

# ATS en ERS op één lijn: consensus over standaardisatie van klinisch longfunctieonderzoek

V. Brusasco<sup>1</sup>, R. Crapo<sup>2</sup> en G. Viegi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interne Geneeskunde, Universiteit van Genua, Genua, Italië. <sup>2</sup>Afdeling Longziekten, LDS Hospital, Salt Lake City, UT, VS. <sup>3</sup>Instituut voor Klinische Fysiologie, Nationale Onderzoeksraad (CNR), Pisa, Italië

Correspondentie: V. Brusasco, Interne Geneeskunde, Universiteit van Genua, Viale Benedetto XV, 6, Genua I-16132, Italië. Fax: 10 3537690. E-mail: vito.brusasco@unige.it

Sinds 1979 zijn zowel door de American Thoracic Society (ATS)<sup>1-6</sup> als door de European Respiratory Society (ERS)<sup>7-9</sup> richtlijnen voor standaardisatie van longfunctieonderzoeken gepubliceerd en geactualiseerd. Ook hebben verschillende gezamenlijke workshops van de ATS en de ERS over longfunctietests plaatsgevonden, waarvan de resultaten neergelegd zijn in meerdere verslagen<sup>10-11</sup>. In 1995 waren Europese wetenschappers betrokken bij de werkzaamheden van de ATS voor actualisering van de standaarden voor spirometrie en "single-breath"-meting van de diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (DL<sub>CO</sub>), maar dit heeft niet geleid tot een gezamenlijke publicatie van beide genootschappen. De richtlijnen voor spirometrie en DL<sub>CO</sub> die de ATS en de ERS afzonderlijk gepubliceerd hebben stemden in grote lijnen weliswaar met elkaar overeen, maar ze gaven op een aantal belangrijke punten toch verschillen te zien. Verder heeft de ERS officiële richtlijnen opgesteld voor de meting van longvolumes<sup>7,10</sup>; de ATS heeft daarvoor geen specifieke richtlijnen gepubliceerd.

De afgelopen jaren zijn wereldwijd initiatieven ontplooid op het gebied van diagnosticering en behandeling van longziekten en is de *global market* voor instrumenten voor longfunctietests fors gegroeid. Hierdoor ontstond er een toenemende behoefte aan een meer uniforme aanpak van longfunctieonderzoek op mondiaal niveau, en dat is voor de ATS en de ERS aanleiding geweest een gezamenlijke taskforce in te stellen met als opdracht nieuwe gemeenschappelijke standaarden voor klinisch longfunctieonderzoek uit te werken, in de hoop dat andere genootschappen van artsen en wetenschappers op het gebied van longziekten deze zullen overnemen. Inmiddels vormen de ATS/ERS-documenten de basis voor de werkzaamheden van een taskforce "Longfunctieonderzoek" die het Forum of International Respiratory Societies (FIRS) recentelijk heeft ingesteld.

Onze taskforce bestond uit 19 wetenschappers met erkende expertise op het gebied van longfunctieonderzoek. Uitgangspunt was een "one-draft"-systeem waarbij voor elk van de vijf vooraf vastgestelde deelterreinen een kleinere subgroep gevormd werd waarvan de ontwerptekst in voorkomend geval door het voltallige panel besproken werd. De algemene indruk was dat de eerder door beide genootschappen gepubliceerde standaarden in de praktijk moeilijk te gebruiken waren vanwege de grote hoeveelheid details en het ontbreken van een gebruiksvriendelijk indexeringssysteem. Een van de doelstellingen was dan ook te komen tot een andere opzet van de richtlijnen, inclusief een uitgebreidere index. Er is hard gewerkt om het voor de gebruikers gemakkelijker te maken snel te vinden wat ze zoeken.

De taskforce is in de periode tussen de start van het project (onder het motto "project voor het nieuwe millennium") in 2001 en de definitieve goedkeuring van de tekst in 2005 een groot aantal keren bijeengekomen, en er hebben soms felle discussies plaatsgevonden, zowel

tijdens de bijeenkomsten als via e-mail en telefonische vergaderingen. Wij beschouwen het als een succes dat alle deelnemers bij het proces betrokken zijn gebleven totdat voor iedereen aanvaardbare oplossingen gevonden waren. Volgens afspraak zullen de nieuwe standaarden in vijf delen verschijnen in evenzovele - achtereenvolgende - edities van de *European Respiratory Journal*, te beginnen met deze editie, waarin een aantal algemene aspecten van longfunctieonderzoek behandeld wordt<sup>12</sup>.

Het tweede deel van de serie, betreffende spirometrie<sup>13</sup>, dat hoofdzakelijk is opgesteld door M.R. Miller en J. Hankinson, is een uiterst helder opgezet betoog waarin de lezer stap voor stap langs alle belangrijke aspecten van het onderzoek - van instrumentgebruik tot kwaliteitscontrole - geleid wordt. Een belangrijke stap voorwaarts is de aanbeveling dat bij alle instrumenten een gestandaardiseerd format voor digitale output beschikbaar moet zijn. Dat betekent niet dat fabrikanten van meetapparatuur verplicht zijn een specifiek format voor de opslag van gegevens te gebruiken, maar wel dat de gegevens in een standaardvorm geleverd moeten kunnen worden. Gebruikers zullen hierdoor niet meer aan een bepaalde fabrikant gebonden zijn wanneer ze met hun eigen databasestructuur willen blijven werken. Verder wordt het zo relatief eenvoudig software te schrijven voor het invoeren van spirometrische gegevens in databases voor de gezondheidszorg, zodat deze gegevens gebruikt kunnen worden om het ziekteverloop bij longpatiënten te volgen en kunnen fungeren als leidraad voor de behandeling. De gegevens kunnen ook dienst doen als input voor klinisch onderzoek, zoals onderzoek naar de doeltreffendheid van longfunctietests bij het behandelen van patiënten. Verder is de terminologie inzake metrologie van de International Organization for Standardization (ISO) overgenomen.

Het deel over "single-breath"-meting van de opname van koolmonoxide in de longen (DL<sub>CO</sub>)<sup>14</sup>, waarvan N. MacIntyre, R. Crapo, G. Viegi, D.C. Johnson en C.P.M. van der Grinten de belangrijkste auteurs zijn, heeft tot de nodige discussie geleid, in eerste instantie tijdens de opstelling van de tekst en later ook in het commentaar van de reviewers. Belangrijkste twistpunten waren de vraag in hoeverre de resultaten van DL<sub>CO</sub> voor longvolume gecorrigeerd moeten worden (d.w.z. de vraag naar de toepassing van DL<sub>CO</sub>/alveolair volume (V<sub>A</sub>)) en de vraag hoe gecorrigeerde c.q. niet gecorrigeerde waarden geïnterpreteerd moeten worden als gekozen is voor correctie voor longvolume. Alle betrokkenen waren het erover eens dat de relatie tussen DL<sub>CO</sub> en V<sub>A</sub> complex is en dat de waarde voor DL<sub>CO</sub>/V<sub>A</sub> als zodanig niet per definitie een adequate correctie vormt voor een verminderde DL<sub>CO</sub> in de context van een vergelijkbaar verminderde V<sub>A</sub>. Een ander belangrijk discussiepunt betrof de vraag in hoeverre correctie voor concentraties hemoglobine en carboxyhemoglobine moet plaatsvinden. Aangezien de overheersende mening was dat correctie voor hemoglobine over het algemeen te weinig plaatsvindt, hebben we besloten

deze correctie aan te bevelen, zij het niet voor de gemeten, maar voor de voorspelde waarden. Na afronding van het document is bij verschillende panelleden informeel nagevraagd hoe zij persoonlijk omgaan met  $DL_{CO}/VA$ . De antwoorden liepen sterk uiteen, zoals ook de meningen tijdens het reviewproces sterk uiteenliepen. De reacties varieerden van "ik maak er in het geheel geen gebruik van" en "ik vermeld het niet in het verslag" tot "ik maak er bij iedere interpretatie van gegevens melding van". Deze variatie onder de panelleden geeft aan dat meer onderzoek naar de klinische toepasbaarheid van  $DL_{CO}/VA$  nodig is, onderzoek waarvan de resultaten mogelijk in een volgende versie verwerkt kunnen worden. Minder verschil van mening bestond er over het besluit om de term diffusiecapaciteit voor CO ( $DL_{CO}$ ) te gebruiken in plaats van de term transferfactor voor CO ( $TL_{CO}$ ); de discussie daarover ontstond pas nadat het document voor externe beoordeling was vrijgegeven. Hoewel binnen de taskforce zelf iedereen het erover eens was dat  $TL_{CO}$  vanuit terminologisch en wetenschappelijk oogpunt een correctere term is, werd toch de voorkeur aan  $DL_{CO}$  gegeven. Mogelijk heeft het feit dat deze term reeds lang in gebruik is en nog steeds de gangbare formule is de doorslag gegeven. Meting van  $DL_{CO}$  tijdens inspanning en in verschillende lichaamsposities is niet behandeld, hoewel erkend werd dat die meting gegevens betreffende de capillaire recruitment zou kunnen opleveren en dus klinisch van nut zou kunnen zijn. Wellicht kan ook dit aspect in een volgende versie verwerkt worden.

Het deel over longvolume<sup>15</sup>, waarvoor met name J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates en O.F. Pedersen verantwoordelijk zijn, is grotendeels gebaseerd op een document waarin de resultaten neergelegd zijn van een internationale workshop die in 1990 met financiële steun van het Amerikaanse National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) heeft plaatsgevonden. Dat document was zeer uitgebreid en is nooit in een volledige versie op papier verschenen (geïnteresseerden kunnen het volledige document vinden op de website van de ATS<sup>16</sup>). In het nieuwe document zijn de relevante technische aspecten en de thans beschikbare methoden voor longvolumemeting, met een beschrijving van de beperkingen daarvan, op gebruiksvriendelijke wijze samengevat. Vermoedelijk is over geen enkel onderwerp binnen de taskforce zo heftig gediscussieerd als over de rol van longvolumemetingen bij het diagnosticeren van aandoeningen van de ademhalingswegen en de kosten-batenverhouding van dergelijke metingen.

Wat tot slot het deel over interpretatiestrategieën betreft<sup>17</sup>, waarvan R. Pellegrino, G. Viegi, P. Enright, V. Brusasco en R. Crapo de voornaamste auteurs zijn, ook dat riep nogal wat discussie op, maar die beperkte zich tot enkele aspecten. De tekst legt de nadruk op het belang van het selecteren van passende referentiewaarden en het bepalen van ondergrenzen van de normale marges en geeft een goed overzicht van de beschikbare referentiestudies, met suggesties voor het omgaan met etniciteit. De taskforce concludeerde evenwel dat het niet mogelijk is een enkele set referentiewaarden aan te bevelen; op dit vlak zal nog het nodige werk verricht moeten worden. Het document bevat een uitgebreid interpretatiealgoritme waarin de rol van iedere afzonderlijke test binnen een geavanceerde diagnostische procedure in grotere ziekenhuislaboratoria weergegeven is. Toepassing van dit algoritme is niet dwingend voorgeschreven, en eenvoudigere methoden voor het beoordelen van de longfunctie zijn in andere settings aanvaardbaar, mits de beperkingen die inherent zijn aan een keuze voor eenvoud niet uit het oog verloren worden. Aan de beoordeling van reversibiliteit van bronchoconstrictie wordt meer aandacht geschonken dan in eerdere documenten, waarbij erop wordt gewezen dat de bronchusverwijdende respons van sommige patiënten die lijden aan chronische obstructieve

longaandoeningen eerder in een verbetering van de longvolumes dan in een verbetering van het geforceerd expiratoir secondevolume ( $FEV_1$ ) tot uitdrukking komt.

Zoals voor alle aanbevolen standaarden geldt, zijn ook deze niet perfect, maar wel geven zij de meest recente stand van zaken op het vakgebied weer. Zij dienen dan ook gehanteerd te worden als leidraad voor goede klinische praktijken tot het moment waarop nieuwe wetenschappelijke inzichten aanpassing ervan noodzakelijk maken. Het streven is in de toekomst te komen tot standaardverslagen voor longfunctieonderzoek waarin de relevante gegevens zodanig gepresenteerd worden dat ze eenvoudig geïnterpreteerd en verwerkt kunnen worden<sup>18</sup>.

## DANKBETUIGING

Namens de gehele taskforce betuigen we onze dank aan E. Wouters (Maastricht) voor de input die hij bij de start van het project geleverd heeft en aan B. Culver (Seattle, WA, VS) voor de nuttige aanwijzingen voor tekstherziening. Ook zijn wij P. Silvi (Pisa, Italië) en J. Embry (Salt Lake City, UT, VS) veel dank verschuldigd voor de geboden redactionele ondersteuning.

## REFERENCES

- 1 American Thoracic Society. Snowbird workshop on standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 831–838.
- 2 American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285–1298.
- 3 American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1299–1307.
- 4 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202–1218.
- 5 American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107–1136.
- 6 American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique – 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2185–2198.
- 7 Quanjer PH, ed. Standardized lung function testing. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Coal and Steel. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: Suppl. 5, 1–95.
- 8 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. 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* 1993; 6: Suppl. 16, 5–40.
- 9 Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). 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; 6: Suppl. 16, 41–52.
- 10 Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995; 8: 492–506.
- 11 Clausen JL, Coates AL, Quanjer PH. Measurement of lung volumes in humans: review and recommendations from an ATS/ERS workshop. *Eur Respir J* 1997; 10: 1205–1206.
- 12 Miller MR, Crapo R, Hankinson J, *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153–161.
- 13 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; (In press).
- 14 MacIntyre N, Crapo R, Hankinson J, *et al.* Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; (In press).
- 15 Wanger J, Clausen JL, Coates A, *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; (In press).
- 16 NHLBI workshop consensus document on lung volumes. [www.thoracic.org/adobe/lungvolume.pdf](http://www.thoracic.org/adobe/lungvolume.pdf). Accessed: May 19 2005.
- 17 Pellegrino R, Viegi G, Enright P, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; (In press).
- 18 Grasbeck R. The evolution of the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 692–697.

**SERIE "TASKFORCE ATS/ERS: STANDAARDISATIE VAN LONGFUNCTIEONDERZOEK"**  
**Onder redactie van V. Brusasco, R. Crapo en G. Viegi**  
**Nummer 1**

# ALGEMENE ASPECTEN VAN LONGFUNCTIEONDERZOEK

**M.R. Miller, R. Crapo, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright,  
C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. Macintyre, R. McKay, D. Navajas,  
O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi en J. Wanger**

## INHOUD

<b>Achtergrond</b> . . . . .	2
<b>Definities</b> . . . . .	2
<b>Algemene opmerkingen betreffende de patiënt</b> . . . . .	2
Contra-indicaties . . . . .	2
Aanwijzingen m.b.t. lichaamspositie . . . . .	2
<b>Specifieke patiëntkenmerken</b> . . . . .	2
Leeftijd, lengte en gewicht . . . . .	2
Gebruikte medicatie . . . . .	3
Vorbereiding van de patiënt . . . . .	3
<b>Het laboratorium</b> . . . . .	3
<b>Hygiëne en maatregelen tegen verspreiding van infecties</b> . . . . .	4
Besmetting via direct contact . . . . .	4
Besmetting via indirect contact . . . . .	4
Preventie . . . . .	4
Besmetting van technici . . . . .	4
Cross-contaminatie . . . . .	4
Volumspirometers . . . . .	4
Tuberculose . . . . .	5
Haemoptoe en orale laesies . . . . .	5
Andere bekende overdraagbare infectieziekten . . . . .	5
Wegwerp(bacterie)filters . . . . .	5
Apparatuurontwerp . . . . .	5
Besmettingsrisico . . . . .	5
<b>Opleidingseisen voor personeel en de rol van technici bij kwaliteitscontrole</b> . . . . .	6
Opleidingseisen voor personeel . . . . .	6
De rol van technici bij kwaliteitscontrole . . . . .	6
<b>Referentiewaarden</b> . . . . .	7
<b>Interpretatiestrategieën</b> . . . . .	7
<b>Afkortingen</b> . . . . .	7

## BETROKKEN

ONDERZOEKSINSTELLINGEN  
Zie de Dankbetuiging

## CORRESPONDENTIE

V. Brusasco  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Medicina interna  
e Specialità mediche  
Università degli Studi di Genova  
V.le Benedetto XV, 6  
1-16132 Genua  
Italië  
Fax: 10 3537690  
E-mail: vito.brusasco@unige.it

Ontvangen op:  
23 maart 2005  
Goedgekeurd op:  
5 april 2005

**TREFWOORDEN: diffusiecapaciteit, infecties, longfunctiemeting, longvolumemeting, referentiewaarden, standaardisatie van spirometrisch onderzoek**

Zie voor redactioneel commentaar p. 1

European Respiratory Journal  
Druk ISSN 0903-1936  
Online ISSN 1399-3003

## ACHTERGROND

De taskforce belast met de opstelling van gezamenlijke richtlijnen inzake longfunctieonderzoek voor de American Thoracic Society (ATS) en de European Respiratory Society (ERS) heeft bij aanvang van het project besloten de nieuwe richtlijnen een andere dan de eerder gebruikte opzet te geven, zodat ze voor zowel technici als klinisch personeel gemakkelijker te gebruiken zijn. In deze richtlijn wordt een aantal procedures behandeld die in veel vormen van longfunctieonderzoek een rol spelen en om die reden in een afzonderlijke richtlijn zijn opgenomen. Tevens bevat dit document een lijst van afkortingen die in deze richtlijn en in de overige richtlijnen gebruikt worden.

## DEFINITIES

Alle in deze richtlijnen gebruikte termen en afkortingen zijn gebaseerd op een document van het American College of Chest Physicians/ATS Joint Committee on Pulmonary Nomenclature<sup>1</sup>. Verder worden de definities betreffende metrologie van de International Standardization Organization (ISO) aanbevolen<sup>2</sup>. Hieronder worden enkele belangrijke termen afzonderlijk gedefinieerd.

**Nauwkeurigheid:** de mate van overeenstemming tussen een testresultaat en de algemeen aanvaarde werkelijke waarde.

**Herhaalbaarheid:** de mate van overeenstemming tussen de resultaten van achtereenvolgende metingen bij een en hetzelfde object die (i) zijn uitgevoerd in gelijke omstandigheden, d.w.z. met behulp van dezelfde methode, door dezelfde waarnemer, met hetzelfde instrument, op dezelfde locatie en onder dezelfde gebruiksomstandigheden, en (ii) binnen een korte tijdsspanne zijn herhaald. In eerdere documenten werd hiervoor de term reproduceerbaarheid (zie hieronder) gebruikt. Met de introductie van het onderscheid tussen herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid wordt de richtlijn in overeenstemming gebracht met de ISO-standaarden.

**Reproduceerbaarheid:** de mate van overeenstemming tussen de resultaten van achtereenvolgende metingen bij een en hetzelfde object die (i) zijn uitgevoerd in verschillende omstandigheden, d.w.z. met behulp van verschillende methodes, door verschillende waarnemers, met verschillende instrumenten, op verschillende locaties en/of onder verschillende gebruiksomstandigheden en (ii) binnen ruime tijdsspannen zijn herhaald. Met andere woorden: voert een technicus meerdere keren eenzelfde meting uit bij een onderzoekspersoon, dan is de herhaalbaarheid van de test het aandachtspunt. Wordt de onderzoekspersoon vervolgens een bronchusverwijdend middel toegediend en vindt na een half uur opnieuw een meting plaats, dan moet de reproduceerbaarheid van de test bekend zijn voordat een uitspraak gedaan kan worden over de verhouding tussen de verkregen waarden.

**Meetbereik:** het gebied van de meetgrootte waarbinnen het meetapparaat volgens opgave van de fabrikant aan de in onderstaande aanbevelingen neergelegde eisen voldoet.

**Resolutie:** de kleinste detecteerbare verandering die een apparaat kan meten.

## ALGEMENE OPMERKINGEN BETREFFENDE DE PATIËNT

### **Contra-indicaties**

Het uitvoeren van een longfunctietest kan voor een klein deel van de patiënten een forse fysieke belasting betekenen. Aanbevolen wordt geen test uit te voeren bij patiënten die minder dan een maand voorafgaand aan het onderzoek door een myocardinfarct getroffen zijn. Verder kan

van patiënten met een of meerdere van de in tabel 1 vermelde aandoeningen aangenomen worden dat bij hen geen optimale of herhaalbare resultaten verkregen kunnen worden.

**TABEL 1**

Aandoeningen die optimale resultaten bij longfunctieonderzoek in de weg staan

Pijn op de borst of in de buikstreek, ongeacht de oorzaak ervan
Pijn in of aan de mond of het gezicht die door een mondstuk verergerd wordt
Stressincontinentie
Dementie of verwardheid

### **Aanwijzingen m.b.t. lichaamspositie**

Longfunctietests kunnen uitgevoerd worden met de patiënt in hetzij zittende, hetzij staande positie; de gekozen positie moet in het verslag vermeld worden<sup>3,4</sup>. De zittende positie geniet om veiligheidsredenen de voorkeur, omdat een val als gevolg van syncope in deze positie uitgesloten is. De stoel dient te zijn voorzien van armlenningen en mag niet op wieltjes staan. Bij gebruik van een rolstoel moeten de wielen correct geblokkeerd worden. Wordt gekozen voor de staande positie, dan kan een stoel achter de patiënt/onderzoekspersoon geplaatst worden, zodat de betrokkene snel en gemakkelijk in een zittende positie gemanoeuvreed kan worden wanneer hij of zij tijdens het uitvoeren van de test duizelig wordt. Voor zwaarlijvige onderzoekspersonen of personen met extreme abdominale vetophoping geldt veelal dat zij dieper kunnen inademen wanneer zij in staande positie de test uitvoeren. Bij deze personen kunnen dan ook betere resultaten voor geforceerde expiratoire volumes en flows verkregen worden wanneer voor de staande positie gekozen wordt. Bij onderzoekspersonen met een normaal gewicht worden in de regel geen verschillen gevonden tussen metingen in zittende en metingen in staande positie, maar bij longitudinaal onderzoek moet voor iedere meting de aanvankelijk gekozen positie aangehouden worden.

## PATIËNTKENMERKEN

### **Leeftijd, lengte en gewicht**

Leeftijd, lengte en gewicht (met kleding, zonder schoenen) van de patiënt moeten worden vastgelegd met het oog op berekening van de referentiewaarden. De leeftijd moet in jaren uitgedrukt worden. De lengte en het gewicht moeten uitgedrukt worden in de eenheden voor lengte en gewicht die in het betreffende land gebruikelijk zijn; deze moeten overeenkomen met de eenheden van de gekozen referentie-vergelijking. Voor de berekening van de Body Mass Index moet de formule  $\text{kg/m}^2$  gebruikt worden. Voor de meting van de lengte dient de onderzoekspersoon zoveel mogelijk rechtop te gaan staan, zonder schoenen, met de voeten tegen elkaar, de ogen op gelijke hoogte en de blik naar voren gericht. De meting dient plaats te vinden met een nauwkeurig meetapparaat. Bij onderzoekspersonen met een thoracale vervorming, zoals kyphoscoliosis, kan de spanwijdte van de armen van vingertop tot vingertop gebruikt worden om de lengte te schatten. Voor meting van de armspanwijdte moet de onderzoekspersoon rechtop tegen een muur gaan staan en de armen zo ver mogelijk uitstrekken, zodat de toppen van beide middelvingers zich op maximale afstand van elkaar bevinden. Er is een regressievergelijking op basis van armspanwijdte, ras, geslacht en leeftijd opgesteld waaruit 87% van de variatie in stahoogte verklaard kan worden<sup>5</sup>, met een standaardfout van de regressiecoëfficiënt voor de lengte van 3,0 tot 3,7 cm. Gebruik van vaste formules op basis van de spanwijdte van de armen (bijv.  $\text{lengte} = \text{spanwijdte}/1,06$ ) leverde redelijk goede schattingen van de stahoogte

op, behalve bij extreme waarden, maar die schattingen waren in alle gevallen minder nauwkeurig dan die welke via de regressievergelijking werden verkregen. Methodes voor het schatten van de lengte op basis van vaste verhoudingen hebben bovendien het nadeel dat de onzekerheid omtrent de voorspelde waarde van de longfunctie-index toeneemt, en ook is gebleken dat het gebruik van vaste formules tot misclassificatie kan leiden<sup>6</sup>. Voor gehandicapten bij wie de spanwijdte van de armen moeilijk gemeten kan worden kan ook de kniehoogte gebruikt worden om de lengte te voorspellen<sup>7,8</sup>.

