

## **Doporučení Sekce patofyziologie dýchání pro frekvenci provádění základních vyšetření plicních funkcí**

Jan Chlumský, za výbor Sekce patofyziologie dýchání

Schváleno výborem ČPFS dne:

### **Úvod**

Sekce patofyziologie dýchání ČPFS ČLS JEP přikročila po opakovaných diskusích k sestavení doporučení pro frekvenci provádění základních vyšetření plicních funkcí (dále jen „Doporučení“), jejíž definitivní verzi schválila na schůzi svého výboru dne 2.3.2012.

Mezi hlavní důvody vytvoření tohoto dokumentu je praktické vyjádření klinického významu základních vyšetření plicních funkcí pro diagnostiku a monitorování plicních a některých mimoplicních onemocnění, jinými slovy Doporučení zdůrazňuje nezbytnost provádění těchto testů v rámci postupu lege artis. Dokument se na jedné straně snaží vyjádřit, v jakých intervalech a jakými vyšetřovacími metodami by pacienti s výše uvedenými nemocemi měli být při dodržení správné klinické praxe vyšetřováni a na druhé straně zamezit jejich nadužívání. Ve svém doporučení vycházela z poznatků prací publikovaných v oponovaných (peer-reviewed) časopisech, které se týkaly významů jednotlivých vyšetření pro diagnostiku, sledování, léčbu a prognózu nejčastějších onemocnění. Výbor sekce se tímto doporučením snažil stanovit pravidla pro vyšetření základních vyšetření plicních funkcí za standardních klinických situací běžných onemocnění a současně určit možné výjimky z těchto pravidel. V klinické praxi však mohou nastat vzácnější nebo neočekávané situace, za kterých nemusí být předkládané doporučení dodrženo. V takovém případě však musí ošetřující či indikující lékař zaznamenat důvod indikace vyšetření do zdravotnické dokumentace.

### **Zkratky použité v textu**

AB - astma bronchiale

BDT - bronchodilatační test

BKT - bronchokonstrikční test

CHOPN - chronická obstrukční plicní nemoc

CF - cystická fibróza

CPET - spiroergometrie (cardiopulmonary exercise test)

DDOT - dlouhodobá domácí oxygenoterapie

FeNO - vydechovaná frakce oxidu dusnatého

FRC - funkční reziduální kapacita

IKS - inhalačně podávané kortikosteroidy

IPP - intersticiální plicní procesy

$K_{CO}$  - transferkoeficient plic pro oxid uhelnatý

LuTx - transplantace plic

PCD - primární ciliární diskineza

peak $VO_2$  - vrcholová spotřeba kyslíku měřená při CPET

RV - reziduální objem

SKS - systémově podávané kortikosteroidy

SVC - klidová vitální kapacita

SWT - kyvadlový test chůzí (shuttle walk test)

TLC - celková plicní kapacita

$TL_{CO}$  - transferfaktor plic pro oxid uhelnatý

VA - alveolární objem

6-MWT - šestiminutový test chůzí

## Doporučená frekvence provádění jednotlivých vyšetření

### 1. Spirometrie (metodou křivky průtok/objem):

- a) 1x za 3 měsíce v klidové stádiu onemocnění, častěji lze vyšetření provést v případě změny klinického stavu nebo při změně léčby
- b) 2-4x v rámci BDT
- c) 4-12x v rámci BKT

