcare Research and Quality.

Corrispondenza: Zab Mohsenifar, MD, FCCP, Cedars-Sinai Medical Center, Division of Pulmonary/Critical Care Medicine, 8700 Beverly Blvd, Room 6732, Los Angeles, CA 90049; e-mail: mohsenifarz@cshs.org

(CHEST 2003; 123:1394-1400)

Questi studi hanno anche dimostrato che una DLCO normale o modicamente ridotta è molto specifica nell'escludere desaturazioni arteriose sotto sforzo. Per contro, una DLCO anormale non è molto sensibile nel predire anomalie degli scambi gassosi durante lo sforzo. In questi studi tuttavia, a causa del ridotto numero di pazienti con valori molto bassi di FEV₁ e DLCO, non è stato possibile generalizzare tali conclusioni. L'intento di questo articolo è quello di dimostrare l'ipotesi che la DLCO sia predittiva per ipossiemia a riposo, necessità di ossigeno aggiuntivo sotto sforzo e massima capacità di esercizio in pazienti ben caratterizzati con enfisema avanzato confermato da scansioni TC ad alta risoluzione.

MATERIALI E METODI

Il National Emphysema Treatment Trial (NETT) è un'indagine clinica randomizzata, multicentrica che si propone di confrontare, in pazienti con enfisema avanzato, l'efficacia di due tipi di intervento di riduzione di volume polmonare e la terapia medica rispetto la sola terapia farmacologica.⁸ Prima dell'arruolamento in questo studio, i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione basale completa, che comprendeva un test del cammino dei 6 minuti (6MWT) e una prova da sforzo cardiopolmonare completa (CPX), insieme a misure della qualità di vita e prove di funzionalità polmonare.

Il NETT è stato condotto in 17 centri clinici in tutti gli Stati Uniti. Sono già stati pubblicati in passato⁸ dettagliati criteri di inclusione/esclusione. In breve, i pazienti dovevano avere un enfisema bilaterale con un FEV₁ ≤ 45% del predetto, un'elevata capacità polmonare totale e volume residuo ed una PaCO₂ < 60 mm Hg. Essi dovevano avere bisogno ≤ 6 L/min di ossigeno sotto sforzo, non dovevano aver fumato per almeno 4 mesi prima dell'arruolamento e dovevano astenersi dal fumo durante lo screening. Inoltre, gli arruolati non dovevano avere comorbidità significative, che avrebbero precluso la possibilità di intervento chirurgico o avrebbero limitato la sopravvivenza. Degno di nota è che la DLCO non era un criterio di inclusione/esclusione per questo studio. Il trial è stato approvato dai comitati di revisione istituzionale di tutti i centri partecipanti.

I partecipanti sono stati sottoposti ad una valutazione approfondita prima dell'inserimento nel trial. Questa ha compreso la raccolta dell'anamnesi e l'esame obiettivo, prove di funzionalità polmonare, TC del torace, test da sforzo cardiaco ed ecocardiogramma. Gli studi di funzionalità polmonare, compresa la DLCO in singolo respiro, sono stati effettuati nei laboratori delle cliniche di ciascun centro, secondo gli standard dell'American Thoracic Society.⁹⁻¹² I valori normali di riferimento sono quelli di Crapo e coll.^{10,13,14} I test CPX sono stati eseguiti con cicloergometri con frenata elettromagnetica ad un ritmo crescente di 5 o 10 W/min. I test da sforzo sono stati condotti utilizzando una frazione di ossigeno inspirato di 0,3 per evitare la desaturazione d'ossigeno.

Un 6MWT è stato eseguito il giorno dopo il test CPX massimale.¹⁵ Prima del 6MWT i pazienti sono stati sottoposti ad un test di titolazione d'ossigeno sotto sforzo su tapis roulant (nessuna pendenza) per determinare se fosse necessario ossigeno durante il 6MWT. Inizialmente è stato calcolato l'ossigeno supplementare necessario per mantenere la saturazione d'ossigeno a valori ≥ 90% a paziente seduto tranquillo. Successivamente per mantenere la saturazione d'ossigeno a valori ≥ 90% per almeno 3 minuti, mentre il paziente camminava su tapis roulant ad un miglio all'ora (mph). Se il soggetto richiedeva > 6 L/min di ossigeno veniva escluso dal trial.

Se il partecipante veniva giudicato capace di camminare ad una velocità superiore, la velocità del tapis roulant veniva incrementata a 2 o a 3 mph ed era nuovamente calcolato l'ossigeno necessario a mantenere la saturazione a valori ≥ 90%. La quantità di ossigeno utilizzato per i seguenti 6MWT era il valore maggiore ottenuto durante il protocollo di titolazione dell'ossigeno. Per gli scopi di questo studio, tuttavia, abbiamo ristretto la nostra analisi alla richiesta d'ossigeno durante il 6MWT a 1 mph. Prima della randomizzazione, i pazienti eleggibili sono stati inseriti in un programma completo di riabilitazione polmonare.

