

Il picco di flusso espiratorio non è un indicatore di qualità della spirometria*

La variabilità del picco di flusso espiratorio ed il FEV₁ sono scarsamente collegati nella popolazione anziana

Matthew J. Hegewald, MD, FCCP; Michael J. Lefor, MD; Robert L. Jensen, PhD;
Robert O. Crapo, MD, FCCP; Stephen B. Kritchevsky, PhD;
Catherine L. Haggerty, PhD, MPH; Douglas C. Bauer, MD;
Suzanne Satterfield, MD; Tamara Harris, MD; for the Health, Aging, and
Body Composition Study Investigators

Background: Il picco di flusso espiratorio forzato (PEF) ed il FEV₁ sono misure della spirometria utilizzate per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie polmonari. Abbiamo verificato l'ipotesi che la variabilità all'interno del test del PEF sia associata ad una corrispondente variabilità in termini di FEV₁ durante una singola sessione di test.

Metodi: Un totale di 2.464 adulti sani dell'Health, Aging, and Body Composition Study, dei quali sono stati controllati ed analizzati i risultati spirometrici in conformità con i criteri di accettabilità dell'American Thoracic Society. I tre "migliori" risultati (la sommatoria più alta di FVC e FEV₁) sono stati selezionati per ciascun soggetto. Per coloro i quali vi erano risultati spirometrici accettabili, sono stati creati due gruppi: gruppo 1, con rapporto FEV₁/FVC normale; gruppo 2, con rapporto FEV₁/FVC ridotto. Per ciascun soggetto sono state calcolate le differenze tra i valori più alti e più bassi di PEF (Δ PEF) e le relative differenze tra i valori più alti e più bassi di FEV₁ (Δ FEV₁). Un'analisi di regressione è stata effettuata utilizzando i PEF più ampi e i migliori FEV₁, e per ciascun gruppo sono stati calcolate le percentuali di Δ PEF (% Δ PEF) e di Δ FEV₁ (% Δ FEV₁).

Risultati: L'analisi di regressione per il gruppo 1 e 2 ha mostrato una significativa associazione tra % Δ PEF e % Δ FEV₁ ($r^2 = 0,0001$, $p = 0,59$, e $r^2 = 0,040$, $p = 0,15$, rispettivamente). Per entrambi i gruppi, il 29% di Δ PEF è stato associato con l'1% Δ FEV₁.

Conclusioni: Nell'ambito di una singola sessione di spirometria, % Δ PEF e % Δ FEV₁ contengono informazioni indipendenti. Il PEF ha un maggior grado di variabilità intrinseca rispetto al FEV₁. I cambiamenti in termini di PEF non hanno effetti significativi sul FEV₁. La spirometria non dovrebbe essere esclusa sulla base di una variabilità del picco di flusso.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 3:23-28)

Parole chiave: velocità di flusso espiratorio forzato; volume espiratorio forzato; picco di flusso espiratorio; test di funzionalità respiratoria; spirometria

Abbreviazioni: ATS = American Thoracic Society; ERS = European Respiratory Society; Δ FEV₁ = differenza tra i valori più alti e più bassi di FEV₁; % Δ FEV₁ = % di Δ FEV₁; FEV₁-A = FEV₁ associato al più grande picco di flusso espiratorio; FEV₁-B = FEV₁ associato al più piccolo picco di flusso espiratorio; PEF = picco di flusso espiratorio; Δ PEF = differenza tra il più grande e il più piccolo picco di flusso espiratorio; % Δ PEF = percentuale di differenza nel piccolo picco di flusso espiratorio; PEF-A = il più grande picco di flusso espiratorio

Il picco di flusso espiratorio (PEF) è una stima del flusso massimale espiratorio utilizzata per valutare lo sforzo quantitativo e qualitativo nelle manovre spirometriche ed è utilizzato in maniera indipendente nella clinica per il monitoraggio dell'asma tramite di-

positivi portatili.¹⁻⁵ Il FEV₁ è una misura del volume nel primo secondo di spirometria, ed è utilizzato per la diagnosi ed il monitoraggio di malattie polmonari.^{1,6} Entrambe le misurazioni hanno giocato un ruolo importante nell'identificazione e nel trattamento di

alcune malattie polmonari, e specialmente dell'asma.