Zdůvodnění: spirometrie je základní a nejdostupnější metodou k detekci abnormalit mechaniky dýchání, měřené parametry určují (i když relativně slabě) prognózu většiny plicních a řady mimoplicních onemocnění<sup>10,24,25</sup>. Spirometrie se standardně používá (zvláště vzhledem ke své dostupnosti a reprodukovatelnosti měření) k monitorování všech plicních onemocnění<sup>32</sup>, je velmi citlivou metodou k zachycení akutního zhoršení většiny plicních onemocnění (AB, CHOPN, IPP, CF, neuromuskulární onemocnění, apod.)<sup>43</sup>. Pro svoji vysokou reprodukovatelnost je standardním testem používaným v rámci měření bronchiální hyperreaktivity (BDT a BKT). V rámci BDT se spirometrie lze spirometrii provést až 4x vzhledem k eskalaci dávky, případně přidáním kombinace bronchodilatačního léku při negativitě úvodního testu<sup>36</sup>. V rámci BKT lze spirometrii provést 4-12x podle použitého protokolu<sup>1</sup>, na základě schválených doporučení lze standardizovaně provádět BKT koncentračním (v dvojnásobných i čtyřnásobných koncentračních krocích) i dávkovým (s více nebo jednou koncentrací) protokolem.

### 2. Bronchodilatační test (BDT):

- a) 1x za 3 měsíce v klidovém stádiu u onemocnění spojených s bronchiální obstrukcí,
- b) častěji lze vyšetření provést při změně klinického stavu nebo při změně léčby, případně jako terapeutický test

Zdůvodnění: bronchodilatační test slouží k určení míry reverzibility obstrukční ventilační poruchy<sup>36</sup>, zcela standardně se používá při monitorování AB a jeho výsledek může vést k úpravě

profylaktické terapie, např. při zhoršení tíže bronchiální obstrukce a absenci bronchodilatační odpovědi je racionální zvýšit dávku protizánětlivé terapie, případně podat několikadenní náraz SKS<sup>22,43</sup>. V případě CHOPN je přes svoji značnou variabilitu používán k optimalizaci bronchodilatační terapie, a to zejména na základě změny SVC<sup>42</sup>.

### 3. Bronchokonstrikční testy (BKT):

- a) 1x za 12 měsíců (jedním druhem stimulu)
- b) 1x za 3 měsíce v rámci protokolu léčby AB

Zdůvodnění: BKT se používají zejména v rámci diferenciální diagnostiky klidové dušnosti a kašle, pro diagnostiku AB má BKT přímým bronchokonstrikčním stimulem nízkou senzitivitu a vysokou specificitu<sup>1</sup>. Proto by měl být v těchto situacích proveden BKT nepřímým bronchokonstrikčním stimulem, jehož senzitivita pro AB je nepoměrně vyšší<sup>41</sup>. Ukazuje se, že mnohem větší význam má BKT (přímým bronchokonstrikčním stimulem) pro monitorování AB, kdy dovoluje cílenou a ve srovnání se standardním postupem (GINA/ČIPA) mnohem přesnější a efektivnější titraci protizánětlivé terapie<sup>39</sup>, v této indikaci je doporučována frekvence provádění s intervalem jednou za 3 měsíce, případně delším. Pomocí BKT je vhodné monitorovat i specifické intervence typu alergenové imunoterapie, případně podávání biologické léčby, avšak ani v těchto indikacích nejsou důkazy, že by častější měření (než jednou za 3 měsíce) mělo klinický význam. BKT je vhodný k posudkovým účelům pacientů s AB.

### 4. FeNO:

- a) při diagnostice AB, při podezření na CF nebo syndrom PCD
- b) 1x za 3 měsíce v rámci monitorování léčby AB nebo nemocí spojených s plicní eosinofilií

Zdůvodnění: FeNO odráží expresi a aktivitu indukovatelné NO syntázy převážně epiteliálních buněk dýchacích cest, která je typicky zvýšena u dosud neléčeného AB<sup>23</sup>. Je asociována s eosinofilií dýchacích cest, ale jejich vzájemný vztah závisí na

klinické situaci a podávané léčbě<sup>26</sup>. Měření FeNO je vysoce významné a užitečné pro podporu diagnózy AB<sup>38</sup>. V porovnání s měřením eosinofilních leukocytů ve sputu je efektivita FeNO pro monitorování AB nízká, ale stále vyšší ve srovnání se standardním postupem (GINA/ČIPA)<sup>37</sup>. Měření FeNO v intervalech jednou za 3 měsíce je proto efektivní při monitorování AB bez dosažené kontroly nebo AB na kombinované léčbě (zejména při deeskalaci dávek IKS). Měření FeNO je rovněž užitečné při monitorování nemocí spojených s plicní eosinofílií (např. chronické eosinofilní pneumonie)<sup>4</sup>. Pro častější měření FeNO zatím není dostatek důkazů.