Analisi statistiche

Le caratteristiche basali sono presentate come valori percentuali o media ± DS. Sono stati utilizzati modelli di regressione lineare e logistica per valutare la capacità della DLCO, del FEV₁ e dell'FVC di predire la PaO₂ a riposo, la richiesta d'ossigeno durante il cammino a 1 mph, la massima capacità di esercizio e la distanza al 6MWT. La DLCO è stata corretta per altitudine e livelli di emoglobina nel corso dell'analisi⁹ e i risultati sono stati divisi nelle seguenti cinque categorie: ≤ 20% del predetto; 21-25% del predetto; 26-30% del predetto; 31-35% del predetto; > 35% del predetto. Tutte le analisi sono state corrette per età e sesso. Sono state eseguite ulteriori analisi con FEV₁ e FVC come predittori individuali per valutare le loro associazioni con i risultati, una volta avvenuta la correzione per DLCO, età e sesso. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando un software per computer (SAS, versione 8.0; SAS Institute; Cary, NC). La significatività statistica è stata presupposta per un valore di p < 0,01. I valori p sono stati corretti per lo studio a variabili multiple.¹⁶

RISULTATI

I dati presentati in questo rapporto rappresentano i risultati dei test eseguiti, prima della riabilitazione, dai soggetti randomizzati fra gennaio 1998 e settembre 2001. I dati demografici di base del gruppo di studio di 1071 soggetti sono presentati in Tabella 1. La funzionalità spirometrica di base post-broncodilatatore e il DLCO (prima della riabilitazione) sono presentati in Tabella 2. Il FEV₁ medio era 0,76 ± 0,24 L e il DLCO medio 8,0 ± 3,1 mL/min/mm Hg,

Tabella 1—Caratteristiche demografiche basali*

Caratteristiche (n = 1071)	Valori
Età, anni	
Media ± DS	67,1 ± 6,1
Intervallo	39-84
Sesso	
Maschi	652 (60,9)
Femmine	419 (39,1)
Razza	
Bianca (non ispanica)	1015 (94,8)
Minoranza	56 (5,2)
Nera	38 (3,6)
Ispanica	5 (0,5)
Altra	13 (1,2)

*I valori sono forniti come N (%), se non dove altrimenti indicato. I dati sono aggiornati al settembre 2001.

Tabella 2—Misure funzionali, pre-riabilitazione*

Misure (n = 1071)	Valori
FEV ₁ post-BD, L	
Media ± DS	0,76 ± 0,2
Intervallo	0,29-1,7
FEV ₁ , % del predetto post-BD, L	
Media ± DS	26,6 ± 7,2
Intervallo	9,2-46,6
FVC post-BD, L	
Media ± DS	2,48 ± 0,8
Intervallo	0,91-5,1
FVC, % del predetto post-BD, L	
Media ± DS	66,6 ± 15,3
Intervallo	27,0-117,2
DLCO, mL/min/mm Hg†	
Media ± DS	8,0 ± 3,1
Intervallo	0,31-20,7
DLCO, % del predetto†	
Media ± DS	28,4 ± 9,8
Intervallo	1,4-66,5
PaO ₂ , mm Hg	
Media ± DS	64,5 ± 10,2
Intervallo	34-132
O ₂ per completare il cammino a 1 mph, ‡ L	
Nessuno	441 (41,1)
Qualunque	630 (58,9)
1	145 (13,6)
2	187 (17,5)
3	133 (12,4)
4	85 (7,9)
5	42 (3,9)
6	38 (3,6)
O ₂ utilizzato nel miglior 6MWT, ‡ L	
Nessuno	271 (25,3)
Qualunque	800 (74,7)
1	128 (12,0)
2	211 (19,7)
3	163 (15,2)
4	128 (12,0)
5	77 (7,2)
6	93 (8,7)

*BD=broncodilatatore. Dati aggiornati al Settembre 2001.

†n=1057; DLCO corretta per altitudine ed emoglobina.

‡Valori forniti come N (%).

cioè il 28 ± 10% del predetto. La PaO₂ media a riposo era 64 ± 10 mm Hg. La quantità di ossigeno supplementare necessario per completare il cammino ad 1 mph e la quantità di ossigeno utilizzato durante il 6MWT sono mostrati in Tabella 2.

La Tabella 3 dimostra la significativa relazione positiva fra i quintili della DLCO e la PaO₂, una volta corretto per età e sesso. Anche il FEV₁ è una misura predittiva significativa per la PaO₂, una volta corretto per DLCO, età e sesso. Per ogni aumento percentuale nel FEV₁, vi è un incremento stimato di 0,19 mm Hg nella PaO₂ (p < 0,001). L'FVC, tuttavia, non correla significativamente con la PaO₂.