Fisiologicamente, le caratteristiche del flusso influenzano le misurazioni sia del PEF che del FEV₁. Sebbene la viscosità e la densità dei gas misurati, e la lunghezza e il calibro delle vie aeree influenzino i cambiamenti in termini di PEF e FEV₁,⁷⁻⁹ questi ultimi due valori valutano differenti aspetti del flusso; infatti, si ritiene che il PEF misuri la funzionalità delle vie aeree di grosso calibro (> 2 mm di diametro) ed è fortemente dipendente dallo sforzo. Il FEV₁ è espressione delle piccole e medie vie aeree. Questa misura ha componenti sia sforzo-dipendenti che sforzo-indipendenti.

Lo sforzo durante la spirometria è, in parte, valutato dal PEF del soggetto. Esso correla direttamente col massimo lavoro e con lo sforzo iniziale durante la manovra spirometrica.¹⁰ È inoltre facilmente quantificabile e può essere incorporato in risposte predefinite automatiche degli spirometri che utilizzano marker assistiti dal computer per gli standard di accettabilità spirometrica. Le linee guida precedenti¹¹ dicono che le sole misurazioni del PEF dovrebbero essere comprese all'interno del 10% dei valori massimi. Alcuni comuni spirometri forniscono un codice di errore qualora non vi fossero tracciati all'interno del 10% del "migliore" (più ampio) tracciato di PEF. Come risultato, la riproducibilità del PEF è stata utilizzata come parametro assicurativo della qualità di una spirometria. Nonostante ciò, i criteri più recenti dell'American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) per la standardizzazione delle spirometrie non utilizzano le differenze in termini di PEF tra manovre che valutino la qualità nell'ambito di una singola sessione.¹²

Il PEF ed il FEV₁ sono utilizzati per monitorare oggettivamente le malattie polmonari ostruttive e

per valutare l'asma occupazionale, e sono spesso utilizzati come risultati primari negli studi farmacologici.^{1,13-16} Il FEV₁ è comunemente tenuto in considerazione come parzialmente dipendente dal PEF, sulla scorta di un'ampia correlazione tra PEF e FEV₁.¹⁷ Quindi, il PEF è stato utilizzato come un surrogato del FEV₁ in particolare all'interno di un over time individuale (es, cambiamenti del PEF riflettono un grado simile di cambiamenti del FEV₁). È in discussione quanto i cambiamenti in termini di PEF effettivamente riflettano i cambiamenti in termini di FEV₁ e dunque corrispondano al grado di patologia ostruttiva in un soggetto.^{18,19} È stato suggerito inoltre che esista una *dipendenza sforzo-negativa* del FEV₁.^{10,20} Ciò stabilisce che lo sforzo massimo corrispondente al valore più alto di PEF risulti in una riduzione del FEV₁ dovuta alla compressione dei gas nel torace. Nello sforzo di chiarire questi argomenti, abbiamo verificato l'ipotesi per la quale la differenza tra i valori più alti e più bassi di PEF (Δ PEF) di un individuo durante una singola sessione sia associata con una differenza parallela tra i valori più alti e più bassi di FEV₁ (Δ FEV₁).

MATERIALI E METODI

Sono stati analizzati i partecipanti allo Health, Aging, and Body Composition Study. Tutti i partecipanti selezionati avevano tra i 70 ed i 79 anni, senza disabilità nelle attività della vita quotidiana, ed erano scevri da limitazioni funzionali. I Comitati Etici hanno approvato lo studio, ed è stato ottenuto il consenso informato. I soggetti hanno effettuato una spirometria ed è stato loro chiesto di effettuare lo sforzo massimo. È stato utilizzato uno spirometro del National Institute for Occupational Safety and Health che si basava sui volumi utilizzando un dispositivo decodificatore digitale per misurare lo spostamento dei volumi. Ogni giorno sono stati fatte delle calibrazioni a tre siringhe leggere. Due degli autori (R.I.J. e R.O.C.) dallo LDS Hospital a Salt Lake City, UT, hanno valutato la qualità degli spirografi come "A" (il migliore) fino ad "F" (il peggiore) nella misurazione di FEV₁ e FVC sulla scorta dei criteri ATS di accettabilità e riproducibilità. Gli spirografi con punteggi qualitativi "C" o più in termini di FEV₁ ed FVC venivano poi analizzati. Tutto ciò in conformità ai criteri ATS per la riproducibilità, pubblicati nel 1995, con 200 mL tra il FEV₁ più alto e il successivo FEV₁ più alto.²¹ Tra quelli ritenuti accettabili, sono stati formati due gruppi: gruppo 1, con rapporto FEV₁/FVC normale; gruppo 2, con rapporto FEV₁/FVC ridotto, sulla base dei limiti più bassi delle normali equazioni predittive utilizzate da Crapo e coll.²²

