

## La diagnosi funzionale della broncopneumopatia cronica ostruttiva

Giuliano CIAPPI, Giuseppe CORBO e Salvatore VALENTE

*Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Servizio di Fisiopatologia Respiratoria,  
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

**Riassunto.** - La diagnosi funzionale della broncopneumopatia cronica ostruttiva è essenziale per: identificare e quantificare l'ostruzione bronchiale, la sua reversibilità, lo stadio della malattia e gli episodi di riacutizzazione; per controllare a distanza i risultati della terapia; per stabilire l'indicazione a trattamenti riabilitativi; per valutare obiettivamente la disabilità. La caratteristica funzionale fondamentale della broncopneumopatia cronica ostruttiva è la progressiva limitazione del flusso aereo e la diagnosi funzionale si basa principalmente sulla spirometria con valutazione del volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS) e della capacità vitale forzata (FVC). La spirometria è considerata l'esame di riferimento per la diagnosi della malattia e per il monitoraggio della sua progressione perché è un metodo non invasivo, standardizzato, riproducibile ed obiettivo. La diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva è confermata quando il VEMS dopo somministrazione di broncodilatatore è <80% del valore teorico e il rapporto VEMS/FVC è <70%.

*Parole chiave:* broncopneumopatia cronica ostruttiva, diagnosi, limitazione del flusso aereo, spirometria, volume espiratorio massimo in un secondo, capacità vitale forzata, rapporto volume espiratorio massimo in un secondo/capacità vitale forzata.

**Summary** (*Functional diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease*). - Functional diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease is important for identifying and quantifying airflow limitation, reversibility, disease severity and exacerbations. Functional diagnosis is also important for long-term therapeutic monitoring and for establishing the need for pulmonary rehabilitation. From the functional standpoint, chronic obstructive pulmonary disease is characterised by a progressive airflow limitation which is not fully reversible. Spirometry is the gold standard for diagnosing the disease and monitoring its progression as it is non-invasive, standardised, reproducible, and objective. Spirometry should measure forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>), forced vital capacity (FVC), and the ratio of these two measurements. Post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> <80% of the predicted value and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio <70% confirms the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, airflow limitation, spirometry, forced expiratory volume in one second, forced vital capacity, forced expiratory volume in one second/forced vital capacity.

### Introduzione

La limitazione del flusso aereo, che definisce la broncopneumopatia cronica ostruttiva, presume che l'esame funzionale sia decisivo per la diagnosi di questa affezione. Infatti, la diagnosi basata su criteri clinici e radiologici è la causa principale di una sottovalutazione della frequenza della malattia anche nella popolazione a rischio.

L'esplorazione funzionale è, inoltre, essenziale [1]:

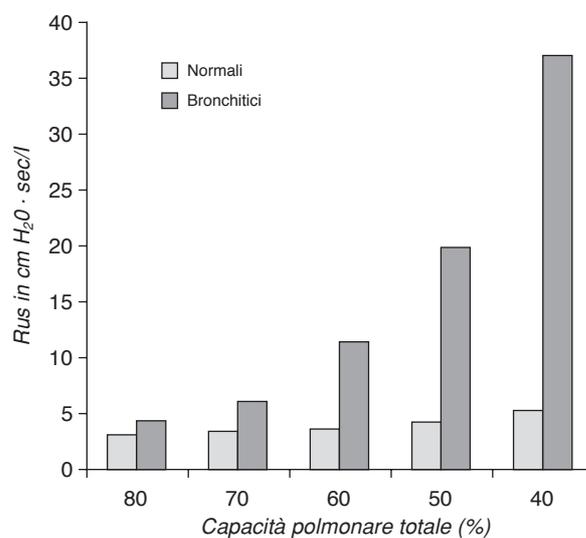
- per identificare e quantificare l'ostruzione bronchiale, la sua reversibilità, lo stadio della malattia e gli episodi di riacutizzazione;
- per controllare a distanza i risultati della terapia;
- per stabilire l'indicazione a trattamenti riabilitativi;
- per valutare obiettivamente la disabilità.

La caratteristica funzionale fondamentale della broncopneumopatia cronica ostruttiva è la progressiva disomogeneità di distribuzione delle costanti di tempo del polmone, responsabile della limitazione del flusso aereo. Nella pratica epidemiologica la definizione operativa di broncopneumopatia cronica ostruttiva è basata essenzialmente sulla misura del volume espiratorio massimo al secondo (VEMS o FEV<sub>1</sub>). Ciò sottostima il disordine funzionale, in quanto in alcuni casi di patologia allo stadio iniziale, il VEMS, ancora nei limiti fisiologici, potrebbe non evidenziare il danno. In questi casi l'ostruzione bronchiale può essere rivelata soltanto con esami più sofisticati come la misura delle cosiddette "resistenze a monte del punto di uguale pressione" (resistenze *upstream*) [2] a

vari livelli di volume polmonare (Fig. 1). Dai dati sperimentali riportati nella figura risulta ben significativa la differenza tra i due gruppi. Pertanto il VEMS, pur rimanendo un prezioso indice per vagliare i soggetti a rischio, non avrebbe la sensibilità necessaria per identificare il danno precoce, presente nelle vie aeree periferiche.

Per disporre di un inquadramento funzionale esauriente è quindi necessario eseguire più test funzionali, che saranno descritti dettagliatamente in seguito. La misura delle *resistenze upstream* richiede una procedura troppo indaginosa per poter essere adottata nella normale pratica clinica, ma altri semplici test come ad esempio la capacità di diffusione del monossido di carbonio e l'analisi del profilo della curva flusso-volume (rappresentazione grafica della distribuzione delle costanti di tempo) possono identificare più precocemente del VEMS un danno funzionale correlabile con il quadro clinico e/o morfologico della broncopneumopatia cronica ostruttiva. Va in ogni modo precisato che i test funzionali non forniscono una valutazione diretta del danno, ma il loro significato è dedotto da correlazioni solitamente di tipo morfo-funzionali e non sempre disponiamo di studi sperimentali sufficientemente attendibili per giungere ad una corretta interpretazione.

I parametri funzionali correlano con le principali variabili antropometriche quali sesso, età, altezza, peso, razza, perciò i valori misurati vanno sempre confrontati con valori di riferimento "normali". Al fine di stabilire tali valori teorici di riferimento, sono state eseguite misure in campioni di popolazione "normale" ed elaborate equazioni di regressione



**Fig. 1.** - Resistenze *upstream* a vari livelli di volume polmonare.

multipla. Sono state proposte numerose equazioni soprattutto per i volumi polmonari statici e dinamici e la capacità di diffusione polmonare. E' consigliabile scegliere le regressioni derivate da popolazioni simili a quelle che solitamente sono esaminate ed ottenute con strumenti di misura dello stesso tipo. Il problema è come stabilire i limiti della "normalità": alcuni laboratori preferiscono utilizzare l'80% del valore medio, altri fanno riferimento a indici più propriamente statistici come la devianza residua, l'errore standard della stima o i limiti di confidenza al 95% [1]. Questa incertezza conferma la necessità di porre l'attenzione su un quadro funzionale completo piuttosto che sul singolo parametro e di dare maggior credito a metodiche e test standardizzati, dei quali siano note la sensibilità e la specificità.

### Valutazione delle proprietà meccaniche dell'apparato respiratorio

#### Studio della statica polmonare

Le modificazioni dei volumi e dell'assetto statico polmonare, che caratterizzano la broncopneumopatia cronica ostruttiva, non sono oggetto di questo capitolo. E' tuttavia opportuno dedicare qualche considerazione a problemi metodologici, derivanti dalle stesse alterazioni specifiche di questa patologia, relativi alla valutazione dei volumi polmonari mobilizzabili e di quelli non mobilizzabili.

Il primo riguarda la *misura della capacità vitale* (CV). In condizioni di ostruzione al flusso, il valore di CV rilevato mediante l'esecuzione di una manovra espiratoria lenta, e ancor più se forzata, risulta inferiore a quello ottenuto con una manovra inspiratoria. Questo fenomeno può essere spiegato dalla prevalenza dell'isteresi parenchimale su quella delle vie aeree indotta dalla manovra inspiratoria massimale che precede la misura [3]. Pertanto, nel corso dell'espirazione che segue, l'interdipendenza tra parenchima e vie aeree viene alterata dalla minore trazione radiale esercitata dal ritorno elastico parenchimale sulle pareti delle vie aeree. Ne deriverà una riduzione di calibro, o la chiusura, delle vie aeree a volumi polmonari maggiori, sia quando l'ostruzione risulti secondaria a patologie estrinseche alle vie aeree (enfisema), sia nel caso di patologie intrinseche alle vie aeree (bronchite cronica, bronchiolite, asma bronchiale). In tali condizioni sarebbe opportuno, pertanto, privilegiare la misura della capacità vitale inspiratoria, evitando così il rischio di sottostimare l'entità del danno ostruttivo o di ipotizzare la presenza di una componente di tipo restrittivo, specie quando non si disponga della possibilità di misurare tutti i volumi polmonari.

Un secondo problema metodologico riguarda la *misura della capacità funzionale residua (CRF)*. In presenza di spazi aerei non ventilati (bolle, cisti) o in condizioni di marcata ostruzione delle vie aeree con iperinflazione, i metodi di misura che utilizzano la diluizione di un gas (*wash-out* dell'azoto, *wash-in* dell'elio) sottostimano il valore di CRF. Infatti questi metodi non misurano il volume gassoso di spazi aerei non ventilati, mentre per il reclutamento di compartimenti alveolari ad elevata costante di tempo sarebbe necessario prolungare per almeno 20 minuti il tempo di diluizione [1]. D'altra parte, in presenza di marcata ostruzione delle vie aeree, la pletismografia corporea può sovrastimare il volume polmonare se la frequenza degli sforzi respiratori che il paziente compie a vie aeree occluse è superiore ad 1 ciclo per secondo. Infatti, in tali condizioni, le variazioni pressorie alla bocca non riflettono accuratamente quelle alveolari [4].

La valutazione diretta delle proprietà elastiche del polmone, attraverso lo *studio della relazione pressione transpolmonare quasi-statica/volume* non viene eseguita routinariamente nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva. Tuttavia, questa, specie quando venga applicata nelle fasi di danno precoce, fornisce informazioni utili per la diagnosi differenziale tra enfisema e patologie intrinseche delle vie aeree. Infatti, nell'enfisema si riscontrano alterazioni della morfologia e della posizione tra gli assi cartesiani della relazione pressione/volume del polmone, caratteristiche giustificate dallo specifico danno anatomo-funzionale della malattia. In particolare, la *compliance* (CL: pendenza del tratto lineare della relazione compreso tra i volumi di CRF e CRF + 0,5 litri) risulta aumentata rispetto ai valori normali di 0,2-0,3 litro/cm H<sub>2</sub>O; l'aumento resta confermato anche se il valore viene normalizzato per il volume polmonare (*compliance specifica*: CL/CRF). Al contrario, il valore della pressione di ritorno elastico all'80% di capacità polmonare totale (CPT) (*elastic recoil*) e quello della pressione massima a CPT (Pel max), anche se corretto per il volume (*coefficiente di retrazione elastica*: Pel max /CPT in litri), risultano significativamente ridotti. Le alterazioni possono risultare mascherate qualora, nel tentativo di normalizzazione tra pazienti di taglia diversa, i valori di Pel vengano riferiti a volumi espressi come frazioni della CPT osservata; al contrario, ciò non accade se i volumi vengono espressi come frazioni della CPT teorica. Esaurienti ed accurate esposizioni e standardizzazioni della metodologia di misura e delle problematiche relative sono disponibili in letteratura [5, 6]. E' interessante considerare che nelle patologie intrinseche delle vie aeree la relazione pressione/volume polmonare non

subisce sostanziali modificazioni, cioè la pendenza della curva pressione/volume non differisce da quella del soggetto normale, mentre, come precedentemente detto, tale pendenza risulta aumentata nell'enfisema. In condizioni d'iperinflazione dinamica, lo spostamento verso l'alto lungo la curva pressione/volume del livello di operatività del sistema determina una quota di lavoro elastico aggiunto che pertanto è maggiore nel caso delle patologie intrinseche delle vie aeree.