La Tabella 4 dimostra che la DLCO è una misura predittiva significativa della necessità di ossigeno

Tabella 3—PaO₂ a riposo per livelli di DLCO, pre-riabilitazione

DLCO, % del predetto	N	PaO ₂ , mm Hg*	Valore p†
≤ 20	217	59,4 ± 8,0	< 0,001
21-25	193	62,6 ± 10,8	
26-30	247	65,6 ± 10,5	
21-35	168	67,1 ± 9,4	
> 35	232	68,2 ± 9,1	

*I valori sono forniti come media non corretta ± DS.

†Dal modello di regressione lineare di PaO₂, con livelli DLCO, PaO₂, età e sesso come covariate.

(durante il test di titolazione dell'ossigeno) per completare il cammino a 1 mph. Le percentuali di probabilità di necessità di ossigeno supplementare durante il cammino a 1 mph in confronto a diversi livelli di DLCO sono anch'esse mostrate in Tabella 4. Minore è il livello di DLCO, maggiore è la probabilità di richiesta di ossigeno. Per i pazienti con DLCO ≤ 20%, la probabilità di necessità di ossigeno per il cammino a 1 mph è nove volte maggiore rispetto ai pazienti con DLCO > 35% del predetto. Una volta corretto per DLCO, età e sesso (diversamente dal caso della PaO₂ a riposo) sia FEV₁ che FVC diventano predittori significativi della necessità di ossigeno durante il cammino ad 1 mph (p < 0,001 e p = 0,003, rispettivamente).

La Tabella 5 dimostra la correlazione positiva fra quintili della DLCO e massima capacità di esercizio. Infine, la Tabella 6 mostra la correlazione positiva fra i quintili della DLCO e i risultati del 6MWT. Da notare l'incremento di due volte del lavoro massimale fra la prima e l'ultima finestra di valori della DLCO, mentre era presente solo un incremento del 30% nella distanza del 6MWT. Il FEV₁ e l'FVC erano anch'essi misure significative predittive sia

Tabella 3—Pazienti che richiedono ossigeno per completare il cammino a 1 mph su tapis roulant, per livelli di DLCO, prima della riabilitazione*

DLCO, % del predetto	N	Pazienti che utilizzano			Valore p†
		qualunque O ₂ %	PP†	95% IC	
≤ 20	217	84	8,91	(5,6-14,0)	< 0,001
21-25	193	67	3,34	(2,2-5,0)	< 0,001
26-30	247	60	2,42	(1,6-3,5)	< 0,001
21-35	168	43	1,27	(0,8-1,9)	0,25
> 35	232	38	1,0	NA	NA

*PP=percentuale di probabilità; IC=intervallo di confidenza; NA=non applicabile

†Dal modello di regressione logistica sull'uso di ossigeno nella prima parte del test di titolazione dell'ossigeno utilizzando i livelli di DLCO, età e sesso come covariate. Le percentuali di probabilità confrontano qualunque ossigeno rispetto nessun ossigeno per i pazienti di una categoria di DLCO rispetto DLCO > 35% del predetto.

Tabella 5—Lavoro massimale per livelli di DLCO, prima della riabilitazione

DLCO, % del predetto	N	Lavoro Massimale, W*	Valore p†
≤ 20	217	24,8 ± 15,9	< 0,001
21-25	193	30,6 ± 17,1	
26-30	247	35,7 ± 19,7	
21-35	168	40,9 ± 21,6	
> 35	232	46,1 ± 23,9	

*I valori sono forniti come media ± DS.

†Dal modello di regressione lineare del lavoro massimale con livello DLCO, età e sesso come covariate.

della distanza del 6MWT che del massimo sforzo compiuto, una volta corretto per DLCO, età e sesso ($p < 0,001$). Per ogni aumento percentuale del FEV₁ percento del predetto, vi è un aumento stimato di 1,22 W nella massima capacità di esercizio e per ogni aumento percentuale nell'FVC percento del predetto, vi è un aumento stimato di 0,42 W nello sforzo massimo. Analogamente, per ogni aumento percentuale nel FEV₁ percento del predetto, vi è un incremento di 12,71 piedi nella distanza 6MWT e per ogni aumento percentuale nell'FVC percento del predetto, vi è un incremento di 4,18 piedi nei risultati del 6MWT.

DISCUSSIONE

I risultati più importanti di questo studio sono stati i seguenti: 1) è stato trovato che la DLCO in respiro singolo ha un'associazione con la PaO₂ a riposo, la richiesta d'ossigeno durante il cammino ad 1 mph, la massima capacità di esercizio ed il 6MWT; 2) FEV₁ e FVC correlano con la richiesta d'ossigeno durante il cammino ad 1 mph, la massima capacità di esercizio e la distanza del 6MWT, una volta corretto per DLCO, età e sesso.