Per ciascun gruppo, i tre test migliori (sulla base delle somme più alte di FVC e FEV₁) venivano selezionati per ciascun soggetto come raccomandato dalle linee guida dell'ATS sulle spirometrie.²¹ I PEF più ampi (PEF-A) e i PEF più ridotti nell'ambito di una singola sessione venivano scelti tra i tre test migliori. I valori di FEV₁ associati con ciascun PEF venivano denominati FEV₁-A e FEV₁-B, rispettivamente. Le equazioni associate a questi valori sono le seguenti:

Equazione 1: Δ PEF = PEF-A-PEF-B;

tutti i valori di Δ PEF sono positivi

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs. Hegewald, Lefor, Jensen, and Crapo) LDS Hospital and University of Utah, Salt Lake City, UT; Wake Forest University (Dr. Kritchevsky), Winston Salem, NC; Department of Epidemiology (Dr. Haggerty), University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; University of California San Francisco (Dr. Bauer), San Francisco, CA; University of Tennessee Memphis (Dr. Satterfield), Memphis, TN; and National Institutes of Health (Dr. Harris), Bethesda, MD.

Questo studio è stato supportato dai contratti N01-AG-6-2103, e N01-AG-6-2106, ed è stato inoltre supportato in parte dal programma Intramural Research del National Institutes of Health, National Institute on Aging. Gli autori non hanno alcun conflitto di interessi.

Gli autori non hanno alcun conflitto d'interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto il 15 novembre 2006; revisione accettata il 21 gennaio 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Matthew Hegewald, MD, FCCP, Pulmonary Division, LDS Hospital, Eighth Ave & C St, Salt Lake City, UT 84143; e-mail: matt.hegewald@intermountainmail.org

(CHEST 2007; 131:1494-1499)

Equazione 2: $\Delta FEV_1 = FEV_{1-A} - FEV_{1-B}$; ΔFEV_1 ; i valori potrebbero essere sia positivi che negativi

Equazione 3: $\% \Delta PEF = (\Delta PEF / PEF - A) \times 100$

Equazione 4: $\% \Delta FEV_1 = (\Delta FEV_1 / FEV_1 \text{ più alto}) \times 100$

Dove PEF-B è il PEF più ridotto in una singola sessione. L'analisi di regressione è stata effettuata sul PEF-A e sul FEV₁ più elevato, e sono stati considerati $\% \Delta PEF$ e $\% \Delta FEV_1$ per valutare eventuali relazioni significative tra queste variabili sia negli individui normali che in quelli ostruiti.

La frequenza della dipendenza a uno sforzo negativo è stata determinata calcolando la percentuale di soggetti in cui il valore più elevato di FEV₁ era associato con un PEF sottomassimale. Quei soggetti con risultati spirometrici accettabili sulla scorta dei criteri di accettabilità e riproducibilità ATS, e con un $\Delta PEF > 50\%$ venivano esclusi dall'analisi per ridurre l'effetto di valori che si discostavano troppo dai criteri. Per questo motivo sono stati esclusi l'1,9% dei soggetti.