#### *Studio della dinamica respiratoria*

I diversi meccanismi patogenetici, spesso concorrenti, responsabili di una ridotta capacità di generare flusso aereo nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, vengono descritti e discussi in altro lavoro pubblicato su questo fascicolo. Questa alterazione funzionale, che caratterizza e contribuisce a definire la stessa condizione morbosa, viene comunemente evidenziata mediante l'esecuzione di una *spirometria forzata*, vale a dire facendo eseguire al soggetto una manovra espiratoria massimale per ampiezza e rapidità, seguita da un'inspirazione massimale. Il test è tuttora considerato l'esame di riferimento per la diagnosi della malattia e per il monitoraggio della sua progressione in quanto, oltre che non invasivo e di facile attuazione, rappresenta il metodo di misura più standardizzato, riproducibile ed obiettivo del fenomeno oggetto di studio [7]. Indipendentemente dal sistema di misura adottato (spirometro a campana o pneumotacografo) la manovra eseguita può essere rappresentata dalle relazioni grafiche *flusso/volume* (MEFV) o *volume/tempo*. Tra le molteplici informazioni quantitative ricavabili da tali relazioni, un valore del VEMS <80% di quello teorico, o del rapporto tra VEMS e capacità vitale forzata (VEMS/CVF) <70%, rilevati dopo inalazione di un broncodilatatore, vengono considerati diagnostici di broncopneumopatia cronica ostruttiva. In particolare l'indice VEMS/CVF può consentire una diagnosi più precoce perché non condizionato dai limiti derivanti dalla disponibilità e dall'uso dei valori teorici. L'entità della compromissione spirometrica esprime il grado di gravità dell'ostruzione e contribuisce a definire lo stadio della broncopneumopatia cronica ostruttiva [7].

*Il flusso espiratorio a riposo* nel soggetto normale è generato dal ritorno elastico del sistema respiratorio, responsabile di una pressione alveolare maggiore di quella atmosferica. Se necessario, come accade nell'esercizio fisico, il soggetto può incrementare il flusso espiratorio mediante un aumento della pressione alveolare in due modi: attraverso un aumento del ritorno elastico ottenuto mediante una maggiore espansione del sistema o attraverso un intervento attivo dei muscoli espiratori che innalza la pressione intrapleurica e, di conseguenza, quella alveolare.

In condizioni di ostruzione delle vie aeree il maggiore attrito allo scorrimento del gas comporta la necessità di una pressione alveolare di spinta maggiore e l'aumento del flusso, quando necessario, è generato da un incremento di pressione non lineare, ma esponenziale. La relazione che intercorre tra pressione di spinta (alveolare) e flusso generato alla bocca può essere valutata strumentalmente mediante la misura pletismografica della *resistenza delle vie aeree* (Raw).

Questa metodica consente una valutazione quantitativa della relazione pressione/flusso, quindi delle proprietà meccaniche viscoso, in condizioni di respiro corrente, a volume polmonare intermedio e non richiede l'esecuzione di una inspirazione profonda preliminare. Non implica pertanto modificazioni meccaniche dipendenti dalla storia di volume o di tempo, quali in particolare fenomeni d'isteresi o di *stress relaxation* di elementi polmonari viscoelastici. D'altra parte è ben noto che la distribuzione della resistenza lungo le vie aeree non è omogenea, ma, a causa della sezione trasversale totale delle successive generazioni, è massima nelle vie aeree centrali e si riduce esponenzialmente a livello bronchiolare. Pertanto questa metodica non è proponibile come strumento diagnostico precoce in una patologia, quale la broncopneumopatia cronica ostruttiva, in cui il danno anatomo-funzionale inizia e prevale a livello delle vie aeree periferiche. Può tuttavia risultare preziosa nell'acquisire informazioni sulla dinamica respiratoria spontanea, sul tono bronchiale e sulle sue variazioni spontanee o indotte.

*In condizioni di espirazione forzata* nella porzione intermedia della curva i flussi massimali non risultano dipendenti dallo sforzo muscolare, in quanto un tratto più o meno lungo delle vie aeree intratoraciche, per la negatività della pressione trasmurale, subisce una compressione dinamica ed agisce come segmento limitante il flusso. In questa porzione della curva il flusso massimale è determinato dall'interazione tra pressione di ritorno elastico del polmone, resistenza del segmento di vie aeree a monte di quello compresso dinamicamente e proprietà elastiche delle vie aeree compresse [8].

La riduzione dei flussi espiratori forzati (*ostruzione al flusso*) nel corso della storia naturale della broncopneumopatia cronica ostruttiva rappresenta un fenomeno evolutivo. Si verifica cioè una progressiva erosione della riserva funzionale dinamica espiratoria che giunge infine ad una condizione di *limitazione di flusso*, il quale risulta già massimale nella ventilazione a riposo. Merita sottolineare a questo punto che in una condizione di ostruzione cronica delle vie aeree, la presenza di una limitazione di flusso espiratorio rappresenta il presupposto fondamentale per lo sviluppo dell'*iperinflazione dinamica* ogni volta che, a riposo o in esercizio, siano necessari flussi maggiori di quelli che l'assetto meccanico è in grado di generare.

L'instaurarsi della limitazione di flusso implica che un aumento dello sforzo muscolare mirato ad incrementare il flusso ad un determinato volume polmonare, provochi di fatto una maggiore compressione dinamica delle vie aeree. Il fenomeno inizia a volumi polmonari più elevati e coinvolge segmenti più estesi, se la pressione di ritorno elastico polmonare e, di conseguenza, la trazione radiale sulle vie aeree, è minore. Ciò può tradursi in una riduzione del flusso espiratorio massimale per la riduzione di calibro o, almeno distrettualmente, la chiusura delle vie aeree.

Da queste osservazioni derivano due conseguenze, di cui è necessario tener conto nella diagnostica funzionale della broncopneumopatia cronica ostruttiva.

La prima è che i parametri di flusso, rilevati su una manovra di espirazione forzata preceduta da un'inspirazione massimale (MEFV), possono sovrastimare l'effettivo danno meccanico, perché in tale condizione le vie aeree sono più compressibili per il prevalere, come detto in precedenza, dell'isteresi parenchimale su quella delle vie aeree. La relazione fra isteresi parenchimale e isteresi delle vie aeree sarà approfondita nella parte di questo capitolo riguardante la risposta al broncodilatatore. La misura degli stessi parametri di flusso su una manovra espiratoria eseguita a partire da un volume di riempimento intermedio (*curva flusso/volume parziale*, PEFV) esprime le condizioni dinamiche respiratorie non modificate da fenomeni volume- e tempo-dipendenti [9]. In letteratura viene infatti proposta la misura dei flussi massimali a diversi livelli percentuali della PEFV (ad esempio Vp 30% o 40% o 50%) o della MEFV (Vm 30% o 40% o 50%). Il rapporto tra questi ultimi e i precedenti risulta pertanto, in queste condizioni patologiche, inferiore all'unità [10].

Un secondo effetto delle manovre di espirazione forzata, sia parziali che massimali, nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, è costituito dalla riduzione del volume polmonare dovuta alla compressione del gas per la positività della pressione intratoracica. Il fenomeno risulta tanto più marcato quanto maggiori sono il volume polmonare assoluto, la resistenza delle vie aeree e la frequenza respiratoria [11]. Nella comune pratica diagnostica funzionale i flussi espiratori forzati vengono riferiti a volumi polmonari (assoluti o rapportati alla CVF) sulla base del volume di gas mobilizzato alla bocca, mentre in realtà la modificazione volumetrica toracopolmonare, per effetto della compressione del gas toracico, può essere significativamente maggiore. Dal momento che la porzione della curva flusso/volume non dipendente dallo sforzo è determinata dal ritorno elastico e dal calibro delle vie aeree, a loro volta dipendenti dal grado di riempimento polmonare, i flussi espiratori forzati sono, di conseguenza, correlati al volume. In

condizioni di compressione gassosa toracica, i flussi vengono, di fatto, correlati con volumi polmonari maggiori di quelli reali e pertanto la loro compressione viene sovrastimata. Il fenomeno può essere evidenziato e valutato quantitativamente mediante la misura del volume espiratorio forzato ottenuto non come integrale del flusso alla bocca, ma come spostamento del volume di gas della cabina pletismografica utilizzata come volumetrica (*curva flusso/volume pletismografico*) [12]. La differenza tra i due metodi di misura del volume (alla bocca o pletismografico) è trascurabile in assenza di ostruzione al flusso. Nella registrazione di curve flusso/volume può essere accettabile e corretto il rilievo del volume alla bocca nel soggetto normale, o anche quando si voglia evidenziare semplicemente la presenza di un'ostruzione al flusso. Al contrario, è rilevante che venga considerato il volume pletismografico quando il flusso espiratorio forzato debba essere posto in relazione con la pressione di ritorno elastico polmonare, o in condizioni in cui possa variare il grado di compressione del gas intratoracico, quali l'esercizio fisico o in risposta a stimoli capaci di modificare il calibro delle vie aeree. L'utilizzo delle PEFV registrate mediante cabina pletismografica volumetrica può consentire di normalizzare lo studio della relazione flusso/volume per l'isteresi delle vie aeree e parenchimale e per la compressione gassosa intratoracica [12, 13].

#### *Valutazione della "limitazione di flusso"*

Questa può essere comunemente stabilita dal confronto, eseguito a volumi polmonari corrispondenti, tra la curva flusso/volume a respiro corrente e quella descritta da una espirazione forzata. La sovrapposizione dei flussi espiratori nelle due condizioni, o addirittura la superiorità dei flussi generati a volume corrente, identifica la condizione di "limitazione di flusso". Tuttavia i fenomeni legati all'isteresi parenchimale e delle vie aeree e al comportamento viscoelastico parenchimale, discussi in precedenza, attribuiscono valore diagnostico alle curve flusso/volume parziali e non a quelle massimali, precedute da una inspirazione completa. Inoltre, la presenza di una compressione gassosa intratoracica rende necessaria la misura mediante cabina pletismografica volumetrica. Pertanto, la tecnica realmente scevra da riserve fisiopatologiche è rappresentata dalle *curve flusso/volume pletismografico parziali*.

Recentemente è stata proposta [14] e validata una tecnica diversa, realizzabile mediante l'applicazione alla bocca di una pressione negativa regolabile, in coincidenza di un'espirazione corrente (NEP). Il flusso espiratorio conseguente viene quindi confrontato con quello dell'atto respiratorio precedente. Quando il flusso risulta aumentato lungo l'intera fase espiratoria,

il soggetto non presenta limitazione di flusso. Questa invece è presente, ed è esprimibile quantitativamente come frazione del volume corrente precedente, quando l'applicazione della NEP non produce un incremento del flusso espiratorio o lo produce solo lungo una porzione dell'espirazione. Questa tecnica non prevede l'esecuzione di una manovra di espirazione forzata; pertanto prescinde dalla collaborazione del soggetto e non presenta i limiti legati alla dipendenza dalla storia di tempo e di volume polmonare. La sua applicazione non richiede la disponibilità di un sistema pletismografico o che il paziente sia seduto ed è applicabile anche in corso di ventilazione meccanica. Tuttavia è necessario considerare che è possibile applicare pressioni negative di diversa entità e che queste possono interagire diversamente con la *compliance* delle vie aeree superiori, con effetti che possono simulare quanto si verifica nella "sindrome da aumentata resistenza delle vie aeree superiori". La mancanza di una sufficiente standardizzazione della metodica è probabilmente responsabile del rilievo di una scarsa riproducibilità delle misure ottenute, sia immediata che intergiornaliera; quando è stata applicata nella valutazione della risposta al broncodilatatore nella broncopneumopatia cronica ostruttiva [15] sembra non aver aggiunto informazioni rispetto alle misure di volume e non ha dimostrato una buona correlazione con queste, in particolare con la capacità inspiratoria.