La DLCO è ridotta in pazienti con diverse patologie come l'enfisema, malattie polmonari interstiziali e malattie vascolari polmonari. Studi precedenti³⁻⁷ hanno evidenziato il ruolo delle misure di funzionalità polmonare, compresa la DLCO, nel predire la desaturazione d'ossigeno sotto sforzo. Tuttavia, la sensibilità sia di un basso DLCO che di un basso FEV₁ non era poi così buona. A causa del ridotto numero di pazienti con un DLCO veramente basso, gli autori non sono stati in grado di dividere i loro pazienti in vari gradi di severità (così come abbiamo fatto nel nostro studio). Analogamente, Ries et al⁶ hanno dimostrato che le prove di funzionalità polmonare possono essere utili nell'identificare i pazienti che svilupperebbero con poca probabilità ipossiemia durante l'esercizio. Hadeli et al⁷ hanno riesaminato retrospettivamente un grande numero

Tabella 6—Distanza 6MWT per livelli di DLCO, prima della riabilitazione

DLCO, % del predetto	N	Distanza 6MWT, Piedi*	Valore p†
≤ 20	217	996,3 ± 294,1	< 0,001
21-25	193	1091,1 ± 288,3	
26-30	247	1164,2 ± 284,2	
21-35	168	1220,1 ± 310,0	
> 35	232	1277,4 ± 315,3	

*I valori sono forniti come media non corretta ± DS.

†Dal modello di regressione lineare della distanza 6MWT con livello DLCO, età e sesso come covariate.

di pazienti e trovato che la DLCO bassa, insieme all'ostruzione, aveva una sensibilità del 75% nel predire la desaturazione d'ossigeno durante l'esercizio. Tuttavia, il FEV₁ medio era di 1,5 ± 0,55 L, che è circa due volte la media di quello dei pazienti di questo studio.

La capacità di diffusione non è considerata il maggiore determinante della PaO₂ a riposo e/o della capacità d'esercizio in pazienti con enfisema grave. I determinanti chiave dell'ossigenazione arteriosa a riposo e durante lo sforzo in pazienti con enfisema grave sono rappresentati dalle complesse interazioni fra il disaccoppiamento ventilo/perfusivo, la ventilazione totale, la gittata cardiaca e la velocità metabolica (influenzanti tutti insieme la tensione d'ossigeno venosa mista).¹⁷ La correlazione trovata nei nostri pazienti fra la PaO₂ a riposo e la DLCO suggerisce che i pazienti con DLCO bassa hanno maggiore equilibrio ventilo/perfusivo e/o ipoventilazione.

È interessante notare che, nel nostro studio, la DLCO correla con la massima capacità d'esercizio e la distanza nel 6MWT. Non è stato possibile chiarire invece la ragione per cui la DLCO in respiro singolo limiterebbe l'esercizio, anche quando l'ipossiemia viene corretta con un supplemento d'ossigeno. I possibili meccanismi comprenderebbero la limitazione cardiovascolare e/o le alterazioni miopatiche associate ad una DLCO marcatamente ridotta (utile come marker di queste anomalie). Le alterazioni riscontrate, sia a riposo che sotto sforzo, nelle spettroscopie a risonanza magnetica dei muscoli degli arti dei pazienti con enfisema, insieme alle ridotte attività ossidative enzimatiche nel quadricipite di pazienti con malattia polmonare ostruttiva, suggeriscono che in questi pazienti è presente una ridotta capacità aerobica nei muscoli di lavoro.^{18,19} È chiaro così che i fattori che alterano la forza e la resistenza muscolare degli arti possono limitare la capacità di esercizio. Noi supponiamo che una DLCO fortemente ridotta possa essere un marker generale di una malattia più grave. Come già notato in precedenza, fra la categoria più alta e quella più bassa di

DLCO abbiamo notato un incremento di due volte nella potenza massima contro un incremento del 30% della distanza nel 6MWT. Il motivo di questa discordanza non è chiaro, ma potrebbe essere correlato al fatto che lo studio del massimo sforzo è stato effettuato con una frazione di ossigeno inspirato del 30% mentre durante il 6MWT l'ossigeno supplementare è stato dato ad un livello sufficiente a mantenere la saturazione d'ossigeno a valori $\geq 90\%$.

Una delle caratteristiche uniche di questo studio è l'ampio gruppo di pazienti con enfisema avanzato, confermato con scansioni TC. Non esistono pubblicazioni riguardanti ampi gruppi di pazienti con enfisema e la previsione per vari livelli di DLCO, di PaO_2 a riposo, necessità o meno di un supplemento d'ossigeno nel corso di bassi livelli di esercizio, massima capacità d'esercizio o distanza del 6MWT. La DLCO è un test semplice e non invasivo che può essere utile nel predire la desaturazione d'ossigeno e la tolleranza allo sforzo in pazienti con enfisema avanzato.