### Gebruikte medicatie

De laboratoriummedewerker moet navraag doen naar de medicatie die de patiënt gebruikt en van alle medicijnen (inhalatiemiddelen of middelen voor oraal gebruik) die de longfunctie kunnen beïnvloeden noteren om welke medicijnen het gaat, in welke dosering ze gebruikt worden en wanneer ze voor het laatst zijn gebruikt of toegediend.

### Vorbereiding van de patiënt

Onderzoekspersonen dienen de in tabel 2 vermelde activiteiten kort voor het onderzoek te vermijden. Hierover moet de betrokkene tijdens het maken van de afspraak geïnformeerd worden. Bij aankomst van de patiënt in de onderzoeksruijme dient een en ander geverifieerd te worden; heeft de betrokkene zich niet aan alle voorschriften gehouden, dan moet daarvan melding worden gemaakt in het verslag.

**TABEL 2**

Activiteiten die voorafgaand aan een longfunctieonderzoek beter vermeden kunnen worden

Roken (tot 1 uur voor de test)  
 Drinken van alcohol (tot 4 uur voor de test)  
 Zware lichamelijke inspanning (tot 30 min. voor de test)  
 Nuttigen van een zware maaltijd (tot 2 uur voor de test)  
 Verder dient geen knellende kleding gedragen te worden die het uitzetten van borst en buik belemmert

Het is van belang dat de onderzoekspersonen voor en tijdens het onderzoek maximaal ontspannen zijn. De vraag of al dan niet van de toediening van lang- en kortwerkende bronchusverwijdende middelen afgezien moet worden, moet op klinische gronden beantwoord worden, op basis van de onderzoeksvraag in kwestie. Wordt het onderzoek uitgevoerd om een onderliggende longaandoening vast te stellen, dan is afzien van het gebruik van bronchusverwijdende middelen zinvol. Heeft het onderzoek tot doel de respons op een bestaande behandeling te bepalen, dan kan ervoor gekozen worden niet van het gebruik van deze middelen af te zien.

Patiënten dient verzocht te worden strak zittende kleding los te maken. Kunstgebitten kunnen normaal gesproken ingehouden worden, maar als ze loszitten, kunnen ze de prestatie negatief beïnvloeden; in dat geval is het beter ze uit te nemen.

### HET LABORATORIUM

De omgevingstemperatuur, de barometerdruk en het tijdstip dienen nauwkeurig vastgelegd te worden. De temperatuur is een belangrijke variabele in de meeste longfunctietests; ze wordt vaak door het instrument zelf gemeten. De wijze waarop de temperatuur gemeten en gebruikt wordt verschilt van instrument tot instrument; soms wordt gebruik gemaakt van een eenvoudige thermometer, soms is het

instrument voorzien van een ingebouwde thermistor. Welke methode ook wordt gebruikt, het is aan het laboratorium om erop toe te zien dat de verrichte temperatuurmetingen juist en nauwkeurig zijn, en het is aan de fabrikant om te zorgen voor (de beschrijving van) een heldere procedure waarmee de juistheid en nauwkeurigheid van de temperatuurmetingen van het door hem geleverde instrument gecontroleerd kunnen worden. Tevens dienen fabrikanten aan te geven hoe gehandeld moet worden wanneer geen bevestiging verkregen kan worden dat de temperatuurmeting aanvaardbaar is.

Wanneer patiënten de test meerdere keren moeten uitvoeren (en dus meerdere keren een bezoek brengen aan de kliniek) dient ernaar gestreefd te worden alle tests met dezelfde apparatuur onder leiding van dezelfde medewerker te verrichten. Het tijdstip waarop de test plaatsvindt mag ten hoogste twee uur verschillen van het tijdstip van eerdere tests.

De volgorde waarin de verschillende longfunctietests plaatsvinden dient vastgesteld te worden op basis van de volgende vragen: wat is de optimale workflow in het laboratorium, in hoeverre kunnen de tests elkaar beïnvloeden en in welke mate is de onderzoekspersoon in staat de test uit te voeren. In tabel 3 is een mogelijke volgorde weergegeven.

**TABEL 3**

Mogelijke volgorde van longfunctietests in een laboratoriumomgeving

Dynamische tests: spirometrie, flow-volumecurven, PEF\*  
 Statische longvolumes  
 Inhalatie van bronchusverwijdend middel (indien van toepassing)  
 Diffusiecapaciteit  
 Herhaling dynamische tests (bij gebruik van bronchusverwijdend middel)

\*PEF: expiratoire piekstroom

De tests dienen met voldoende tussenpauzes uitgevoerd te worden, overeenkomstig de aanwijzingen in de volgende delen van deze serie richtlijnen. Andere volgordes zijn aanvaardbaar (bijvoorbeeld, in variatie op tabel 3, statische longvolumes, diffusiecapaciteit, dynamische tests, inhalatie van bronchusverwijdend middel en herhaling van dynamische tests), maar in alle gevallen dient een vaste volgorde aangehouden te worden om te voorkomen dat de testresultaten onvoorziene variatie vertonen. Ook dient zoals vermeld rekening te worden gehouden met mogelijke onderlinge beïnvloeding van tests. Zo zal de meting van de diffusiecapaciteit voor koolmonoxide ( $DL_{CO}$ ) onmiddellijk na een meting van de totale longcapaciteit (TLC) op basis van stiftstofuitwas beïnvloed worden door de verhoogde zuurstofconcentratie in de longen; het is dus zaak voldoende tussentijd in acht te nemen, zodat de zuurstofconcentratie weer naar normale waarden is teruggekeerd voordat de  $DL_{CO}$ -meting plaatsvindt. Ook kan de rustademhaling verstoord zijn door kort daarvoor uitgevoerde maximale geforceerde expiratoire manoeuvres. Verder kan de toediening van bronchusverwijdende middelen gevolgen hebben voor de statische longvolumes, met een afname van de mate van hyperinflatie die kan oplopen tot 0,5 l<sup>9</sup>. Bronchusverwijdende middelen lijken evenwel geen invloed te hebben op de diffusiecapaciteit wanneer die gemeten wordt met behulp van de Jones-Meade-methode; aldus kan bij ~10% van de patiënten een meting van de diffusiecapaciteit uitgevoerd worden die zonder voorafgaande toediening van een bronchusverwijderend middel niet mogelijk zou zijn.

## HYGIËNE EN MAATREGELEN TEGEN VERSPREIDING VAN INFECTIES

Doel van infectiebestrijdende maatregelen is te voorkomen dat patiënten/onderzoekspersonen en laboratoriummedewerkers tijdens het longfunctieonderzoek op enigerlei wijze met pathogenen geïnfecteerd raken. Het aantal gedocumenteerde gevallen van infectieoverdracht is zeer klein, maar het risico van infectie is reëel (zie hierna onder "Infectierisico"). Deze categorie aanbevelingen heeft specifiek betrekking op apparatuur die gebruikt wordt voor spirometrie en metingen van diffusiecapaciteit en longvolumes. Schadelijke micro-organismen kunnen ook verspreid worden via transducers van pulsoximeters en vernevelaars die worden gebruikt voor de toediening van bronchusverwijdende middelen<sup>11,12</sup>. Verder brengt blootstelling aan bloed een verhoogd infectierisico met zich mee, maar in dit document wordt niet ingegaan op de risico's van het meten van arteriële bloedgasen. Laboratoria voor longfunctieonderzoek die bloedgasanalyses uitvoeren dienen zich te houden aan de voorschriften inzake infectiebestrijding die gelden voor het laboratorium voor klinische chemie van de instelling waarvan zij deel uitmaken.

Infectieoverdracht kan plaatsvinden via hetzij direct hetzij indirect contact zoals hieronder omschreven.

### **Overdracht via direct contact**

Via direct contact kunnen aandoeningen van de bovenste luchtwegen, darminfecties en via het bloed overdraagbare infecties overgedragen worden. De kans op besmetting met hepatitis en HIV via speeksel is zeer klein, maar transmissie is wel mogelijk bij open wonden van de orale mucosa of bij bloedend tandvlees. Mondstukken en de vrij liggende proximale delen van kleppen en buizen vormen het grootste risico voor infectieoverdracht via direct contact.

### **Overdracht via indirect contact**

Tuberculose (TB), diverse virale infectieziekten, opportunistische infecties en pneumonie opgelopen in het ziekenhuis kunnen via aërosoldruppels overgedragen worden. Het grootste besmettingsgevaar in dit verband leveren mondstukken en de proximaal gelegen kleppen en buizen op.

### **Preventie**

Voorkomen van besmetting van technici

Technici kunnen tegen het risico van infectie via besmette delen van spirometers beschermd worden door strikte regels voor het wassen van de handen op te stellen en het gebruik van beschermende hulpmiddelen zoals passende handschoenen voor te schrijven. Om infectieoverdracht en cross-contaminatie te voorkomen dienen technici direct na hantering van mondstukken, ademhalingsbuizen en -kleppen en inwendige delen van spirometers hun handen te wassen. Het dragen van handschoenen dient verplicht te zijn wanneer mogelijk besmette apparatuur bediend moet worden en de betrokkene snijwonden of andersoortige open wonden op zijn of haar handen heeft. Voor elke nieuwe patiënt dienen de handen gewassen te worden. Aanwijzingen en technieken betreffende het wassen van de handen tijdens longfunctieonderzoek zijn in het verleden al eens besproken<sup>13</sup>.

### **Cross-contaminatie**

Om cross-contaminatie te voorkomen moeten herbruikbare mondstukken en de buizen, kleppen en verdeelstukken van het ademhalingsstelsel regelmatig gedesinfecteerd of gesteriliseerd worden. Mondstukken, neusklemmen en alle andere delen van apparatuur die rechtstreeks in contact gekomen zijn met het slijmvlies (mucosale

delen) moeten gedesinfecteerd, gesteriliseerd of, voorzover wegwerp-producten gebruikt worden, na gebruik op de juiste wijze bij het afval gedeponeerd worden. Er is geen norm opgesteld voor de frequentie waarmee het systeem van buizen, kleppen en verdeelstukken gedesinfecteerd of gesteriliseerd moet worden, maar zodra op enig deel van de apparatuur zichtbaar condensvorming van uitgedemde lucht optreedt, dient het betreffende deel gedesinfecteerd of gesteriliseerd te worden; daarna pas mag de apparatuur opnieuw gebruikt worden.

Aangezien het gebruik van agentia voor koude sterilisatie risico's met zich meebrengt, dienen laboratoriummedewerkers zich strikt te houden aan de voorschriften van de fabrikant betreffende het gebruik van deze producten. Sommige onderdelen van ademhalingsapparatuur kunnen door het gebruik van bepaalde sterilisatiemethoden beschadigd worden. Zo zijn er flow sensors, buizen en dichtingsmaterialen die niet zonder meer bestand zijn tegen sterilisatie door verhitting of koude sterilisatie met chemicaliën. Fabrikanten dienen expliciet aanvaardbare methoden voor reiniging en desinfectering van de door hen geleverde apparatuur te beschrijven, met aanwijzingen betreffende te gebruiken chemicaliën en in acht te nemen concentraties en met vermelding van alle door technici te nemen voorzorgsmaatregelen. De aanwijzingen van de fabrikanten moeten strikt worden opgevolgd, maar in de meeste gevallen zullen de voorschriften inzake infectiebestrijding van de betreffende ziekenhuisafdeling voorrang hebben boven zowel de aanbevelingen van de fabrikant als de aanwijzingen in dit document. Als de voorschriften inzake infectiebestrijding van het ziekenhuis tot schade aan instrumenten kunnen leiden, zal wellicht naar een compromis gezocht moeten worden.

### **Volumespriometers**

Bij volumespriometers die gebruikt worden op basis van de "closed circuit"-techniek moet bij iedere wisseling van onderzoekspersoon ten minste vijf keer omgevingslucht door het gehele volumebereik van het apparaat geperst worden om de afvoer van druppelkernen te bevorderen. De ademhalingsbuis en het mondstuk dienen voor iedere nieuwe patiënt ontsmet of vervangen te worden.

Wordt de "open circuit"-techniek gebruikt en wordt via de spirometer enkel uitgedemd, dan volstaat ontsmetting, voor iedere nieuwe patiënt, van het deel van het luchtcircuit waardoor rebreathing plaatsvindt. Wordt bijvoorbeeld gebruik gemaakt van een pneumotachometerstelsel, dan moet ofwel voorkomen worden dat de patiënt via het apparaat inademt, ofwel gezorgd worden voor ontsmetting of vervanging van het weerstandselement en de ademhalingsbuizen voor iedere onderzoekspersoon. Een andere optie is gebruik te maken van een wegwerpsensor. Dergelijke sensoren hebben het voordeel dat ze, mits op de juiste wijze gebruikt, ontsmetting van sensoren en mondstukken overbodig maken (zie hierna onder "Wegwerp(bacterie) filters").

Wanneer gebruik wordt gemaakt van de "open circuit"-techniek (hetzij bij een volumemeter, hetzij bij een flowmeter) en geen lucht via het meetsysteem ingeademd wordt, hoeft alleen het mondstuk voor iedere onderzoekspersoon vervangen of ontsmet te worden. Het is echter lastig, zo niet onmogelijk, om te voorkomen dat patiënten via het apparaat inademen. Een oplossing kan zijn gebruik te maken van een eenwegklep met lage weerstand waarvan vaststaat dat deze de metingen op geen enkele wijze beïnvloedt. Wanneer het patiënten onmogelijk wordt gemaakt via het apparaat in te ademen, kan het ook problematisch zijn de kwaliteit van de test te beoordelen, omdat geen gegevens over de inspiratoire flow beschikbaar zijn. Deze techniek dient dan ook

met de nodige terughoudendheid toegepast te worden. Na demontage, reiniging en/of vervanging van de sensor moet de spirometer over het algemeen opnieuw gekalibreerd worden.

### Tuberculose

In omgevingen waarin gevaar voor besmetting met TB of andere via druppelkernen overdraagbare ziekten bestaat, zijn adequate technische maatregelen voor de bewaking van omgevingsfactoren, zoals ventilatie, luchtfiltering of UV-ontsmetting van de lucht, noodzakelijk om infectieoverdracht te voorkomen.

### Haemoptoe en orale laesies

Speciale voorzorgsmaatregelen zijn nodig voor het uitvoeren van onderzoek bij patiënten met haemoptoe, open wonden van de orale mucosa (mondslimvlies) of bloedend tandvlees. Buizen en ademhalingskleppen moeten voor ieder gebruik ontsmet worden en inwendige delen van de spirometer moeten met erkende desinfecterende middelen voor vernietiging van via het bloed overdraagbare micro-organismen behandeld worden.

### Andere manifeste overdraagbare infectieziekten

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten waarvan bekend is dat ze lijden aan een overdraagbare infectieziekte. Mogelijke voorzorgsmaatregelen zijn onder meer: bepaalde apparatuur uitsluitend gebruiken voor onderzoek bij geïnfecteerde patiënten; het onderzoek bij dergelijke patiënten uitvoeren aan het einde van de dag, zodat de apparatuur na afloop gedemonteerd en gedesinfecteerd kan worden; of de tests met deze patiënten in hun eigen kamer uitvoeren, mits voldoende ventilatie en adequate bescherming van de technicus gegarandeerd zijn.

### Wegwerp(bacterie)filters

Het gebruik van deze filters kan een doeltreffende, relatief goedkope oplossing zijn om besmetting van apparatuur te voorkomen. Wat het effect van de in de handel verkrijgbare bacteriefilters is op metingen van geforceerde expiratoire manoeuvres, zoals de geforceerde vitale capaciteit (FVC) en het geforceerd expiratoir secondevolume (FEV<sub>1</sub>), is nog niet duidelijk. In één onderzoek kon geen significant effect van het gebruik van een beschermingsmiddel met lage impedantie op FVC en FEV<sub>1</sub> aangetoond worden<sup>14</sup>, terwijl in een ander onderzoek een geringe maar significante daling van FEV<sub>1</sub> (-44 ml) en de expiratoire piekstroom (PEF; -0,47 l/s<sup>-1</sup>) bij gebruik van een beschermingsfilter werd gemeten, zij het zonder meetbaar effect op DL<sub>CO</sub>, alveolair volume en TLC<sup>15</sup>. Verder is een studie bekend waarin significante verschillen tussen metingen met en zonder filters zijn aangetoond voor FVC, FEV<sub>1</sub>, luchtwegweerstand en specifieke luchtwegconductantie (sGaw)<sup>16</sup>, maar die verschillen konden (behalve voor sGaw) niet gerelateerd worden aan de gemiddelde waarden van de metingen, en de limits of agreement lagen voor vrijwel alle functie-indices binnen de spreiding van intra-individuele kortetermijn herhaalbaarheid. Het effect van bacteriefilters met optimale eigenschappen wordt derhalve beschouwd als klinisch niet significant, en in diagnostische tests heeft zich ook geen meetbare misclassificatie voorgedaan.

Als bacteriefilters worden gebruikt, moet het meetsysteem na montage van het filter voldoen aan de minimumaanbevelingen voor nauwkeurigheid, precisie (reproduceerbaarheid), stromingsweerstand en tegendruk. De luchtstroomweerstand moet worden gemeten nadat het filter is geïnstalleerd als meting bij patiënten in die opstelling plaatsvindt. Fabrikanten van bacteriefilters behoren aan te tonen dat hun filters standaard longfunctietests (VC, FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF, FEF<sub>25-75%</sub>, TLC en DL<sub>CO</sub>) niet beïnvloeden.

Zijn er geen duidelijke aanwijzingen dat er tijdens het longfunctie-onderzoek gevaar voor infectieoverdracht bestaat, en levert het gebruik van bacteriefilters geen evident voordeel op, dan kan van een vast gebruik van dergelijke filters worden afgezien, mits de hierboven onder "Preventie" beschreven voorschriften worden nageleefd.

Over het gebruik van bacteriefilters zijn de meningen verdeeld. Vóór gebruik spreekt dat voor bepaalde spirometrische apparatuur, met name apparatuur die in multifunctionele testsystemen ingebouwd is, kleppenstelsels gebruikt worden die zeer dicht bij de ademhalingsbuizen gelegen zijn en waarop zich, aan de binnenzijde, gemakkelijk uitgedemde aerosolkernen kunnen afzetten. Deze kleppenstelsels zitten tamelijk ingewikkeld in elkaar en zijn dus lastig te demonteren wanneer ze bij wisseling van onderzoekspersonen gedesinfecteerd moeten worden. Aangezien van bacteriefilters vaststaat dat ze micro-organismen uit de expiratoire luchtstroom verwijderen en aldus voorkomen dat deze organismen zich als aerosolkernen afzetten op de genoemde delen van de apparatuur, kan het gebruik ervan wenselijk zijn. Anderzijds is gebleken dat de werking van bacteriefilters bij hoge luchtstromen zoals die welke tijdens longfunctieonderzoek vaak voorkomen, niet altijd optimaal is; er zijn verschillende studies gepubliceerd waarin besmetting van instrumenten ondanks het gebruik van deze filters is aangetoond<sup>17-20</sup>. Er zijn wel onderzoeksgegevens over filters met een hoge efficiëntie (>99%) voor bacteriebestrijding<sup>21,22</sup>, maar daarvan is niet onderzocht in welke mate ze ook de circulatie van kleinere micro-organismen, zoals virussen, voorkomen. In een onderzoek naar de kosten van infectiebestrijdende maatregelen in longfunctielaboratoria is gebleken dat de totale kosten voor hygiëne-maatregelen bij gebruik van bacteriefilters lager uitvallen dan bij een op ontsmetting gerichte aanpak<sup>17</sup>.

Ook wanneer bacteriefilters worden gebruikt dient alle meetapparatuur in longfunctielaboratoria regelmatig gereinigd en ontsmet te worden.

### Apparatuurontwerp

Fabrikanten van longfunctieapparatuur worden aangemoedigd zich te richten op het ontwerpen van apparaten die eenvoudig te demonteren zijn, zodat reinigen en ontsmetten van de apparatuur eenvoudiger wordt. Inkoopers van longfunctieapparatuur worden aangemoedigd vóór de aanschaf van een instrument informatie in te winnen over de reiniging en ontsmetting daarvan, zodat ze kunnen beoordelen of de reinigingsprocedure en de bijgevoegde instructies aan de eisen van gebruiksvriendelijkheid voldoen en zodat ze weten welke hulpmiddelen en chemicaliën nodig zijn.

### Infectierisico

Er zijn geen studies bekend waarin een rechtstreeks verband tussen longfunctieapparatuur en de overdracht van infecties is aangetoond, maar er zijn wel indirecte aanwijzingen van infectieoverdracht tijdens longfunctieonderzoek. Op mondstukken en de proximale delen van ademhalingsbuizen zijn organismen afkomstig uit het ademhalingskanaal van onderzoekspersonen aangetroffen<sup>19,23</sup>. De flows die tijdens spirometrische manoeuvres gegenereerd worden zijn wellicht groot genoeg om aerosolisatie van besmettelijke organismen mogelijk te maken, al is een dergelijke aerosolisatie nooit aangetoond. Er is één geval bekend van een omslag bij een TB-huidtest na blootstelling aan een spirometer die eerder was gebruikt voor onderzoek bij een patiënt met bewezen TB<sup>24</sup>. Ook zijn er indirecte aanwijzingen voor een verband tussen besmette longfunctieapparatuur en een verhoogde prevalentie van *Burkholderia cepacia*-infecties onder patiënten met cystische fibrose in een kliniek<sup>25</sup>. En er zijn aanwijzingen dat systemen waarbij



van pneumotachometers gebruik gemaakt wordt minder gevoelig zijn voor bacteriële besmetting dan spirometers met een watermantel<sup>26</sup>. Verder staat vast dat openbare watervoorzieningen verontreinigd kunnen zijn met organismen van *Mycobacteria* spp. en *Pseudomonas aeruginosa*<sup>27-29</sup>. Zowel patiënten/onderzoekspersonen als gezondheidswerkers kunnen dus schadelijke micro-organismen overbrengen op delen van spirometrische apparatuur (mondstukken, neusklemmen, buizen en alle andere inwendige of uitwendige delen), en die delen kunnen vervolgens een bron van directe of indirecte besmetting vormen voor andere patiënten of gezondheidswerkers.

Voor patiënten/onderzoekspersonen en gezondheidswerkers met een goed functionerend afweersysteem zijn de risico's in dit verband niet erg groot. Volgens sommigen bestaat er wel een reëel gevaar voor patiënten met een verminderde weerstand, die al bij relatief geringe concentraties van opportunistische organismen of veel voorkomende pathogenen geïnfecteerd kunnen raken. Er zijn echter geen directe aanwijzingen dat patiënten met een verminderde weerstand extra risico lopen bij standaard longfunctieonderzoek.

Toch vormt bescherming van dergelijke patiënten tegen besmettingsrisico's een belangrijk aandachtspunt in veel laboratoria, en ook is het bewustzijn omtrent infectierisico's in ziekenhuisomgevingen sinds de jaren negentig van de vorige eeuw onder zowel het grote publiek als zorgaanbieders gegroeid. Dat heeft ertoe geleid dat veel laboratoria gekozen hebben voor standaardgebruik van bacteriefilters, zodat patiënten en laboratoriummedewerkers het gevoel hebben dat ze afdoende beschermd zijn tegen het gevaar van besmetting.