RISULTATI

Dei 3.075 partecipanti allo Health, Aging, and Body Composition Study, 2.863 soggetti hanno effettuato una valutazione spirometrica; 352 soggetti sono stati esclusi dal momento che non incontravano i criteri ATS di accettabilità e riproducibilità (12,3% del totale). 47 soggetti sono stati esclusi sulla base di ΔPEF del 50% (1,9% del totale). I dati di 2.464 soggetti sono stati analizzati. L'età media dei partecipanti era compresa tra $73,6 \pm 2,86$ anni (\pm DS). La distribuzione per sesso ha dato il 49% di uomini e il 51% di donne. Il 49% di questi soggetti erano bianchi, e il restante erano africani d'America (41%); il 10,4% dei partecipanti dicevano di essere fumatori attivi, il 45,7% ex-fumatori e il 43,9% dicevano di non aver mai fumato.

Il gruppo 1 comprendeva 2.064 soggetti con un normale rapporto FEV₁/FVC. Il gruppo 2 comprendeva 200 soggetti con un rapporto FEV₁/FVC ridotto. Le età medie dei gruppi 1 e 2 erano simili: $73,6 \pm 2,86$ anni e $73,5 \pm 2,88$ anni, rispettivamente. I valori medi per ciascun gruppo in termini di miglior PEF,

miglior FEV₁, miglior FVC, ΔPEF , ΔFEV_1 , $\% \Delta PEF$ e $\% \Delta FEV_1$ sono contenuti nella Tabella 1. Tutti i dati sembrano essere distribuiti normalmente.

Le correlazioni tra PEF e FEV₁ sono mostrate nelle Figure 1, 2, 3, 4. In entrambi i gruppi, il PEF-A e i FEV₁ più elevati sono correlati in maniera statisticamente significativa (gruppo 1: $r^2 = 0,70$, $p < 0,001$ [Figura 1]; gruppo 2: $r^2 = 0,79$, $p < 0,0001$ [Figura 3]). $\% \Delta PEF$ e $\% \Delta FEV_1$ non erano correlate in nessuno dei due gruppi (gruppo 1: $r^2 = 0,0001$, $p = 0,59$ [Figura 2]; gruppo 2: $r^2 = 0,04$, $p = 0,15$ [Figura 4]). Nel gruppo 1, il $\% \Delta PEF$ spiega $< 3\%$ di variabilità in $\% \Delta FEV_1$ nei pazienti normali con risultati spirometrici accettabili (Figura 2).

Tra tutti i partecipanti, abbiamo calcolato che una media del 29% di ΔPEF era associata con l'1% di ΔFEV_1 . $\% \Delta PEF$ medio era pari a 14,3, e $\% \Delta FEV_1$ medio era pari a 0,49. Nel 39,4% di tutti i soggetti, il PEF-A era associato con un FEV₁ al di sotto del massimale. Questa relazione non cambiava quando $\% \Delta PEF$ era limitato al 10% (quelli con i valori di PEF maggiormente riproducibili).

DISCUSSIONE

Il nostro studio dimostra che nei soggetti sani anziani nell'ambito di una singola sessione di test, vi è poca correlazione tra variabilità del PEF e variabilità del FEV₁. In media il 29% di ΔPEF è associato mediamente a un ΔFEV_1 dell'1%. Il FEV₁ è una misura stabile anche con cambiamenti ampi del PEF. Ciò suggerisce che FEV₁ e PEF misurino differenti aspetti della funzione polmonare. Ciò non giunge inaspettato dal momento che il PEF registra i primi 100 o 200 ms di uno sforzo espiratorio ed è considerato una stima della funzione delle grosse vie aeree, laddove il FEV₁ misura l'intero primo secondo di espirio ed è influenzato dalla funzione sia delle piccole che delle grosse vie aeree. Questi dati suggeriscono che i criteri di accettabilità attuali ATS/ERS che enfatizzano la riproducibilità del FEV₁ e dell'FVC nella determinazione di risultati spirometrici accettabili, e non includono la riproducibilità del PEF, sono appropriati.¹² Queste nuove acquisizioni mettono in discussione l'utilità dell'utilizzo del PEF come una stima della qualità di una spirometria e suggeriscono che le manovre spirometriche non dovrebbero essere escluse sulla base della variabilità del PEF. Il limite principale di questo studio è che esso ha incluso solo adulti anziani e dunque non può essere applicato alla popolazione generale.