5. Transferfaktor plic pro oxid uhelnatý (TL<sub>CO</sub>):

a) 1x za 6 měsíců u IPP ve stabilizovaném stavu, častěji lze vyšetření provést jen v odůvodněných případech, zejména při klinickém podezření na exacerbaci onemocnění nebo na rychle progredující formy IPP, případně při monitorování efektu léčby onemocnění doprovázených difuzní alveolární hemorragií.

b) 1x za 12 měsíců u nemocí spojených s bronchiální obstrukcí

c) mimo doporučenou frekvenci lze vyšetření provést v rámci předoperačního vyšetření před torakochirurgickými výkony nebo v rámci vyšetření před LuTx.

Zdůvodnění: TL<sub>CO</sub> není přímo měřitelným parametrem, vypočítává se z transferkoeficientu (K<sub>CO</sub>) a alveolárního objemu (VA). VA je parametrem, který je nejvíce odpovědný za variabilitu TL<sub>CO</sub>. Je-li v kratších časových intervalech pozorována variabilita K<sub>CO</sub>, je to nejčastěji způsobeno kolísáním rozsahu kapilární perfuze, proto je velmi důležité provádět vyšetření TL<sub>CO</sub> vždy u pacienta, který minimálně 10 minut sedí v naprostém klidu. I za splnění těchto požadavků je přijatelná intraindividuální variabilita (opakovatelnost vyšetření) stanovena hranicí 10% nebo 1 mmol/min/kPa<sup>27</sup>, i když kvalitní funkční laboratoře by měly mít tuto hranici nižší, optimálně pod 5%. Je proto logické, že klinicky významné změny by měly být uvažovány až nad touto hranicí. V dlouhodobých studiích nebyly prokazovány klinicky

významné změny za období kratší nebo rovno 3 měsíců u IPP<sup>15,18,19,29</sup> a 6 měsíců u CHOPN<sup>11,12</sup>. Výjimku z doporučeného pravidla tvoří rychle progredující formy IPP, podezření na exacerbaci IPP, případně monitorování efektu léčby onemocnění doprovázené alveolární hemorrhagií. Mimo doporučené schéma lze vyšetření TL<sub>CO</sub> provést v rámci předoperačního vyšetření před torakochirurgickými výkony<sup>6</sup>, případně před indikací LuTx.

#### 6. Bodypletysmografie:

- a) 1x za 6 měsíců, častěji u IPP v rámci vyšetření TL<sub>CO</sub>
- b) mimo doporučenou frekvenci lze vyšetření provést v rámci hodnocení efektu terapeutické (farmakologické i nefarmakologické) volumredukční intervence u CHOPN
- c) vyšetření se nedoporučuje k primárnímu měření bronchodilatační nebo bronchokonstrikční odpovědi na příslušné stimuly

Zdůvodnění: bodypletysmografie slouží jednak k měření nepřímo měřitelných plicních objemů a kapacit (TLC, FRC, RV), a k měření rezistence dýchacích cest v klidu a usilovných manévrech ( $R_{aw}$ , tvar křivky). Hodnoty TLC a FRC závisí při zachovalé funkci dýchacích svalů zejména na elastických vlastnostech plíce, jejichž změnu lze očekávat v řádu mnoha měsíců až několika let<sup>13</sup>. Časté měření TLC a FRC tudíž postrádá smysl. Na druhou stranu, velikost RV závisí zejména na průchodnosti (průsvitu) periferních dýchacích cest a proto s narůstajícím věkem mírně stoupá<sup>20</sup>. Nemoci doprovázené poruchou distribuce ventilace (zejména CHOPN) mají charakteristicky zvýšené hodnoty RV, který se navíc vlivem dynamických změn průsvitu periferních dýchacích cest může v závislosti na dechovém úsilí velmi rychle (v řádu několika vteřin) měnit<sup>21</sup>. Změna RV je však v těchto případech snadno zjištělná pomocí změny SVC měřené spirometricky, neboť TLC se v krátkých časových intervalech nemění<sup>34</sup>. Dynamické změny RV, typicky zjišťované v průběhu fyzické zátěže se normalizují přibližně do 2 minut od ukončení zátěže a proto je přímé měření změny RV (s výjimkou optoelektrické bodypletysmografie) prakticky nemožné. Spolehlivé hodnocení RV v rámci bronchomotorických testů