#### *Identificazione dei meccanismi responsabili dell'ostruzione al flusso*

In presenza di un determinato grado di ostruzione, specie negli stadi non avanzati della broncopneumopatia cronica ostruttiva, può risultare utile tentare di identificare il meccanismo responsabile, o quanto meno dominante, nel determinismo della riduzione dei flussi espiratori massimali. Infatti, questa può riconoscere due diversi meccanismi, solitamente coesistenti ma con diverso peso: il primo è rappresentato dalla riduzione della pressione di ritorno elastico polmonare (Pel), come accade nell'enfisema e nell'anziano ed è pertanto un meccanismo patogenetico estrinseco alle vie aeree; il secondo è ascrivibile all'aumento della resistenza delle vie aeree a monte del *choke point* (vie aeree *upstream*) secondo la teoria della "limitazione della velocità d'onda" (*wave speed limitation*) [8] che in parte ricalca ed in parte supera quella del "punto di uguale pressione" (*equal pressure point*). Questo secondo meccanismo è caratteristico delle patologie infiammatorie bronchiolari e può essere considerato intrinseco alle vie aeree. La valutazione della *resistenza upstream* (Rus) consente di stabilire il ruolo patogenetico dei due possibili meccanismi. Questa può essere effettuata come test

diagnostico funzionale mediante la misura delle relazioni pressione transpolmonare/volume e flusso espiratorio massimale/volume e, attraverso l'identificazione dei valori di pressione e flusso a determinati volumi polmonari (quali 80%, 70%, 60%, 50% di capacità vitale o capacità polmonare totale), può essere descritta la relazione  $P_{el}/\dot{V}_{max}$ . Per le considerazioni esposte a proposito delle curve flusso/volume pletismografico, in questa procedura diagnostica può essere importante la misura del volume non alla bocca, ma pletismografico, specie quando si voglia escludere una condizione di ostruzione, sia pure iniziale, responsabile di compressione del gas intratoracico. Nella broncopneumopatia cronica ostruttiva a prevalente componente enfisematosa la relazione  $P/\dot{V}$  manterrà la normale pendenza e posizione, ma sarà possibile descriverne solo la porzione più vicina all'origine degli assi cartesiani; quando, al contrario, prevalga l'impegno delle vie aeree, la relazione  $P/\dot{V}$  presenterà uno spostamento a destra e una riduzione della pendenza.

#### *Studio della dispersione delle costanti di tempo alveolari*

Tutte le tecniche diagnostiche funzionali discusse finora consentono valutazioni di aspetti diversi del danno ostruttivo che caratterizza la broncopneumopatia cronica ostruttiva, comunque considerato nella sua globalità. D'altra parte è necessario considerare che il danno morfo-funzionale dell'enfisema o della bronchite cronica non coinvolge mai in maniera omogenea le vie aeree ed il parenchima polmonare. Pertanto si realizza una condizione di disomogenea distribuzione delle proprietà meccaniche nell'ambito dell'albero respiratorio e del tessuto polmonare. Questa condizione è definita dal concetto di costante di tempo alveolare, derivata dal prodotto della *compliance* di un distretto alveolare per la resistenza delle vie aeree tributarie dello stesso. Tale caratteristica fisiologica distrettuale e l'eventuale dispersione dei suoi valori consentono di esprimere unitariamente le conseguenze ultime del danno elastico e viscoso sulla ventilazione alveolare e sulla sua distribuzione, presupposto delle alterazioni degli scambi dei gas. L'influenza della disomogenea distribuzione delle costanti di tempo sulla composizione del gas alveolare può essere valutata mediante *l'analisi dell'azoto sul respiro singolo o sul wash-out multiplo*. Un diverso approccio allo studio della dispersione delle costanti di tempo può essere realizzato anche mediante misure di meccanica respiratoria. L'applicazione dell'*analisi dei momenti alla curva volume/tempo dello spiogramma forzato*, consente la valutazione della distribuzione cumulativa dei tempi di transito, cioè del tempo impiegato dalle molecole di gas per lasciare il polmone

in corso di espirazione forzata. Il primo momento rappresenta il tempo di transito medio, mentre il secondo ed il terzo momento stanno ad indicare la deviazione standard dei tempi di transito e, rispettivamente, l'indice di asimmetria della loro distribuzione. La distribuzione dei tempi di transito in espirazione forzata può essere considerata espressione della distribuzione delle costanti di tempo alveolari in quanto i valori dei flussi espiratori massimali e delle costanti di tempo alveolari condividono gli stessi fattori determinanti [16]. Questa metodica non è stata tuttavia sufficientemente standardizzata.

Il *test della compliance polmonare valutata in condizioni dinamiche* è stato proposto, oltre 30 anni fa, come metodo per la diagnosi precoce di ostruzione delle vie aeree periferiche [17]. Questo consiste nella misura della pressione transpolmonare, del volume corrente e del flusso per una serie di atti respiratori, inizialmente a frequenza spontanea basale e, in successione, a frequenze crescenti fino ad un massimo di circa 4 volte quella basale, mantenendo comunque costante l'ampiezza del volume corrente ed il livello di fine espirazione. L'incremento progressivo della frequenza respiratoria, quindi del flusso, implica di necessità un dereclutamento crescente delle unità alveolari lente (ad elevata costante di tempo) ed una consensuale opposta prevalenza di quelle rapide (a bassa costante di tempo) nella generazione dell'atto respiratorio. Di conseguenza a frequenze più alte il valore della *compliance* dinamica risulterà progressivamente minore a causa della riduzione di volume assoluto polmonare partecipante alla ventilazione e della perdita selettiva del contributo degli alveoli con *compliance* più elevata. Pertanto il riscontro del fenomeno della "*compliance* dipendente dalla frequenza" può essere considerato diagnostico per la presenza di compartimenti ad elevata costante di tempo alveolare.

#### **Valutazione della tolleranza funzionale all'esercizio fisico**

Fin dagli anni '70 è sorta l'esigenza di stabilire il grado di compromissione funzionale dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, anche allo scopo di poter disporre di uno strumento quantitativo che consenta il confronto tra pazienti, o la valutazione dei pazienti nel tempo o dell'efficacia di un trattamento. Prescindendo dai diversi questionari sulla qualità della vita, il "test del cammino" (*walking test*), proposto nel 1976 e successivamente modificato [18] resta tuttora la procedura diagnostica di più comune applicazione. In particolare, il "test del cammino" di 6 minuti, rispetto al più breve (3 minuti), o al più prolungato (12 minuti), accomuna una serie di

vantaggi che lo rendono preferibile: è sicuro, riproducibile, validato, non costoso; comporta un impegno fisico di durata non troppo limitata, e quindi più riproducibile, e non eccessivamente protratta, e pertanto più tollerata ed accettabile per il paziente. I diversi protocolli dei *walking test* sono caratterizzati da un tipo di esercizio fisico, il cammino, naturale e del tutto abituale. Pertanto, anche rispetto alla stessa prova da sforzo cardiopolmonare, in pazienti con un grado di invalidità più o meno elevato e con attività muscolare ridotta, non implica l'impegno di distretti muscolari probabilmente più decondizionati. Infine, il "test del cammino di 6 minuti", rispetto allo *shuttle test*, pur prevedendo un impegno motorio massimale compatibile con la capacità individuale, rispetta il ritmo prescelto autonomamente dal paziente senza imporre il carico di lavoro muscolare. Quest'ultimo viene misurato dalla *distanza in metri* percorsa nell'arco dei 6 minuti. In letteratura [19] sono disponibili equazioni di riferimento per adulti sani nelle quali la distanza percorsa risulta correlata con il sesso, l'età, l'altezza ed il peso corporeo.

Il contemporaneo monitoraggio della pulsossimetria cutanea consente inoltre di ottenere da questo test ulteriori informazioni. Infatti l'eventuale riduzione dei valori di saturazione ossiemoglobinica cutanea (SpO<sub>2</sub>) nel corso dell'esercizio muscolare può essere rappresentata da una curva che, rispetto al valore medio basale a riposo, presenta una depressione più o meno profonda. Il calcolo, mediante un'apposita equazione, dell'area compresa tra la curva di desaturazione ed il limite inferiore di confidenza al 95% del valore medio basale di SpO<sub>2</sub> fornisce un'informazione quantitativa sull'entità di desaturazione presentata dal paziente. L'area sotto la curva di desaturazione (AUC SpO<sub>2</sub>) può pertanto essere considerata espressione di una ridotta riserva funzionale cardiorespiratoria. Dal momento che l'ampiezza di questo fenomeno dipende dal carico di lavoro muscolare effettuato, la correzione del valore di AUC SpO<sub>2</sub> per la distanza percorsa in metri normalizza il parametro, fornendo un *indice di desaturazione* che consente un confronto quantitativo in momenti o condizioni diverse dello stesso paziente o tra diversi pazienti.

### Il test di reversibilità mediante broncodilatatore

Il concetto di reversibilità nella broncopneumopatia cronica ostruttiva rientra nella definizione stessa della malattia: un paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva presenta una ostruzione al flusso che persiste dopo l'inalazione di un farmaco broncodilatatore sotto valori soglia (VEMS/CVF <70% e VEMS <80% del valore teorico) e si mantiene nel tempo [7].

L'attenzione del medico è pertanto focalizzata sulle modificazioni indotte dal broncodilatatore sui flussi espiratori massimali del soggetto, ma tale approccio è riduttivo nei confronti di un test che è invece altamente informativo sulle alterazioni a carico dell'assetto statico e dinamico polmonare associate alla riduzione del calibro delle vie aeree e sulle modificazioni indotte dal farmaco  $\beta$ -agonista. Per tale motivo noi preferiamo parlare di risposta al test di broncodilatazione nel soggetto con broncopneumopatia cronica ostruttiva (reversibilità acuta) sottolineando le informazioni che tale test può dare nel singolo paziente. Il tipo di farmaco utilizzato, il metodo di somministrazione e di inalazione, la dose e le misure funzionali eseguite rappresentano fattori che devono essere considerati.

#### *La somministrazione del farmaco: tipo di farmaco, metodo di somministrazione, dose, metodo di inalazione*

Il test viene eseguito previa sospensione di ogni terapia broncodilatatrice (almeno 8 ore per  $\beta$ -stimolanti e anticolinergici e 12-36 per la teofillina secondo la formulazione farmaceutica a breve o lunga durata d'azione).

Il farmaco comunemente utilizzato nella valutazione della reversibilità acuta è il salbutamolo per la classe dei  $\beta$ -agonisti e l'ipratropio bromuro per la classe degli anticolinergici. Il farmaco può essere somministrato attraverso aerosol dosato (*metered dose inhaler*, MDI) o con nebulizzatore. Nel primo caso vengono utilizzate comunemente dosi di salbutamolo comprese fra 200 e 400  $\mu$ g e dosi di ipratropio bromuro comprese tra 80 e 500  $\mu$ g. L'utilizzo di nebulizzatore richiede l'impiego di dosi maggiori. La quantità di farmaco che raggiunge effettivamente le vie aeree è minima rispetto alla quantità erogata e dipende dalla modalità di inalazione. Con l'utilizzo dell'inalatore dotato di dosimetro la deposizione è ottimale quanto più basso è il flusso inspiratorio, posizionando l'inalatore a 5-10 cm dalla bocca e facendo eseguire al paziente una apnea di almeno 10 secondi alla fine dell'inspirazione. Infine, agitare la bomboletta prima dell'uso permette di ottenere una quantità di farmaco corrispondente alla dose prevista mentre l'uso di distanziatori migliora l'assunzione del farmaco attraverso una distanza ottimale fra erogatore e prime vie aeree, una ridotta dispersione di farmaco all'esterno, una migliore coordinazione nell'attuazione della procedura inalatoria. Deve essere tuttavia considerato che se tali accorgimenti sono critici nella corretta istruzione del paziente sull'uso quotidiano del MDI, la modalità di somministrazione non ha dimostrato di avere effetti misurabili in quanto la dose di broncodilatatore erogata è in eccesso rispetto alla reattività delle vie aeree, anche se ciò può non essere vero in soggetti con marcata ostruzione.

### *Le misure funzionali e la valutazione della risposta*

L'obiettivo delle misure funzionali deve essere quello di valutare il grado di reversibilità della compromissione funzionale globale del soggetto.