Il valore dell'utilizzo del PEF nella valutazione della qualità di una spirometria è stato messo in discussione. Diversi studi hanno tentato di indagare questo problema da diversi punti di vista. Krowka e coll.¹⁰ hanno esaminato il PEF ed i suoi effetti sul FEV₁

Tabella 1—Valori demografici e spirometrici per gruppo*

Variabili	Gruppo 1 (n = 2.291)	Gruppo 2 (n = 410)
Età, anni	73,6 \pm 2,86	73,5 \pm 2,88
Miglior PEF, mL/s	5.666 \pm 1.850	4.183 \pm 1.703
Miglior FEV ₁ , mL	2.234 \pm 615,5	1.711 \pm 597,1
Miglior FVC, mL	2.905 \pm 803,9	2.811 \pm 828,4
ΔPEF , mL/s	889,0 \pm 765,1	577,9 \pm 531,2
ΔFEV_1 , mL	14,21 \pm 104,2	13,72 \pm 70,28
$\% \Delta PEF$	15,82 \pm 13,2	13,93 \pm 10,85
$\% \Delta FEV_1$	0,662 \pm 4,92	0,899 \pm 5,05

*I dati sono presentati come media \pm DS.

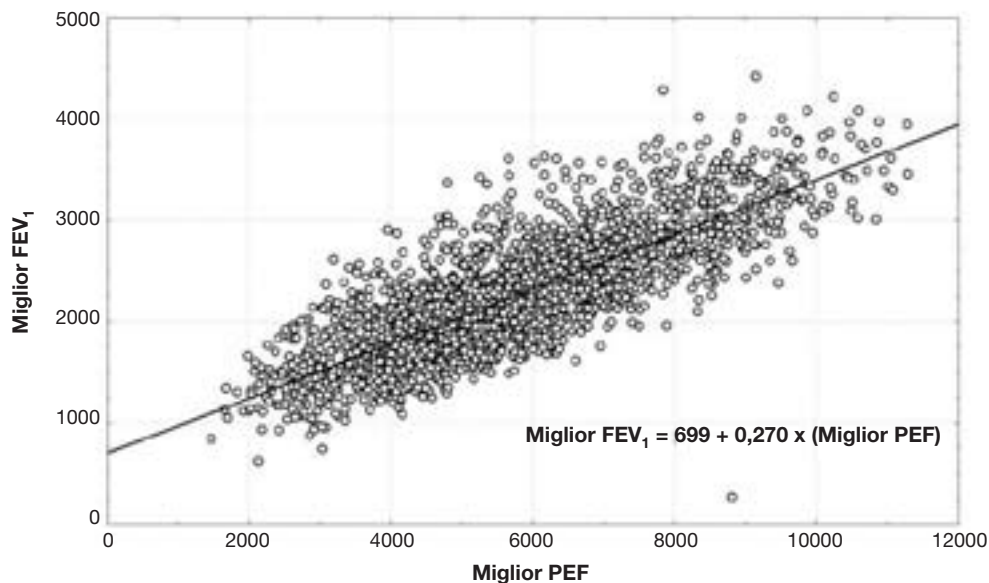


FIGURA 1. Analisi di regressione tra il miglior FEV₁ e il miglior PEF in soggetti normali con curve accettabili.

con sforzi massimali e sub-massimali. Dopo aver dimostrato che il lavoro massimale è correlato con i più alti valori di PEF, hanno scoperto che i valori più alti di PEF non erano associati con quelli più alti di FEV₁. Questo concetto, chiamato *dipendenza sforzo-negativa*, è stato attribuito alla compressione dei gas toracici. Krowka e coll. hanno proposto che il PEF dovrebbe essere utilizzato come parametro obiettivo e riproducibile dello sforzo individuale durante le manovre spirometriche dal momento che ad esso corrisponde una minore variabilità del FEV₁. I nostri

risultati mettono un punto interrogativo circa l'importanza della dipendenza sforzo-negativa del FEV₁. Nei nostri dati, un PEF crescente (e dunque uno sforzo crescente) risultava in un aumento del FEV₁ nel 60% dei soggetti. La maggioranza dei soggetti mostravano una dipendenza sforzo-positiva del FEV₁. Nonostante ciò, il ΔPEF e lo sforzo iniziale risultano in un minimo ΔFEV₁.