lze jen v případě změny tvaru křivky průtok/objem, jinak je měřená změna RV spíše spekulativní. I v těchto případech však změna SVC spolehlivě odráží případnou změnu RV. Přímé měření RV bodypletysmograficky je vhodné k hodnocení chirurgické volumredukce, kde podle fenotypu emfyzematických změn lze očekávat větší či menší změnu TLC<sup>17</sup>. Jednou ročně a při indikacích chirurgické bulektomie (kterých není mnoho) či volumredukce je u pacientů s CHOPN vhodné současné měření RV bodypletysmograficky i dilučně k odhadu velikosti neventilovaného objemu plic. Měření TLC bodypletysmograficky je velmi vhodné jako součást hodnocení TL<sub>co</sub> k odhadu nehomogenity ventilace a tudíž výpovědní hodnoty TL<sub>co</sub> (při nehomogenitě ventilace - velkém rozdílu mezi TLC měřené bodypletysmograficky a TLC měřené dilučně) se výpovědní hodnota TL<sub>co</sub> snižuje.

Hodnocení rezistence dýchacích cest je poměrně komplikované, protože je závislé na řadě proměnných, zejména pak na aktuálním objemu plic, při kterém je rezistence měřena. Její hodnota je přibližně z 50% určena rezistencí horních a velkých dýchacích cest a proto vykazuje velkou intraindividuální variabilitu<sup>45</sup>, např. postavení hlasivek může hrát významnou roli ve velikosti měřeného celkového odporu dýchacích cest. Bez současného hodnocení tvaru křivky rezistence se lze tudíž jen obtížně vyjádřit k lokalitě a míře její změny<sup>5</sup>. V rámci rutinních testů bronchiální reaktivity proto není měření odporů či vodivosti dýchacích cest vhodné a lze akceptovat jen v případě neschopnosti pacienta podstoupit validní spirometrické vyšetření. I v těchto případech je však pravděpodobně lepší variantou použití impulsní oscilometrie, která dovoluje hodnotit alespoň přibližnou lokalizaci rezistence a současně i změnu impedance celého respiračního systému a jeho součástí<sup>30</sup>.

#### 7. Šestimínutový test chůzí/kyvadlový test chůzí

a) 1x za 12 měsíců u IPP, CF, CHOPN a kardiovaskulárních onemocnění

b) mimo doporučenou frekvenci lze test použít k hodnocení efektu

terapeutické (farmakologické i nefarmakologické) volumredukční intervence nebo ambulantní plicní rehabilitace u CHOPN, sledování efektu léčby plicní arteriální hypertenze

c) mimo doporučenou frekvenci lze test provést u jakéhokoli plicního onemocnění v případě indikace mobilního zařízení k aplikaci kyslíku v rámci DDOT