Benché gli studi precedenti abbiano dimostrato un valore soglia di DLCO per la desaturazione, questo è il primo grande studio che definisce chiaramente una relazione "dose-risposta a gradi" fra i quintili dei valori percento del predetto della DLCO e della PaO_2 . Per di più, abbiamo misurato la desaturazione d'ossigeno ad uno sforzo moderato invece che durante il massimo sforzo, come è stato fatto negli studi precedenti.^{4,5} Così, il nostro studio fornisce una maggiore predittività della saturazione d'ossigeno a bassi gradi di esercizio (sostenuti per maggiori periodi di tempo durante le normali attività della vita quotidiana). Infine, il fatto che questo ampio studio sia stato effettuato in 17 centri rende queste conclusioni più facilmente generalizzabili.

In sintesi, abbiamo trovato che la DLCO è correlata con la PaO_2 a riposo, la distanza del 6MWT, il massimo sforzo e la necessità di ossigeno aggiuntivo durante lo sforzo. Di conseguenza, durante la valutazione dei pazienti con enfisema grave, quelli con una ridotta DLCO, ed in particolare una DLCO $< 20\%$ del predetto, hanno una maggiore probabilità di avere una ridotta PaO_2 a riposo, una ridotta distanza nel 6MWT e massima capacità di esercizio e di richiedere maggiori livelli di ossigeno supplementare a bassi gradi di attività.

APPENDICE: MEMBRI DEL GRUPPO DI RICERCA NETT

Ufficio di Presidenza del Comitato Direttivo, Università della Pennsylvania, Philadelphia, PA: Alfred P. Fishman, MD (Presidente); Betsy Ann Bozzarello; Amena Al-Amin.

Centri clinici

Baylor College of Medicine, Houston, TX: Rafael Espada, MD (Principale Ricercatore); Marcia Katz, MD (Co-Ricercatore Principale); Carolyn Wheeler, RN, BSN (Principale Coordinatore Clinico); Elaine Baker, RRT, RPFT; Peter Barnard, PhD, RPFT; James Carter, MD; Sophia Chatziioannou, MD; Karla Conejo Gonzales; Minnie Ellisor; John Haddad, MD; David Hicks, RRT, RPFT; Neal Kleiman, MD; Mary Milburn-Barnes, CRTT; Chinh Nguyen, RPFT; Michael Reardon, MD; Joseph Reeves-Viets, MD; Steven Sax, MD; Amir Sharafkhaneh, MD; Christine Young; Rose Butanda (1999-2001); Kimberly DuBose, RRT (1998-2001); Pamela Fox, MD (1999-2001); Katherine Hale, MD (1998-2000); Everett Hood, RPFT (1998-2000); Amy Jahn (1998-2000); Satish Jhingran, MD (1998-2001); Karen King, RPFT (1998-1999); Charles Miller III, PhD (1998-1999); Imran Nizami, MD (Co-Ricercatore Principale, 1999-2001); Todd Officer (1998-2000); Jeannie Ricketts (1998-2000); Joe Rodarte, MD (Co-Ricercatore Principale, 1996-2000); Robert Teague, MD (Co-Ricercatore Principale, 2000); Kedren Williams (1998-1999).

Brigham and Women's Hospital, Boston, MA: John Reilly, MD (Principale Ricercatore); David Sugarbaker, MD (Co-Ricercatore Principale); Carol Fanning, RRT (Principale Coordinatore Clinico); Simon Body, MD; Sabine Duffy, MD; Vladimir Formanek, MD; Anne Fuhlbrigge, MD; Philip Hartigan, MD; Sarah Hooper, EP; Andetta Hunsaker, MD; Francine Jacobson, MD; Marilyn Moy, MD; Susan Peterson, RRT; Roger Russell, MD; Diane Saunders; Scott Swanson, MD (Co-Ricercatore Principale, 1996-2002).

Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA: Rob McKenna, MD (Principale Ricercatore); Zab Mohsenifar, MD (Principale Ricercatore); Carol Geaga, RN (Principale Coordinatore Clinico); Manmohan Biring, MD; Susan Clark, RN, MN; Robert Frantz, MD; Milton Joynor, BA; Peter Julien, MD; Michael Lewis, MD; Jennifer Minkoff-Rau, MSW; Valentina Yegyan, BS, CPFT.

Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH: Malcolm DeCamp, MD (Principale Ricercatore); James Stoller, MD (Co-Ricercatore Principale); Yvonne Meli, RN, C (Principale Coordinatore Clinico); John Apostolakis, MD; Darryl Atwell, MD; Jeffrey Chapman, MD; Pierre DeVilliers, MD; Raed Dweik, MD; Erik Kraenzler, MD; Rosemary Lann, LISW; Nancy Mangalindan, RRT, CPFT; Scott Marlow, RRT; Kevin McCarthy, RCPT; Pricilla McCreight, RRT, CPFT; Atul Mehta, MD; Moulay Meziane, MD; Omar Minai, MD; Peter O'Donovan, MD; Mindi Steiger, RRT; Kenneth White, RPFT; Janet Maurer, MD (Principale Ricercatore, 1966-2001); Robert Schilz, DO (1998-2002); Terri Durr, RN (2000-2001).

Columbia University, New York, NY in consorzio con il Long Island Jewish Medical Center, New Hyde Park, NY: Mark Ginsburg, MD (Principale Ricercatore); Byron Thomashow, MD (Co-Ricercatore Principale); Patricia Jellen, MSN, RN (Principale Coordinatore Clinico); John Austin, MD; Matthew Bartels, MD; Yahya Berkman, MD; Patricia Berkoski, MS, RRT (Coordinatore Locale, Long Island Jewish Medical Center); Frances Brogan, MSN, RN; Amy Chong, BS, CRT; Glenda DeMercado, BSN; Angela DiMango, MD; Bessie Kachulis, MD; Arfa Khan, MD; Mike Mantinaos, MD; Berend Mets, MD; Mitchell O'Shea, BS, RT, CPFT; Gregory Pearson, MD; Jacqueline Pfeffer, MPH, PT; Leonard Rossoff, MD; Steven Scharf, MD, PhD (Co-Ricercatore Principale, 1998-2002); Maria Shiau, MD; Paul Simonelli, MD; Kim Stavrolakes, MS, PT; Donna Tsang, BS; Denise Vilotijevic, MS, PT; Chun Yip, MD; Kerri McKeon, BS, RRT, RN (Coordinatore Locale, Long Island Jewish Medical Center, 1998-2000).

Duke University Medical Center, Durham, NC: Neil MacIntyre, MD (Principale Ricercatore); R. Duane Davis, MD (Co-Ricercatore Principale); John Howe, RN (Principale Coordinatore Clinico); Rebecca Crouch, RPT; Katherine Grichnik, MD; David Harpole, Jr, MD; Abby Krichman, RRT; Brian Lawlor, RRT; Holman McAdams, MD; Susan Rinaldo-Gallo, MED; Jeanne Smith, ACSW; Mark Stafford-Smith, MD; Victor Tapson, MD.

Mayo Foundation, Rochester, MN: James Utz, MD (Principale Ricercatore); Claude Deschamps, MD (Co-Ricercatore Principale); Kathy Mieras (Principale Coordinatore Clinico); Mark Allen, MD; Deb Andrist, RN; Gregory Aughenbaugh, MD; Sharon Bendel, RN; Eric Edell, MD; Marlene Edgar; Bonnie Edwards; Beth Elliot, MD; James Garrett, RRT; Delmar Gillespie, MD; Judd Gurney, MD; Boleyn Hammel; Karen Hanson, RRT; Lori Hanson, RRT; Gordon Harms, MD; June Hart; Thomas Hartman, MD; Robert Hyatt, MD; Eric Jensen, MD; Nicole Jensen, RRT; Sanjay Kalra, MD; Philip Karsell, MD; David Midthun, MD; Carl Mottram, RRT; Stephen Swensen, MD; Anne-Marie Sykes, MD; Karen Taylor; Norman Torres, MD.

National Jewish Medical and Research Center, Denver, CO: Barry Make, MD (Principale Ricercatore); Marvin Pomerantz, MD (Co-Ricercatore Principale); Mary Gilmartin, RN, RRT (Principale Coordinatore Clinico); Joyce Canterbury; Martin Carlos; Phyllis Dibbern, PT; Enrique Fernandez, MD; Lisa Geyman, MSPT; Connie Hudson; David Lynch, MD; John Newell, MD; Robert Quaife, MD; Jennifer Propst, RN; Cynthia Raymond, MS; Jane Whalen-Price, PT; Kathy Winner, OTR; Martin Zamora, MD; Reuben Cherniack, MD (Principale Ricercatore, 1997-2000).

Ohio State University, Columbus, OH: Philip Diaz, MD (Principale Ricercatore); Patrick Ross, MD (Co-Ricercatore Principale); Tina Bees (Principale Coordinatore Clinico); Jan Drake; Ronald Harter, MD; Mark King, MD; David Rittinger; Mahasti Rittinger.

Saint Louis University, St. Louis, MO: Keith Naunheim, MD (Principale Ricercatore); Francisco Alvarez, MD (Co-Ricercatore Principale); Joan Osterloh, RN, BSN (Principale Coordinatore Clinico); Susan Borosh; Willard Chamberlain, DO; Sally Frese; Alan Hibbit; Mary Ellen Kleinhenz, MD; Gregg Ruppel; Cary Stolar, MD; Janice Willey.