Park²³ ha esaminato i risultati spirometrici da 10 pazienti "normali" e 12 "ostruiti". Lo studio ha messo a confronto tracciati accettabili con i più alti valori di

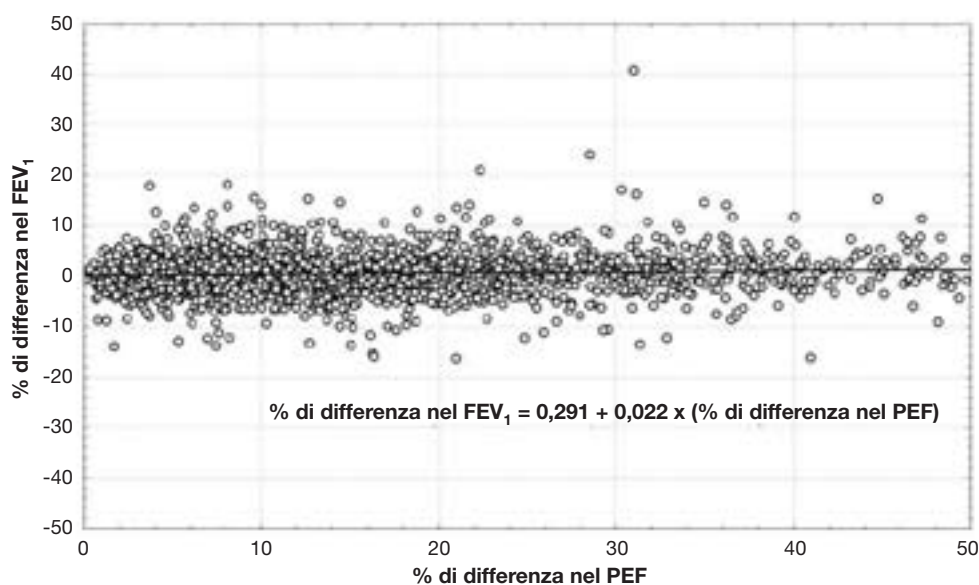


FIGURA 2. Analisi di regressione del %ΔFEV₁ in confronto al %ΔPEF per soggetti normali con curve accettabili.

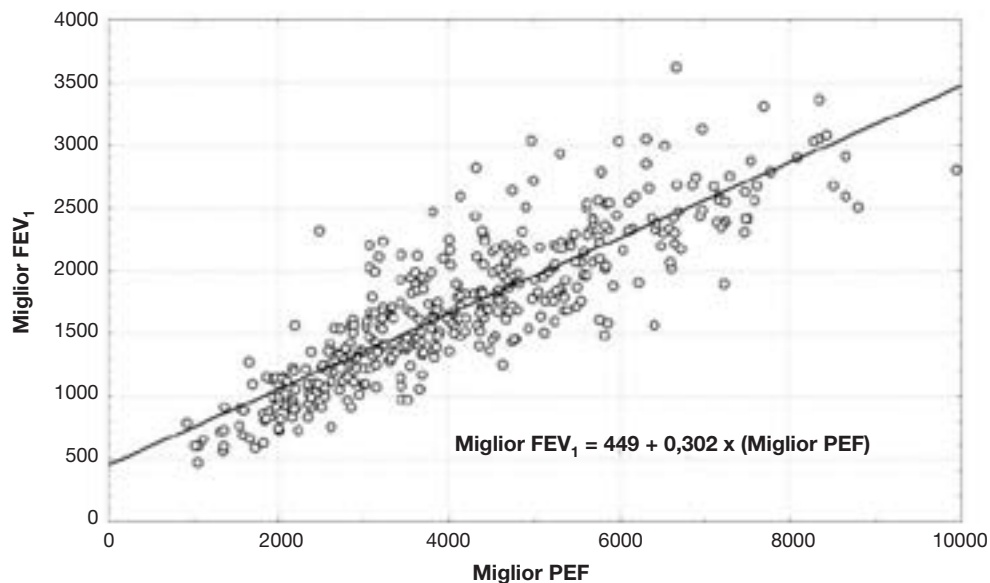


FIGURA 3. Analisi di regressione tra il miglior FEV₁ e il miglior PEF in soggetti ostruiti con curve accettabili.