## OPLEIDINGSEISEN VOOR PERSONEEL EN DE ROL VAN TECHNICI BIJ KWALITEITSCONTROLE

### *Opleidingseisen voor personeel*

De ATS heeft in het verleden aanbevelingen uitgebracht betreffende opleidingseisen voor laboratoriummedewerkers die bij longfunctieonderzoek betrokken zijn<sup>30</sup>. Technici zouden in ieder geval zodanig opgeleid en getraind moeten zijn dat ze inzicht hebben in de basisbeginselen van de tests, symptomen van de meest voorkomende longaandoeningen kunnen herkennen en weten hoe ze moeten omgaan met de verkregen gegevens omtrent longfuncties. Verder bevatte de richtlijn van de ATS de aanbeveling dat medisch directeuren van longfunctielaboratoria een passende opleiding genoten moeten hebben en dat alle kwesties op het gebied van longfunctieonderzoek onder hun verantwoordelijkheid dienen te vallen<sup>31</sup>. Sinds de publicatie van deze eerste aanbevelingen is er het nodige veranderd met betrekking tot apparatuur en procedures voor longfunctieonderzoek, die aanzienlijk complexer zijn geworden. De computer wordt thans gebruikt voor een groot deel van de standaardmetingen die voorheen handmatig werden uitgevoerd, maar tegelijkertijd is de behoefte aan nieuwe, meer specialistische trainingen toegenomen. Veel aanbieders van opleidingsprogramma's voor longfunctieonderzoek hebben hun lesprogramma's zowel qua inhoud als qua duur verruimd om tegemoet te komen aan deze nieuwe behoeften.

In de huidige richtlijnen zijn een einddiploma voortgezet onderwijs en ten minste twee jaar hoger onderwijs aangemerkt als de minimale eisen waaraan een longfunctietechnicus moet voldoen om alle uit te voeren werkzaamheden goed te begrijpen en adequaat te kunnen uitvoeren.

Voor longfunctieonderzoek is specifieke kennis op het gebied van gezondheidswetenschappen (verpleegkunde, opleidingen voor medisch assistent, specialisatieopleidingen (aandoeningen van de ademhalings-

wegen en de behandeling daarvan), enz.) uiteraard wenselijk, maar een louter theoretische scholing in klasverband volstaat niet om alle vaardigheden te verwerven die nodig zijn voor het uitvoeren van longfunctieonderzoek. Technici die longfunctieonderzoek verrichten moeten vertrouwd zijn met de theoretische én praktische aspecten van alle veelgebruikte technieken, metingen, kalibreringsmethoden, maatregelen op het gebied van hygiëne en kwaliteitscontrole en andere testgerelateerde zaken, en tevens beschikken over basiskennis met betrekking tot longfysiologie en -pathologie. Het Amerikaanse National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) heeft hiervoor een modelprogramma ontwikkeld, op basis waarvan het cursussen op het gebied van spirometrie beoordeelt en certificeert. Certificering vindt plaats voor twee- en driedaagse cursussen waarin de basisbeginselen van spirometrie worden behandeld en de cursisten tevens de nodige praktische training ontvangen. Daarbij wordt gewerkt in kleine groepjes en worden instructies gegeven door ervaren opleiders. Aan het einde van de cursus moeten de deelnemers aantonen dat ze zelf een spirometrische test kunnen voorbereiden en uitvoeren en ook blijkt geven van vaardigheden op andere terreinen, zoals kalibreren, herkennen van niet aanvaardbare manoeuvres, enz.

In de onderhavige standaard wordt voor scholing en opleiding op het gebied van spirometrie een programma naar het voorbeeld van de NIOSH-opzet aanbevolen. Kennis en vaardigheden van de betrokkenen dienen via een schriftelijk en praktisch examen getoetst te worden, en een ervaren instructeur dient voor die toetsing verantwoordelijk te zijn (d.w.z.: de betrokkene moet daadwerkelijk een test uitvoeren en een of meerdere apparaten kalibreren). In Europa varieert het opleidingsprogramma per land. Een speciale afdeling van de ERS (Assembly 9 for Allied Respiratory Professionals) verzorgt tijdens de jaarlijkse congressen van het genootschap regelmatig postacademische cursussen op dit vlak.

Ook opfriscursussen inzake spirometrie worden aanbevolen. Doel van dergelijke cursussen is technici op de hoogte te brengen van recente ontwikkelingen op het gebied van standaardisering van spirometrisch onderzoek en ze nieuwe vaardigheden bij te brengen. Tevens vormen ze voor technici een platform dat hulp kan bieden bij vraagstukken die tijdens de initiële opleiding nog niet aan de orde waren. De noodzaak van opfriscursussen wordt erkend in verschillende relevante onderzoeken, waaronder de Lung Health Study<sup>32</sup> en de National Health and Nutrition Examination Survey<sup>33,34</sup>, en wordt ook door het Amerikaanse College of Occupational and Environmental Medicine onderstreept<sup>35</sup>. De frequentie van opfriscursussen hangt af van een groot aantal factoren, die van persoon tot persoon verschillen. Aanbevolen wordt uit te gaan van een cyclus van drie tot vijf jaar, en in ieder geval een opfriscursus te organiseren kort na publicatie van gewijzigde standaarden op longfunctiegebied. Interne trainingen zijn in principe geschikt om het gestelde doel te halen, maar directeuren van laboratoria doen er goed aan stil te staan bij de vraag of formele trainingsprogramma's van externe aanbieders geen betere keuze vormen.

### *De rol van technici bij kwaliteitscontrole*

Kwaliteitscontrole is van belang om ervoor te zorgen dat het laboratorium te allen tijde voldoet aan de geldende normen. Een belangrijk onderdeel van programma's voor kwaliteitscontrole is een handboek met procedurele voorschriften inzake kalibratie, het verloop van de tests, berekeningen, testcriteria, selectie van bronnen van referentiewaarden en te nemen noodmaatregelen bij meting van risicovolle waarden. Een en ander dient vastgelegd te worden in een logboek, of via een daaraan gelijkwaardige methode voor de vastlegging van meet-

resultaten, met het oog op latere reproductie daarvan. Gegevens die vastgelegd moeten worden betreffen onder meer de dagelijkse kalibratie van instrumenten, eventuele problemen met of storingen van het systeem, met vermelding van te nemen correctieve maatregelen, en vereiste of toegepaste upgrades van de gebruikte hard- en/of software. Ook anomalieën betreffende patiënten/onderzoekspersonen of de technicus zelf moeten geregistreerd worden, waarbij aangegeven dient te worden hoe de situatie beoordeeld is en hoe erop gereageerd is. Verder dienen technici gegevens betreffende gevolgde bij- en nascholing en beoordelingen door en feedback van de medisch directeur vast te leggen. De ATS heeft een uitgebreid procedurehandboek opgesteld (Pulmonary Function Laboratory Management and Procedure Manual, verkrijgbaar in print en in elektronische vorm ([www.thoracic.org/education/labmaual.asp](http://www.thoracic.org/education/labmaual.asp))) dat aangepast kan worden aan de specifieke situatie en behoeften van afzonderlijke laboratoria.

Wat Europa betreft is de nodige technische informatie neergelegd in een aantal publicaties die zijn verschenen in de *European Respiratory Journal*<sup>36-42</sup>.

De belangrijkste factor voor goed en betrouwbaar longfunctieonderzoek is misschien wel de betrokkenheid van een gemotiveerde, ervaren technicus. Gebleken is dat een programma voor kwaliteitscontrole op basis waarvan technici de nodige feedback ontvangen, van groot belang is voor het verkrijgen van degelijke resultaten van spirometrisch onderzoek<sup>32</sup>. Zonder een dergelijk programma voor permanente monitoring van de prestaties van technici kan de kwaliteit van de verzamelde gegevens niet gegarandeerd worden. De feedback aangaande de prestaties van technici dient hun op gezette tijden verstrekt te worden en moet in ieder geval bestaan uit: informatie over de aard en omvang van niet aanvaardbare manoeuvres en niet reproduceerbare tests; suggesties voor maatregelen die de technicus kan nemen om meer en betere aanvaardbare manoeuvres te realiseren; positieve respons met betrekking tot goede prestaties; en opmerkingen inzake onderzoeksopstelling en rapportage van resultaten.

Fabrikanten worden aangemoedigd hulpmiddelen voor kwaliteitscontrole op te nemen in hun softwarepakketten. Technici dient echter geleerd te worden zich niet enkel te verlaten op de aanwijzingen op het beeldscherm, aangezien er altijd een technische fout kan optreden die door de software niet herkend wordt. Een hulpmiddel voor kwaliteitscontrole zou bijvoorbeeld een programma voor registratie van kalibreringsactiviteiten kunnen zijn waarbij de datum, het tijdstip, de naam van de technicus en de resultaten van de dagelijkse standaard kalibratiecontroles automatisch vastgelegd worden. Een dergelijk programma zou voorzien kunnen worden van een waarschuwingsmechanisme dat een signaal afgeeft wanneer geen aanvaardbare dagelijkse kalibratiecontrole is uitgevoerd.

## REFERENTIEWAARDEN

Er zijn uitgebreide richtsnoeren voor de keuze van referentiewaarden en de interpretatie van longfunctieonderzoek verschenen<sup>39, 41-43</sup>, en recentelijk zijn op dit vlak nieuwe aanbevelingen opgesteld<sup>44</sup>. Het is van belang bij de selectie van passende referentiewaarden te zoeken naar een bron waarvoor vergelijkbare apparatuur is gebruikt en waarvan de onderzoekspopulatie in leeftijd, geslacht en etnische afkomst te vergelijken is met de groep van beoogde onderzoekspersonen. Verder dient voor alle spirometrische indices een en dezelfde bron aangehouden te worden (dat betekent, bijvoorbeeld, dat de referentiewaarden voor FVC en FEV<sub>1</sub> uit dezelfde bron afkomstig moeten zijn als die waaraan de referentiewaarden voor FEV<sub>1</sub>/FVC % ontleend zijn).

## INTERPRETATIESTRATEGIEËN

De ATS en de ERS hebben hun eerdere richtsnoeren inzake interpretatiestrategieën<sup>39, 41-43</sup> herzien en samengevoegd in een alomvattende richtlijn<sup>44</sup>.

De interpretatie van longfunctieonderzoek valt in twee delen uiteen:

- 1) classificatie van de afgeleide waarden op basis van vergelijking met de waarden van een referentiepopulatie en beoordeling van de betrouwbaarheid van de gegevens;
- 2) verwerking van de verkregen waarden in de diagnose, behandeling en prognose voor individuele patiënten.

De eerste component valt gewoonlijk onder de verantwoordelijkheid van de laboratoriumdirecteur of een door hem of haar aangewezen persoon en heeft niet alleen tot doel relevante informatie te verstrekken aan de doorverwijzende gezondheidsinstanties, maar vormt ook een belangrijk aspect van de kwaliteitscontrole binnen het laboratorium. De tweede component, die betrekking heeft op de directe zorg voor de patiënt, valt normaal gesproken onder de verantwoordelijkheid van de arts die het onderzoek heeft aangevraagd.

De laboratoriumdirecteur is verantwoordelijk voor de opstelling van heldere procedures voor de interpretatie van de resultaten van longfunctieonderzoek en de keuze van passende referentiewaarden. Deze procedures kunnen van laboratorium tot laboratorium verschillen, afhankelijk van het woongebied en de kenmerken van de onderzoekspopulatie. De interpretatiestrategie dient consequent toegepast te worden, en eventuele fout-positieve en fout-negatieve resultaten dienen in aanmerking genomen te worden. Zo wordt voorkomen dat de doorverwijzende arts uit gewijzigde (of anders weergegeven) resultaten afleidt dat zich een verandering heeft voorgedaan in de lichamelijke situatie van de patiënt, terwijl het in werkelijkheid gaat om een wijziging in de aanpak van de arts die de meetresultaten interpreteert.

## AFKORTINGEN

Tabel 4 bevat een lijst van afkortingen, met een omschrijving van de betekenis daarvan, die in dit document en in de hierna volgende verslagen van de taskforce gebruikt worden.

TABEL 4	Lijst van gebruikte afkortingen
<b>ATPD</b>	omgevingstemperatuur en omgevingsdruk, en droog
<b>ATPS</b>	omgevingstemperatuur en omgevingsdruk, verzadigd met waterdamp
<b>BTPS</b>	lichaamstemperatuur (37° C) en omgevingsdruk, verzadigd met waterdamp
<b>C</b>	Celsius
<b>CFC</b>	chloorfluorkoolwaterstof
<b>cm</b>	centimeter
<b>COHb</b>	carboxyhemoglobine
<b>D<sub>L,co</sub></b>	diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (ook transferfactor genoemd)
<b>D<sub>L,co</sub>/VA</b>	diffusiecapaciteit voor koolmonoxide per eenheid van alveolair volume (ook K <sub>co</sub> genoemd)
<b>D<sub>m</sub></b>	diffusiecapaciteit alveolo-capillair membraan
<b>DT</b>	dwel time flow >90% van PEF
<b>EFL</b>	expiratoire flowbeperking
<b>ERV</b>	expiratoir reservevolume
<b>EV</b>	teruggeëxtrapoleerd volume

**TABEL 4** (Vervolg)

<b>EVC</b>	expiratoire vitale capaciteit
<b>F<sub>A,X</sub></b>	fractie van gas X in alveolair gas
<b>F<sub>A,X,t</sub></b>	fractie van gas X in alveolair gas op tijdstip t
<b>FEF<sub>25-75%</sub></b>	gemiddelde geforceerde expiratoire volumestroom tussen 25% en 75% van de FVC
<b>FEF<sub>X%</sub></b>	geforceerde expiratoire volumestroom op het moment dat X% van de FVC is uitgeademd
<b>FEV<sub>1</sub></b>	geforceerd expiratoir volume in 1 seconde
<b>FEV<sub>t</sub></b>	geforceerd expiratoir volume in t seconden
<b>F<sub>E,X</sub></b>	fractie van uitgeademd gas X
<b>FIF<sub>X%</sub></b>	geforceerde inspiratoire volumestroom op het moment dat X% van de FVC is uitgeademd
<b>F<sub>I,X</sub></b>	fractie van ingeademd gas X
<b>FIVC</b>	geforceerde inspiratoire vitale capaciteit
<b>FRC</b>	functionele residuele capaciteit
<b>FVC</b>	geforceerde vitale capaciteit
<b>H<sub>2</sub>O</b>	water
<b>Hb</b>	hemoglobine
<b>Hg</b>	kwik
<b>Hz</b>	Hertz (aantal cycli per seconde)
<b>IC</b>	inspiratoire capaciteit
<b>IVC</b>	inspiratoire vitale capaciteit
<b>K<sub>CO</sub></b>	transfercoëfficiënt van de long (= D <sub>L,CO</sub> /V <sub>A</sub> )
<b>kg</b>	kilogram
<b>kPa</b>	kilopascal
<b>l</b>	liter
<b>l/min<sup>-1</sup></b>	liters per minuut
<b>l/s<sup>-1</sup></b>	liters per seconde
<b>lb</b>	Engels pond (gewicht)
<b>MFVL</b>	maximale flow-volumecurve
<b>mg</b>	milligram
<b>ml</b>	milliliter
<b>mm</b>	millimeter
<b>MMEF</b>	maximale mid-expiratoire flow
<b>ms</b>	milliseconde
<b>MVV</b>	maximale vrijwillige ventilatie
<b>P<sub>A,O2</sub></b>	partiële druk alveolaire zuurstof
<b>PB</b>	barometerdruk
<b>PEF</b>	expiratoire piekflow
<b>P<sub>H2O</sub></b>	partiële druk waterdamp
<b>P<sub>I,O2</sub></b>	partiële druk geïnhalerde zuurstof
<b>Φ (theta)</b>	pecifieke aanpassing CO door het bloed
<b>RT</b>	rise time van 10% tot 90% van PEF
<b>RV</b>	residueel volume
<b>s</b>	seconde
<b>STPD</b>	standaardtemperatuur (273 K, 0° C) en -druk (101,3 kPa, 760 mmHg), en droog
<b>TB</b>	tuberculose
<b>TGV (of V<sub>TG</sub>)</b>	thoracaal gasvolume
<b>t<sub>i</sub></b>	inademingstijd
<b>TLC</b>	totale longcapaciteit
<b>Tr</b>	tracergas
<b>ttot</b>	totale duur ademhalingscyclus
<b>V<sub>A</sub></b>	alveolair volume
<b>V<sub>A,eff</sub></b>	effectief alveolair volume
<b>VC</b>	vitale capaciteit
<b>V<sub>c</sub></b>	volume longcapillair bloed

**TABEL 4** (Vervolg)

<b>V<sub>D</sub></b>	doderuimtevolume
<b>V<sub>i</sub></b>	ingeademd volume
<b>V<sub>s</sub></b>	volume van het uitgeademd monstergas
<b>µg</b>	microgram

**DANKBETUIGING**

Graag betuigen wij onze dank aan de volgende personen:

M.R. Miller (University Hospital Birmingham NHS Trust, Birmingham, VK); R. Crapo en R. Jensen (LDS Hospital, Salt Lake City, UT, VS); J. Hankinson (Hankinson Consulting, Inc., Valdosta, GA, VS); V. Brusasco (Università degli Studi di Genova, Genua, Italië); F. Burgos (Hospital Clinic, Villarroel, Barcelona, Spanje); R. Casaburi (Harbor UCLA Medical Center, Torrance, ON, Canada); A. Coates (Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada); P. Enright (4460 E Ina Rd, Tucson, AZ, VS); C.P.M. van der Grinten (Universitair Medisch Centrum Maastricht, Maastricht, Nederland); P. Gustafsson (Kinderziekenhuis Koningin Silvia, Göteborg, Zweden); D.C. Johnson (Massachusetts General Hospital en Harvard Medical School, Boston, MA, VS); N. Macintyre (Duke University Medical Center, Durham, NC, VS); R. McKay (Occupational Medicine, Cincinnati, OH, VS); D. Navajas (Lab Biofisica I Bioingenieria, Barcelona, Spanje); O.F. Pedersen (Aarhus Universitet, Aarhus, Denemarken); R. Pellegrino (Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo, Italië); G. Viegi (CNR Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa, Italië; en J. Wanger (Pharmaceutical Research Associates, Inc., Lenexa, KS, VS).

## REFERENCES

- 1 Pulmonary terms and symbols: a report of the ACCP-ATS Joint Committee on Pulmonary Nomenclature. *Chest* 1975; 67: 583–593.
- 2 International vocabulary of basic and general terms in metrology. PD 6461 Vocabulary of Metrology. Part 1: Basic and general terms (international). 2nd Edn. Geneva, International Standards Organisation, 1993.
- 3 American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 831–838.
- 4 Townsend MC. Spirometric forced expiratory volumes measured in the standing versus the sitting posture. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 123–124.
- 5 Parker JM, Dillard TA, Phillips YY. Arm span-height relationships in patients referred for spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 533–536.
- 6 Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Interpreting spirometric data: impact of substitution of arm span for standing height in adults from North India. *Chest* 1999; 115: 557–562.
- 7 Chumlea WC, Guo SS, Wholihan K, Cockram D, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Stature prediction equations for elderly non-Hispanic white, non-Hispanic black, and Mexican American persons developed from the NHANES III data. *J Am Dietetic Assoc* 1998; 98: 137–142.
- 8 Chumlea WC, Guo SS, Steinbaugh ML. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. *J Am Dietetic Assoc* 1994; 94: 1385–1388.
- 9 Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121: 1042–1050.
- 10 Akesson U, Dahlstrom JA, Wollmer P. Changes in transfer factor of the lung in response to bronchodilatation. *Clin Physiol* 2000; 20: 14–18.
- 11 Botman MJ, de Krieger RA. Contamination of small volume medication nebulizers and its association with oropharyngeal colonization. *J Hosp Infect* 1987; 10: 204–208.
- 12 Dautzenberg B. Prevention of nosocomial infection during nebulization and spirometry. *Rev Pneumol Clin* 2001; 57: 91–98.
- 13 Tabalan OC, Williams WW, Martone WJ. Infection control in pulmonary function laboratories. *Infect Control* 1985; 6: 442–444.
- 14 Denison DM, Cramer DS, Hanson PJV. Lung function testing and AIDS. *Respir Med* 1989; 83: 133–138.
- 15 Johns DP, Ingram C, Booth H, Williams TJ, Walters EH. Effect of a microaerosol barrier filter on the measurement of lung function. *Chest* 1995; 107: 1045–1048.
- 16 Fuso L, Accardo D, Bevignani G, Ferrante E, Della Corte A, Pistelli R. Effects of a filter at the mouth on pulmonary function tests. *Eur Respir J* 1995; 8: 314–317.
- 17 Side EA, Harrington G, Thien F, Walters EH, Johns DP. A cost-analysis of two approaches to infection control in a lung function laboratory. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 9–14.
- 18 Pierce RJ. Infection control in the respiratory laboratory: risk, costs, expediency. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 3–4.
- 19 Leeming JP, Kendrick AH, Pryce-Roberts D, Smith D, Smith EC. Use of filters for the control of cross-infection during pulmonary function testing. *J Hosp Infect* 1993; 23: 245–246.
- 20 Leeming JP, Pryce-Roberts DM, Kendrick AH, Smith EC. The efficacy of filters used in respiratory function apparatus. *J Hosp Infect* 1995; 31: 205–210.
- 21 Kendrick AH, Milkins C, Smith EC, Leeming J, Benbough JE. Assessment of spiroguard and vitalograph bacterial filters for use with lung function equipment. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A58.
- 22 Kirk YL, Kenday K, Ashworth HA, Hunter PR. Laboratory evaluation of a filter for the control of cross-infection during pulmonary function testing. *J Hosp Infect* 1992; 20: 193–198.
- 23 Rutala DR, Rutala WA, Weber DJ, Thomann CA. Infection risks associated with spirometry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 89–92.
- 24 Hazaleus RE, Cole J, Berdischewsk M. Tuberculin skin test conversion from exposure to contaminated pulmonary function testing apparatus. *Respir Care* 1981; 26: 53–55.
- 25 Isles A, Maclusky I, Corey M, et al. *Pseudomonas cepacia* in cystic fibrosis: an emerging problem. *J Pediatr* 1984; 104: 206–210.
- 26 Burgos F, Torres A, Gonzalez J, Puig de la Bellacasa J, Rodriguez-Roisin R, Roca J. Bacterial colonization as a potential source of nosocomial respiratory infections in two types of spirometer. *Eur Respir J* 1996; 9: 2612–2617.
- 27 Du Moulin GC, Stottmeier KD, Pelletier PA, Tsang AY, Hedley-White J. Concentration of *Mycobacterium avium* by hospital hot water systems. *JAMA* 1988; 260: 1599–1601.
- 28 Von Reyn CF, Waddell RD, Eaton T, et al. Isolation of *Mycobacterium avium* complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3227–3230.
- 29 Eichorn JH, Bancroft ML, Laasberg H, du Moulin GC, Saubermann AJ. Contamination of medical gas and water pipelines in a new hospital building. *Anesthesiology* 1977; 46: 286–289.
- 30 Gardner RM, Clausen JL, Epler G, Hankinson JL, Permutt S, Plummer AL. Pulmonary function laboratory personnel qualifications. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 623–624.
- 31 American Thoracic Society. ATS respiratory care committee position paper: director of pulmonary function laboratory. *ATS News* 1978; 4: 6.
- 32 Enright PL, Johnson LR, Connett JE, Voelker H, Buist AS. Spirometry in the Lung Health Study: 1. Methods and quality control. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1215–1223.
- 33 Hankinson JL, Bang KM. Acceptability and reproducibility criteria of the American Thoracic Society as observed in a sample of general population. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 516–521.
- 34 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometry reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179–187.
- 35 Townsend MC. ACOEM position statement. Spirometry in the occupational setting. American College of Occupational and Environmental Medicine. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 228–245.
- 36 Clausen JL, Coates AL, Quanjer PH. Measurement of lung volumes in humans: review and recommendations from an ATS/ERS workshop. *Eur Respir J* 1997; 10: 1205–1206.

- 37** Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 10: Suppl. 24, S2–S8.
- 38** Quanjer PH, Sly PD, Stocks J. Respiratory function measurements in infants: symbols, abbreviations and units. *Eur Respir J* 1995; 8: 1039–1056.
- 39** Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1995; 8: 492–506.
- 40** Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, *et al.* Symbols, abbreviations and units. Working Part Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl. 16, S85–S100.
- 41** Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. 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* 1993; 6: Suppl. 16, S5–S40.
- 42** Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). 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; 6: Suppl. 16, S41–S52.
- 43** American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202–1218.
- 44** Pellegrino R, Viegi G, Enright P, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; (In press).