Temple University, Philadelphia, PA: Gerard Criner, MD (Principale Ricercatore); Satoshi Furukawa, MD (Co-Ricercatore Principale); Anne Marie Kuzma, RN, MSN (Principale Coordinatore Clinico); Roger Barnett, MD; Neil Brister, MD; Kevin Carney, RN, BS; Wissam Chatila, MD; Francis Cordova, MD; Gilbert D'Alonzo, DO; Michael Keresztury, MD; Karen Kirsch; Kathy Lautensack, RN, BSN; Madelina Lorenzon, CPFT; Ubaldo Martin, MD; Peter Rising, MS; Scott Schartel, MD; John Travaline, MD; Gwendolyn Vance, RN.

University of California, San Diego, San Diego, CA: Andrew Ries, MD, MPH (Principale Ricercatore); Robert Kaplan, PhD (Co-Ricercatore Principale); Catherine Ramirez, BS, RCP (Principale Coordinatore Clinico); David Frankville, MD; Paul Friedman, MD; James Harrell, MD; Jeffery Johnson; David Kapelanski, MD; David Kupferberg, MD; Catherine Larsen, MPH; Trina Limberg, RRT; Michael Magliocca, RN, CNP; Frank J. Papatheofanis, MD, PhD; Dawn Sassi-Dambron, RN; Melissa Weeks.

University of Maryland at Baltimore, Baltimore, MD, in consorzio con il Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD: Mark Krasna, MD (Principale Ricercatore); Henry Fessler, MD (Co-Ricercatore Principale); Iris Moskowitz (Principale Coordinatore Clinico); Timothy Gilbert, MD; Jonathan Orens, MD; David Shade; Kenneth Silver, MD; Clarence Weir; Charles White, MD.

University of Michigan, Ann Arbor, MI: Fernando Martinez, MD (Principale Ricercatore); Mark Iannettoni, MD (Co-Ricercatore Principale); Catherine Meldrum, BSN, RN, CCRN (Prin-

cipale Coordinatore Clinico); William Bria, MD; Kelly Campbell; Paul Christensen, MD; Kevin Flaherty, MD; Steven Gay, MD; Paramjit Gill, RN; Paul Kazanjian, MD; Ella Kazerooni, MD; Vivian Knieper; Tammy Ojo, MD; Lewis Poole; Leslie Quint, MD; Paul Rysso; Thomas Sisson, MD; Michael Spear; Mercedes True; Wendy Woniewski; Brian Woodcock, MD; Lori Zarella, RN.

University of Pennsylvania, Philadelphia, PA: Larry Kaiser, MD (Principale Ricercatore); John Hansen-Flaschen, MD (Co-Ricercatore Principale); Mary Louise Geraghty, BSN, RN (Principale Coordinatore Clinico); Abass Alavi, MD; Theresa Alcorn, Judith Aronchick, MD; Stanley Aukberg, MD; Bryan Benedict, RRT; Susan Craemer, BS, RRT, CPFT; Ron Daniele, MD; Jeffrey Edelman, MD; Warren Geffer, MD; Laura Kotler-Klein, MSS; Robert Kotloff, MD; David Lipson, MD; Wallace Miller, Jr., MD; Richard O'Connell, RPFT; Staci Oelman, MSW; William Russell, RPFT; Heather Sheaffer, MSW; Rodney Simcox, BSRT, RRT; Susanne Snedeker, RRT, CPFT; Jennifer Stone-Wynne, MSW; Gregory Tino, MD; Peter Wahl; James Walter, RPFT; Patricia Ward; David Zisman, MD; James Mendez, MSN, CRNP (1997-2001, Principale Coordinatore Clinico 1999-2001); Angela Wurster, MSN, CRNP (Principale Coordinatore Clinico, 1997-1999).

University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA: Frank Sciruba, MD (Principale Ricercatore); James Luketich, MD (Co-Ricercatore Principale); Colleen Synan, MS (Principale Coordinatore Clinico); Gerald Ayres; Manuel Brown, MD; Michael Donahoe, MD; Carl Fuhrman, MD; Robert Hoffman, MD; Joan Lacomis, MD; Joan Sexton; William Slivka; Diane Strollo, MD; Erin Sullivan, MD; Tomeka Simon; Catherine Wrona, RN, BSN.

University of Washington, Seattle, WA: Joshua Benditt, MD (Principale Ricercatore); Douglas Wood, MD (Co-Ricercatore Principale); Margaret Snyder, MN (Principale Coordinatore Clinico); Kymberley Anable; Nancy Battaglia; Louie Boitano; Andrew Bowdle, MD; Leighton Chan, MD; Cindy Chwalik; Bruce Culver, MD; Thurman Gillespy, MD; David Godwin, MD; Andra Ibrahim, MD; Diane Lockhart; Stephen Marglin, MD; Kenneth Martay, MD; Patricia McDowell; Alicia Morgan; Donald Oxorn, MD; Susan Golden (1998-2000).