PEF (sforzi maggiori) vs quelli con gli FVC più elevati (i più ampi volumi polmonari). Nei tracciati con la somma più ampia di FEV₁ e FVC, il FEV₁ era leggermente influenzato dalla variabilità del PEF. Park ha tratto la conclusione che le linee guida ATS²¹ circa l'accettabilità e la riproducibilità sono appropriate e non dovrebbero includere la variabilità del PEF.

I nostri dati confermano le conclusioni di Park.²³ Il FEV₁ subisce un piccolo cambiamento individuale durante una particolare sessione, laddove la variabilità del PEF è significativamente maggiore. Per tutti

gli individui studiati, vi è un Δ PEF medio del 14,3% con un < 0,50% di Δ FEV₁ medio. Altri ricercatori²⁴ hanno confermato la variabilità di gran lunga maggiore del PEF se confrontata con quella del FEV₁ in una singola sessione. Dunque, il PEF potrebbe essere poco affidabile per valutare accuratamente la qualità di una manovra spirometrica nonostante il fatto che sia il modo più appropriato per valutare lo sforzo iniziale. Ciò suggerisce che il FEV₁ non è del tutto dipendente dallo sforzo iniziale.

La nostra scoperta che il PEF ed il FEV₁ sono cor-

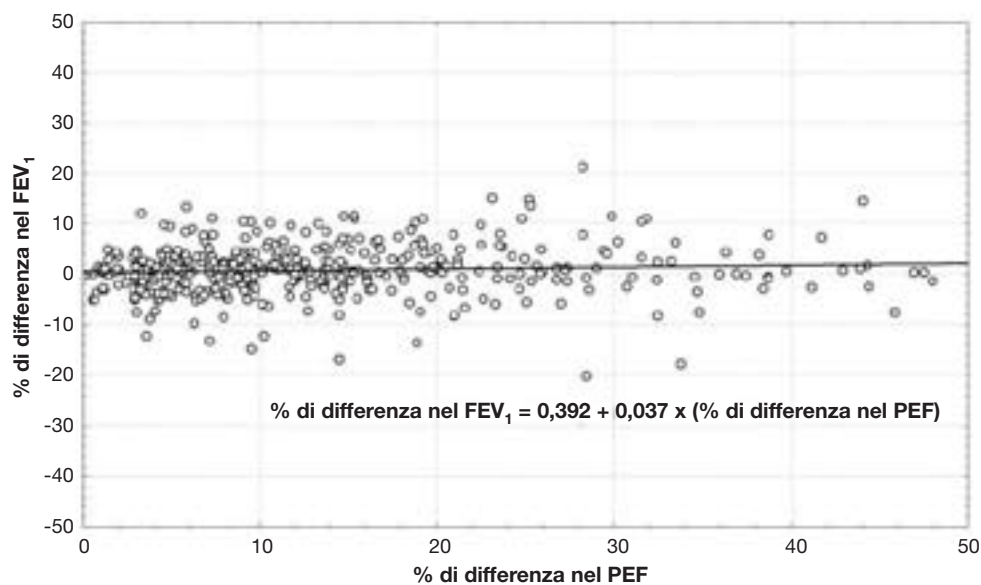


FIGURA 4. Analisi di regressione del % Δ FEV₁ in confronto al % Δ PEF in soggetti ostruiti con curve accettabili. % di differenza nel PEF.

relati in maniera forte e significativa è in accordo col lavoro precedente.¹⁷ Comunque, il nostro studio ha unicamente esaminato la relazione tra le misure di PEF e FEV₁ nell'ambito di una singola sessione, ed è stato il primo a dimostrare che differenze tra questi parametri in misurazioni ripetute durante le stesse sessioni di esame non erano correlate in maniera significativa. Comunque, gli sforzi massimali iniziali dovrebbero essere incoraggiati dal momento che gli standard di riferimento attuali sono stati ottenuti utilizzando gli sforzi massimali e tutte le fonti che potrebbero far aumentare la variabilità dovrebbero essere minimizzate.