**SERIE "TASKFORCE ATS/ERS: STANDAARDISATIE VAN LONGFUNCTIEONDERZOEK"**  
**Onder redactie van V. Brusasco, R. Crapo en G. Viegi**  
**Nummer 2**

# STANDAARDISATIE VAN SPIROMETRIE

**M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. Macintyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi en J. Wanger**

## INHOUD

<b>Achtergrond</b> . . . . .	2
<b>FEV<sub>1</sub>- en FVC-manoeuvres</b> . . . . .	3
Definities . . . . .	3
Apparatuur . . . . .	3
Vereisten . . . . .	3
Weergave . . . . .	3
Validatie . . . . .	4
Kwaliteitscontrole . . . . .	4
Kwaliteitscontrole volumemetende apparaten . . . . .	5
Kwaliteitscontrole flowmetende apparaten . . . . .	5
Testprocedure . . . . .	5
Beoordeling van afzonderlijke manoeuvres . . . . .	6
"Start-of-test"-criteria . . . . .	6
"End-of-test"-criteria . . . . .	7
Aanvullende criteria . . . . .	7
Samenvatting criteria voor goede blaasmanoeuvres . . . . .	8
Beoordeling van herhaalde manoeuvres . . . . .	8
Herhaalbaarheid van manoeuvres . . . . .	8
Maximumaantal manoeuvres . . . . .	9
Selectie testresultaten . . . . .	9
Andere afgeleide parameters . . . . .	9
FEV <sub>1</sub> . . . . .	9
Standaardisatie van FEV <sub>1</sub> voor uitgeademd volume, FEV <sub>1</sub> /FVC en FEV <sub>1</sub> /VC . . . . .	9
FEF <sub>25-75%</sub> . . . . .	9
PEF . . . . .	9
Maximale expiratoire flow-volumecurven . . . . .	9
Definities . . . . .	10
Apparatuur . . . . .	10
Testprocedure . . . . .	10
Beoordeling afzonderlijke/herhaalde manoeuvres . . . . .	10
Voorbeelden flow-volumecurven . . . . .	10
Reversibiliteitstest . . . . .	11
Procedure . . . . .	11

## BETROKKEN

### ONDERZOEKSINSTELLINGEN

Zie de Dankbetuiging

### CORRESPONDENTIE

V. Brusasco

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina interna

e Specialità mediche

Università degli Studi di Genova

V.le Benedetto XV, 6

1-16132 Genua

Italië

Fax: 39 103537690

E-mail: vito.brusasco@unige.it

Ontvangen op:

23 maart 2005

Na beoordeling goedgekeurd op:

5 april 2005

**Eerdere artikelen in deze reeks:** nr. 1, Miller M.R., Crapo R, Hankinson J *et al.*, Algemene aspecten van longfunctieonderzoek. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161.

European Respiratory Journal

Druk ISSN 0903-1936

Online ISSN 1399-3003

Opmerkingen inzake dosering en wijze van toediening BD . . . . .	11	Apparatuur . . . . .	15
Bepaling van reversibiliteit . . . . .	11	Testprocedure . . . . .	15
<b>VC- en IC-manoeuvres</b> . . . . .	11	Beoordeling afzonderlijke manoeuvres . . . . .	15
Definities . . . . .	11	Beoordeling herhaalde manoeuvres . . . . .	15
VC en IVC . . . . .	11	Selectie testresultaten . . . . .	15
IC . . . . .	12	<b>Technische opmerkingen</b> . . . . .	15
Apparatuur . . . . .	12	Aanbevolen minimumeisen voor spirometrische systemen . . . . .	15
Testprocedure . . . . .	12	BTPS-correctie . . . . .	15
VC . . . . .	12	Opmerkingen . . . . .	16
IC . . . . .	13	Aanwijzingen en hulpmiddelen voor het testen van spirometers . . . . .	16
Gebruik van neusklem . . . . .	13	Methode . . . . .	16
Beoordeling afzonderlijke manoeuvres . . . . .	13	Nauwkeurigheidstest . . . . .	16
Beoordeling herhaalde manoeuvres . . . . .	13	Herhaalbaarheidstest . . . . .	17
Selectie testresultaten . . . . .	13	Aanwijzingen en hulpmiddelen voor het testen van piekstroommeters . . . . .	17
<b>Expiratoire piekstroom</b> . . . . .	13	Methode . . . . .	17
Definitie . . . . .	13	Nauwkeurigheidstest . . . . .	17
Apparatuur . . . . .	13	Herhaalbaarheidstest . . . . .	17
Testprocedure . . . . .	13	Aanwijzingen en hulpmiddelen voor het testen van voor MVV-meting gebruikte apparatuur . . . . .	17
Beoordeling afzonderlijke manoeuvres . . . . .	14	<b>Afkorting</b> . . . . .	17
Beoordeling herhaalde manoeuvres . . . . .	14	<b>Appendix</b> . . . . .	18
Selectie testresultaten . . . . .	14		
<b>Maximale vrijwillige ventilatie</b> . . . . .	14		
Definitie . . . . .	14		

TREFWOORDEN: **expiratoire piekstroom, spirometrie, standaardisatie van spirometrie, spirometrietechniek, opleiding op het gebied van spirometrie, ventilatie**

## ACHTERGROND

Spirometrie is een vorm van fysiologisch onderzoek waarbij de hoeveelheid lucht die een persoon binnen een bepaalde tijd in- of uitademt gemeten wordt. De belangrijkste grootheden die via spirometrie gemeten worden zijn volume en flow.

Spirometrisch onderzoek is bij uitstek geschikt voor screening van de algemene conditie van de luchtwegen; het vervult op dat vlak dezelfde functie als bloeddrukmeting voor screening van de algemene cardiovasculaire conditie. Spirometrisch onderzoek op zichzelf biedt de clinicus echter onvoldoende gegevens voor het stellen van een etiologische diagnose. In tabel 1 is een aantal indicaties voor spirometrie weergegeven.

De belangrijkste aspecten van spirometrie die in dit document behandeld worden zijn de geforceerde vitale capaciteit (FVC), d.w.z. het volume dat gegenereerd wordt tijdens een zo snel en krachtig mogelijk uitgevoerde, volledige uitademing vanaf een maximale inademing, en het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV<sub>1</sub>), d.w.z. het volume dat gegenereerd wordt in de eerste seconde van een FVC-manoeuvre. Ook komen verschillende andere uit de FVC-manoeuvre afgeleide spirometrische variabelen aan de orde.

**TABEL 1** Indicaties voor spirometrie

### Diagnostiek

evalueren van symptomen, ziekteverschijnselen of abnormale laboratoriumuitslagen  
meten van het effect van aandoeningen op de longfunctie  
onderzoeken van personen die een risico hebben op longaandoeningen  
beoordelen van preoperatieve risico's  
beoordelen van prognoses  
beoordelen van de gezondheidstoestand van personen met het oog op hun deelname aan programma's voor zware fysieke training

### Monitoring

beoordelen van het effect van therapeutische interventie  
beschrijven van het verloop van aandoeningen die de longfunctie aantasten  
monitoren van personen die aan schadelijke agentia blootgesteld zijn  
monitoren van bijwerkingen van medicijnen met bewezen longtoxische effecten

### Beoordeling van invaliditeit/beperkingen

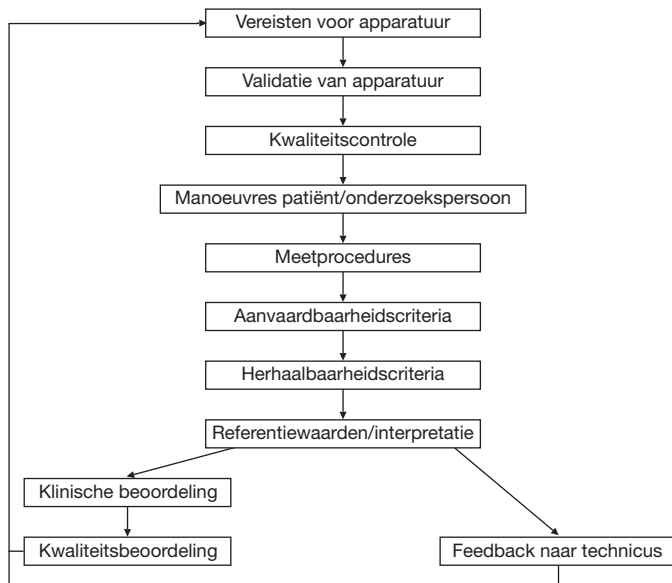
beoordelen van patiënten in het kader van revalidatieprogramma's  
beoordelen van risico's in verband met verzekeringen  
beoordelen van personen om juridische redenen

### Volksgesondheid

bijdragen aan epidemiologisch onderzoek  
bijdragen aan de opstelling van referentievergelijkingen  
bijdragen aan klinisch onderzoek

Voor spirometrisch onderzoek is een groot aantal apparaten van uiteenlopende aard beschikbaar. In alle gevallen is een goede samenwerking tussen de onderzoekspersoon en de onderzoeker cruciaal, en de kwaliteit van de resultaten hangt af van zowel technische als persoonsgebonden factoren (figuur 1).

**FIGUUR 1.** Standaardelementen spirometrisch onderzoek



Naarmate de variabiliteit van de resultaten afneemt en de nauwkeurigheid van de metingen toeneemt, kunnen voor de normale waarden voor onderzoekspopulaties nauwere grenzen vastgesteld worden, zodat anomalieën sneller kunnen worden opgespoord.

De eerste publicatie van de American Thoracic Society (ATS) over standaardisatie van spirometrisch onderzoek dateert uit 1979 en was een uitvloeisel van de in dat jaar gehouden "Snowbird"-workshop<sup>1</sup>. Deze richtlijn is in 1987 en vervolgens in 1994 nogmaals geactualiseerd<sup>2,3</sup>. In Europa was de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal (EGKS) initiatiefnemer op dit terrein; zij stond aan de wieg van het eerste Europese standaardisatiedocument, dat in 1983 gepubliceerd<sup>4</sup> en vervolgens, in 1993, geactualiseerd werd, waarmee het de status kreeg van officiële richtlijn van de European Respiratory Society (ERS)<sup>5</sup>. In grote lijnen verschillen de meest recente richtlijnen van de ATS en de ERS niet veel van elkaar; belangrijkste verschil is dat absolute longvolumes in de ERS-richtlijn wel, in de ATS-richtlijn niet behandeld worden.

In dit document hebben de ATS en de ERS een aantal gezamenlijke standpunten vastgelegd met de bedoeling normen naar buiten te brengen die op ruimere schaal toegepast kunnen worden. De richtlijn volgt voor de verschillende soorten tests een vaste structuur, waarin achtereenvolgens definities, apparatuurvereisten en patiëntgebonden procedures aan de orde komen. Alle in deze richtlijn beschreven registratieapparatuur dient aan de vermelde eisen te voldoen, ongeacht het doel (monitoring of diagnosticering) waarvoor ze gebruikt wordt; er wordt geen aparte categorie "monitoringinstrumenten" onderscheiden.

Van fabrikanten mag verwacht worden dat ze systemen voor longfunctieonderzoek leveren die voldoen aan alle hier geformuleerde aanbevelingen, maar het is mogelijk dat voor bepaalde apparatuur

volledige overeenstemming met de vereisten niet altijd haalbaar is. Is dat het geval, dan dienen fabrikanten duidelijk aan te geven in welk opzicht hun instrumenten of apparaten niet aan de vereisten voldoen. Verder dient erop gewezen te worden dat fabrikanten weliswaar dienen aan te tonen dat het systeem dat zij leveren nauwkeurig en betrouwbaar is, maar het is de gebruiker die de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid moet garanderen van de metingen die met dat systeem verricht worden. De gebruiker wordt ook geacht zich te houden aan de lokale wet- en regelgeving, waarin aanvullende eisen kunnen zijn opgenomen. Tot slot zij opgemerkt dat in deze richtlijnen minimumeisen zijn vastgelegd, en die zijn wellicht niet voor alle settings toereikend; voor onderzoek en epidemiologische studies, longitudinale beoordelingen en gezondheidskundig toezicht op het gebied van beroepsziekten en -risico's zijn mogelijk strengere of aanvullende eisen nodig.

## FEV<sub>1</sub>- EN FVC-MANOEUVRES

### Definities

Onder FVC wordt verstaan het maximale volume dat vanaf maximale inademing kan worden uitgedemd tijdens een maximale geforceerde expiratoire manoeuvre, oftewel: de vitale capaciteit die met een maximale geforceerde expiratoire inspanning bereikt wordt, uitgedrukt in liters bij lichaamstemperatuur en omgevingsdruk, verzadigd met waterdamp (BTPS - zie hierna onder "BTPS-correctie").

Onder FEV<sub>1</sub> wordt verstaan het maximale volume dat vanaf maximale inademing kan worden uitgedemd in de eerste seconde van een maximale geforceerde expiratoire manoeuvre, uitgedrukt in liters (BTPS).

### Apparatuur

#### Vereisten

De spirometer moet in staat zijn volumes van  $\geq 8$  l (BTPS) gedurende  $\geq 15$  s (en bij voorkeur langere tijdintervallen) vast te leggen met een nauwkeurigheid van ten minste  $\pm 3\%$  of  $\pm 0,050$  l (de hoogste waarde is van toepassing) en flows tussen 0 en  $14$  l/s<sup>-1</sup>. De totale weerstand die de luchtstroom ondervindt op  $14,0$  l/s<sup>-1</sup> moet  $< 1,5$  cmH<sub>2</sub>O/l<sup>-1</sup>/s<sup>-1</sup> ( $0,15$  kPa/l<sup>-1</sup>/s<sup>-1</sup>) zijn (zie hierna onder "Aanbevolen minimumeisen voor spirometrische systemen"). De totale weerstand moet gemeten worden in een opstelling waarbij alle slangen, kleppen, filters e.d. die tussen de onderzoekspersoon en de spirometer aangebracht kunnen worden daadwerkelijk gemonteerd zijn. Sommige apparaten geven veranderingen in weerstand te zien als gevolg van waterdampcondensatie. Aan de nauwkeurigheidsvereisten moet, onder BTPS-condities, worden voldaan voor een serie van maximaal acht achtereenvolgende FVC-manoeuvres die gedurende een periode van 10 minuten zonder inademing via het instrument worden uitgevoerd.

#### Weergave

Voor een goede kwaliteitscontrole is het zinvol dat zowel flow-volumecurven als volume-tijdcurven op het scherm weergegeven worden, en laboratoriummedewerkers moeten aan de hand daarvan de kwaliteit van de uitvoering van iedere afzonderlijke manoeuvre visueel inspecteren voordat ze verder gaan met de volgende manoeuvre. Daarvoor is een grafische weergave nodig die voldoet aan de hieronder aanbevolen minimumeisen inzake schaal en resolutie.

Een grafische weergave waarbij de flow tegen het volume wordt afgezet biedt de meeste informatie voor het eerste deel (de eerste 1 s) van de FVC-manoeuvre. Aangezien dit deel van de manoeuvre, en met name de expiratoire piekstroom (PEF), gecorreleerd is aan de pleurale druk tijdens de manoeuvre, kunnen flow-volumegrafieken beschouwd worden als een nuttig hulpmiddel voor het beoordelen van de omvang



van de inspanning tijdens de eerste fasen van de manoeuvre. Voor het beoordelen van de herhaalbaarheid en het opsporen van submaximale inspanningen kan het zinvol zijn dat het apparaat de mogelijkheid biedt een overlay te maken van een aantal flow-volumecurven zoals die op het moment van maximale inademing geregistreerd zijn. Vertonen de verschillende blaasmanoeuvres variatie op het niveau van maximale inademing, dan wordt de interpretatie van de resultaten echter lastig, omdat flows met gelijke gemeten volumes dan op basis van verschillende absolute longvolumes gerealiseerd zijn.

Weergave van de FVC-manoeuvere in de vorm van volume-tijdcurven biedt de meeste informatie over het laatste deel van de manoeuvre. Volume-tijdgrafieken, mits van voldoende schaalgrootte, maken het ook mogelijk een aantal parameters van de FVC-manoeuvere los van elkaar te meten en te berekenen. Van belang is verder dat in de weergave van meervoudige tests de volgorde van de blaasmanoeuvres duidelijk is voor de gebruiker.

De weergave van volume-tijd dient te starten vóór aanvang van de test, en wel  $\geq 0,25$  s (en bij voorkeur 1 s) vóór de start van de uitademing (nulvolume). Dit tijdsinterval tot aan de eerste volumeverandering is nodig om het teruggeëxtrapoleerd volume (EV - zie hierna onder "Start-of-test"-criteria) te berekenen en om de inspanning tijdens het eerste deel van de manoeuvre te beoordelen. De via EV bepaalde multijd moet in de grafische weergave als het nulpunt aangegeven worden.

De laatste 2 s van de manoeuvre moeten worden weergegeven om de technicus in staat te stellen te verifiëren of de test op tevredenstellende wijze is beëindigd (zie hierna onder "End-of-test"-criteria).

Wanneer een volume-tijdcurve op een hardcopy wordt ingetekend, moet de schaal voor het volume  $\geq 10$  mm/l<sup>-1</sup> (BTPS) zijn. Bij schermweergave is 5 mm/l<sup>-1</sup> voldoende (zie tabel 2).

<b>TABEL 2</b> Aanbevolen minimumschalen voor volume, flow en tijd in grafische output				
Parameter	Weergave op instrument		Grafische weergave op hardcopy	
	Vereiste resolutie	Schaal	Vereiste resolutie	Schaal
Volume#	0,050 l	5 mm/l <sup>-1</sup>	0,025 l	10 mm/l <sup>-1</sup>
Flow#	0,200 l/s <sup>-1</sup>	2,5 mm/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup>	0,100 l/s <sup>-1</sup>	5 mm/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup>
Tijd	0,2 s	10 mm/s <sup>-1</sup>	0,2 s	20 mm/s <sup>-1</sup>

#: aanbevolen verhouding flow versus volume: 2 eenheden flow per eenheid volume

De schaal voor de tijd dient  $\geq 20$  mm/s<sup>-1</sup> en bij voorkeur groter te zijn ( $\geq 30$  mm/s<sup>-1</sup>) wanneer handmatig metingen uitgevoerd worden<sup>1,6,7</sup>. Als beoordeling plaatsvindt op basis van volume-tijdweergave in combinatie met flow-volumecurven (d.w.z. beide displayvormen zijn beschikbaar voor interpretatie en er vindt geen handmatige meting plaats), geldt voor de tijdschaal een ondergrens van 10 mm/s<sup>-1</sup> in plaats van de gebruikelijke 20 mm/s<sup>-1</sup> (zie tabel 2). De gedachte hierachter is dat de flow-volumecurve een afdoende kwaliteitsbeoordeling in het eerste deel van de FVC-manoeuvere mogelijk maakt. De volume-tijdcurve kan gebruikt worden om het laatste deel van de manoeuvre te beoordelen; de tijdschaal is dus van minder belang.

## Validatie

Beoordeling van spirometrische systemen met behulp van een computergestuurde mechanische kalibratiespuit of een gelijkwaardig hulpmiddel wordt nadrukkelijk aanbevolen om de kwaliteit van meting te testen voor de uitademingsvolumes en -flows zoals die van de onderzoekspopulatie verwacht mogen worden. Het testen van de technische prestaties van de apparatuur valt buiten de normale laboratoriumprocedures (zie hierna onder "Aanwijzingen en hulpmiddelen voor het testen van spirometers").

## Kwaliteitscontrole

Aandacht voor kwaliteitscontrole en kalibratie van apparatuur vormt een wezenlijk onderdeel van goede laboratoriumpraktijken. Hiervoor gelden de volgende minimumeisen:

- er dient een logboek van kalibratieresultaten bijgehouden te worden;
- reparaties en andere aanpassingen die bedoeld zijn om de apparatuur weer correct te laten functioneren dienen vastgelegd te worden;
- de data waarop updates of wijzigingen van soft- en/of hardware hebben plaatsgevonden dienen vastgelegd te worden;
- bij wijziging of verplaatsing van apparatuur (bijv. voor sectoronderzoeken) moeten kalibratiecontroles en procedures voor kwaliteitscontrole opnieuw uitgevoerd worden voordat de apparatuur voor verdere tests gebruikt wordt.

In tabel 3 zijn de belangrijkste aandachtspunten voor de kwaliteitscontrole van spirometrische apparatuur weergegeven.

<b>TABEL 3</b> Aandachtspunten voor kwaliteitscontrole van apparatuur		
Test	Frequentie (min.)	Actie
Volume	dagelijks	kalibratiecontrole m.b.v. 3 liter-spuit
Lekkages	dagelijks	test bij constante druk van 3 cmH <sub>2</sub> O (0,3 kPa) gedurende 1 min
Lineariteit volume	iedere 3 maanden	volumetoever in eenheden van 1 l m.b.v. kalibratiespuit met meting over het totale volumebereik
Lineariteit flow	wekelijks	test van ten minste 3 verschillende flowbereiken
Tijd	iedere 3 maanden	controle van mechanische recorder m.b.v. stopwatch
Software	bij updates	registratie datum van installatie en uitvoering test bij onderzoekspersoon van wie de resultaten bekend zijn

Onder kalibratie van spirometrische apparatuur wordt verstaan de procedure waarbij sensorisch bepaalde waarden voor flow en volume vergeleken worden met de feitelijke waarden van beide grootheden.

Kalibratie is niet hetzelfde als kalibratiecontrole. Onder kalibratiecontrole wordt verstaan de procedure waarbij geverifieerd wordt of een apparaat of instrument functioneert binnen de voor kalibratie geldende nauwkeurigheidsgrenzen, d.w.z. binnen  $\pm 3\%$  van de werkelijke waarden. Bij een negatieve uitslag van een kalibratiecontrole moet het apparaat opnieuw gekalibreerd of in onderhoud genomen worden. Kalibratiecontroles moeten dagelijks uitgevoerd worden, of vaker, indien de instructies van de fabrikant in frequentere controles voorzien.

De spuit die wordt gebruikt voor het controleren van de volumekalibratie van spirometers dient een nauwkeurigheid te bezitten van  $\pm 15$  ml of  $\pm 0,5\%$  van de volledige schaal (15 ml voor een 3 l-spuit), en de fabrikant dient aanwijzingen te geven voor de frequentie waarmee de controles uitgevoerd moeten worden. Gebruikers dienen zich er rekenschap van te geven dat kalibratiespuiten met een variabele of verstelbare stop mogelijk niet meer goed geijkt zijn als de stop teruggeplaatst of per ongeluk verschoven wordt. Kalibratiespuiten moeten periodiek (maandelijks) getest worden op lekkages, bij meerdere volumes, waaronder het maximale volume, bijvoorbeeld door de luchtopening dicht te stoppen en vervolgens maximale druk uit te oefenen. Kalibratiespuiten die gevallen of beschadigd zijn moeten als niet goed geijkt worden beschouwd totdat bij controle gebleken is dat ze aan alle eisen voldoen.

Wat de tijdregistratie betreft dient ten minste iedere drie maanden met behulp van een stopwatch controle plaats te vinden van de tijdschaal-nauwkeurigheid van de mechanische recorder. De nauwkeurigheid dient binnen 2% te liggen.

#### *Kwaliteitscontrole volumemetende apparaten*

De nauwkeurigheid voor volume van spirometers dient ten minste dagelijks gecontroleerd te worden door met behulp van een geijkte 3 liter-kalibratiespuit eenmaal een volume van 3 liter in het apparaat in te brengen. Dagelijkse kalibratiecontrole wordt nadrukkelijk aanbevolen, omdat eventuele problemen zo binnen één dag, in een vroeg stadium dus, aangepakt kunnen worden en omdat zo inzicht verkregen kan worden in de variabiliteit die in de dagelijkse laboratoriumpraktijk optreedt. In bijzondere omstandigheden kan frequentere dan dagelijkse controle nodig zijn; hierbij valt onder meer te denken aan (i) multicenter studies of andersoortige studies waarbij een groot aantal manoeuvres door een groot aantal onderzoekspersonen wordt uitgevoerd<sup>8</sup> en (ii) situaties waarin sprake is van verandering van omgevingstemperatuur (bijv. bij veldstudies), die tevens vragen om accurate aanpassing van de BTPS-correctiefactor.