I pattern di risposta al broncodilatatore nel paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva variano in relazione al grado di compromissione funzionale e ai meccanismi alla base di essa (componente delle vie aeree e componente parenchimale). La somministrazione del broncodilatatore in acuto non altera le secrezioni bronchiali mentre l'aumento dello spessore della parete agisce condizionando le modificazioni indotte a carico della muscolatura liscia. Una visione globale del fenomeno deve considerare pertanto sia l'assetto statico sia la dinamica respiratoria. Le modificazioni di quest'ultima devono essere valutate sia nell'ambito dell'intero volume polmonare (manovre massimali forzate) sia nell'ambito del volume corrente (manovre forzate a riempimento parziale, resistenze delle vie aeree).

*Le manovre forzate massimali.* - Gli indici più comunemente utilizzati sono quelli del VEMS e della capacità vitale forzata e si definisce la significatività di risposta in termini di variazione percentuale rispetto al valore basale e in termini di variazione assoluta (in ml). Per essere significativa una risposta deve superare un valore soglia che può essere determinato calcolando il coefficiente di variazione di più misurazioni (CoV) e moltiplicando per 1,65 (per un  $p = 0,05$ ). Poiché le misurazioni vengono effettuate in due condizioni (basale e post-) è corretto tenerne conto e pertanto la formula finale è:  $CoV \cdot 1,65 \cdot \sqrt{2}$  [20]. Un'altra metodica consiste nel calcolare su più misurazioni il limite superiore di confidenza al 95%. Secondo l'European Respiratory Society (ERS) tale limite nei soggetti sani è compreso tra 7,7%-10,5% per il VEMS e 5,2%-10,7% per la capacità vitale forzata [1]. Nei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva tale soglia è definita tra 11%-13% per il VEMS e 8-11% per la capacità vitale forzata [1, 21]. Su questi presupposti le società internazionali hanno individuato soglie che variano tra il 15% (British Thoracic Society, BTS) [22] e il 12% (American Thoracic Society ATS) [23] per il VEMS e una soglia del 12% per la capacità vitale forzata (ATS). Secondo l'ERS le variazioni del VEMS e capacità vitale forzata devono essere maggiori del 12% del valore teorico. Tali variazioni percentuali devono associarsi ad un cambiamento assoluto di almeno 200 ml sia per il VEMS (ATS, ERS e BTS) che per la capacità vitale forzata (ATS, ERS). Se l'esprimere la risposta come variazione percentuale rispetto al valore basale ha il pregio della semplicità, tuttavia è influenzato dalla stretta dipendenza dal valore basale e dal fenomeno della regressione verso la

media: soggetti molto ostruiti tenderanno a migliorare mentre la risposta sarà minore nei soggetti con funzione polmonare migliore.

Tali osservazioni hanno portato a proporre altri indici di risposta con lo scopo sia diagnostico differenziale rispetto all'asma sia di una minore dipendenza dal calibro di base. Tra i vari indici proposti ne ricorderemo alcuni che ci sembrano più informativi: la variazione come percento del valore teorico ( $\Delta\%$  pred) [1, 24, 27] e come percento della reversibilità possibile [ $\Delta\%$  (teorico-basale)] [24, 26]. Sebbene nessun indice di risposta sia indipendente dal valore di base, è stato evidenziato che la variazione come percentuale del valore basale è la più correlata al valore di base e possiede la riproducibilità minore [26], mentre la variazione assoluta, la variazione come percentuale del teorico [24] e come percentuale della reversibilità possibile [26] presentano una relazione minore con la misura basale.

La variazione del VEMS dopo broncodilatatore è stata per lungo tempo utilizzata nella diagnostica differenziale fra asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva anche se una valutazione critica di varie soglie di risposta ha messo in evidenza una bassa sensibilità e specificità [28]. Inoltre, è stato dimostrato che valori soglia di indici con elevata sensibilità e specificità stabiliti in campioni selezionati perdono il proprio potere discriminante trasferiti su campioni non selezionati [27]. Poiché la risposta al broncodilatatore presenta una distribuzione continua su popolazione [25], un valore discriminante (*cut-off*) di risposta fra le due entità morbose sarebbe da considerarsi arbitrario [24] anche considerando che il fenomeno in studio (il rilasciamento della fibrocellula muscolare liscia contratta) è presente in misura varia sia nella broncopneumopatia cronica ostruttiva che nell'asma.

Il VEMS è un parametro chiave nella valutazione della risposta al broncodilatatore e nella diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva; tuttavia la sua misura è largamente determinata dai flussi ad alto e medio volume di riempimento e quindi non è informativa delle modificazioni del calibro delle vie aeree a basso volume polmonare. Inoltre, la sua esecuzione con riempimento a capacità polmonare totale è influenzata dalla storia di volume e quindi dalla relazione fra isteresi delle vie aeree e isteresi parenchimale.

Vogliamo introdurre a questo punto il concetto di isteresi delle vie aeree e della sua relazione con l'isteresi parenchimale per permettere una migliore comprensione del razionale di alcune misure funzionali nella valutazione della risposta al broncodilatatore.

Nel soggetto normale è stato dimostrato che flussi espiratori massimali o misure di conduttanza specifica (SGaw) sono maggiori se il volume di espirazione è raggiunto partendo da capacità polmonare totale

piuttosto che da volume residuo, in altre parole si osserva una riduzione del tono bronchiale dopo un completo riempimento polmonare. Tale comportamento è il risultato della relazione fra isteresi delle vie aeree e isteresi parenchimale. Si definisce isteresi delle vie aeree quel fenomeno per cui ad un dato volume la pressione transmurale necessaria a mantenere la via aerea ad una data dimensione è maggiore in inspirazione che in espirazione; e l'entità dell'isteresi aumenta con il tono bronchiale [29]. Il parenchima polmonare presenta anch'esso isteresi nel senso che ad un dato volume la pressione transpolmonare è maggiore sul versante inspiratorio rispetto al versante espiratorio. Nel soggetto normale l'isteresi delle vie aeree è maggiore dell'isteresi parenchimale e questo si traduce in una broncodilatazione dopo una inspirazione a capacità polmonare totale sia per stiramento passivo delle vie aeree [29] sia probabilmente per un meccanismo vagale. Nel paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva e nel soggetto asmatico tale meccanismo è alterato e può tradursi in una riduzione del calibro. La somministrazione di  $\beta$ -stimolante o atropina abolisce tale interrelazione isteresi vie aeree-parenchima nel soggetto normale e nel soggetto con broncopneumopatia cronica ostruttiva [30]. Inoltre, la relazione fra broncodilatatore e isteresi vie aeree-parenchima è dose dipendente [31]: utilizzando la metodica delle curve di espirazione parziali e misurando i flussi al 30% di capacità vitale a dosi basse di salbutamolo si verifica un aumento dei flussi nelle curve di espirazione parziale maggiore (Vp30) rispetto agli stessi flussi misurati sulla curva di espirazione massimale (Vm30) con una riduzione del rapporto Vm30/Vp30. Tale comportamento sarebbe indicativo di una riduzione dell'isteresi delle vie aeree senza una concomitante riduzione dell'isteresi parenchimale che quindi predominerebbe sulla prima. Un aumento della dose di  $\beta$ -stimolante ha comportato in alcuni soggetti un aumento del rapporto Vm30/Vp30 suggerendo che le dosi di broncodilatatore hanno agito a carico dell'isteresi parenchimale riducendola.

Da quanto sopra esposto si evince che la misura stessa del VEMS è condizionata dalla stessa manovra di esecuzione e pur rappresentando una misura cardine nella valutazione della risposta al broncodilatatore merita di essere integrata con altre misure a volume corrente.

*Le misure funzionali a volume corrente.* - Le misure funzionali a volume corrente possono essere distinte in misure forzate (Vp30) e misure a respiro tranquillo (misure pletismografiche).

Le curve di espirazione parziale vengono eseguite invitando il soggetto ad espirare in maniera massimale fino a volume residuo partendo da un livello di fine inspirazione equivalente a quello del volume corrente. La misura viene ripetuta partendo da capacità

polmonare totale. Al volume corrispondente al 30% della capacità vitale forzata si misura il flusso sia sulla curva parziale (Vp30) che su quella massimale (Vm30). La misura del Vp30 ha il vantaggio sia di non dipendere dalla storia di volume sia di misurare il flusso nell'ambito del volume corrente che rappresenta il *range* di volume che il soggetto utilizza nella vita quotidiana. In condizioni basali tale misurazione permette di evidenziare la presenza di una limitazione di flusso: una condizione in cui il flusso forzato generato con una manovra espiratoria massimale che segue una inspirazione a volume corrente è tangente al flusso generato a respiro tranquillo allo stesso livello di riempimento è da considerare indicativa di un soggetto che non è in grado di aumentare ulteriormente il flusso espiratorio [32]. I valori di flusso sono inferiori, uguali o superiori a quelli misurati allo stesso volume partendo da capacità polmonare totale (Vm30) qualora l'isteresi delle vie aeree sia superiore, uguale o inferiore all'isteresi parenchimale e come indice si utilizza il rapporto Vm30/Vp30. Dopo broncodilatatore l'aumento di Vp30 tende ad essere maggiore dell'aumento del Vm30 (la broncodilatazione riduce l'isteresi delle vie aeree e prevale l'isteresi parenchimale) almeno alla dosi di broncodilatatore comunemente utilizzate ed è una misura dell'aumento dei flussi a volume corrente [10]. Tali eventi si accompagnano ad una modificazione dei volumi che saranno descritti nel dettaglio in seguito. Si comprende come in condizioni fisiopatologiche di ostruzione la misura del VEMS sia poco informativa poiché le variazioni dopo broncodilatatore possono essere minime.

Le misure pletismografiche (Raw e SGaw) possono essere utilizzate nella valutazione della risposta al broncodilatatore sia perché le Raw rispecchiano lo stato di pervietà delle vie aeree centrali a valle del punto di eguale pressione (il VEMS è determinato principalmente dalla resistenza a monte del punto di eguale pressione) sia perché vengono effettuate a volume corrente e quindi sono indipendenti dalla storia di volume. In uno studio effettuato su 31 pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva la variazione assoluta delle Raw correlava significativamente con la variazione assoluta della capacità inspiratoria (Valente *et al.*, dati non pubblicati). Le misure pletismografiche presentano rispetto a VEMS e capacità vitale forzata una variabilità maggiore, che nei soggetti con calibro normale è pari al 9% e al 7,4% per le Raw e la SGaw rispettivamente con un valore soglia ( $CoV \cdot 1.65 \cdot \sqrt{2}$ ) pari al 19% e 17% [20]. Nei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva tali valori soglia sono pari al 18% e 35% [20]. L'uso delle Raw viene consigliato in rapporto ad una maggiore sensibilità nel descrivere il fenomeno della broncodilatazione in particolare nei pazienti con enfisema [33].

*Misura dei volumi polmonari.* - Qualora i meccanismi patogenetici della malattia abbiano determinato la comparsa di una iperinflazione dinamica (aumento del volume di fine espirazione) e/o di un "intrappolamento d'aria" (*air trapping*) (aumento del volume residuo in rapporto alla capacità polmonare totale), la somministrazione del broncodilatatore permette di studiarne la quota di reversibilità in quanto la somministrazione del broncodilatatore in generale non modifica la capacità polmonare totale [32, 34]. Nei soggetti in cui il livello di fine espirazione è determinato dinamicamente, cioè presentano una limitazione al flusso durante il respiro corrente, la somministrazione di broncodilatatore provoca una riduzione della capacità funzionale residua ed un concomitante aumento della capacità inspiratoria [32]. I meccanismi attraverso cui si instaura una iperinflazione dinamica sono stati già descritti. In questa sede vogliamo sottolineare l'importanza della misura della capacità inspiratoria e della capacità funzionale residua: la dispnea da sforzo rappresenta un sintomo tipico della broncopneumopatia cronica ostruttiva ed è stato evidenziato che sotto sforzo sia l'iperinflazione dinamica che il consumo di ossigeno si correla con la capacità inspiratoria basale [35]. Studi clinici hanno evidenziato come la capacità inspiratoria sia un indicatore del miglioramento della capacità all'esercizio dopo terapia broncodilatatrice. A sua volta una riduzione della capacità funzionale residua permette al soggetto di respirare a volume corrente ad un livello della curva pressione-volume più rettilinea (minor pressione per unità di volume) e con una migliore efficienza della pompa muscolare. In conclusione la verifica delle variazioni di questi due parametri è predittivo del miglioramento della meccanica sotto sforzo e a riposo.