In conclusione, sia le decisioni cliniche che laboratoristiche sono state fatte sulla scorta di misurazioni spirometriche che valutavano PEF e FEV₁. I cambiamenti di questi due parametri danno informazioni differenti. La variabilità nelle misurazioni del PEF durante una singola sessione non ha effetto significativo sul FEV₁. I dati spirometrici potrebbero essere eliminati in maniera erronea sulla base di una variabilità del PEF che abbia un minimo effetto globale sugli altri risultati del test, ed in particolare sul FEV₁. L'utilizzo della variabilità del PEF come criterio di qualità di un test potrebbe far aumentare il numero di test richiesti in una singola sessione di test, non necessariamente facendo aumentare la difficoltà del test sia per il paziente che per il laboratorio. Questi risultati sono in accordo con le linee guida ATS/ERS più recenti circa la standardizzazione della spirometria, pubblicate nel 2005, che affermano che i due valori più elevati di FEV₁ ed FVC dovrebbero essere compresi nei 0,150 L ciascuno e non fanno alcuna menzione della riproducibilità del PEF. Inoltre, dato l'elevato grado di variabilità intrinseca del FEV₁, vi dovrebbe essere maggior cautela nell'effettuare cambiamenti del trattamento clinico sulla scorta del PEF.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Expert Panel Report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997
- 2 Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology/Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:707-870
- 3 Boulet LP, Becker A, Berube D, et al. Canadian asthma consensus report, 1999: Canadian Asthma Consensus Group. *Can Med Assoc J* 1999; 161:S1-S61
- 4 British Thoracic Society. The British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. *Thorax* 1997; 52:S1-21
- 5 Gibson PG. Monitoring the patient with asthma: an evidence-based approach. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:17-26
- 6 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. The GOLD Scientific Committee global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276
- 7 Robinson DR, Chaudhary BA, Speir WA. Expiratory flow limitation in large and small airways. *Arch Intern Med* 1984; 144:1457-1460
- 8 Dolyniuk MV, Fahey PJ. Relationship of tracheal size to maximal expiratory airflow and density dependence. *J Appl Physiol* 1986; 60:501-505
- 9 Osmanliev D, Bowley N, Hunter DM, et al. Relation between tracheal size and forced expiratory volume in 1 second in young men. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:179-182
- 10 Krowka MJ, Enright PL, Rodarte JR, et al. Effect of effort on measurement of forced expiratory volume in one second. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:829-833
- 11 Quanjer P, Tammeling G, Cotes J, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: report Working Party Standardization of Lung Function Tests European Community for Steel and Coal. *Eur Respir J* 1993; 16(suppl):5-40
- 12 Miller M, Hanjinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-338
- 13 McFadden ER, elSanadi N, Strauss L, et al. The influence of parasympatholytics on the resolution of acute attacks of asthma. *Am J Med* 1997; 102:7-13
- 14 Casaburi R, Briggs DD Jr, Donohue JF, et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial; the US Tiotropium Study Group. *Chest* 2000; 118:1294-1302
- 15 Burge PS, Pantin CF, Newton DT, et al. Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma: Midlands Thoracic Society Research Group. *Occup Environ Med* 1999; 56:758-764
- 16 Tan RA, Spector SL. Diagnostic testing in occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:587-592
- 17 Rosenblatt G, Alkalay I, McCann PD, et al. The correlation of peak flow rate with maximal expiratory flow rate, one-second forced expiratory volume, and maximal breathing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87:589-591
- 18 Meltzer AA, Smolensky MH, D'Alonzo GE, et al. An assessment of peak expiratory flow as a surrogate measurement of FEV₁ in stable asthmatic children. *Chest* 1989; 96:329-333
- 19 Gautrin D, D'Aquino LC, Gagnon G, et al. Comparison between peak expiratory flow rates (PEFR) and FEV₁ in the monitoring of asthmatic subjects at an outpatient clinic. *Chest* 1994; 106:1419-1426
- 20 Coates A, Desmond K, Demizio D, et al. Sources of variability in FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:439-443
- 21 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136
- 22 Crapo R, Morris A, Gardner R. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *m Rev Respir Dis* 1981; 123:659-664
- 23 Park SS. Effect of effort versus volume on forced expiratory flow measurement. *Am Rev Respir Dis* 1988 138:1002-1005
- 24 Enright P, Beck K, Sherrill D. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:235-238