Bij het antwoord op de vraag of de gemeten waarde voor het volume binnen aanvaardbare grenzen ligt, dient de nauwkeurigheid voor volume van de kalibratiespuit in aanmerking genomen te worden. Heeft de kalibratiespuit bijvoorbeeld een nauwkeurigheid van 0,5%, dan geldt een nauwkeurigheid van  $\pm 3,5\%$  van aflezing als aanvaardbaar.

De kalibratiespuit dient zodanig opgeborgen en gebruikt te worden dat het apparaat altijd dezelfde temperatuur en vochtigheidsgraad heeft als de testlocatie. Daartoe kan de spuit het beste in de onmiddellijke nabijheid van de spirometer, maar niet in direct zonlicht en op voldoende afstand van warmtebronnen bewaard worden.

Systemen op basis van volumemeting moeten iedere dag gecontroleerd worden op mogelijke lekkages<sup>9,10</sup>. Het belang van deze dagelijkse controle kan niet genoeg benadrukt worden. Lekkages kunnen worden opgespoord door toepassing van een constante positieve druk van  $\geq 3,0$  cmH<sub>2</sub>O (0,3 kPa) in een opstelling met afgesloten luchtopening (afsluiting bij voorkeur bij of met inbegrip van het mondstuk). Treedt na 1 min een daling van volume van  $>30$  ml op, dan is er sprake van een lekkage<sup>9,10</sup>, die zo snel mogelijk verholpen dient te worden.

Volumemetende apparaten moeten ten minste iedere drie maanden aan een kalibratiecontrole over het hele volumebereik worden onderworpen met behulp van een kalibratiespuit<sup>11</sup> of een daaraan gelijkwaardig hulpmiddel voor het inbrengen van standaard volumes. De nauwkeurigheid

van de meting moet minder dan  $\pm 3,5\%$  van aflezing of 65 ml zijn (de hoogste waarde is van toepassing). In deze limiet is de nauwkeurigheidsgrens van 0,5% voor een 3 liter-spuit verwerkt. De door de fabrikant voorgeschreven procedure voor controle van de lineariteit kan toegepast worden indien ze gebaseerd is op een van beide onderstaande methoden:

- meerdere achtereenvolgende inspuitingen van 1 liter-volumes en vergelijking van het ingebrachte volume met het corresponderende cumulatieve gemeten volume (bijv. 0-1, 1-2, 2-3, ... 6-7 en 7-8 l voor een 8 liter-spirometer); of
- inspuiting van een 3 liter-volume bij een apparaatvolume van nul, gevolgd door meerdere achtereenvolgende inspuitingen van 1 liter-volumes vanaf de aanvangspositie (bijv. 0-3, 1-4, 2-5, 3-6, 4-7 en 5-8 l voor een 8 liter-spirometer).

Het resultaat van de lineariteitscontrole geldt als aanvaardbaar indien de spirometer voor alle geteste volumes aan de nauwkeurigheidseisen voor volume voldoet.

#### *Kwaliteitscontrole flowmetende apparaten*

Wat de nauwkeurigheid voor volume betreft dient ten minste dagelijks een kalibratiecontrole uitgevoerd te worden met behulp van een 3 liter-kalibratiespuit waarmee ten minste drie 3 liter-volumes worden ingebracht in een flowbereik variërend van 0,5 tot 12 l/s<sup>-1</sup> (met inspuitingstijden variërend van  $<0,5$  s tot  $\sim 6$  s). Voor alle volumes die bij iedere flow gemeten worden geldt een nauwkeurigheidseis van  $\pm 3,5\%$ . Bij apparaten met disposable flow sensors dient dagelijks een nog niet gebruikte sensor uit de beschikbare voorraad voor patiënten getest te worden.

Wat de volumelineariteit betreft dient wekelijks een kalibratiecontrole uitgevoerd te worden met behulp van een 3 liter-kalibratiespuit waarmee eerst drie relatief constante flows bij lage luchtstroomsnelheid, vervolgens drie relatief constante flows bij gemiddelde luchtstroomsnelheid en tot slot drie relatief constante flows bij hoge luchtstroomsnelheid ingebracht worden. Voor alle volumes die bij elk van deze flows gemeten worden geldt een nauwkeurigheidseis van  $\pm 3,5\%$ .

#### *Testprocedure*

In de FVC-manoeuvre kunnen drie afzonderlijke fasen worden onderscheiden: maximale inademing; een explosieve uitademing; en voortzetting van de uitademingsmanoeuvre tot volledige uitademing en einde van de test (End of Test - EOT).

Voor de uitvoering van de test dient de procedure gevolgd te worden die in tabel 4 is weergegeven. Van belang daarbij is onder meer dat de technicus demonstreert hoe de manoeuvre uitgevoerd moet worden.

De onderzoekspersoon dient snel en zo diep mogelijk in te ademen vanaf het niveau van de functionele residuele capaciteit (FRC) voor- of nadat hij of zij de ademhalingsslang in de mond heeft genomen en de lippen strak rond het mondstuk te sluiten, waarbij erop gelet dient te worden dat het mondstuk niet door de tong geblokkeerd wordt. Vervolgens dient de FVC-manoeuvre met zo weinig mogelijk hapering uitgevoerd te worden. Er zijn verlaagde waarden voor PEF en FEV<sub>1</sub> gevonden bij trage inademing en/of een relatief lange pauze (4-6 s) op TLC-niveau voor het moment van uitademing<sup>12</sup>; derhalve is het van belang dat de voorbereidende inademingsmanoeuvre snel uitgevoerd wordt en dat eventuele pauzes op het niveau van volledige inademing zo kort mogelijk gehouden worden ( $< 1-2$  s). Het bereiken van het niveau van volledige inademing voordat een begin wordt gemaakt met

**TABEL 4** Procedure voor registratie van geforceerde vitale capaciteit**Controleer de kalibratie van de spirometer****Leg de testprocedure uit****Bereid de onderzoekspersoon voor**

Vraag naar relevante informatie (roken, recente ziekten, gebruikte medicatie, enz.)

Meet lichaamslengte en gewicht (zonder schoenen)

**Was de handen****Instrueer de onderzoekspersoon en demonstreer hoe de test uitgevoerd dient te worden; geef daarbij onder meer aanwijzingen over:**

lichaamshouding (kin iets omhoog)

wijze van inademing (snel en volledig)

positionering van het mondstuk ("open circuit")

wijze van uitademing (met maximale kracht)

**Ga over tot uitvoering van de manoeuvre ("closed circuit"-methode)**

Zorg ervoor dat de onderzoekspersoon in de juiste houding zit of staat  
Bevestig de neusklem, laat de onderzoekspersoon het mondstuk in de mond nemen en verzoek hem of haar de lippen strak rond het mondstuk te klemmen

Laat de onderzoekspersoon snel en zo diep mogelijk inademen, met een pauze van < 1 s op TLC-niveau

Laat de onderzoekspersoon met maximale kracht en zo lang mogelijk uitademen totdat hij of zij geen lucht meer uit de longen kan persen; let erop dat de romp gedurende de gehele manoeuvre rechtop gehouden wordt

Herhaal zo nodig de instructies en moedig de onderzoekspersoon waar nodig enthousiast aan

Laat de onderzoekspersoon ten minste drie en maximaal acht manoeuvres uitvoeren (acht manoeuvres is normaal gesproken voldoende)

Controleer de herhaalbaarheid van de test en laat zo nodig meer manoeuvres uitvoeren

**Ga over tot uitvoering van de manoeuvre ("open circuit"-methode)**

Zorg ervoor dat de onderzoekspersoon in de juiste houding zit of staat  
Bevestig de neusklem

Laat de onderzoekspersoon snel en zo diep mogelijk inademen, met een pauze van < 1 s op TLC-niveau

Laat de onderzoekspersoon het mondstuk in de mond nemen en verzoek hem of haar de lippen strak om het mondstuk te klemmen

Laat de onderzoekspersoon met maximale kracht en zo lang mogelijk uitademen totdat hij of zij geen lucht meer uit de longen kan persen; let erop dat de romp gedurende de gehele manoeuvre rechtop gehouden wordt

Herhaal zo nodig de instructies en moedig de onderzoekspersoon waar nodig enthousiast aan

Laat de onderzoekspersoon ten minste drie en maximaal acht manoeuvres uitvoeren (acht manoeuvres is normaal gesproken voldoende)

Controleer de herhaalbaarheid van de test en laat zo nodig meer manoeuvres uitvoeren

TLC: totale longcapaciteit

de expiratoire manoeuvre is van wezenlijk belang voor de test; het is dan ook absoluut noodzakelijk dat de onderzoekspersoon zo diep mogelijk inademt voordat hij of zij overgaat tot uitvoering van de manoeuvre. Onderzoekspersonen dienen vervolgens aangespoord te worden de lucht niet uit te *blazen* maar eerder uit te *stoten* en zo lang mogelijk door te gaan met uitademen. Tijdens de manoeuvre moet de onderzoekspersoon door middel van lichaamstaal en enthousias-

merende aanmoedigingen ("ga door" e.d.) nadrukkelijk gestimuleerd worden de manoeuvre voort te zetten. Verder is het bijzonder nuttig om tijdens de test zowel de onderzoekspersoon als het spirogram of computerscherm in de gaten te houden, eerstgenoemde om eventuele tekenen van pijn of uitputting tijdig te herkennen, en de grafische weergave om er zeker van te zijn dat een maximale inspanning geleverd wordt. Als de patiënt duizelig wordt, moet de manoeuvre beëindigd worden, in verband met het risico van syncope als gevolg van aanhoudende onderbreking van de veneuze terugstroming naar de thorax. Het meeste risico in dit verband lopen ouderen en personen met luchstroombeperkingen. Bij sommige onderzoekspersonen kan het risico van syncope beperkt worden door een VC- in plaats van een FVC-manoeuvre te laten uitvoeren (zie voor details hierna onder "VC- en IC-manoeuvres"). Verder kan vermindering van de inspanning op enig moment tijdens de manoeuvre<sup>13</sup> bij sommige onderzoekspersonen een hoger expiratoir volume opleveren, maar in dat geval is er geen sprake meer van een maximaal geforceerde uitademing. Goedzittende kunstgebitten kunnen in de regel beter niet uitgenomen worden, omdat ze bijdragen tot instandhouding van de oropharyngeale geometrie; spirometrisch onderzoek levert over het algemeen betere resultaten op wanneer kunstgebitten worden ingehouden<sup>14</sup>.

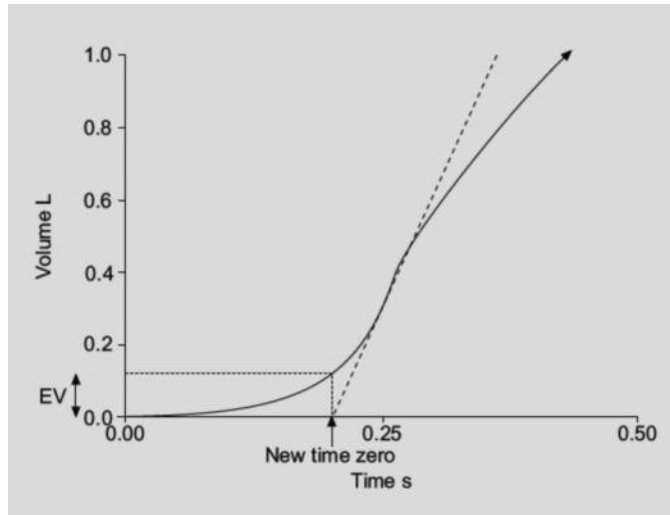
Mits op de juiste manier begeleid zijn kinderen vanaf 5 jaar vaak al in staat aanvaardbare manoeuvres in het kader van spirometrisch onderzoek uit te voeren<sup>15</sup>. Technici die zich bezighouden met longfunctie-onderzoek bij kinderen dienen specifieke training ontvangen te hebben voor dit soort situaties. Een lichte, kindvriendelijke omgeving, met onder meer speelgoed, lectuur en knutselmaterialen die op jonge onderzoekspersonen zijn afgestemd, is van belang om een prettige sfeer te creëren waarin de kinderen zich op hun gemak voelen. Belangrijke factoren voor een succesvolle uitvoering van de manoeuvre zijn: enthousiaste aanmoedigingen; uitgebreide maar simpele instructies; een niet-confronterende benadering; en visuele feedback gericht op verbetering van de uitvoering. Ook wanneer de prestaties bij een eerste onderzoek niet aan de eisen voldoen, presteren kinderen bij een volgend onderzoek vaak aanmerkelijk beter, omdat ze de tweede keer minder angstig zijn. De uitvoering van tests bij kinderen in "normale" laboratoria, waar geen speciale voorzieningen zijn getroffen voor het werken met jonge onderzoekspersonen, dient afgeraden te worden.

Het gebruik van een neusklem of een handmatig hulpmiddel voor het afsluiten van de neusgaten wordt aanbevolen, en om veiligheidsredenen wordt voor de test de zittende positie aanbevolen, waarbij gebruik moet worden gemaakt van een stoel met armleningen en zonder wielen. Als gekozen wordt voor een andere positie, zoals de staande positie, dient hiervan melding te worden gemaakt in het rapport.

**Beoordeling afzonderlijke manoeuvres****"Start-of-test"-criteria**

De start van de test voor wat betreft de tijdregistratie wordt bepaald aan de hand van de methode van terugextrapolatie (zie figuur 2)<sup>1,3,9,16</sup>. Het aldus vastgestelde nieuwe "nulpunt" is het startpunt voor alle tijdgebonden metingen. Bij handmatige metingen wordt teruggeëxtrapoleerd vanaf het steilste deel van de volume-tijdcurve<sup>17</sup>. Voor geautomatiseerde terugextrapolatie wordt aanbevolen uit te gaan van de gemiddelde steilste kromming gemeten over een tijdsinterval van 80 ms<sup>18</sup>. Figuur 2 laat een voorbeeld (met toelichting) zien van terugextrapolatie plus afleiding van EV.

Met het oog op een juiste nulpuntbepaling en om ervoor te zorgen dat FEV<sub>1</sub> afgeleid wordt uit een op maximale inspanning gebaseerde curve



**FIGUUR 2.** Uitvergroete weergave van het eerste deel van een volume-tijd-spirogram met terugextrapolatie via het steilste deel van de curve (waar flow = expiratoire piekstroom (PEF)) met het oog op vaststelling van het nieuwe "nulpunt". Geforceerde vitale capaciteit (FVC) = 4,291 l, teruggeëxtrapolerd volume (EV) = 0,123 l (2,9% FVC).

----: lijn van terugextrapolatie via PEF

moet EV <5% van FVC of 0,150 l zijn (de hoogste waarde is van toepassing). Als een manoeuvre duidelijk een aarzelende start kent, kan de technicus overwegen de test in een vroeg stadium af te breken om verdere - onnodige - inspanning te vermijden.

Systemen waarbij de technicus snel en automatisch geïnformeerd wordt over een incorrecte start van de manoeuvre worden nadrukkelijk aanbevolen. De volume-tijdgrafiek omvat in het ideale geval naast de expiratoire manoeuvre ook de hele voorafgaande inspiratoire manoeuvre en dient in ieder geval te beginnen op  $\geq 0,25$  s en bij voorkeur  $\geq 1$  s vóór de start van de uitademing (nulpunt). Op de apparatuur moet de waarde voor EV af te lezen zijn. Eventueel kan aanvullend een analyse van de flow-volumecurve uitgevoerd worden om de kwaliteit van de start van de test te verifiëren. PEF dient gerealiseerd te zijn met een scherpe stijging en moet dicht bij het punt van maximale inflatie (de start van de uitademingsfase) gelegen zijn (zie hierboven onder "Apparatuur").

#### "End-of-test"-criteria

Het is van belang dat onderzoekspersonen verbaal aangemoedigd worden (met aanmoedigingen als "ga door" e.d.) het uitademen vol te houden tot het einde van de manoeuvre, zodat een optimaal blaasresultaat verkregen wordt. Om vast te stellen of de FVC-manoeuvre op tevredenstellende wijze is uitgevoerd, worden "end-of-test" (EOT)-criteria toegepast, waarvan er hier twee worden aanbevolen. De test wordt als beëindigd beschouwd indien:

- 1) de onderzoekspersoon niet meer tot uitademen in staat is of het uitademen beter kan beëindigen. In beginsel dienen onderzoekspersonen aangemoedigd te worden zo lang mogelijk een maximale inspanning te leveren, maar ze moeten de mogelijkheid hebben de manoeuvre zelf op elk moment te beëindigen, vooral wanneer ze pijn of ongemak ondervinden. De technicus dient nauwlettend in de gaten te houden of de patiënt tekenen van pijn of ongemak vertoont en de test te beëindigen wanneer dergelijke tekenen zichtbaar zijn of zich een syncope aankondigt; of

- 2) de volume-tijdcurve gedurende  $\geq 1$  s geen verandering van volume (<0,025 l) meer vertoont (plateaubbeeld) en de onderzoekspersoon het uitademen gedurende  $\geq 3$  s (voor kinderen <10 jaar) of  $\geq 6$  s (voor onderzoekspersonen >10 jaar) heeft volgehouden.

Indien niet aan de plateau criteria is voldaan, moet de technicus daarop attent gemaakt worden via een waarschuwingssignaal van de apparatuur. Mogelijk is toch een tevredenstellende EOT gerealiseerd, maar een waarschuwingssignaal kan voor de technicus nuttig zijn om te bepalen op welk punt de onderzoekspersoon wellicht meer aanmoediging nodig heeft. Opgemerkt zij dat een sluiting van de glottis tot voortijdige beëindiging (<6 s) van een manoeuvre kan leiden, ook wanneer het blazen langer dan 6 s lijkt te hebben geduurd.

Bij patiënten met luchtwegobstructies of oudere onderzoekspersonen zijn vaak uitademingstijden van >6 s nodig. Uitademingstijden van >15 s leiden echter zelden tot wijziging van een klinisch oordeel. Voor veelvuldige toepassing van extra lange uitademingsmanoeuvres, die duizeligheid, syncope, excessieve vermoeidheid en onnodig ongemak kunnen veroorzaken, zijn vrijwel nooit goede gronden aan te voeren.

De EOT-criteria vormen een maatstaf voor de aanvaardbaarheid van manoeuvres. Manoeuvres die niet aan deze criteria voldoen dienen dan ook niet meegeteld te worden om aan de vereiste drie aanvaardbare manoeuvres te komen. Vroegtijdige beëindiging van een manoeuvre is op zichzelf echter geen reden om alle resultaten die via die manoeuvre verkregen zijn terzijde te schuiven. Zo kan in bepaalde gevallen van gegevens over FEV<sub>1</sub> van vroegtijdig beëindigde manoeuvres, afhankelijk van de duur van de uitademing, nuttig gebruik gemaakt worden; rapportage kan dus zinvol zijn.

Voor sommige jonge kinderen kunnen de EOT-normen van de ATS<sup>3</sup> moeilijk haalbaar zijn, terwijl ze mogelijk wel aan andere herhaalbaarheidscriteria voldoen<sup>19</sup>. Wellicht kunnen op basis van "curve-fitting"-technieken specifieke EOT-criteria voor jonge kinderen ontwikkeld worden<sup>20</sup>.

#### Aanvullende criteria

Hoesten tijdens de eerste seconde van de manoeuvre kan de gemeten waarde voor FEV<sub>1</sub> beïnvloeden. Om die reden geldt hoesten in de eerste seconde of op enig ander moment, indien daardoor naar het oordeel van de technicus een correcte meting verstoord is<sup>3</sup>, als reden voor afwijzing van de manoeuvre.

Verder kan een Valsalva-manoeuvre (glottissluiting) of een hapering tijdens de manoeuvre die leidt tot een zodanige onderbreking van de luchtstroom dat een nauwkeurige schatting van hetzij FEV<sub>1</sub> hetzij FVC onmogelijk wordt<sup>3</sup> onaanvaardbaarheid van de test tot gevolg hebben.

Lekkage van lucht rond de mond dient te worden vermeden<sup>3</sup>. Patiënten met neuromusculaire aandoeningen hebben in sommige gevallen directe hulp of specifieke aanwijzingen van de technicus nodig bij het aanbrengen van het mondstuk om een juiste sluiting van de lippen rond dit hulpstuk te garanderen.

Obstructie van het mondstuk, bijv. doordat de tong voor het mondstuk geplaatst wordt of doordat het mondstuk door de tanden geblokkeerd wordt, of bij distorsie als gevolg van bijten op het mondstuk, kan de prestatie van zowel het meetinstrument als de onderzoekspersoon negatief beïnvloeden.

### Samenvatting criteria voor goede blaasmanoeuvres

Een manoeuvre geldt als aanvaardbaar wanneer ze voldoet aan zowel de "start-of-test"- als de "end-of-test"-criteria (plateau in de volume-tijdcurve). Verder moet de onderzoekspersoon er in de waarneming van de technicus blijk van hebben gegeven de instructies goed te hebben begrepen, en ook moet de technicus van oordeel zijn dat de manoeuvre technisch gezien volgens de voorschriften - maximale inademing, adequate start, vloeiende, ononderbroken uitademing en maximale inspanning - is uitgevoerd. Voorts mag geen van onderstaande omstandigheden van toepassing zijn:

- onbevredigende start van de uitademing, met ernstige haperingen of een teruggeëxtrapoleerd volume van >5% van FVC of 0,150 l (de hoogste waarde is van toepassing) (zie figuur 2);
- hoesten tijdens de eerste seconde van de manoeuvre dat van invloed was op de meting van FEV<sub>1</sub> of iedere andere vorm van hoesten waardoor naar het oordeel van de technicus een correcte meting verstoord is<sup>3</sup>;
- voortijdige beëindiging van de uitademing (zie hierboven onder "End-of-test"-criteria");
- een Valsalva-manoeuvere of een hapering tijdens de manoeuvre die heeft geleid tot onderbreking van de luchtstroom, waardoor een correcte meting van FEV<sub>1</sub> of FVC niet mogelijk was;
- lekkage rond het mondstuk<sup>3</sup>;
- obstructie van het mondstuk (bijv. door tong of tanden of als gevolg van vervorming van het mondstuk door bijten);
- aanwijzingen die erop duiden dat tijdens de uitvoering van de manoeuvre opnieuw ingeademd is.

Er zij op gewezen dat van een *bruikbare* curve al sprake is wanneer alleen aan de eerste twee van bovengenoemde criteria is voldaan; voor een *aanvaardbare* curve moet evenwel aan alle zeven criteria zijn voldaan.

Gebruik van een geautomatiseerd systeem met waarschuwingfunctie, waarbij een signaal zichtbaar of hoorbaar is wanneer niet aan de hier vermelde criteria is voldaan, wordt nadrukkelijk aanbevolen. In de weergave van de resultaten dient de kwaliteit van iedere afzonderlijke manoeuvre aangegeven te worden, zodat af te lezen is in hoeverre manoeuvres al dan niet aanvaardbaar zijn. Is niet aan alle criteria voldaan, dan betekent dat nog niet dat de resultaten niet vastgelegd moeten worden, aangezien bepaalde onderzoekspersonen niet tot een betere uitvoering van manoeuvres in staat zijn. Gegevens van sub-optimale FVC-manoeuvers moeten bewaard worden, omdat ze mogelijk nog nuttig gebruikt kunnen worden.