L'osservazione clinica della presenza tra i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva di un gruppo di soggetti che rispondevano al broncodilatatore con un aumento della capacità vitale forzata senza un corrispettivo aumento del VEMS ha condotto i ricercatori ad approfondire il problema [36]. In alcuni di questi pazienti si osservava un aumento dei volumi forzati a 3 e 6 secondi, attribuibile ad un aumento del calibro delle vie aeree periferiche mentre in un altro gruppo si osservava solo un aumento del tempo di espirazione anche questo indicativo di una ridotta limitazione al flusso. E' stato ipotizzato nella broncopneumopatia cronica ostruttiva la presenza di due popolazioni, capacità vitale forzata-VEMS *responders* e capacità vitale forzata *responders*, che differiscono in termini di danno parenchimale presentando i capacità vitale forzata *responders* un maggior grado di enfisema [34]. Nelle vie aeree di un soggetto con enfisema il muscolo liscio può avere un ruolo nel mantenere la rigidità delle vie aeree per cui

l'abolizione del tono da parte del broncodilatatore non si traduce in un aumento del flusso ad alti volumi polmonari, mentre ai bassi volumi polmonari dove l'interdipendenza vie aeree-parenchima diventa meno importante l'aumento del calibro permette un migliore svuotamento polmonare.

Vogliamo accennare al test di reversibilità cronica mediante terapia con cortisonici. La ridotta risposta al broncodilatatore può essere dovuta a flogosi a carico delle vie aeree, e pertanto, dopo una terapia con cortisonici per via sistemica (ad es., prednisone 30 mg per 2 settimane) [22] oppure per via inalatoria (per 6-12 settimane) [7, 22], si ripete il test di broncodilatazione e si confronta la modificazione rispetto a quella ottenuta prima del trattamento. Un miglioramento sia della funzionalità basale sia della funzionalità dopo la somministrazione del broncodilatatore può costituire una indicazione alla somministrazione di glucocorticoidi per via inalatoria.

#### *La risposta al broncodilatatore in relazione alla storia naturale della malattia*

La risposta al broncodilatatore in termini di VEMS è stata ipotizzata essere indicativa di una suscettibilità della malattia al trattamento con corticosteroidi, tuttavia tale predittività è modesta ed è influenzata da altri fattori quali il livello di iperreattività bronchiale, il livello di IgE e l'essere o meno fumatori [37]. Recentemente è stato evidenziato che il grado di reversibilità si associa a *pattern* diversi in termini di markers della flogosi nell'espriato ed espettorato indotto [38]. Soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva con parziale broncodilatazione ( $\Delta\% < 12\%$  ma con variazione assoluta  $> 200$  ml) presentano un maggior numero di eosinofili ed elevati livelli di monossido di azoto nell'espriato rispetto ai soggetti non reversibili. Gli autori concludono che tale *pattern* potrebbe individuare i pazienti potenzialmente più suscettibili di una terapia corticosteroidica.

In ultimo la variazione del VEMS dopo broncodilatatore è stata ipotizzata avere un valore prognostico predittivo della sua riduzione nel tempo: soggetti con maggiore aumento del VEMS dopo broncodilatatore presentano un decadimento più lento della funzione respiratoria e a questo si associerebbe una migliore sopravvivenza [39]. Recentemente questi risultati sono stati messi in discussione dai risultati del Lung Health Study [40]. Tale studio è stato organizzato allo scopo di verificare l'efficacia di un programma di cessazione del fumo in termini di effetti sul declino della funzione polmonare ed ha arruolato 5887 soggetti con ostruzione di grado lieve e moderato. E' stato evidenziato che la reversibilità della ostruzione, come variazione percentuale, era un fattore prognostico negativo in termini di decadimento della funzione a un

anno di osservazione e perdeva di significato negli anni seguenti di studio. Alcuni autori hanno proposto di leggere la reversibilità non come un marker di reattività delle vie aeree ma come la migliore condizione ottenibile dal soggetto in termini di funzione e quindi un marker di ostruzione [41]. Seguendo questa ipotesi hanno dimostrato attraverso uno studio longitudinale di 6 anni che il miglior VEMS misurato sia dopo broncodilatatore sia dopo terapia corticosteroidica è un fattore predittivo della mortalità. Anche se per la misura di alcuni parametri per descrivere la risposta al test con il broncodilatatore è necessario utilizzare il pletismografo, non sempre disponibile nei laboratori di Fisiopatologia Respiratoria, la maggior parte dei parametri è misurabile mediante spirometro. La loro lettura secondo una visione "allargata" del fenomeno broncodilatazione può permettere un migliore inquadramento diagnostico, prognostico ed una migliore conduzione terapeutica del paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva.

#### **Test di provocazione del broncospasmo: la misura dell'iperreattività bronchiale**

La misura dell'iperreattività bronchiale mediante test di provocazione con istamina o metacolina non è riportata nelle linee guida delle società internazionali (ERS, ATS, BTS). Tale scelta è dovuta al fatto che il test può essere eseguito solo in pazienti con ostruzione bronchiale di grado lieve. In ambito clinico la sua esecuzione poco aggiunge all'inquadramento diagnostico clinico e funzionale. In questa sede riteniamo utile accennare alla problematica poiché recentemente è stato posto in evidenza il ruolo dell'iperreattività sul decadimento della funzione, sulla incidenza dei sintomi e sulla mortalità. Il lettore interessato potrà approfondire l'argomento su alcuni recenti articoli [42-44].

La misura dell'iperreattività bronchiale si effettua somministrando per via aerosolica concentrazioni crescenti di un agente broncocostrittore ad azione diretta sulla fibrocellula muscolare liscia (istamina o metacolina) o ad azione indiretta (propanololo, adenosina-5-monofosfato o AMP). Sono stati utilizzati anche agenti fisici (aria fredda, soluzioni saline ipotoniche e ipertoniche, esercizio fisico). L'esecuzione del test è stata standardizzata [45] e la scelta dell'agente broncocostrittore, le concentrazioni, la metodica di somministrazione (dosimetro o aerosol in continuo), l'espressione della risposta (PC<sub>20</sub> o PD<sub>20</sub> VEMS, concentrazione/dose che causa la riduzione del VEMS pari al 20% rispetto al VEMS basale, pendenza della curva dose-risposta) dipendono dal contesto in cui il test viene utilizzato (clinico o su popolazione).

La prevalenza di una risposta positiva varia in dipendenza del campione: nel "Lung Health Study" [46] il 71% dei soggetti presentava una PC<sub>20</sub> metacolina <25mg/ml e il 33% <5 mg/ml. Se si considera la curva concentrazione-risposta, si osserva che i pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva presentano una minore reattività rispetto agli asmatici con una curva che è spostata a destra (a concentrazioni maggiori), con una minore pendenza e spesso è presente un *plateau*. La risposta è inoltre correlata al calibro basale mentre ciò non si verifica negli asmatici. Tale relazione ha portato a considerare l'iperreattività bronchiale del soggetto con broncopneumopatia cronica ostruttiva un epifenomeno legato alla riduzione di calibro. Tuttavia i fattori dell'infiammazione che intervengono nella patogenesi della malattia interverrebbero nel determinismo dell'iperreattività bronchiale. Nella broncopneumopatia cronica ostruttiva pertanto possono intervenire due fattori a determinare l'iperreattività bronchiale: da una parte l'ispessimento della parete delle vie aeree e la perdita del ritorno elastico dall'altra il processo infiammatorio. Alcuni autori hanno dimostrato che, a parità di storia di fumo, soggetti con enfisema centrolobulare presentavano una maggiore iperreattività bronchiale rispetto a soggetti con enfisema panlobulare, che si correlava sia all'ispessimento della parete interna delle vie aeree sia al numero dei T linfociti della parete [47]. Gli autori concludono suggerendo che l'iperreattività bronchiale presente nei soggetti con enfisema centrolobulare non è solo una risposta al fumo ma rappresenta una reazione che si sviluppa in alcuni fumatori oppure una condizione pre-esistente che in combinazione all'esposizione al fumo determina lo sviluppo dell'enfisema centrolobulare. La relazione tra fumo di sigaretta e iperreattività bronchiale nei fumatori è evidente qualora si utilizzi come stimolo l'AMP. In uno studio su pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva la soglia di risposta al test era significativamente più bassa nei fumatori rispetto ai non fumatori a parità di calibro basale e reattività bronchiale alla metacolina [48]. Tali risultati sull'interazione tra fumo e reattività bronchiale sono confermati su campioni più estesi: nel "Lung Health Study" [46] la reattività bronchiale e il fumo sono fattori indipendenti del decadimento della funzione respiratoria. I soggetti che continuano a fumare presentano un maggior decadimento rispetto ai soggetti che smettono e tale differenza aumenta in rapporto alla reattività bronchiale.

La reattività bronchiale rappresenta quindi un marker indipendente di aumentato declino della funzione polmonare e interagisce con l'abitudine al fumo.

La reattività bronchiale interviene inoltre nell'incidenza dei sintomi cronici. Uno studio longitudinale olandese ha evidenziato che l'iperreattività bronchiale è un fattore di rischio per l'incidenza di sintomi tosse cronica, catarro cronico, dispnea, sibili mentre una non risposta al test di provocazione è predittivo per la remissione dei sintomi respiratori [49].

In ultimo è stato evidenziato in una coorte olandese [50] che la presenza di iperreattività bronchiale è un fattore di rischio di mortalità per broncopneumopatia cronica ostruttiva. I rischi relativi misurati aumentavano all'aumentare della reattività bronchiale misurata all'inizio del periodo di osservazione: i soggetti con PC<sub>10</sub> istamina compreso tra 32 e 16 g/l presentavano un rischio relativo pari a 3,83 (95% intervalli di confidenza IC = 0,97-15,1) che saliva progressivamente fino a un rischio relativo pari a 6,69 (95% IC 1,7-26,1) per quelli con PC<sub>10</sub> compresa tra 4 g/l e 1 g/l e un rischio relativo pari a 15,8 (95% IC 3,7-67,1) per i soggetti con una PC<sub>10</sub> ≤ 1 g/l.

In conclusione se la misura della reattività bronchiale può avere una limitata utilità nel singolo paziente essa sembra essere altamente informativa per studi longitudinali su soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva in quanto è predittiva della riduzione della funzione, dei sintomi e della mortalità.

### La valutazione degli scambi gassosi intrapolmonari

L'aumentata varianza della distribuzione delle costanti di tempo, la distruzione dei capillari alveolari ed il rimodellamento dei vasi polmonari si riflettono sulla distribuzione dei rapporti ventilazione/perfusione e, di conseguenza, sul trasferimento intrapolmonare non soltanto dell'ossigeno (O<sub>2</sub>), ma anche dell'anidride carbonica (CO<sub>2</sub>). Tali alterazioni degli scambi intrapolmonari dei gas sono già presenti negli stadi iniziali della malattia anche prima dell'evidenza del danno ostruttivo, ma per lungo tempo possono rimanere mascherati dai meccanismi di compenso che si instaurano al fine di ridurre la disomogeneità polmonare. Infatti le tensioni arteriose di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> spesso rimangono pressoché nei limiti fisiologici anche in presenza di ostruzione conclamata. Per queste ragioni, nell'interpretazione di un esame funzionale finalizzato alla valutazione degli scambi gassosi, è consigliabile non soffermarsi soltanto sulle tensioni dei gas respiratori e sui parametri dell'equilibrio acido-base, ma rivolgere l'attenzione anche ad altri indici funzionali quali il *gradiente alveolo-arterioso di O<sub>2</sub>* (DA-aO<sub>2</sub>), la *capacità di diffusione polmonare* ed i rapporti di *efficienza ventilatoria*.

### L'analisi dei gradienti

La differenza di O<sub>2</sub> (DA-aO<sub>2</sub>) tra il gas alveolare "ideale" (PAO<sub>2</sub>) ed il sangue arterioso (PaO<sub>2</sub>) correla con la distribuzione della perfusione polmonare [51], pertanto rappresenta un indice per valutare la presenza e l'entità del danno funzionale dovuto all'anormale scambio gassoso.