Zdůvodnění: Stupeň tolerance zátěže je nejvýznamnějším indikátorem délky života u zdravých lidí i u pacientů. 6-MWT (SWT) je jednoduchý test tolerance fyzické zátěže, který je vhodný k širokému použití pro svoji malou technickou náročnost<sup>2</sup>. 6-MWT podléhá „learning“ efektu a pokud jej pacient podstupuje poprvé v životě, měl by být k hodnocení použit až třetí pokus. 6-MWT vykazuje přijatelnou intraindividuální variabilitu a pro řadu diagnóz již byl stanoven minimální klinicky významný rozdíl mezi jednotlivými testy<sup>14,35</sup>, jen zcela výjimečně jich lze dosáhnout v kratším, než ročním odstupu. 6-MWT poskytuje především prognostické informace<sup>18,28</sup>, ale je současně vhodný k hodnocení terapeutických intervencí s klinicky významným efektem (zejména volmredukčních intervencí a plicní rehabilitace u CHOPN)<sup>33,44</sup> či k hodnocení progresu onemocnění. Dynamika změny 6-MWT je v tomto případě odlišná od dynamiky spirometrických parametrů a lépe hodnotí vývoj prognózy onemocnění<sup>8,9</sup>.

6-MWT je součástí hodnocení mobility v rámci indikace mobilního zařízení k aplikaci kyslíku v rámci DDOT.

#### 8. Spiroergometrie (CPET):

a) 4x za 12 měsíců u IPP, nemocí spojených s bronchiální obstrukcí a kardiovaskulárních onemocnění

b) mimo doporučenou frekvenci lze vyšetření provést v rámci předoperačního vyšetření před torakochirurgickými výkony

c) mimo doporučenou frekvenci lze vyšetření provést v rámci indikace DDOT

d) mimo doporučenou frekvenci lze vyšetření provést ke stanovení tréninkové zátěže v rámci plicní rehabilitace

Zdůvodnění: CPET je zlatým standardem mezi zátěžovými testy,



který umožňuje sofistikované měření a hodnocení celé řady fyziologických parametrů. CPET je proto jediným testem, který umožňuje hodnocení limitace zátěže jednotlivými systémy, které se odpovědi na fyzickou zátěž účastní (zejména respirační, kardiovaskulární a metabolický)<sup>3</sup>. Ve své klasické podobě (s rampovým protokolem) je exkluzivním testem v diferenciální diagnostice námahové dušnosti, při hodnocení rizik spojených s torakochirurgickými a dvoudutinovými operačními výkony<sup>7</sup>, při hodnocení progresu IPP<sup>16</sup>, při hodnocení prognózy řady plicních<sup>31</sup> a kardiovaskulárních onemocnění<sup>40</sup>. CPET lze použít i k hodnocení terapeutických intervencí, v takovém případě se používá konstantní zátěž na úrovni 60-75% vrcholové spotřeby kyslíku (peakVO<sub>2</sub>)<sup>34</sup>, v praxi to znamená, že před intervencí je nutné provést testy dva (rampovým protokolem a konstantní zátěží), po intervenci pak již pouze test s konstantní zátěží. Standardní CPET umožňuje optimální určení tréninkové zátěže v rámci plicní rehabilitace<sup>33</sup>. Pro průkaz námahou navozeného bronchospasmu je CPET velmi málo senzitivní a v praxi tudíž jen omezeně použitelný<sup>1</sup>. CPET může nahradit 6-MWT (na pracovištích, které mají příslušné vybavení a CPET preferují), naopak to lze učinit jen v případě hodnocení prognózy a progresu jednotlivých onemocnění, případně k hodnocení léčebných intervencí.

#### Literatura:

1. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing---1999 . THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JULY 1999. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161:(1)309-329.
2. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166:(1)111-117.
3. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167:(2)211-277.
4. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Diseases. Chest 2010; 138:(3)682-692.
5. Blonshine S, Goldman MD. Optimizing Performance of Respiratory Airflow Resistance Measurements. Chest 2008; 134:(6)1304-1309.

6. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34:(1)17-41.
7. Brunelli A, Belardinelli R, Refai M, Salati M, Socci L, Pompili C, et al. Peak Oxygen Consumption During Cardiopulmonary Exercise Test Improves Risk Stratification in Candidates to Major Lung Resection. *Chest* 2009-; 135:(5)1260-1267.
8. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29:(3)535-540.
9. Casanova C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Pinto-Plata V, Marin JM, Cordoba E, et al. The Progression of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Heterogeneous: The Experience of the BODE Cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184:(9)1015-1021.
10. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu J-M. Predictors of Survival in Patients Receiving Domiciliary Oxygen Therapy or Mechanical Ventilation. *Chest* 1996; 109:(3)741-749.
11. Criner GJ, Belt P, Sternberg AL, Mosenifar Z, Make BJ, Utz JP, et al. Effects of Lung Volume Reduction Surgery on Gas Exchange and Breathing Pattern During Maximum Exercise. *Chest* 2009-; 135:(5)1268-1279.
12. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons Learned about Emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184:(7)763-770.
13. Crive CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, et al. Body plethysmography - Its principles and clinical use. *Respiratory Medicine* 2011; 105:(7)959-971. 0954-6111.
14. Dolmage TE, Hill K, Evans RA, Goldstein RS. Has My Patient Responded?: Interpreting Clinical Measurements Such As the 6-Minute-Walk Test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184:(6)642-646.
15. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005; 60:(4)270-273.
16. Fell CD, Liu LX, Motika C, Kazerooni EA, Gross BH, Travis WD, et al. The Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Testing in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179:(5)402-407.
17. Fessler HE, Scharf SM, Ingenito EP, McKenna RJJr, Sharafkhaneh A. Physiologic Basis for Improved Pulmonary Function after Lung Volume Reduction. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:(4)416-420.
18. Flaherty KR, Andrei A-C, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prognostic Value of Changes in Physiology and Six-Minute-Walk Test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174:(7)803-809.
19. Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic Implications of Physiologic and Radiographic Changes in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168:(5)543-548.
20. Gibson G. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J* 1996; 9:(12)2640-2649.
21. Gibson G. Lung volumes and elasticity. *Clin Chest Med* 2001; 22:(4)623-35, vii.
22. in't Veen JC, Smits HH, Hiemstra PS, Zwinderman AE, Sterk PJ, Bel EH. Lung function and sputum

characteristics of patients with severe asthma during an induced exacerbation by double-blind steroid withdrawal. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:93-9.

23. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999; 54:108-14.
24. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim C-M, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology Is a Stronger Predictor of Survival than Pathology in Fibrotic Interstitial Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171:(6)639-644.
25. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the Supine Position Improves the Detection of Diaphragmatic Weakness in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chest* 2002; 121:(2)436-442.
26. Lim S, Jatakanon A, John M, Gilbey T, O'connor BJ, Chung KF, et al. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:22-30.
27. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:(4)720-735.
28. Marin JM, Cote CG, Diaz O, Lisboa C, Casanova C, Lopez MV, et al. Prognostic assessment in COPD: Health related quality of life and the BODE index. *Respiratory Medicine* 2011; 105:(6)916-921. 0954-6111.
29. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary Function Testing in Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:(4)315-321.
30. McClean MA, Htun C, King GG, Berend N, Salome CM. Cut-points for response to mannitol challenges using the forced oscillation technique. *Respiratory Medicine* 2011; 105:(4)533-540. 0954-6111.
31. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Okuda Y, Okamoto T, Hirotani A, et al. Impairments and prognostic factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2003; 97:(5)482-90.
32. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:(2)319-338.
33. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173:(12)1390-1413.
34. O'Donnell D. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:180-184.
35. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *European Respiratory Journal* 2011; 37:(4)784-790.
36. Quanjer P, Tammeling G, Cotes J, Pedersen O, Peslin R, Yernault J. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5-40.
37. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *N Engl J Med* 2005; 352:(21)2163-2173.

38. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing Asthma: Comparisons between Exhaled Nitric Oxide Measurements and Conventional Tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169:(4)473-478.
39. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1043-51.
40. Sun X-G, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:(6)1028-1035.
41. Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, Backer V. Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: A random-sample population study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 126:(5)952-958. 0091-6749.
42. Tashkin D, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial for Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-1554.
43. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:594-9.
44. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med* 2000; 109:207-12.
45. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26:(3)511-522.