### Beoordeling herhaalde manoeuvres

Voor een goede test zijn ten minste drie aanvaardbare FVC-manoeuvers nodig, met als maatstaf voor aanvaardbaarheid de hierboven vermelde criteria. Voor een aanvaardbare herhaalbaarheid geldt de eis dat het verschil tussen de hoogste en de op één na hoogste waarde voor zowel FVC als FEV<sub>1</sub>  $\leq 0,150$  l is<sup>21</sup>. Is de FVC  $\leq 1,0$  l, dan moet het verschil voor beide waarden  $\leq 0,100$  l zijn. Is het verschil na drie manoeuvres groter, dan moeten meer manoeuvres worden uitgevoerd, tot (normaal gesproken) een maximum van acht. Wanneer metingen grote variatie vertonen, is dat vaak het gevolg van onvolledige inademing. Verder hebben sommige patiënten misschien een korte pauze tussen achtereenvolgende manoeuvres nodig. De volume-tijd- en flow-volume-curven van ten minste de drie beste FVC-manoeuvers moeten bewaard worden. Tabel 5 geeft een overzicht van de criteria voor aanvaardbaarheid en herhaalbaarheid van manoeuvres.

**TABEL 5** Overzicht criteria voor aanvaardbaarheid en herhaalbaarheid van manoeuvres

#### Criteria voor afzonderlijke manoeuvres

Een spirogram voor een afzonderlijke manoeuvre is "aanvaardbaar" indien:

- 1) het vrij is van artefacten<sup>3</sup> als gevolg van:
  - hoesten tijdens de eerste seconde van de uitademing
  - glottissluiting die de meting beïnvloedt
  - voortijdige beëindiging of afbreking
  - gebrekkige inspanning (niet overal maximaal)
  - lekkage
  - obstructie van het mondstuk
- 2) er sprake is van een adequate start
  - teruggeëxtrapoleerd volume <5% van FVC of 0,15 l (de hoogste waarde is van toepassing)
- 3) de uitademingsfase aan de eisen voldoet
  - minimale duur  $\geq 6$  s (3 s voor kinderen) of plateau in volume-tijdcurve, of onderzoekspersoon kan (beter) niet meer uitademen

#### Criteria voor herhaalbaarheid van manoeuvres

Wanneer drie aanvaardbare spirogrammen zijn verkregen, dient getoetst te worden of de resultaten aan de volgende criteria voldoen:

- de hoogste en de op één na hoogste waarde voor FVC mogen niet meer dan 0,150 l van elkaar verschillen
- de hoogste en de op één na hoogste waarde voor FEV<sub>1</sub> mogen niet meer dan 0,150 l van elkaar verschillen

Is aan beide criteria voldaan, dan kan de test afgesloten worden

Is niet aan beide criteria voldaan, dan moet de test voortgezet worden totdat:

- aan beide criteria is voldaan op basis van gegevens van aanvullende aanvaardbare spirogrammen, of
- maximaal acht manoeuvres zijn uitgevoerd (facultatief), of
- de patiënt/onderzoekspersoon (beter) niet meer verder kan gaan met de test

Sla in ieder geval de gegevens op van de drie tevredenstellende manoeuvres.

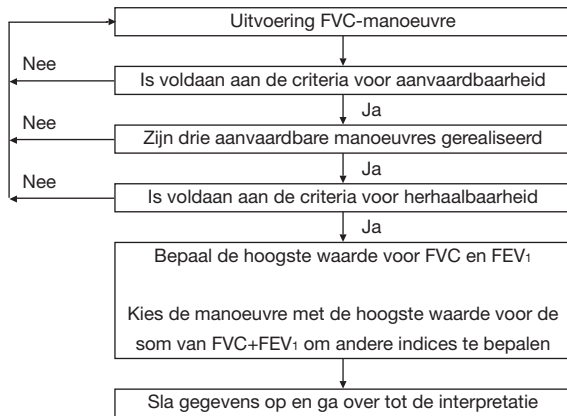
FVC: geforceerde vitale capaciteit; FEV<sub>1</sub>: geforceerd expiratoir volume in 1 seconde

### Herhaalbaarheid van manoeuvres

Voor FVC-metingen dient de aanvaardbaarheid te worden vastgesteld door te toetsen of is voldaan aan de hierboven aanbevolen criteria inzake de uitvoering van de FVC-test. De richtlijnen van de ATS<sup>3</sup> bevatten voorbeelden van onaanvaardbare volume-tijd- en daarmee corresponderende flow-volume-curven. Figuur 3 laat zien in welke volgorde de criteria voor aanvaardbaarheid c.q. herhaalbaarheid van manoeuvres moeten worden toegepast.

De herhaalbaarheidscriteria worden gebruikt om vast te stellen of meer dan drie aanvaardbare FVC-manoeuvers nodig zijn; ze dienen niet te worden gebruikt om resultaten uit rapporten weg te laten of om onderzoekspersonen van een onderzoek uit te sluiten. Aanbevolen wordt in voorkomend geval bij de resultaten te vermelden dat ze afgeleid zijn van gegevens die niet aan de eerder genoemde herhaalbaarheidscriteria voldoen. Verder dient er rekening mee te worden gehouden dat de herhaalbaarheidscriteria minimumeisen betreffen. Er zijn nogal wat onderzoekspersonen die in staat zijn te voldoen aan de eis van  $\leq 0,150$  l voor aanvaardbare herhaalbaarheid van FVC en FEV<sub>1</sub>. Manoeuvres waarbij sprake is van een onaanvaardbare start of hoesten (met als gevolg een onbruikbare curve) moeten buiten beschouwing blijven wanneer de herhaalbaarheidscriteria toegepast worden, en ze mogen

**FIGUUR 3** Schema voor de toepassing van aanvaardbaarheids- en herhaalbaarheidscriteria. FVC: geforceerde vitale capaciteit; FEV<sub>1</sub>: geforceerd expiratoir volume in 1 seconde



niet gebruikt worden voor het bepalen van de hoogste waarden. Manoeuvres waarbij sprake is van voortijdige beëindiging of Valsalva-manoeuvres mogen wel gebruikt worden voor het selecteren van de hoogste FVC en FEV<sub>1</sub>.

Een spirogram of testresultaat mag nooit enkel vanwege een slechte score op het punt van herhaalbaarheid terzijde geschoven worden. De herhaalbaarheid van resultaten moet op het moment van interpretatie in aanmerking genomen worden. Of gegevens van manoeuvres die matig scoren op het punt van herhaalbaarheid of niet (geheel) voldoen aan de EOT-criteria al dan niet gebruikt worden, staat ter beoordeling van degene die de testresultaten interpreteert.

#### Maximumaantal manoeuvres

Een maximum van acht achtereenvolgende FVC-manoeuvres geldt over het algemeen als praktische bovengrens voor de meeste onderzoekspersonen, al zijn er omstandigheden denkbaar waarin een groter aantal manoeuvres nodig is<sup>22,23</sup>. Na meerdere geforceerde expiratoire manoeuvres kan de vermoeidheid bij onderzoekspersonen zodanige vormen aannemen dat verdere manoeuvres weinig nut meer hebben. In zeer uitzonderlijke gevallen vertonen de waarden voor FEV<sub>1</sub> of FVC van onderzoekspersonen een continu dalende lijn bij opeenvolgende blaasinspanningen. Als de cumulatieve daling meer dan 20% van de beginwaarde bedraagt, moet de test veiligheidshalve worden beëindigd. De waardereeks van de manoeuvres moet in dat geval vastgelegd worden.

#### Selectie testresultaten

FVC en FEV<sub>1</sub> moeten gemeten worden op basis van de curven van ten minste drie geforceerde expiratoire manoeuvres met een aanvaardbare start en zonder artefacten, zoals hoesten ("bruikbare curven"). De hoogste waarden voor FVC en FEV<sub>1</sub> (BTPS) die op basis van een analyse van de gegevens van alle bruikbare curven gevonden worden moeten geregistreerd worden, ook wanneer die waarden niet van een en dezelfde curve afkomstig zijn.

#### Overige afgeleide parameters

##### FEV<sub>t</sub>

Onder FEV<sub>t</sub> wordt verstaan het maximaal geforceerd volume dat in t seconden (gerekend vanaf het via terugextrapolatie berekende nulpunt) vanaf het niveau van volledige inademing gerealiseerd wordt, uit-

gedrukt in liters bij BTPS. Zeer jonge kinderen zijn soms niet in staat lange uitademingsmanoeuvres vol te houden, maar er zijn steeds meer aanwijzingen dat indices die zijn afgeleid van geforceerde expiratoire manoeuvres met een duur van <1 s toch klinische waarde hebben<sup>19</sup>. Vooralsnog zijn er evenwel niet genoeg gegevens beschikbaar om het gebruik van FEV<sub>0,5</sub> of FEV<sub>0,75</sub> aan te bevelen.

Wordt door de onderzoekspersoon niet volledig uitgedemd, dan kan het over een kortere periode (bijv. 6 s) gecumuleerde volume gebruikt worden als alternatief (met waarden bij benadering) voor vaststelling van FVC. Als van deze methode gebruik gemaakt wordt, moet de kortere duur van de uitademingsmanoeuvre in de parameterbenaming weergegeven worden (bijv. FEV<sub>6</sub> voor een uitademingstijd van 6 s). FEV<sub>6</sub> wordt in toenemende mate beschouwd als een redelijk betrouwbaar alternatief voor FVC<sup>24</sup> en kan gebruikt worden voor normalisatie van FEV<sub>1</sub> (bijv. FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub>). FEV<sub>6</sub> lijkt bovendien het voordeel te bieden dat de manoeuvre beter reproduceerbaar is dan FVC doordat ze minder belastend is voor de patiënt en meer zekerheid biedt omtrent de kwaliteit van de beëindiging van de test. Nader onderzoek op dit vlak is evenwel vereist.

#### Standaardisatie van FEV<sub>1</sub> voor expiratoir volume, FEV<sub>1</sub>/FVC en FEV<sub>1</sub>/VC

Bij sommige patiënten vormt een manoeuvre voor de trage of niet geforceerde VC of inspiratoire vitale capaciteit (IVC) (zie hierna onder "VC- en IC-manoeuvres") een ruimere en geschiktere maatstaf voor berekening van FEV<sub>1</sub>/VC%. Sommige onderzoekers hebben bij normale onderzoekspersonen een VC gemeten die iets hoger ligt dan de FVC<sup>25</sup>.

#### FEF<sub>25-75%</sub>

Onder FEF<sub>25-75%</sub> wordt verstaan de gemiddelde geforceerde expiratoire volumestroom tussen 25% en 75% van de FVC. FEF<sub>25-75%</sub> wordt ook wel maximale mid-expiratoire volumestroom genoemd. Deze index wordt verkregen uit de blaasmanoeuvre met de hoogste waarde voor FEV<sub>1</sub>+FVC. FEF<sub>25-75%</sub> moet gemeten worden met een nauwkeurigheid van ten minste ±5% van aflezing of ±0,200 l<sup>1</sup> (de hoogste waarde is van toepassing) over een bereik van maximaal 7 l/s<sup>-1</sup>. FEF<sub>25-75%</sub> is sterk afhankelijk van de validiteit van de FVC-meting en van het niveau van de expiratoire inspanning.

#### PEF

Onder PEF of expiratoire piekstroom wordt verstaan de maximale volumestroom die bij een maximaal geforceerde uitademing zonder hapering vanaf het punt van maximale longinflatie bereikt wordt, uitgedrukt in l/s<sup>-1</sup>. Wanneer PEF door de patiënt zelf met behulp van een draagbare piekstroommeter wordt gemeten, wordt als eenheid vaak l/min<sup>-1</sup> gebruikt. De waarde voor PEF wordt normaal gesproken verkregen via analyse van flow-volumecurven. Verderop in dit document wordt nader ingegaan op deze parameter.

#### Maximale expiratoire flow-volumecurven

Analyse van de vorm van maximale expiratoire flow-volumecurven (MFVL), waarin ook geforceerde inspiratoire manoeuvres weergegeven worden, kan nuttig zijn voor de kwaliteitscontrole en voor het opsporen van eventuele obstructies van de bovenste luchtwegen. De klinische waarde van de numerieke indices van een MFVL is altijd lager dan die van FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75%</sub> en PEF; deze indices worden hier dan ook verder niet behandeld.

## Definities

Wat instantane flows betreft wordt meting aanbevolen van de instantane geforceerde expiratoire volumestroom op het moment dat X% van de FVC is uitgeademd (FEF<sub>X%</sub>). Voorheen werd hiervoor in Europa de term MEF<sub>X%</sub> aanbevolen, de maximale instantane geforceerde expiratoire volumestroom op het moment dat nog X% van de FVC kan worden uitgeademd.

De termen "instantane geforceerde inspiratoire volumestroom op het moment dat X% van de FVC is uitgeademd" (FIF<sub>X%</sub>) en "mid-inspiratoire volumestroom op X% van de FVC" hebben betrekking op de volumestromen die gemeten worden in het inspiratoire deel van een gesloten flow-volumecurve. FIF<sub>25-75%</sub>, ook wel maximale mid-inspiratoire volumestroom genoemd, is vergelijkbaar met FEF<sub>25-75%</sub> (zie hierboven onder "Overige afgeleide indices").

## Apparatuur

Instantane flows moeten gemeten worden met een nauwkeurigheid van  $\pm 5\%$  van aflezing of  $\pm 0,200 \text{ l/s}^{-1}$  (de hoogste waarde is van toepassing), over een bereik van  $-14$  tot  $14 \text{ l/s}^{-1}$ . De kleinste detecteerbare flow moet  $0,025 \text{ l/s}^{-1}$  zijn. In de grafische weergave van een maximale flow-volumecurve moet de uitgeademde volumestroom naar boven (y-as) en het uitgeademd volume naar rechts (x-as) ingetekend zijn. Flow en volume moeten in een verhouding van 2:1 weergegeven worden, d.w.z. dat voor  $2 \text{ l/s}^{-1}$  (flow) en  $1 \text{ l}$  (volume) dezelfde afstand aangehouden moet worden op de y- resp. x-as. De schaalverdeling die gebruikt wordt voor het beoordelen van de testresultaten moet overeenkomen met die welke in tabel 2 vermeld staat.

## Testprocedure

De onderzochte persoon dient via een enkele manoeuvre een volledige expiratoire en inspiratoire curve te realiseren. In veel laboratoria is dit de belangrijkste manoeuvre voor spirometrisch onderzoek. De onderzochte persoon wordt verzocht via de mond snel en zo diep mogelijk, tot TLC-niveau, omgevingslucht in te ademen, het mondstuk in de mond te nemen en vervolgens zonder hapering zo krachtig mogelijk uit te ademen en het uitademen vol te houden totdat geen lucht meer uit de longen geperst kan worden, waarna een snelle maximale inademing volgt. Dat is het punt waarop de manoeuvre ten einde is.

Een alternatieve procedure is die waarbij de onderzochte persoon het mondstuk in de mond neemt tijdens normale ademhaling op FRC-niveau, waarna in één ononderbroken reeks de volgende handelingen uitgevoerd moeten worden: trage uitademing tot residueel volume (RV); trage inademing tot TLC-niveau; snelle, volledige en maximaal krachtige uitademing tot RV-niveau, en snelle, volledige en maximaal krachtige inademing om terug te keren naar TLC-niveau.

Deze procedure is iets ingewikkelder en kan wellicht niet met alle apparatuur goed uitgevoerd worden, maar ze maakt meting van zowel VC als FCV mogelijk.

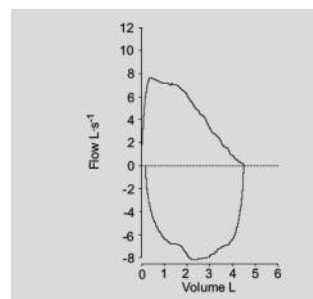
## Beoordeling afzonderlijke/herhaalde manoeuvres

Hiervoor gelden dezelfde criteria als die welke geformuleerd zijn voor FVC-manoeuvres (zie hierboven). Het komt voor dat onderzochte personen niet in staat zijn direct na een maximale geforceerde expiratoire manoeuvre een tevredenstellend inspiratoir curvedeel te realiseren. Dit geldt met name voor ouderen en mensen met een zwakke gezondheid. In die gevallen kan het nodig zijn de inspiratoire manoeuvre afzonderlijk, los van de expiratoire manoeuvre, te laten uitvoeren. Met de apparatuur moet meting van een dergelijke gescheiden uitvoering

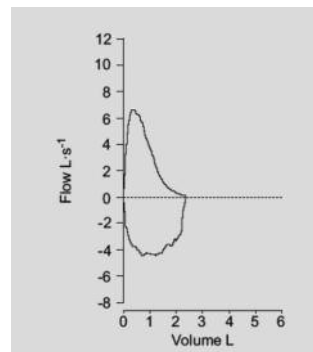
van de expiratoire en inspiratoire fase mogelijk zijn, en de resultaten ervan dienen gecombineerd in drie of meer curven op het scherm of de print-out weergegeven te worden.

## Voorbeelden van flow-volumecurven

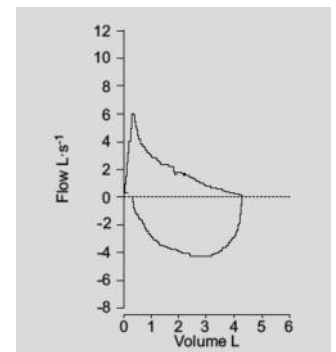
Onderstaande figuren (figuur 4 t/m 10) laten standaardvoorbeelden zien van veelvoorkomende configuraties van (gesloten) flow-volumecurven. De voordelen van visuele herkenning van patronen in MFVL's zijn evident. De manoeuvres moeten qua vorm herhaalbaar zijn (zie figuur 10) om een correcte interpretatie mogelijk te maken. Dat geldt met name voor het plateau-effect in het expiratoire en inspiratoire deel van de curve dat in geval van obstructie van de bovenste luchtwegen zichtbaar is, aangezien een dergelijk plateaubeeld ook optreedt bij een laag niveau van inspanning, waarvoor manoeuvregebonden variabiliteit geldt. Meer uitleg hierover is te vinden in de ATS-ERS-richtlijn betreffende de interpretatie van longfunctiewaarden<sup>26</sup>.



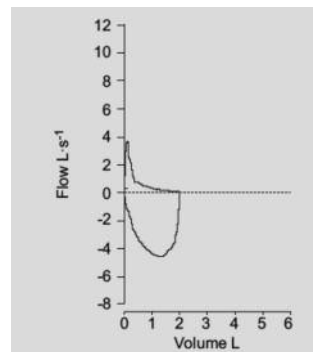
**Figuur 4.** Flow-volumecurve van een normale onderzochte persoon



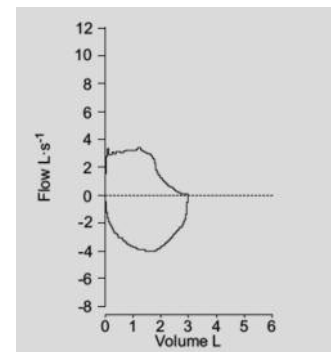
**Figuur 5.** Flow-volumecurve van een normale onderzochte persoon met kromlijngig patroon aan het einde van de expiratoire fase (komt vaak voor bij oudere personen)



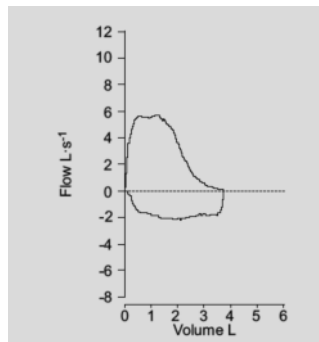
**Figuur 6.** Gematigde luchtstroombeperking bij een onderzochte persoon met astma



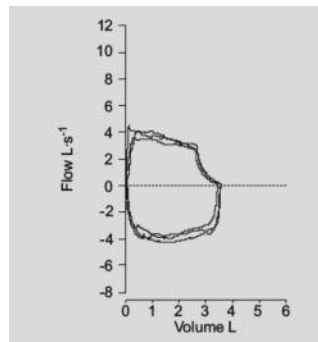
**Figuur 7.** Ernstige luchtstroombeperking bij een onderzochte persoon met COPD



**Figuur 8.** Variabele intra-thoracale obstructie van de bovenste luchtwegen



**Figuur 9.** Variabele extra-thoracale obstructie van de bovenste luchtwegen



**Figuur 10.** Gefixeerde obstructie van de bovenste luchtwegen (overlay van drie manoeuvres)

### Reversibiliteitstest

Een van de onderdelen van een standaard longfunctieonderzoek is een reversibiliteitstest, waarbij de reversibiliteit van de luchtstroombeperking via de toediening van medicatie gemeten wordt. Aard, dosering en wijze van toediening van de medicatie moeten worden gekozen op klinische gronden, afhankelijk van de vraag wat de arts met de test wil onderzoeken.

Als het doel van de test is te bepalen of de longfunctie van de patiënt verbeterd kan worden via een therapie naast de reguliere behandeling, kan de onderzoekspersoon de gebruikelijke medicatie tot kort voor de test blijven gebruiken.

Heeft de test tot doel vast te stellen of er aanwijzingen zijn voor reversibele luchtstroombeperking, dan moet bij de onderzoekspersoon een baseline functietest uitgevoerd worden zonder voorafgaand gebruik van medicatie. Kortwerkende inhalatiemiddelen (zoals de  $\beta$ -agonist albuterol/salbutamol of het anticholinergisch agens ipratropium bromide) mogen tot 4 uur voor de test niet gebruikt worden. Het gebruik van langwerkende bronchusverwijdende middelen (zoals de  $\beta$ -agonisten salmeterol of formoterol) of orale therapie met aminophylline of slow-release  $\beta$ -agonisten moet uiterlijk 12 uur voor de test stopgezet worden. Verder dient roken minimaal 1 uur voor de test en gedurende de hele testprocedure vermeden te worden.

### Procedure

Hieronder volgt een beschrijving van de verschillende stappen van de testprocedure.

- 1) De onderzoekspersoon voert drie aanvaardbare tests voor FEV<sub>1</sub>, FVC en PEF uit zoals hierboven beschreven.
- 2) De medicatie wordt toegediend in een voor de test geschikte dosering en op een voor de test geëigende wijze. Zo kan bijvoorbeeld na een rustige, onvolledige uitademing een dosis van 100  $\mu$ g albuterol/salbutamol in één ademteug tot TLC-niveau geïnhaald worden vanuit een voorzetkamer met kleppensysteem. De adem wordt vervolgens 5 tot 10 s ingehouden, waarna uitademing plaatsvindt. Vier afzonderlijke doses (totale dosis 400  $\mu$ g) moeten zo met tussenpauzen van ~30 s worden geïnhaald. Deze dosis wordt aanbevolen omdat ze een duidelijke respons op de dosis-responscurve voor kortwerkende  $\beta$ 2-agonisten oplevert. Lagere doseringen kunnen aangehouden worden wanneer risico's van verhoogde hartslag of tremor aanwezig zijn. Ook kunnen andere medicijnen gebruikt worden. Voor het anticholinergisch agens ipratropium bromide wordt een totaal dosis van 160  $\mu$ g (4 x 40  $\mu$ g) aanbevolen.

- 3) De tests worden  $\geq 10$  en  $\leq 15$  min later voor kortwerkende  $\beta$ 2-agonisten en 30 min later voor kortwerkende anticholinergische agentia herhaald totdat drie aanvaardbare metingen zijn verkregen.