Altri Partecipanti

Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD: Lynn Bosco, MD, MPH; Yen-Pin Chiang, PhD; Carolyn Clancy, MD; Harry Handelsman, DO.

Centers for Medicare and Medicaid Services, Baltimore, MD: Steven Sheingold, PhD; Tanisha Carino; JoAnna Farrell; Karen McVeary; Anthony Norris; Sarah Shirey; Claudette Sikora; Kenneth Simon, MD, MBA.

Centro di Coordinamento, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD: Steven Piantadosi, MD, PhD (Principale Ricercatore); James Tonascia, PhD (Co-Ricercatore Principale); Patricia Belt; Karen Collins; Betty Collison; John Dodge; Michele Donithan, MHS; Vera Edmonds; Judith Harle; Rosetta Jackson; Heather Koppelman; Shing Lee, ScM; Charlene Levine; Hope Livingston; Jill Meinert; Jennifer Meyers; Deborah Nowakowski; Kapreena Owens; Shangqian Qi, MD; Michael Smith; Brett Simon, MD; Paul Smith; Alice Sternberg, ScM; Mark Van Natta, MHS; Laura Wilson; Robert Wise, MD.

Centro Costo-Efficacia dei Dati, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA: Scott Ramsey, MD, PhD (Principale Ricercatore); Ruth Etzioni, PhD; Sean Sullivan, PhD; Douglas Wood, MD; Larry Kessler, ScD; Thomas Schroeder, MA; Robert Smith, MS; Kristin Berry, MS; Nancy Myers.

Centro di Immagazzinamento ed Analisi Immagini TC, University of Iowa, Iowa City, IA: Eric Hoffman, PhD (Principale

Ricercatore); Janice Cook-Granroth; Angela Delsing, RT; Jun-feng Guo, PhD; Geoffrey McLennan, MD; Brian Mullan, MD; Chris Piker; Joseph Reinhardt, PhD; Blake Robinswood; Jered Sieren; William Stanford, MD.

Comitato di Monitoraggio dei Dati e della Sicurezza: John Waldhausen, MD (Chair); Gordon Bernard, MD; David DeMets, PhD; Mark Ferguson, MD; Eddie Hoover, MD; Robert Levine, MD; Donald Mahler, MD; A. John McSweeney, PhD; Jeanine Wiener-Kronish, MD; O. Dale Williams, PhD; Magdy Younes, MD.

Centro Marketing, Temple University, Philadelphia, PA: Gerard Criner, MD (Principale Ricercatore); Charles Soltoff, MBA.

Project Office, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD: Gail Weinmann, MD (Addetto al Progetto); Joanne Deshler (Addetto al Contratto); Dean Follmann, PhD; James Kiley, PhD; Margaret Wu, PhD (1996-2001).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Burrows B, Kasik J, Niden A, et al. Clinical usefulness of the single-breath pulmonary diffusing capacity test. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84:789-806
- 2 Miller A, Thornton J, Warshaw R, et al. Single-breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state: predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:270-277
- 3 Mohsenifar Z, Collier J, Belman MJ, et al. Isolated reduction in single-breath diffusing capacity in the evaluation of exertional dyspnea. *Chest* 1992; 101:965-969
- 4 Owens G, Rogers R, Pennock B, et al. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 310:1218-1221
- 5 Sue D, Oren A, Hansen J, et al. Diffusing capacity as a predictor of gas exchange during exercise. *N Engl J Med* 1987; 316:1301-1306
- 6 Ries AL, Farrow JT, Clausen JL. Pulmonary function tests cannot predict exercise induced hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1988; 93:454-459
- 7 Hadeli KO, Siegel EM, Sherrill L, et al. Predictors of oxygen desaturation during submaximal exercise in 8,000 patients. *Chest* 2001; 120:88-92
- 8 National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial (NETT): a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *J Cardiovasc Surg* 1999; 118:18-28
- 9 American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor): recommendations for a standard technique; 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2185-2198
- 10 Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:185-189
- 11 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-1218
- 12 American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136
- 13 Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, et al. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18:419-425
- 14 Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:659-664
- 15 Steele B. Timed walking tests of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness. *J Cardiopulm Rehabil* 1996; 16:25-33
- 16 Lehmann EL. *Nonparametrics: statistical methods based on ranks*. San Francisco, CA: Holden-Day, 1975
- 17 Dantzker DR, D'Alonzo GE. The effect of exercise on pulmonary gas exchange in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1135-1139
- 18 Mannix ET, Boska MD, Galassetti P, et al. Modulation of ATP production by oxygen in obstructive lung disease as assessed by 31 P-MRS. *J Appl Physiol* 1995; 78:2218-2227
- 19 Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:374-377