Durante respirazione in aria ambiente il gradiente alveolo-arterioso, calcolato presumendo una PACO<sub>2</sub> uguale alla PaCO<sub>2</sub>, è il risultato del *mescolamento venoso* proveniente da compartimenti polmonari a basso rapporto ventilazione/perfusione ( $\dot{V}/\dot{Q}$ ) da *shunt* veno-arteriosi polmonari ed extra-polmonari e dall'eventuale gradiente dovuto ad un aumento considerevole delle resistenze alla diffusione dell'O<sub>2</sub>, mentre non è influenzata dall'effetto spazio morto alveolare, dovuto a compartimenti con elevato rapporto ventilazione/perfusione [52].

L'assenza di gradiente alveolo-arterioso è una condizione ipotizzabile soltanto in un sistema "ideale" mentre nei soggetti giovani normali, nei quali è sempre presente una fisiologica modesta disomogeneità, si osservano valori tra i 5 e 10 mmHg, poi il gradiente aumenta in relazione all'età secondo la seguente correlazione: DA-aO<sub>2</sub> = 10 + 0,43 (età in anni - 20) [53].

Durante respirazione in aria iperossigenata il gradiente alveolo-arterioso, se dovuto ad aumentate resistenze alla diffusione, si annulla, il gradiente dovuto a compartimenti a basso rapporto ventilazione/perfusione tende ad aumentare in misura direttamente proporzionale alla varianza della distribuzione della perfusione [51]. Tale aumento è massimo per valori di PAO<sub>2</sub> intorno ai 300-500 mmHg, poi tende a diminuire ed in O<sub>2</sub> al 100% il gradiente alveolo-arterioso dovuto alla presenza di bassi rapporti si azzerava. Quindi ciò che rimane del gradiente alveolo-arterioso è da attribuire esclusivamente a *shunt veno-arteriosi reali* polmonari e/o extrapolmonari [52].

### La ventilazione alveolare e lo spazio morto

La tradizionale analisi di Riley e Courmand [54] è limitata all'identificazione di tre compartimenti: il *mescolamento venoso* (*shunt totale* ( $\dot{Q}_s$ ), equivalente ad un compartimento con ridotta o assente ventilazione, lo *spazio morto funzionale* (VDf), equivalente ad un compartimento con ridotta o assente perfusione ematica) e di un compartimento intermedio "ideale", normalmente perfuso e ventilato. Tuttavia è evidente che questi parametri non consentono di risalire ad un modello esatto della distribuzione dei rapporti ventilazione/perfusione. La valutazione dello spazio morto è basata sull'equazione di Bohr presumendo una PaCO<sub>2</sub> rappresentativa della PACO<sub>2</sub> media:

$$VDf/VT(PaCO_2 - PECO_2)/PaCO_2 \quad (1)$$

dove  $V_{Df}/V_T$  è il rapporto spazio morto fisiologico/volume corrente e  $PECO_2$  è la tensione parziale di  $CO_2$  nell'aria espirata mista. Moltiplicando detto rapporto per la frequenza respiratoria si ottengono la ventilazione dello spazio morto in rapporto alla ventilazione globale e, di conseguenza, la *ventilazione alveolare* [52]. Lo spazio morto così determinato è nella realtà la somma dello *spazio morto anatomico*, dovuto alle vie aeree di conduzione, dello *spazio morto alveolare*, dovuto a compartimenti polmonari ad alto rapporto ventilazione/perfusione ed infine dello spazio morto di eventuali apparati collegati al paziente a scopo diagnostico o terapeutico. La procedura di analisi manuale è semplice, ma richiede tempo, per cui è stata abbandonata a scopo clinico; tuttavia sono entrati in commercio da anni sistemi di misura computerizzati che permettono di rilevare in tempo reale la *ventilazione globale* ( $\dot{V}_E$ ), la *ventilazione alveolare* ( $\dot{V}_A$ ), il *consumo di  $O_2$*  ( $\dot{V}O_2$ ) e l'*eliminazione di  $CO_2$*  ( $\dot{V}CO_2$ ) sia a riposo sia, con maggior precisione, durante esercizio fisico. Una diminuzione del rapporto percentuale  $\dot{V}_A/\dot{V}_E$  (*efficienza ventilatoria*), di norma superiore al 60-70%, sta a significare la presenza di compartimenti ad alto rapporto ventilazione/perfusione o *ventilazione spreca*, condizione caratteristica dell'enfisema polmonare. Un modello respiratorio rapido a basso volume corrente, l'ipovolemia, l'embolia polmonare e gravi turbe metaboliche possono contribuire a modificare tale parametro. Altro indice, in parte correlato al precedente, che può fornire indicazioni sull'economia della ventilazione è l'*equivalente di ventilazione specifica*: il rapporto ventilazione/globale/consumo di ossigeno ( $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ ), vale a dire la quantità di aria che deve essere ventilata per trasferire 1 ml di  $O_2$  nel sangue arterioso.

A questo punto è importante precisare che le valutazioni dello spazio morto fisiologico, ottenuto con la misura dei gas respiratori, non corrispondono ai valori reali, in quanto, come dimostrato da Farhi [55], in una unità alveolare la tensione parziale di un gas (PA) è dipendente dal relativo coefficiente di ripartizione aria-sangue e dal rapporto ventilazione/perfusione ( $\dot{V}/\dot{Q}$ ) secondo la relazione:

$$\frac{PA}{P\bar{V}} = \frac{Pa}{P\bar{V}} = \frac{\lambda}{\lambda + \dot{V}/\dot{Q}} \quad (2)$$

dove  $\bar{V}$  è la tensione nel sangue venoso misto.

Pertanto il valore di  $\dot{V}D_{alv}$  è inversamente proporzionale alla solubilità effettiva, equivalente alla curva di dissociazione del gas in questione. La misura più fedele si ottiene con un gas poco solubile, che, per questa sua proprietà, viene pressoché totalmente eliminato dal polmone, mentre la  $CO_2$ , gas con solubilità medio-alta, sottostima il parametro [56]. Pertanto la misura dello spazio morto e della ventilazione alveolare con i metodi tradizionali fornisce una stima semiquantitativa, che comunque aiuta a comprendere, sia

pure approssimativamente, il modello di distribuzione dei rapporti ventilazione/perfusione ed eventuali modificazioni a distanza.

#### Lo shunt

Lo *shunt*, vale a dire il "compartimento" identificato dalla quota di sangue venoso misto che non completa l'equilibrio con l' $O_2$  alveolare, rapportata al flusso ematico totale ( $\dot{Q}_{tot}$ ), si può calcolare con l'equazione dello *shunt*:

$$\frac{Q_s}{Q_{tot}} = \frac{C_c'O_2 - C_aO_2}{C_c'O_2 - C\bar{V}O_2} \quad (3)$$

dove  $C_c'O_2$  è la concentrazione di  $O_2$  alla fine dei capillari polmonari (calcolata presumendo una tensione di  $O_2$  in questa sede uguale alla  $PAO_2$ ),  $C_aO_2$  la concentrazione di  $O_2$  nel sangue arterioso misto e  $C\bar{V}O_2$  la concentrazione di  $O_2$  nel sangue venoso misto (solitamente stimata) [52]. Per lo *shunt* così calcolato valgono le stesse considerazioni esposte a proposito del gradiente alveolo-arterioso ( $DA-aO_2$ ), infatti i due parametri sono correlati.

Anche la misura del mescolamento venoso o *shunt* veno-arterioso subisce delle variazioni dipendenti dalla curva di dissociazione del gas utilizzato.

Il valore di flusso ematico dello *shunt* ( $\dot{Q}_s$ ) aumenta con l'aumentare del coefficiente di ripartizione aria-sangue e si avvicina al valore effettivo solo quando viene preso in considerazione un gas molto solubile, mentre l' $O_2$  sottostima l'effetto *shunt* [56]; comunque con questo metodo è possibile una valutazione semiquantitativa dei distretti a basso rapporto ventilazione/perfusione sufficientemente attendibile per scopi clinici, mentre diviene molto più precisa per misurare lo *shunt* reale.

#### L'emogasanalisi

La misura delle pressioni parziali dei gas respiratori e del pH nel sangue arterioso (emogasanalisi) è un'indagine "istantanea", che va eseguita dopo l'accertamento di una condizione di stato stazionario (*steady-state*), al fine di interpretare correttamente i risultati. Pertanto, prima del prelievo arterioso il paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva deve rimanere a riposo e respirare la stessa miscela gassosa o aria per almeno 30 minuti, meglio se a digiuno ed in condizioni di neutralità termica. Per le modalità di prelievo e di analisi si rimanda a manuali specializzati. L'emogasanalisi è un esame indispensabile per accertare: la presenza di ipossiemia arteriosa, vale a dire insufficienza respiratoria; la presenza di variazioni della  $PaCO_2$ ; i meccanismi fisiopatologici che hanno dato origine all'ipossiemia; lo stato dell'equilibrio acido-base.

*Lo stato di ossigenazione.* - La  $PaO_2$  correla con l'età in accordo con l'equazione:  $PaO_2 = 109 - (0,43 \times \text{età in anni})$  [53] e può essere ridotta per tre motivi [52]:

- durante respirazione di aria contenente basse concentrazioni di  $O_2$  o ad alte quote, dove con l'aumento dell'altitudine la pressione barometrica tende progressivamente a diminuire;

- per aumento del gradiente alveolo-arterioso ( $DA-aO_2$ ) dovuto alla inefficienza degli scambi gassosi (si veda sopra);

- per riduzione della ventilazione alveolare con aumento del gradiente di tensione di ossigeno tra l'aria ambiente ed il gas alveolare secondo la relazione:

$$PAO_2 = PIO_2 - k \frac{\dot{V}O_2}{\dot{V}A} \quad (4)$$

Tuttavia va tenuto presente che in molte patologie, ma soprattutto nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, il valore di  $PaO_2$  riflette una condizione compensata, infatti le alterazioni degli scambi gassosi da aumento della varianza della distribuzione dei rapporti ventilazione/perfusione sono corrette prontamente e per lungo tempo dai seguenti meccanismi:

- la vasocostrizione arteriolare, promossa dall'ipossia alveolare, finalizzata al dirottamento del flusso ematico dai distretti mal ventilati (con bassa  $PAO_2$ ) ai distretti ben ventilati [57];

- l'iperventilazione, indotta dall'ipossiemia arteriosa e/o dall'ipercapnia, finalizzata a migliorare la ventilazione alveolare dei distretti con eccesso di perfusione [51].

Eventuali riacutizzazioni o erronei interventi terapeutici possono interferire con tali meccanismi e rendere manifesta l'ipossiemia arteriosa; pertanto nella gestione del paziente con seria compromissione della meccanica respiratoria è prudente non lasciarsi ingannare da una  $PaO_2$  ancora nei limiti della norma. Il livello di ossigenazione viene anche valutato senza prelievo di sangue arterioso rilevando la saturazione ossiemoglobinica ( $SaO_2$ ) mediante lettura transcutanea con pulsossimetro. Questo metodo incruento consente con sufficiente precisione un veloce controllo ed un monitoraggio continuo della  $SaO_2$ , perciò viene utilizzato per pronto impiego e per lo studio delle modificazioni della  $SaO_2$  indotte dall'attività fisica, dal sonno e dalla somministrazione di  $O_2$ . Infatti, in alcuni pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva e normale  $PaO_2$ , durante l'attività fisica, la  $SaO_2$  può diminuire rivelando così una condizione verosimilmente compensata a riposo.

Lo stato di ossigenazione cellulare meglio correla con la concentrazione arteriosa di ossigeno ( $CaO_2$ );

infatti la quantità di ossigeno che giunge in un tessuto nell'unità di tempo ( $\dot{V}O_2$ ) [58] è dato dal prodotto del flusso ematico distrettuale ( $\dot{Q}_c$ ) per la  $CaO_2$ . La  $CaO_2$ , espressa in volumi/100 ml di sangue, si può calcolare con la seguente formula:

$$CaO_2 = (1,34 \cdot Hgb \cdot SaO_2/100) + (PaO_2 \cdot 0,0031) \quad (5)$$

dove Hgb è l'emoglobina attiva (che può legarsi con l' $O_2$ ) in grammi, 1,34 è la capacità di  $O_2$  e 0,0031 il coefficiente di solubilità dell' $O_2$  nel plasma. Poiché spesso nella broncopneumopatia cronica ostruttiva l'emoglobina attiva non corrisponde al dato dell'emoglobina totale fornito dall'emocromo, è consigliabile analizzare il campione di sangue arterioso anche con un co-ossimetro, apparecchio che fornisce la misura *in vitro* non soltanto dell'emoglobina attiva sotto forma di ossiemoglobina ed emoglobina ridotta, ma anche della *carbossiemoglobina* e della *metemoglobina*. Così è possibile ottenere l'effettiva  $CaO_2$ , la posizione della curva di dissociazione dell'Hgb ( $P_{50}$ ) e informazioni sull'esposizione al monossido di carbonio.