### Opmerkingen inzake dosering en wijze van toediening BD

Standaardisatie van de toe te dienen bronchodilatatie dosis is nodig om te komen tot een standaarddefinitie van een significante bronchusverwijdende respons. De snelheid waarmee een medicijn bij normale ademhaling via een gesloten actieve venturi vernevelaar in de longen neerslaat, hangt af van de concentratie van het medicijn, de output-snelheid van de verstuiver/vernevelaar, de grootte van de verspreide deeltjes en de verhouding tussen de inademingstijd en de totale ademhalingstijd ( $t_i/t_{tot}$ )<sup>27</sup>. Het deel van de aërosol dat in partikels met een diameter van  $\leq 5$   $\mu$ m wordt verspreid en dat naar verwachting neerslaat in de longen van een volwassene indien het via een mondstuk wordt ingeademd<sup>28</sup>, wordt "respirabele fractie" (RF) genoemd. Bijvoorbeeld: 2,5 mg salbutamol (albuterol) in 2,5 ml oplossingsvloeistof levert bij gebruik van een Hudson Updraft II (Hudson RCI, Temecula, CA, VS) die wordt aangedreven door een PulmoAide compressor (De Vilbiss, Somerset, PA, VS)  $\sim 0,1$  mg/min<sup>-1</sup> in de RF op. Bij een ademhalingsfrequentie van 15 ademhalingen/min<sup>-1</sup> en een  $t_i/t_{tot}$  van 0,45 leidt dit tot een pulmonaire depositie van  $\sim 3$   $\mu$ g per ademhaling, oftewel 45  $\mu$ g/min<sup>-1</sup>. Bij volwassenen die gebruik maken van een dosis-aërosol met voorzetkamer voorzien van kleppen slaat normaal gesproken tussen de 10 en 20%<sup>29,30</sup> van een "puff" van 100  $\mu$ g (of  $\sim 15$   $\mu$ g per activering) in de longen neer. Zonder voorzetkamer liggen de percentages lager en zijn ze sterk afhankelijk van de wijze waarop inhalatie plaatsvindt<sup>31</sup>. Wat poederinhalators betreft kan opgemerkt worden dat de pulmonaire depositie per apparaat verschilt, en voor ademgestuurde ("breath-enhanced") vernevelaars geldt dat het depositiepercentage aanmerkelijk hoger ligt dan bij gesloten vernevelapparaten<sup>32,33</sup>. CFK-vrije dosis-aërosolen scoren beter op het punt van grootte van de verspreide deeltjes en pulmonaire depositie (tot 50% van de dosis) dan modellen met CFK-drijfgas<sup>34</sup>. Bij kinderen ligt het niveau van pulmonaire depositie lager dan bij volwassenen<sup>35</sup>; mogelijk houdt dit verband met de omvang van de bovenste luchtweg. Laboratoria dienen zich uitvoerig op de hoogte te stellen van de eigenschappen met betrekking tot pulmonaire depositie van de hulpmiddelen die ze gebruiken.

### Vaststelling van reversibiliteit

Dit aspect wordt uitvoerig behandeld in het document van de ATS en de ERS over interpretatiestrategieën<sup>26</sup>.

## VC- EN IC-MANOEUVRES

### Definities

#### VC en IVC

Onder vitale capaciteit (VC) wordt verstaan het bij de mond gemeten verschil in volume tussen het niveau van een volledige inademing en het niveau van een volledige uitademing, uitgedrukt in liters (BTPS). De trage VC kan op twee manieren gemeten worden: tijdens een uitademings- en tijdens een inademingsmanoeuvre. De expiratoire vitale capaciteit (EVC) is het maximale volume dat uitgedemd wordt van het niveau van volledige inademing tot het niveau van volledige uitademing. De inspiratoire vitale capaciteit (IVC) is het maximale volume dat ingeademd wordt van het niveau van volledige uitademing, bereikt via rustige expiratie vanaf het eindniveau van een normale inademing, tot het niveau van volledige inademing. Beide manoeuvres zijn niet geforceerd, behalve op het niveau waarop RV respectievelijk TLC wordt bereikt, waarvoor een specifieke inspanning vereist is<sup>36</sup>.



## IC

Onder inspiratoire capaciteit (IC) wordt verstaan het bij de mond gemeten verschil in volume tussen het niveau van een trage, volledige inademing zonder hapering vanaf het eindniveau van een normale, passieve uitademing (i.e. FRC-niveau) tot het punt van maximale inademing, uitgedrukt in liters (BTPS). De IC vormt een indirecte aanwijzing voor de mate van hyperinflatie van de longen in rusttoestand en kan gebruikt worden voor het beoordelen van veranderingen in de FRC bij farmaceutische interventies en fysieke training<sup>37-41</sup>.

## Apparatuur

Apparatuur die gebruikt wordt voor het meten van VC en IC moet voldoen aan dezelfde technische eisen als die welke gelden voor de apparatuur voor meting van FVC (zie hierboven). Ze moet meting van gecumuleerde volumes gedurende  $\geq 30$  s mogelijk maken.

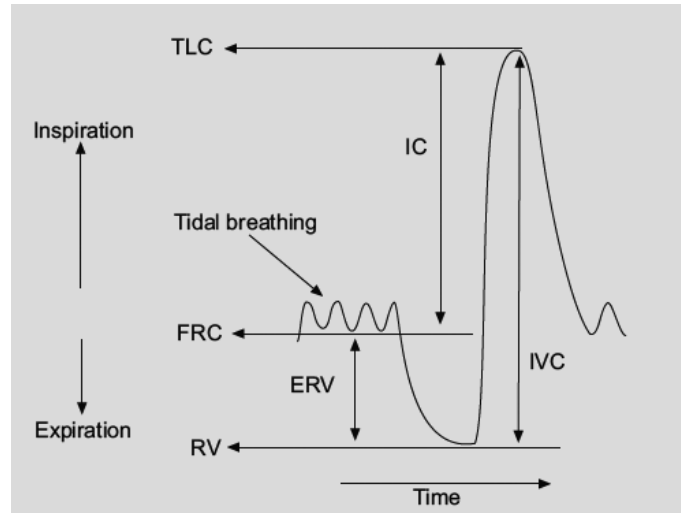
De weergave van VC-manoeuvres dient de expiratoire fase en bij voorkeur zowel de expiratoire als de inspiratoire fase te omvatten. In ieder geval dient de volledige geregistreerde VC-manoeuvre weergegeven te worden, ongeacht de vraag of de inspiratoire dan wel de expiratoire manoeuvre gebruikt wordt voor het afleiden van gegevens. Het maximaal expiratoir volume moet beoordeeld worden om te bepalen of een plateau in de expiratoire inspanning is gerealiseerd. Voor weergave van de trage VC kan de tijdschaal verkleind worden tot  $5 \text{ mm/s}^{-1}$ .

## Testprocedure

### VC

De VC kan met een conventionele spirometer gemeten worden, maar kan ook geregistreerd worden met apparatuur die gebruikt wordt voor het meten van statische longvolumes en de onderverdelingen daarvan<sup>42</sup>. Als praktische bovengrens voor de trage VC kan een aantal van vier manoeuvres aangehouden worden. Aanbevolen wordt VC-manoeuvres vóór FVC-manoeuvres uit te voeren in verband met het eventueel optreden van spiervermoeidheid en volumevariabiliteit; na een aantal maximale inspiratoire pogingen kan bij patiënten met ernstige luchtwegobstructie terugkeer naar een hoger dan het werkelijke niveau van FRC of RV waargenomen worden als gevolg van 'air trapping' of stressrelaxatie<sup>3</sup>. De VC-manoeuvre kan worden beschouwd als hetzij een IVC-manoeuvre, waarbij de onderzekerpersoon volledig inademt vanaf het niveau van maximale uitademing, hetzij een EVC-manoeuvre, waarbij de onderzekerpersoon volledig uitademt vanaf het niveau van volledige inademing. Figuur 11 en 12 geven de registratie van een IVC- respectievelijk EVC-manoeuvre weer. Grote verschillen tussen inspiratoire en expiratoire manoeuvres zijn met name te zien bij patiënten met luchtwegobstructie<sup>43,44</sup>.

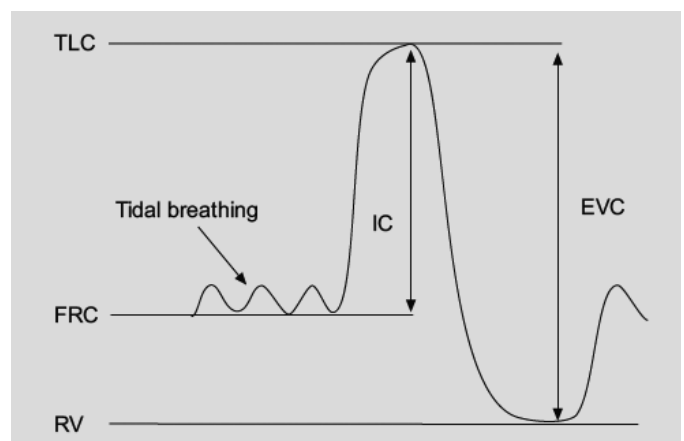
De eerste stap van de testprocedure bestaat uit het instrueren van de onderzekerpersoon. Deze moet uitleg krijgen over de VC-manoeuvre, waarbij gedemonstreerd moet worden hoe de manoeuvre uitgevoerd moet worden. Het is van groot belang dat de onderzekerpersoon begrijpt dat hij of zij volledig moet in- en uitademen. Het gebruik van een mondstuk en een neusklem wordt aanbevolen. Een VC-manoeuvre is geen geforceerde manoeuvre; ze moet op ontspannen wijze uitgevoerd worden, behalve vlak voor het eindniveau van inspiratie c.q. expiratie. De onderzekerpersoon dient volledig uit te ademen tot RV-niveau, vervolgens volledig in te ademen tot TLC-niveau en tot slot opnieuw uit te ademen tot RV-niveau. De technicus moet de onderzekerpersoon aanmoedigen om zowel bij het in- als bij het uitademen het maximale volume te halen en daarbij de volumestroom relatief constant te houden. De uitademing mag niet al te traag verlopen, aangezien dit kan resulteren in een te lage schatting voor de VC. De



**Figuur 11.** Registratie van normale ademhaling, gevolgd door (i) een expiratoire manoeuvre tot het niveau van residueel volume (RV) en (ii) een volledige inademing tot het niveau van totale longcapaciteit (TLC) met het oog op meting van de inspiratoire vitale capaciteit (IVC) en de inspiratoire capaciteit (IC). FRC: functionele residuele capaciteit; ERV: expiratoir reservevolume.

technicus dient er nauwlettend op toe te zien dat de lippen van de onderzekerpersoon strak om het mondstuk geklemd zijn om lekkage te voorkomen, dat het mondstuk op geen enkele wijze geblokkeerd wordt en dat het niveau van TLC respectievelijk RV daadwerkelijk wordt bereikt.

Een andere mogelijkheid is dat de onderzekerpersoon eerst zo diep mogelijk inademt, vervolgens het mondstuk op de juiste wijze aanbrengt (d.w.z. iets voorbij de voortanden), de lippen om het mondstuk klemt en dan rustig en gelijkmatig blaast totdat gedurende 1 s geen volumeverandering ( $<0,025$ ) meer is opgetreden (zie hierboven onder 'End-of-test'-criteria). Patiënten met neuromusculaire aandoeningen hebben soms hulp nodig bij het vastklemmen van de lippen om het mondstuk. De technicus moet er nauwlettend op toezien dat (i) de



**Figuur 12.** Registratie van normale ademhaling, gevolgd door (i) een inspiratoire manoeuvre tot het niveau van totale longcapaciteit (TLC) voor meting van de inspiratoire capaciteit (IC) en (ii) een volledige uitademing tot het niveau van residueel volume (RV) voor meting van de expiratoire vitale capaciteit (EVC). FRC: functionele residuele capaciteit.

inademingsmanoeuvre voortgezet wordt totdat het niveau van volledige inademing bereikt is; (ii) geen lucht uitgeademd wordt tijdens het aanbrenge van het mondstuk; (iii) de expiratoire manoeuvre niet als een geforceerde manoeuvre wordt uitgevoerd. Bij gezonde onderzoekspersonen worden binnen 5 tot 6 s tevredenstellende maximale inspiratoire en expiratoire niveaus gerealiseerd.

## IC

Voor IC-manoeuvres wordt de zittende positie aanbevolen, evenals het gebruik van een neusklem. Verder moet aandacht besteed worden aan het voorkomen van lekkage tussen de mond en het mondstuk. De onderzoekspersoon moet een ontspannen houding aannemen (schouders losjes naar beneden) en enige keren rustig ademen, totdat een stabiel volume op het eindniveau van de uitademing is verkregen (in de regel zijn hiervoor ten minste drie normale ademhalingen nodig). Vervolgens moet hem of haar verzocht worden zonder hapering diep in te ademen, tot TLC-niveau. Figuur 12 laat een voorbeeld zien van de registratie van een IC-manoeuvre.

## Gebruik van een neusklem

Voor VC-metingen wordt het gebruik van een neusklem aanbevolen, omdat sommige mensen bij het uitvoeren van een trage VC-manoeuvre door de neus ademen. Een neusklem moet ook gebruikt worden voor het uitvoeren van inspiratoire manoeuvres (IVC en IC).

## Beoordeling afzonderlijke manoeuvres

Hiervoor gelden dezelfde criteria als die welke eerder voor FVC-manoeuvres beschreven zijn (EOT-criteria). Belangrijke aandachtspunten zijn: geen lekkage rond het mondstuk, vloeiende uitvoering van de manoeuvre en afwezigheid van iedere vorm van obstructie van het mondstuk (zie hierboven onder "Aanvullende criteria"). De schatting voor de IC kan te laag uitvallen als de inspiratoire manoeuvre vanwege gebrekkige inspanning of hapering te traag wordt uitgevoerd, of als er sprake is van voortijdige sluiting van de glottis.

## Beoordeling herhaalde manoeuvres

Zoals voor andere spirometrische variabelen geldt voor meting van de VC dat ten minste drie aanvaardbare manoeuvres verkregen moeten zijn. Als de hoogste en de op één na hoogste waarde voor VC meer dan 0,150 l van elkaar verschillen, moet de test worden voortgezet. Voor een aanvaardbare herhaalbaarheid kan het nodig zijn meerdere - normaal gesproken niet meer dan vier - manoeuvres uit te voeren, met tussenpauzes van  $\geq 1$  min. Grote variabiliteit bij deze test laat zich veelal verklaren uit onvolledige inademingsmanoeuvres. De volume-tijdcurven van de beste twee VC-manoeuvres moeten bewaard worden. Ook voor IC-metingen geldt dat ten minste drie aanvaardbare manoeuvres verkregen moeten zijn. De gemiddelde variatiecoëfficiënt voor de IC bij chronische luchtwegobstructie is vastgesteld op  $5 \pm 3\%$ <sup>39</sup>.

## Selectie testresultaten

Voor VC-metingen moet de hoogste waarde, voor IC-metingen het gemiddelde van ten minste drie aanvaardbare manoeuvres gerapporteerd worden.

## EXPIRATOIRE PIEKSTROOM

Er wordt momenteel het nodige onderzoek gedaan naar goede praktijken op het gebied van piekstroommeting. Uit een recente studie blijkt dat bij de eerder toegepaste standaarden incorrecte metingen niet uitgesloten zijn<sup>45</sup>; mogelijk zullen strengere eisen voor deze test vastgelegd moeten worden. Wanneer duidelijk is wat de klinische betekenis van een en ander is, zal een nieuwe richtlijn voor piekstroom-

metingen uitgebracht worden. Aangezien deze metingen een vast onderdeel van behandelprogramma's voor astmapatiënten vormen, worden hier de eerder uitgebrachte aanbevelingen<sup>3,46</sup> herhaald.

Van andere op instantane flows gerichte parameters (zoals FEF<sub>50%</sub> en FEF<sub>75%</sub>) is niet bewezen dat ze in klinische settings meer waarde hebben dan conventionele spirometrische indices; om die reden blijven dergelijke parameters hier buiten beschouwing.

## Definitie

Onder expiratoire piekstroom (PEF) wordt verstaan de hoogste volumestroom die bereikt wordt via een maximale geforceerde expiratoire manoeuvre zonder hapering vanaf het niveau van maximale longinflatie<sup>46</sup>. Wanneer de PEF via flow-volumecurven wordt bepaald, moet l/s<sup>-1</sup> (BTPS) als eenheid worden gebruikt. Kenmerken van de flow-tijdcurve die voor PEF bepalend zijn, zijn (i) het tijdsinterval waarbinnen de flow stijgt van 10% naar 90% van de PEF - de 'rise time' (RT), en (ii) de tijdsperiode waarin de flow >90% van de PEF bedraagt - de 'dwell time' (DT). Wanneer de PEF via draagbare controle-instrumenten wordt bepaald, wordt als eenheid veelal l/min<sup>-1</sup> gebruikt.

## Apparatuur

In het ideale geval wordt de PEF geregistreerd met behulp van een instrument dat in de eerste plaats bedoeld is voor het vastleggen van flows. De frequentierespons van een dergelijk instrument dient vlak ( $\pm 5\%$ ) te zijn van 0 tot 15 Hz<sup>46</sup>. Er zijn weliswaar aanwijzingen die duiden op de aanwezigheid van significante frequenties tot 20 Hz in de PEF<sup>47</sup>, maar voorsnog wordt aanbevolen dat fabrikanten streven naar een weergavegetrouwheid tot 15 Hz. De PEF moet gemeten worden met een nauwkeurigheid van  $\pm 10\%$  of  $\pm 0,3$  l/s<sup>-1</sup> (20 l/min<sup>-1</sup>) (de hoogste waarde is van toepassing). De gemiddelde weerstand, gemeten over het hele bereik van het instrument, dient  $< 2,5$  cmH<sub>2</sub>O/l<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> (0,25 kPa/l<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>) te zijn (zie tabel 6). PEF wordt beïnvloed door de weerstand van het instrument; zo wordt bij gebruik van een piekstroommeter met een weerstand van 0,25 kPa/l<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> voor PEF een  $\sim 8\%$  lagere waarde gevonden dan wanneer gebruik wordt gemaakt van een pneumotachometer met lage weerstand<sup>48</sup>.

Voor metingen met een en hetzelfde instrument (herhaalbaarheid) dient de nauwkeurigheid  $< 5\%$  of 0,150 l/s<sup>-1</sup> (10 l/min<sup>-1</sup>) te zijn (de hoogste waarde is van toepassing). Voor metingen met verschillende instrumenten (reproduceerbaarheid) geldt een norm van  $< 10\%$  of 0,300 l/s<sup>-1</sup> (20 l/min<sup>-1</sup>) (de hoogste waarde is van toepassing). Berekening van de PEF door middel van differentiëring van volume-tijdgegevens kan ruis tot gevolg hebben; daarom wordt gebruik van een op een parabolische fitting gebaseerd algoritme<sup>2</sup> als generalisatieprocedure aanbevolen.

Zie voor validatie van de apparatuur hierna onder "Aanwijzingen en hulpmiddelen voor het testen van piekstroommeters".

## Testprocedure

De PEF is afhankelijk van de mate van inspanning en het longvolume, en medewerking van de onderzoekspersoon is cruciaal. Om de maximale waarde te verkrijgen moet de manoeuvre zo snel mogelijk en met een zo groot mogelijk longvolume uitgevoerd worden<sup>49</sup>. De onderzoekspersoon moet aangemoedigd worden zo hard en krachtig mogelijk te blazen. Daarbij dient de nek in een neutrale positie (noch gebogen noch uitgerekt) gehouden te worden en moet hoesten worden vermeden. Het gebruik van een neusklem is niet noodzakelijk.

Vanaf het niveau van volledige longinflatie dient de onderzoekspersoon zonder hapering of aarzeling met maximale kracht uit te ademen. Wordt

**TABEL 6** Aanbevolen grenswaarden voor geforceerde expiratoire manoeuvres

Test	Bereik/nauwkeurigheid (BTPS)	Flowbereik (l/s <sup>-1</sup> )	Tijd (s)	Weerstand en tegendruk	Testmiddel
VC	0,5-8 l, ±3% van aflezing of ±0,050 l (hoogste waarde)	0-14	30		3 l-kalibratiespuit
FVC	0,5-8 l, ±3% van aflezing of ±0,050 l (hoogste waarde)	0-14	15	<1,5 cmH <sub>2</sub> O/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup> (0,15 kPa/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup> )	24 ATS-waveforms, 3 l-kalibratiespuit
FEV <sub>1</sub>	0,5-8 l, ±3% van aflezing of ±0,050 l (hoogste waarde)	0-14	1	<1,5 cmH <sub>2</sub> O/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup> (0,15 kPa/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup> )	24 ATS-waveforms
Nulpunt	punt in de tijd dat als startpunt geldt voor alle FEV <sub>1</sub> -metingen			terugextrapolatie	
PEF	nauwkeurigheid: ±10% van aflezing of ±0,30 l/s <sup>-1</sup> (20 l/min <sup>-1</sup> ) (hoogste waarde); herhaalbaarheid: ±5% van aflezing of ±0,15 l/s <sup>-1</sup> (10 l/min <sup>-1</sup> ) (hoogste waarde)	0-14		gemiddelde weerstand bij 200, 400, 600 l/min <sup>-1</sup> (3,3, 6,7, 10 l/s <sup>-1</sup> ) <2,5 cmH <sub>2</sub> O/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup> (0,25 kPa/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup> )	26 ATS-waveforms (flow)
Instantane flows (m.u.v. PEF)	nauwkeurigheid: ±5% van aflezing of ±0,200 l/s <sup>-1</sup> (hoogste waarde)	0-14		<1,5 cmH <sub>2</sub> O/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup> (0,15 kPa/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup> )	gegevens van fabrikant
FEF <sub>25-75%</sub>	7,0 l/s <sup>-1</sup> , ±5% van aflezing of ±0,200 l/s <sup>-1</sup> (hoogste waarde)	±14	15	zie FEV <sub>1</sub>	24 ATS-waveforms
MVV	250 l/min <sup>-1</sup> bij √T van 2 l binnen ±10% van aflezing of ±15 l/min <sup>-1</sup> (hoogste waarde)	±14 (±3%)	12-15	<1,5 cmH <sub>2</sub> O/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup> (0,15 kPa/l <sup>-1</sup> /s <sup>-1</sup> )	sinuspomp

BTPS: lichaamstemperatuur en omgevingsdruk, verzadigd met waterdamp; VC: vitale capaciteit; FVC: geforceerde vitale capaciteit; ATS: American Thoracic Society; FEV<sub>1</sub>: geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; FEV<sub>t</sub>: geforceerd expiratoir volume in t seconden; PEF: expiratoire piekstroom; FEF<sub>25-75%</sub>: gemiddelde geforceerde expiratoire volumestroom tussen 25% en 75% van de FVC; MVV: maximale vrijwillige ventilatie; √T: ademeugvolume

er gepauzeerd, al is het maar voor 2 s, of wordt de nek gebogen, dan leidt dat tot relaxatie van de visco-elastische componenten van de trachea, waardoor de PEF met wel 10% kan dalen<sup>50</sup>. Tongobstructie, spugen ('tuffen') of hoesten bij de start van de blaasmanoeuvre kan bij sommige apparaten leiden tot meting van een hogere dan de feitelijke PEF-waarde.

In laboratoriumsettings moet uitgegaan worden van een minimum van drie PEF-manoeuvres. Wordt de PEF door de patiënt zelf geregistreerd, dan moet hij of zij de nodige instructies ontvangen hebben over de manier en het tijdstip waarop de test uitgevoerd moet worden en over de stappen die naar aanleiding van de verkregen waarden ondernomen moeten worden. In het kader van de follow-up moet regelmatig gecontroleerd worden of de patiënt de test op de juiste wijze uitvoert en of het instrument deugdelijk functioneert.

### Beoordeling afzonderlijke manoeuvres

Belangrijke aspecten van kwaliteitscontrole zijn: correcte afsluiting rond het mondstuk (geen lekkage), ontbreken van pauzes of haperingen en een correcte start van de manoeuvre.

### Beoordeling herhaalde manoeuvres

De PEF-waarden en de volgorde waarin ze verkregen zijn moeten vastgelegd worden, zodat door de manoeuvre uitgelokte bronchospasmen opgespoord kunnen worden. Als de twee hoogste waarden van drie aanvaardbare blaasmanoeuvres meer dan 0,67 l/s<sup>-1</sup> (40 l/min<sup>-1</sup>) van elkaar verschillen, kunnen maximaal 2 extra manoeuvres uitgevoerd

worden. 95% van alle ongetrainde, gezonde onderzoekspersonen en patiënten is in staat reproduceerbare waarden voor PEF binnen 0,67 l/s<sup>-1</sup> (40 l/min<sup>-1</sup>) te realiseren, en bij 90% van hen liggen die waarden binnen 0,5 l/s<sup>-1</sup> (30 l/min<sup>-1</sup>)<sup>48</sup>. Is na vijf pogingen nog geen aanvaardbare herhaalbaarheid gerealiseerd, dan dient de test beëindigd te worden; meer pogingen hebben dan waarschijnlijk geen zin<sup>51</sup>.