Tuttavia la  $CaO_2$ , non essendo possibile stimare il flusso ematico distrettuale, dà un'indicazione molto approssimativa dell'ossigenazione tissutale. Anche la caduta del consumo di ossigeno e l'aumento dei lattati con conseguente acidosi metabolica rappresentano indici tardivi di una grave sofferenza cellulare con metabolismo anaerobico [58]. Quindi, attualmente non disponiamo di esami strumentali in grado di valutare con sufficiente precisione l'apporto di  $O_2$  alle cellule, perciò bisogna concludere che i criteri clinici sono probabilmente i più sicuri elementi per diagnosticare precocemente una condizione critica di ossigenazione tissutale.

*La tensione parziale di  $CO_2$ .* - In un sistema multi-compartimentale omogeneo, al quale si può assimilare un polmone strutturalmente indenne, la  $PaCO_2$  è uguale alla  $PACO_2$  e dipende dalla ventilazione alveolare ( $\dot{V}A$ ) secondo la seguente relazione, simile alla (4):

$$PaCO_2 = PACO_2 = k \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}A} \quad (6)$$

Quindi nel soggetto normale una  $PaCO_2$  inferiore a 38 mmHg sta a significare iperventilazione ed una  $PaCO_2$  superiore a 42 mmHg ipoventilazione [52]. Nel polmone del paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva, sistema progressivamente disomogeneo, la relazione (6) non è valida; infatti, è stato chiaramente dimostrato su modelli matematici che l'elevata varianza della distribuzione dei rapporti ventilazione/perfusione limita il trasferimento non soltanto dell' $O_2$ , ma anche della  $CO_2$  [51]. Pertanto, nella broncopneumopatia

cronica ostruttiva l'ipercapnia può dipendere non soltanto dalla ventilazione alveolare, ma anche dalle alterazioni degli scambi gassosi. Come per l'O<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> è più spesso espressione di una condizione compensata dall'iperventilazione, anche se il fine di questo meccanismo di compenso è soprattutto quello di migliorare la PaO<sub>2</sub>.

*L'equilibrio acido-base.* - L'emogasanalisi fornisce anche gli elementi per valutare l'equilibrio acido-base attraverso i parametri misurati (pH e PaCO<sub>2</sub>) e quelli derivati (bicarbonati,  $\text{HCO}_3^-$ ).

Nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, quando il compenso dovuto all'iperventilazione si satura, la PaCO<sub>2</sub> aumenta e si instaura un'acidosi respiratoria. Se l'acidosi si stabilisce lentamente, evenienza più frequente, si associa ad un' aumentata ritenzione renale dei bicarbonati ( $\text{HCO}_3^-$ ), per cui il pH si mantiene nella norma. La diagnosi diviene difficile nell'eventualità di una concomitante alcalosi metabolica, condizione che, se non riconosciuta e trattata, può compromettere la prognosi del paziente. L'aiuto proveniente dai diagrammi proposti non sempre è risolutivo, per cui, nel paziente con acidosi respiratoria, è consigliabile rivolgere particolare attenzione a tutte le alterazioni elettrolitiche che possono interferire con l'equilibrio acido-base. Nell'acidosi respiratoria il pH può permanere su valori bassi quando l'ipercapnia si stabilisce rapidamente, nel caso in cui la funzionalità renale compromessa non consente un'adeguata ritenzione di basi o per la presenza di un'acidosi metabolica.

L'alcalosi respiratoria che si può riscontrare nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva è solitamente di lieve entità e dovuta all'iperventilazione di compenso promossa dall'ipossiemia arteriosa. Un'alcalosi respiratoria non spiegata dall'ipossiemia può rappresentare il segno rivelatore di gravi affezioni del sistema nervoso centrale o di intossicazione da farmaci o altre sostanze chimiche.

Particolare attenzione va rivolta ad un'eventuale acidosi metabolica che si associa all'acidosi respiratoria; infatti, come è stato già detto, questa condizione può essere il risultato di una latticoacidosi dovuta a sofferenza ipossica cellulare. I meccanismi di compenso coinvolgono sempre la ventilazione alveolare [59].

#### *La metodica dei gas inerti*

Già nel 1966 Farhi aveva proposto l'analisi dei gas inerti per valutare più accuratamente gli scambi intrapolmonari dei gas [52].

L'unico metodo oggi disponibile per studiare il modello di distribuzione continua dei rapporti ventilazione/perfusione è quello basato sull'eliminazione in *steady-state* di sei gas inerti a differente solubilità. La procedura originale, elaborata da Wagner

e West [60] utilizzando l'equazione fondamentale di Farhi (2) [55, 56], è complessa e sottoposta a numerose critiche; tuttavia ha permesso di chiarire molti punti oscuri della fisiopatologia respiratoria. La misura dello shunt e dello spazio morto ha una precisione superiore alla misura eseguita con i gas respiratori e la valutazione dei compartimenti intermedi è condotta su 48 unità. È stato così possibile verificare che nella broncopneumopatia cronica ostruttiva, dove prevale la componente bronchitica vi è un esteso compartimento ben perfuso, ma scarsamente ventilato, in accordo con le lesioni delle vie aeree tipiche di questa malattia, mentre dove prevalgono le lesioni enfisematose è presente un notevole compartimento ad elevato rapporto ventilazione/perfusione, compatibile con la distruzione di capillari polmonari [61]. Il metodo viene normalmente utilizzato soltanto a scopo di ricerca.

#### **La capacità di diffusione polmonare**

I gas che si trasferiscono dall'aria alveolare al sangue capillare o viceversa seguono le leggi della diffusione. L'O<sub>2</sub> presente negli alveoli, nel percorso obbligato per giungere all'emoglobina delle emazie che transitano nei capillari alveolari, incontra delle resistenze che possono essere, sia pure indirettamente, misurate ed assumere un significato diagnostico funzionale. Il volume di gas che nell'unità di tempo ( $\dot{V}O_2$ ) si trasferisce dalla zona alveolare con pressione parziale PA alla zona capillare con pressione parziale media  $\bar{P}C$  è dato dalla seguente relazione:

$$\dot{V}O_2 = DM \cdot (PAO_2 - \bar{P}C_{O_2}) \quad (7)$$

nella quale DM è la capacità di diffusione della barriera alveolo-capillare che a sua volta dipende da numerose variabili:

$$DM = k \frac{A}{s} \frac{\alpha}{\sqrt{\mu}} \quad (8)$$

dove k è una costante caratteristica della membrana,  $\alpha$  il coefficiente di solubilità e  $\mu$  il peso molecolare del gas, A l'area ed s lo spessore della superficie di scambio.

Risulta evidente dalla (8) che per un gas come l'ossigeno la limitazione alla diffusione è costituita dall'area e dallo spessore dell'interfaccia aria-sangue. In condizioni normali, le molecole di O<sub>2</sub> impiegano circa 1/4 di secondo per completare il percorso. Solo quando le resistenze alla diffusione rallentano il processo di trasferimento ad oltre 3/4 di secondo, tempo di transito medio dell'eritrocita lungo il capillare polmonare, può stabilirsi un gradiente alveolo-fine capillare per l'O<sub>2</sub>. Tale gradiente si accentua se il tempo di transito diminuisce, come

accade durante l'attività fisica o per altre cause che provocano un aumento del flusso ematico polmonare. Pertanto, è difficile che i disordini della diffusione possano contribuire all'ipossiemia nella broncopneumopatia cronica ostruttiva in condizioni di riposo. A maggior ragione l'eliminazione della CO<sub>2</sub> non è influenzata da ostacoli alla diffusione; infatti, a causa della sua maggiore solubilità, la conduttanza della CO<sub>2</sub> è 20 volte superiore a quella dell'O<sub>2</sub>.

Nella pratica clinica il fenomeno può essere valutato con maggior semplicità e precisione utilizzando l'ossido di carbonio, gas che come l'O<sub>2</sub> si lega in modo reversibile con l'emoglobina [62].

La capacità di diffusione polmonare dell'ossido di carbonio (DL<sub>CO</sub>) teoricamente dovrebbe stimare la conduttanza del CO dall'aria alveolare all'emoglobina contenuta nelle emazie in accordo con la relazione:

$$DLCO = \dot{V}CO / (PACO - P\bar{C}CO) \quad (9)$$

dove  $\dot{V}CO$  è la quantità di CO che si trasferisce nell'unità di tempo e PACO-P $\bar{C}CO$  la differenza di pressione parziale del CO tra l'alveolo ed il plasma del capillare [62]. A causa dell'elevata affinità del CO per l'emoglobina la relazione non è influenzata dal tempo di transito degli eritrociti lungo il capillare e la pressione parziale del CO nel plasma è trascurabile.

$$\text{Così la (9) si semplifica: } DLCO = \dot{V}CO / PACO \quad (10)$$

Quindi è sufficiente conoscere la concentrazione di CO nella miscela inspirata e nell'aria espirata oltre il tempo di ritenzione ed il volume alveolare per calcolare DL<sub>CO</sub>. Poiché il tempo di reazione del CO con l'emoglobina non è trascurabile, la resistenza alla diffusione del CO (1/DL<sub>CO</sub>) diviene la somma di due resistenze in serie, quella di membrana (1/DM<sub>CO</sub>, dovuta alla membrana alveolo-capillare, allo strato di plasma ed alla membrana dell'eritrocita) e quella intraeritrocitaria (1/θV<sub>c</sub>, dovuta alla velocità di reazione del CO con l'emoglobina (θ) ed al volume di sangue nei capillari polmonari (V<sub>c</sub>)) secondo la relazione:

$$\frac{1}{DL_{CO}} = \frac{1}{DM_{CO}} + \frac{1}{\theta V_c} \quad (11)$$

Poiché θ dipende dalla PaO<sub>2</sub> e questa relazione è nota, misurando la DL<sub>CO</sub> a due livelli di ossigenazione è possibile calcolare la DM<sub>CO</sub> ed il V<sub>c</sub> [62]. Questo calcolo è valido nei polmoni normali, nei quali presumibilmente le variazioni di PAO<sub>2</sub> non dovrebbero modificare i due parametri, ma nel paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva, dove è sempre presente la vasocostrizione arteriolare da ipossia, un'elevata PAO<sub>2</sub> potrebbe rimuovere tale riflesso, aumentare il flusso nei distretti poco ventilati e modificare l'interfaccia aria-sangue. Inoltre non c'è

accordo sui reali valori di θ [64]. Pertanto nella normale diagnostica funzionale della broncopneumopatia cronica ostruttiva è sufficiente prendere in considerazione soltanto la DL<sub>CO</sub>, la quale, tuttavia, richiede molta cautela nella sua interpretazione. Infatti, i valori di DL<sub>CO</sub> possono subire modificazioni a causa di variabili indipendenti dal processo di diffusione. La DL<sub>CO</sub> è proporzionale, sia pure non linearmente, con il volume polmonare, perciò si è soliti correggere, con una certa approssimazione, il valore misurato per la capacità polmonare totale (K<sub>CO</sub>). Concentrazioni basse di emoglobina dovrebbero comportare una correzione. Una correzione più accurata prevede la misura di V<sub>c</sub>, mentre una correzione più semplice e meno accurata è la seguente: [(10,22 + Hgb)/1,7 Hgb]. Anche la presenza di sangue nelle vie aeree modifica i valori di DL<sub>CO</sub>. Una bassa PaO<sub>2</sub>, facilmente riscontrabile nei soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, aumenta la conduttanza del CO per almeno due motivi: l'aumento del flusso ematico in distretti normalmente non perfusi e l'aumento di θ. La presenza di elevate percentuali di carbossiemoglobina (forti fumatori) riduce la DL<sub>CO</sub>. Solitamente il dato viene corretto dal laboratorio sottraendo dalle concentrazioni di CO misurate un valore pari a (COHgb/Hgb totale) x (PaO<sub>2</sub>/210). Altra variabile che modifica la DL<sub>CO</sub> è la disomogenea distribuzione della ventilazione. L'attività fisica nel soggetto normale raddoppia i valori di DL<sub>CO</sub> e del V<sub>c</sub> a causa del reclutamento dei capillari ed il conseguente aumento della superficie di scambio [64]. Nella broncopneumopatia cronica ostruttiva ed in altre patologie la DL<sub>CO</sub> ed il V<sub>c</sub> potrebbero aumentare in minor misura per l'impegno già a riposo dei "capillari di riserva". Quindi la misura della DL<sub>CO</sub> è influenzata da variabili che possono elidersi tra di loro e mascherare le modificazioni realmente dovute allo spessore o alla superficie della membrana alveolo-capillare. Se i fattori descritti rimangono invariati e trascurabili, la DL<sub>CO</sub> fornisce in realtà una stima della distribuzione dei rapporti DM<sub>CO</sub>/flusso ematico polmonare ed una sua significativa riduzione indica una amputazione funzionale della superficie di scambio dei gas respiratori, quale si osserva nell'enfisema polmonare [64-66]. La riduzione della DL<sub>CO</sub> può precedere le modificazioni del VEMS. Esistono dati sperimentali che dimostrano una correlazione tra DL<sub>CO</sub> e grado di enfisema stabilito con metodo istologico o con TAC ad alta risoluzione [65]. Nell'asma e nella bronchite cronica si possono, invece, trovare valori più elevati di DL<sub>CO</sub> dovuti alla ridistribuzione della perfusione polmonare [64].

Il metodo più largamente utilizzato e standardizzato per la misura della DL<sub>CO</sub> è quello basato sulla manovra "del respiro singolo" (*single-breath*) o "dell'apnea inspiratoria" [67]. L'esecuzione è rapida e semplice per la maggior parte dei soggetti da

esaminare. Il paziente, dopo una espirazione lenta fino al volume residuo, viene collegato con un dispositivo contenente una particolare miscela gassosa (O<sub>2</sub> 21%, elio 10%, CO 0,3-0,4%) ed invitato ad eseguire una inspirazione massimale rapida, un'apnea di circa 10 secondi ed infine un'espirazione ugualmente rapida. Conoscendo il volume alveolare calcolato con la diluizione dell'elio e le concentrazioni di CO sia nella miscela inspirata che nell'aria alveolare prelevata alla fine dell'espirazione, diviene semplice calcolare la DL<sub>CO</sub> in ml/min · mmHg. Le principali società scientifiche hanno stabilito le raccomandazioni per la standardizzazione della procedura di esame e di calcolo. Il metodo è ben riproducibile, semplice e non molto influenzato dalla disomogeneità della ventilazione. La manovra è tuttavia non fisiologica, è di difficile esecuzione per alcuni soggetti, non è molto attendibile quando la capacità vitale è inferiore ad 1 litro e non può essere eseguita durante sforzo. I valori teorici dipendono dall'altezza e dall'età oltre che dal volume polmonare. Sono state proposte varie equazioni di regressione su campioni di popolazione normale. In Italia sono stati trovati coefficienti di regressione per altezza = 0,441 e per età = - 0,19 con deviazione standard residua (DSR) = 5,8 negli uomini, mentre nelle donne i valori sono nettamente diversi: 0,157 (altezza), - 0,07 (età) e DSR = 4,3. Se i valori vengono corretti per il volume polmonare la variabile altezza perde di significatività e l'effetto età si minimizza negli uomini, mentre nelle donne l'altezza mantiene una certa rilevanza [68].

Altre procedure di valutazione come il metodo dello stato di equilibrio (*steady-state*), il metodo della ri-respirazione (*rebreathing*) ed il cosiddetto *intra-breath test*, sono raramente utilizzate perché poco standardizzate, anche se presentano alcuni vantaggi da preferire in particolari casi.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 31 luglio 2003.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party. Standardization of lung function tests. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6(suppl.16):5-40.
2. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung elastic recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967;22:95-108.
3. Froeb HF, Mead J. Relative hysteresis of the dead space and lung *in vivo*. *J Appl Physiol* 1968; 25:244-8.
4. Rodenstein DO, Stanescu DC. Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and body plethysmography in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:1040-4.
5. Dawson A. Elastic recoil and compliance. In: *Pulmonary function testing. Guidelines and controversies*. Clausen J. (Ed.). USA: Grune & Stratton; 1984. p. 193-204.
6. Miller WF, Scacci R, Gast LR. Mechanics of breathing. In: *Laboratory evaluation of pulmonary function*. USA: Lippincott; 1987. p. 176-235.
7. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. On behalf of the GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
8. Dawson SV, Elliott EA. Wave-speed limitation on expiratory flow. A unifying concept. *J Appl Physiol* 1977;43:498-515.
9. Berry RB, Fairshter RD. Partial and maximal expiratory flow-volume curves in normal and asthmatic subjects before and after inhalation of metaproterenol. *Chest* 1985;88:697-702.
10. Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998;114:1607-12.
11. Ingram RH, Schilder DP. Effect of thoracic gas compression on the flow-volume curve of the forced vital capacity. *Am Rev Respir Dis* 1966;94:56-63.
12. Fairshter RD, Berry RB, Wilson AF, Brideshead T, Mukai D. Effects of thoracic gas compression on maximal and partial flow-volume maneuvers. *J Appl Physiol* 1989;67:780-5.
13. Pellegrino R, Confessore P, Bianco A, Brusasco V. Effects of lung volume and thoracic gas compression on maximal and partial flow-volume curves. *Eur Respir J* 1996;9:2168-73.
14. Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Milic-Emili J. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995;8:306-13.
15. Hadcroft J, Calverley PMA. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:713-20.
16. Neuberger N, Levison H, Kruger K. Transit time analysis of the forced expiratory vital capacity in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:753-9.
17. Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT. Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest* 1969;48:1097-106.
18. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes D. Two-, six-, and twelve-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ* 1982;284:1607-8.
19. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384-7.
20. Demedts M. Precise diagnosis of airflow obstruction - does it matter for treatment? The assessment of reversibility: what physiological tests? *Eur Respir J* 1990;3:1084-7.
21. Pennock BE, Rogers RM, McCaffree DR. Changes in measured spirometric indices. What is significant? *Chest* 1981;80:97-9.
22. British Thoracic Society. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52:S1-S27.
23. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.

24. Brand P L, Quanjer PH, Postma DS, Kerstjens HA, Koeter GH, Dekhuijzen PN, Sluiter HJ. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. The Dutch Chronic Non-Specific Lung Disease (CNSLD) Study Group. *Thorax* 1992;47:429-436.
25. Eliasson O, Degraff AC. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:858-64.
26. Dompeling E, van Schayck CP, Molema J, Akkermans R, Folgering H, van Grunsven PM, van Weel C. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD; reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV<sub>1</sub>. *Eur Respir J* 1992;5:975-81.
27. Meslier N, Racineux JL, Six P, Lockhart A. Diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate asthma from chronic bronchitis: a statistical approach. *Eur Respir J* 1989;2:497-505.
28. Kesten S, Rebuck AS. Is the short-term response to inhaled beta-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? *Chest* 1994;105:1042-5.
29. Sasaki H, Hoppin FG. Hysteresis of contracted airway smooth muscle. *J Appl Physiol* 1979; 47:1251-62.
30. Fairshter RD. Airway hysteresis in normal subjects and individuals with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1985;58:1505-10.
31. Wang YT, Thompson LM, Ingenito EP, Ingram RH. Effects of increasing doses of beta-agonists on airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol* 1990;68:363-8.
32. Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997;10:543-9.
33. van Noord J A, Smeets J, Clement J, Van de Woestijne KP, Demedts M. Assessment of reversibility of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:551-4.
34. Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, Corsico A, Fulgoni P, Van de Woestijne KP, Brusasco V. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000;88:1989-95.
35. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
36. Girard WM, Light RW. Should the FVC be considered in evaluating response to bronchodilator? *Chest* 1983;84:87-9.
37. Kerstjens HA, Overbeek SE, Schouten JP, Brand PL, Postma DS. Airways hyperresponsiveness, bronchodilator response, allergy and smoking predict improvement in FEV<sub>1</sub> during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 1993;6:868-76.
38. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, Ciaccia A, Fabbri LM. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1773-7.
39. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
40. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Tashkin DP. Smoking cessation and the lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90.
41. Hansen EF, Pharareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirken A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1267-71.
42. DeJong JW, Koeter GH, Postma DS. The significance of airway responsiveness in the onset and evolution of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1114-9.
43. Vestbo J, Hansen EF. Airway hyperresponsiveness and COPD mortality. *Thorax* 2001;56(Suppl):11-4.
44. Postma DS, Kerstjens HAM. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S187-92.
45. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;16:53-83.
46. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.
47. Finkelstein R, Ghjazzo H, Whittaker K, Fraser RS, Cosio MG. Morphometry of small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:267-76.
48. Oosterhoff Y, deJong JW, Jansen MA, Koeter GH, Postma DS. Airway responsiveness to adenosine-5'-monophosphate in chronic obstructive pulmonary disease is determined by smoking. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:553-8.
49. Xu X, Rijcken B, Scouten JP, Weiss ST. Airways responsiveness and development and remission of chronic respiratory symptoms in adults. *Lancet* 1997;350:1431-4.
50. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1313-7.
51. West JB. Ventilation-perfusion inequality and overall gas exchange in computer models of the lungs. *Resp Physiol* 1969;7:88.
52. Farhi LE. Ventilation-perfusion relationship and its role in alveolar gas exchange. In: Caro CG (Ed.). *Advances in respiratory physiology*. London: Edward Arnold Publ.; 1966. p. 148-197.
53. Sorbini CA, Grassi V, Solinas E, Muiasan G. Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration* 1968;25:3-13.
54. Riley RL, Cournand A, Donald KW. Analysis of factors affecting partial pressures of oxygen and carbon dioxide in gas and blood of lungs. *Methods. J Appl Physiol* 1951;4:102-20.
55. Farhi LE. Elimination of inert gas by the lung. *Resp Physiol* 1967;3:1-11.

56. Farhi LE, Yokoyama T. Effects of ventilation-perfusion inequality on elimination of inert gases. *Resp Physiol* 1997;3:12-20.
57. Bergofsky EH. Mechanisms underlying vasomotor regulation of regional pulmonary blood flow in normal and disease states. *Am J Med* 1974;57:378.
59. Dantzker DR. Tissue oxygen delivery. In: Dantzker DR, MacIntyre NR, Bakow ED (Ed.). *Comprehensive respiratory care*. Philadelphia: W.B. Saunders Publ.; 1995. p. 156-171
59. Thompson CS. Acid-base disorders and electrolyte imbalance. In: Dantzker DR, MacIntyre NR, Bakow ED (Ed.). *Comprehensive respiratory care*. Philadelphia: W.B. Saunders Publ.; 1995. p. 70-97.
60. Wagner PD, Salzman HA, West JB. Measurement of continuous distribution of ventilation-perfusion ratios. *J Appl Physiol* 1974;36:588.
61. Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, Clausen JL, West JB. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 1977;59:203.
62. Roughton FJW, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung. *J Appl Physiol* 1957;11:290-302.
63. Wagner PD. Diffusion and chemical reaction in pulmonary gas exchange. *Physiol Rev* 1977;57:257-312.
64. MacIntyre NR. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *Respir Care Clin N Am* 1997;3:221-33.
65. Baldi S, Miniati M, Bellina CR, Battolla L, Catapano G, Begliomini E, Giustini D, Giuntini C. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and elastic lung recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:585-9.
66. Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, Miller RR, Gibson NN, Evans KG, Nelems B, Muller NL. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1179-87.
67. Beck KC, Offord KP, Scanlon PD. Comparison of four methods for calculating diffusing capacity by the single-breath method. *Chest* 1994;105:594-600.
68. Paoletti P, Di Pede F, Fazzi P, Giuntini C. Reference equation for the single-breath diffusing capacity: a cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis* 1985;132: 806-13.