### Selectie testresultaten

De hoogste waarde van ten minste drie aanvaardbare blaasmanoeuvres dient vastgelegd te worden.

### MAXIMALE VRIJWILLIGE VENTILATIE

De test voor meting van de maximale vrijwillige ventilatie (MVV) wordt niet veel meer gebruikt; in plaats daarvan wordt nu FEV<sub>1</sub> gemeten, welke parameter geldt als de nauwst aan MVV gecorreleerde index van alle indices die op een enkele maximale geforceerde expiratoire manoeuvre gebaseerd zijn. Als FEV<sub>1</sub> beschikbaar is, heeft meting van MVV weinig toegevoegde waarde in klinische settings. Meting van MVV kan echter wel zinvol zijn in die gevallen waarin de ventilatoire capaciteit mogelijk verminderd is door andere mechanismen dan die welke van invloed zijn op FEV<sub>1</sub><sup>26</sup>.

### Definitie

Onder maximale vrijwillige ventilatie wordt verstaan het maximale volume dat binnen een bepaald tijdsinterval (12 s voor normale onderzoekspersonen) kan worden in- en uitgedemd, uitgedrukt in l/min<sup>-1</sup> (BTPS).

### Apparatuur

Spirometers die worden gebruikt voor het meten van MVV moeten een amplitude-frequentierespons hebben die vlak is ( $\pm 10\%$ ) van 0 tot  $\geq 4$  Hz, bij flows van maximaal  $12 \text{ l/s}^{-1}$ , over het gehele volumebereik. Opneming of registratie van het uitgeademde volume dient gedurende ten minste 12 s en ten hoogste 15 s plaats te vinden<sup>52</sup>. Voor de aangegeven tijd geldt een nauwkeurigheidseis van  $\pm 3\%$ . MVV moet worden gemeten met een nauwkeurigheid van  $\pm 10\%$  van aflezing of  $\pm 15 \text{ l/min}^{-1}$  (de hoogste waarde is van toepassing).

Zie voor evaluatie van de apparatuur hierna onder "Aanwijzingen en hulpmiddelen voor het testen van voor MVV-meting gebruikte apparatuur".

### Testprocedure

De technicus dient de onderzochte persoon voor de start van de test de nodige instructies te geven en te demonstreren hoe de manoeuvre uitgevoerd moet worden. Voor MVV-manoeuvres wordt de zittende positie aanbevolen, evenals het gebruik van een neusklem, en er moet op worden toegezien dat de onderzochte persoon zijn of haar lippen strak om het mondstuk klemt om lekkage te voorkomen. Van belang is ook dat tong en tanden de luchtstroom niet blokkeren. Eerst moet ten minste driemaal rustig in- en uitgeademd worden, vervolgens moet de onderzochte persoon een aantal keer zo snel en zo diep mogelijk in- en uitademen. De technicus moet de onderzochte persoon enthousiast aanmoedigen gedurende de hele manoeuvre en zo nodig aangeven dat sneller of langzamer in- en uitgeademd moet worden. De ideale ademhalingsfrequentie is  $90\text{--}110$  ademhalingen/ $\text{min}^{-1}$ <sup>53,54</sup>, maar er dient rekening mee te worden gehouden dat niet-gezonde onderzochte personen dergelijke frequenties niet altijd kunnen halen. De technicus moet de onderzochte persoon nauwlettend in de gaten houden en tegelijkertijd zo nu en dan een blik werpen op het spirogram, zodat hij of zij kan bijsturen als dat nodig is om een aanvaardbare manoeuvre te verkrijgen. Aanvaardbaar is een manoeuvre wanneer zij met maximale inspanning is gerealiseerd en er geen aanwijzingen zijn die duiden op lekkage, hapering in de uitvoering of een ander de meting verstorend artefact. Verder moet de onderzochte persoon er blijf van hebben gegeven begrepen te hebben dat zo snel en zo diep mogelijk in- en uitgeademd moet worden, en het ademteugvolume ( $\sqrt{T}$ ) tijdens de manoeuvre moet hoger zijn dan het ademteugvolume in rust van de onderzochte persoon.

Het voor de test gekozen tijdsinterval (bijv. 12 s) moet in het rapport vermeld worden. Met het oog op betere resultaten wordt aanbevolen tussen opeenvolgende manoeuvres pauzes in te lassen.

Voor de berekening van de MVV moeten de waarden van alle afzonderlijke uitademingen tijdens de beste 12 s van de manoeuvre bij elkaar worden opgeteld, waarna het totaal vermenigvuldigd moet worden met de toepasselijke BTPS-correctiefactor. Veranderingen in de ademhalingsfrequentie of  $\sqrt{T}$  tijdens de manoeuvre zijn technisch gezien van invloed op de testresultaten.

### Beoordeling afzonderlijke manoeuvres

Voor normale onderzochte personen is de norm voor een aanvaardbare MVV-manoeuvre een  $\sqrt{T}$ -waarde van  $\sim 50\%$  van de VC bij een ademhalingsfrequentie van  $\sim 90$  ademhalingen/ $\text{min}^{-1}$ <sup>54</sup>. Het is niet waarschijnlijk dat een aanvaardbare manoeuvre verkregen kan worden bij een ademhalingsfrequentie van  $< 65$  ademhalingen/ $\text{min}^{-1}$ <sup>54</sup>. Wat betreft criteria voor aanvaardbaarheid van MVV-manoeuvres zijn echter weinig gegevens voorhanden; om die reden worden hier geen cijfer-

matige aanbevelingen voor ademhalingsfrequentie en ademteugvolume gegeven, maar wordt volstaan met het formuleren van een algemeen streefdoel: maximale inspanning met  $90$  ademhalingen/ $\text{min}^{-1}$  en een ademteugvolume van  $\sim 50\%$  van de VC.  $\sqrt{T}$  tijdens de manoeuvre is waarschijnlijk een minder belangrijke parameter dan de ademhalingsfrequentie, aangezien patiënten over het algemeen ademhalen op dat deel van de expiratoire curve waar de lucht zich bij een gegeven frequentie het gemakkelijkst laat verplaatsen.

### Beoordeling herhaalde manoeuvres

Er dienen ten minste twee aanvaardbare manoeuvres verkregen te worden. Er bestaan geen klinische studies betreffende herhaalbaarheid van MVV-manoeuvres, maar bij een variabiliteit tussen aanvaardbare manoeuvres van meer dan  $20\%$  is het raadzaam meer manoeuvres uit te voeren.

### Selectie van testresultaten

De hoogste via een aanvaardbare manoeuvre verkregen waarden voor MVV ( $\text{l/min}^{-1}$  (BTPS)) en MVV-frequentie (ademhalingen/ $\text{min}^{-1}$ ) moeten gerapporteerd worden. Lig de waarde voor  $\text{MVV}/(40 \times \text{FEV}_1)$  onder  $0,80$ , dan is de MVV laag ten opzichte van de  $\text{FEV}_1$ , hetgeen duidt op hetzij een aandoening hetzij een submaximale inspanning. De volume-tijdgrafieken van ten minste twee aanvaardbare manoeuvres moeten bewaard worden, zodat ze in een later stadium geraadpleegd kunnen worden.

## TECHNISCHE OPMERKINGEN

### Aanbevolen minimumeisen voor spirometrische systemen

Voor nauwkeurige resultaten zijn nauwkeurige instrumenten nodig. De in dit document aanbevolen specificaties voor spirometrische apparatuur gelden voor alle spirometers en dienen gezien te worden als minimumeisen. In bepaalde omstandigheden (d.w.z. bij sommige vormen van onderzoek en/of toezicht) kan het goed zijn om verder te gaan dan deze eisen. De aanbevelingen voor te gebruiken apparatuur hebben tot doel te garanderen dat nauwkeurige spirometrische gegevens verkregen worden en dat de gegevens van verschillende laboratoria en uit verschillende tijdvakken met elkaar vergeleken kunnen worden<sup>1</sup>. De nauwkeurigheid van een spirometrisch systeem hangt af van de specifieke eigenschappen van dat systeem, en die betreffen alle aspecten, van de gebruikte transducer (volume of flow) en de aan-/afwezigheid van een bacteriefilter tot de recorder, de grafische weergave en de processor. Iedere verandering die wordt aangebracht in het systeem of iedere fout die optreedt tijdens de testprocedure kan gevolgen hebben voor de nauwkeurigheid van de resultaten. Zo kan een verkeerd gekozen BTPS-correctiefactor tot gevolg hebben dat een juist gemeten FVC-waarde incorrect in het rapport weergegeven wordt.

Spirometers en PEF-meters hoeven niet alle in tabel 6 vermelde indices te kunnen meten, maar voor de indices die gemeten worden moeten ze wel aan de aanbevolen minimumeisen voldoen. Alle aanbevelingen inzake nauwkeurigheid en herhaalbaarheid gelden voor het hele volumebereik van spirometrische instrumenten.

### BTPS-correctie

Alle spirometrische waarden moeten worden omgerekend naar BTPS, volgens een methode (voor meting van temperatuur en barometerdruk) waarvan de effectiviteit door de fabrikant is aangetoond. Bij volumemeters moet de temperatuur in het apparaat voor iedere ademhalingsmanoeuvre gemeten worden. Ongeacht de techniek voor BTPS-correctie waarvoor gekozen wordt, moet de omgevings-temperatuur altijd gemeten worden met een nauwkeurigheid van  $\pm 1^\circ\text{C}$ .

In omstandigheden waarin snelle veranderingen optreden in de omgevingstemperatuur (>3°C in <30 min) kan permanente correctie van de temperatuur nodig zijn. Gebruikers van spirometrische apparatuur dienen er rekening mee te houden dat al bij relatief lage omgevingstemperaturen problemen kunnen optreden bij spirometrische tests; 17°C geldt in dit verband als ondergrens<sup>55-63</sup>, tenzij door de fabrikant nadrukkelijk wordt aangegeven dat de apparatuur ook bij lagere temperaturen correct functioneert. Als de barometerdruk niet in aanmerking wordt genomen bij de berekening van de BTPS-correctiefactor, moet de fabrikant de grenswaarden voor barometerdruk aangeven waarbinnen de BTPS-correctiefactor toegepast kan worden.

### Opmerkingen

Deze aanbeveling is opgesteld in verband met de problemen die zich voordoen bij (i) de begrenzing van afkoeltijden van gassen bij volumemeters<sup>55-57</sup> en (ii) de vaststelling van BTPS-correctiefactoren bij flowmeters<sup>58-60</sup>. Als een onderzoekspersoon een FVC-manoeuvre uitvoert, heeft de lucht die de longen verlaat een temperatuur van ~33-35°C<sup>61,62</sup> en is ze verzadigd met waterdamp. Worden BTPS-condities voor de uitgeademde lucht voorondersteld, dan ontstaat een afwijking van ~1%. Bij de meeste volumemeters wordt uitgegaan van onmiddellijke afkoeling van de lucht zodra deze het apparaat instroomt. Die aanname is niet altijd juist, en het gevolg is dat soms een onjuiste waarde voor FEV<sub>1</sub> gerapporteerd wordt. Bij pneumotachometers met een capillaire of membraanweerstand hangt het signaal af van de viscositeit van het ademgas, die toeneemt naarmate de temperatuur stijgt. Voor dit soort apparaten zijn voor metingen bij patiënten dan ook andere correctiefactoren nodig dan voor metingen met een kalibratiespuit. Verder moeten voor inspiratoire en expiratoire manoeuvres verschillende correctiefactoren toegepast worden. In de regel wordt ervan uitgegaan dat uitgeademde lucht niet afkoelt wanneer ze de flow sensor passeert. Dat is echter niet altijd een juiste aanname, met name niet wanneer gebruik wordt gemaakt van niet-verwarmde flow sensors<sup>58,59</sup>. De afwijking neemt toe naar gelang van de afstand tussen mond en flow sensor: hoe groter die afstand, des te groter de afkoeling, zoals bij een opstelling waarin een filter voor de sensor geplaatst is. Verder kan condens in of op de flow sensor de ijking ervan beïnvloeden.

Afhankelijk van de omgevingstemperatuur kan de BTPS-correctiefactor waarden aannemen tot wel 10%. De methode die wordt gebruikt voor het berekenen of schatten van de correctiefactor kan in sommige gevallen significante afwijkingen tot gevolg hebben. Voor voorbeelden en meer details wordt verwezen naar andere publicaties<sup>3,4</sup>.

Veranderingen van de temperatuur in de spirometer kunnen variabiliteit uitlokken. De interne temperatuur moet dan ook voortdurend gemeten worden, zelfs tijdens een testsessie; er mag niet van uitgegaan worden dat de temperatuur constant blijft. Bij volumemeters zijn afwijkingen tot 6% voor FEV<sub>1</sub> en FVC mogelijk als de omgevingstemperatuur in plaats van de interne temperatuur van het instrument gehanteerd wordt<sup>64</sup>. Om die reden dient bij dit soort spirometers de interne temperatuur voor iedere ademhalingsmanoeuvre opnieuw gemeten te worden.

### Aanwijzingen en hulpmiddelen voor het testen van spirometers

De beste methode om in een testsetting de diversiteit van in de klinische praktijk voorkomende FVC-manoeuvres na te bootsen is die waarbij gebruik wordt gemaakt van de 24 door de ATS<sup>3</sup> en Hankinson en Gardner<sup>65</sup> ontwikkelde standaard volume-tijd waveforms. Deze wave-

forms kunnen worden gebruikt voor het aansturen van een computer-ondersteunde pomp, of een daaraan gelijkwaardig hulpmiddel, om de gebruikte hard- en software te testen<sup>66,67</sup> of, na omzetting in gedigitaliseerde vorm, voor het testen van alleen de software. Computer-gestuurde mechanische pompen (pompsystemen) die voor validatie van apparatuur gebruikt worden moeten voor FVC en FEV<sub>1</sub> een nauwkeurigheid hebben van < ±50 ml, oftewel 0,5% van het volledige bereik tot 10 l. Pompsystemen kunnen voor veel testprofielen betere nauwkeurigheidswaarden halen, maar die testprofielen worden minder nauwkeurig gereproduceerd in geval van korte DT's en RT's tot de piekstroom<sup>68,69</sup>. In de ATS-richtlijn voor standaardisatie van spirometrie<sup>3</sup> staan de gemeten waarden voor elk van de 24 waveforms vermeld. Desgevraagd kunnen deze waveforms in elektronische vorm geleverd worden. Bij sommige combinaties van spirometers en mechanische kalibratiepompen kunnen specifieke correcties voor het gebruik van gas bij omgevingstemperatuur en -vochtigheid in plaats van bij BTPS nodig zijn.

### Methode

Een productiemodel van een spirometer wordt voor de test aangesloten op het pompsysteem, in een zodanige opstelling dat de luchtstroom dezelfde richting volgt als bij tests met onderzoekspersonen. Aansluitlangen moeten zoveel mogelijk vermeden worden (<0,300 l) en mogen onder geen enkele omstandigheid uitzetten. Als voor tests bij onderzoekspersonen een bacteriefilter wordt gebruikt, moet een dergelijk filter ook voor het testen van het instrument geïnstalleerd worden. Elk van de 24 ATS-waveforms moet vijfmaal onder omgevingscondities in de spirometer worden ingebracht, en alle aflezingen moeten worden vastgelegd.

Verder moeten BTPS-condities worden nagebootst door waveforms 1 t/m 4 driemaal in het instrument in te brengen met lucht die is verwarmd tot 37±1°C en die een relatieve vochtigheidsgraad heeft van >98%. De pauze tussen de drie tests moet <2 min zijn.

### Nauwkeurigheidstest

Voor validatie van de nauwkeurigheid moet de gemiddelde waarde van vijf onder omgevingscondities uitgevoerde tests vergeleken worden met de standaardwaarde, op basis van de volgende formule:

$$\text{deviatie} = \text{gemiddelde} - \text{standaard} \quad (1)$$

$$\text{deviatiepercentage} = 100 \times (\text{gemiddelde} - \text{standaard})/\text{standaard} \quad (2)$$

De grenswaarde voor validatie van de nauwkeurigheid voor volume (waarin de onnauwkeurigheid van de waveform-generator is verwerkt) is ±3,5% van aflezing of ±0,100 l (de hoogste waarde is van toepassing). Van een nauwkeurigheidfout is sprake wanneer de deviatie (voor volumes <2,857 l) of het deviatiepercentage (voor volumes >2,857 l) boven deze grenswaarde uitkomt. In de grenswaarde is de toegestane onnauwkeurigheid van het pompsysteem verwerkt.

De prestatie van de spirometer wordt beschouwd als aanvaardbaar wanneer voor het totaal van de 24 waveforms minder dan drie nauwkeurigheidsfouten voor hetzij FVC hetzij FEV<sub>1</sub> optreden (foutpercentage <5%).

Verder moeten de gemiddelde waarden voor FVC en FEV<sub>1</sub> van de drie tests voor simulatie van BTPS-condities worden vergeleken met de standaardwaarden. De grenswaarde voor validatie van deze simulatietests is ±4,5% of 0,200 l (de hoogste waarde is van toepassing). In deze grenswaarde is de toegestane onnauwkeurigheid van het pompsysteem verwerkt.

De prestatie onder BTPS-condities van de spirometer wordt beschouwd als aanvaardbaar wanneer voor alle vier gebruikte testprofielen aan de nauwkeurigheidseisen wordt voldaan.

### Herhaalbaarheidstest

De gegevens over FEV<sub>1</sub> en FVC die via de nauwkeurigheidstest verkregen zijn worden gebruikt om de spreidingsbreedte van de vijf metingen af te leiden. Hiervoor wordt de volgende formule gebruikt:

$$\text{spreidingsbreedte} = \text{maximum} - \text{minimum} \quad (3)$$

$$\text{spreidingsbreedtepercentage} = 100 \times \text{spreidingsbreedte/gemiddelde} \quad (4)$$

De grenswaarde voor validatie van de herhaalbaarheid voor volume zoals gemeten bij omgevingscondities is  $\pm 3,5\%$  of  $\pm 0,100$  l (de hoogste waarde is van toepassing), en voor volume zoals gemeten bij BTPS-condities  $\pm 4,5\%$  of  $\pm 0,200$  l (de hoogste waarde is van toepassing). Van een herhaalbaarheidsfout is sprake wanneer de spreidingsbreedte (voor volumes  $< 2,857$  l bij omgevingscondities of  $4,444$  l BTPS) of het spreidingsbreedtepercentage (voor hogere volumes) boven deze grenswaarde uitkomt.

De prestatie van de spirometer voor herhaalbaarheid onder omgevingscondities geldt als aanvaardbaar wanneer voor alle 24 testprofielen minder dan drie nauwkeurigheidsfouten voor hetzij FVC hetzij FEV<sub>1</sub> optreden (foutpercentage  $< 5\%$ ). De prestatie van de spirometer voor herhaalbaarheid onder BTPS-condities geldt als aanvaardbaar wanneer voor alle vier testprofielen aan de nauwkeurigheidseisen wordt voldaan.

### Aanwijzingen en hulpmiddelen voor het testen van piekstroommeters

De 26 flow-tijd waveforms die de ATS heeft ontwikkeld voor het testen van piekstroommeters zijn standaard testprofielen die ingevoerd kunnen worden met behulp van een mechanische pomp of een pompsysteem<sup>3</sup>. Het onderzoek naar piekstroombetalingen is nog in volle gang; dat betekent dat wijzigingen in de testprofielen en de manier waarop ze toegepast worden in de toekomst noodzakelijk kunnen blijken<sup>45</sup>. De mechanische pomp of het pompsysteem waarmee de apparatuur voor piekstroombetalingen gevalideerd wordt moet een nauwkeurigheid van  $\pm 2\%$  voor registratie van de PEF hebben. Sommige pompsystemen voldoen mogelijk niet geheel aan deze nauwkeurigheidsnorm wanneer gebruik wordt gemaakt van testprofielen waarbij aan de apparatuur hogere eisen gesteld worden dan bij de 26 ATS-waveforms<sup>68, 69</sup>. Uit recent onderzoek blijkt dat de frequenties in de eerste seconde van de blaasmanoeuvre die bijdragen tot de PEF in een hoger bereik liggen<sup>47</sup> dan eerder was vastgesteld<sup>70,71</sup>. Het kan zijn dat bij gebruik van de 26 standaard waveforms de RT- en DT-waarden die bij  $\sim 25\%$  van de onderzoekspopulatie waargenomen worden<sup>72</sup> buiten het bereik van de test vallen; derhalve zijn in de toekomst mogelijk aangescherpte testprofielen nodig<sup>45</sup>.

### Methode

Bij twee willekeurig gekozen productiemodellen van flowmeters worden de 26 waveforms vijfmaal onder omgevingscondities ingebracht. Alle aflezingen moeten worden vastgelegd. Waveforms waarbij de PEF buiten het opgegeven meetbereik van het apparaat ligt mogen niet in de testreeks opgenomen worden. Er dienen adequate correctiefactoren voor het testen onder omgevingscondities toegepast te worden, overeenkomstig de aanbevelingen van de fabrikant.

### Nauwkeurigheidstest

Voor validatie van de nauwkeurigheid moet de gemiddelde gemeten

waarde voor elk van beide flowmeters worden vergeleken met de standaardwaarde (zie de nauwkeurigheidstest voor spirometers).

De grenswaarde voor validatie van de nauwkeurigheid is  $\pm 12\%$  of  $\pm 25$  l/min<sup>-1</sup> (de hoogste waarde is van toepassing). In deze grenswaarde is de toegestane onnauwkeurigheid van  $2\%$  van de waveform-generator verwerkt. Van een nauwkeurigheidfout voor een van de meters en een van de waveforms is sprake wanneer de deviatie en het deviatiepercentage boven deze grenswaarde uitkomen.

De prestatie van de flowmeters wordt beschouwd als aanvaardbaar wanneer voor het totaal van de 52 tests (26 waveforms, 2 flowmeters) minder dan drie nauwkeurigheidsfouten optreden.

### Herhaalbaarheidstest

Voor het testen van de herhaalbaarheid worden waveforms 1, 4, 8 en 25 driemaal ingebracht bij elk van 10 productiemodellen. De grenswaarde voor validatie van de herhaalbaarheid is  $\pm 6\%$  of  $\pm 15$  l/min<sup>-1</sup> (de hoogste waarde is van toepassing). In deze grenswaarde is de toegestane variabiliteit van  $1\%$  van de waveform-generator verwerkt. Van een herhaalbaarheidsfout is sprake wanneer de spreidingsbreedte en het spreidingsbreedtepercentage boven deze waarde uitkomen.

De prestatie voor herhaalbaarheid geldt als aanvaardbaar wanneer voor de in totaal 120 tests ten hoogste 6 nauwkeurigheidsfouten optreden (foutpercentage  $< 5\%$ ).

### Aanwijzingen en hulpmiddelen voor het testen van voor MVV-meting gebruikte apparatuur

Spirometrische systemen die worden gebruikt voor het meten van de MVV moeten onder omgevingscondities getest worden met behulp van een pomp die een sinusoidale waveform genereert, met een slagvolume van maximaal 2 l en op basis van de vier eerder beschreven invoerprofielen<sup>3</sup>. Elk van de vier profielen moet tweemaal getest worden. De test hoeft niet onder BTPS-condities uitgevoerd te worden. De grenswaarde voor validatie van de nauwkeurigheid van spirometers die worden gebruikt voor meting van de MVV met flows tot 250 l/min<sup>-1</sup> is  $\pm 10,5\%$  van aflezing of  $\pm 20$  l/min<sup>-1</sup> (de hoogste waarde is van toepassing). De druk bij het mondstuk mag op geen enkel moment tijdens de test hoger zijn dan  $\pm 10$  cmH<sub>2</sub>O (1 kPa). Deze eisen gelden voor het gehele volumebereik van volumemeters.

De prestatie van de apparatuur geldt als aanvaardbaar wanneer geen enkele fout optreedt tijdens de acht tests (vier profielen, tweemaal).

### AFKORTINGEN

Tabel 7 bevat een lijst van afkortingen, met een omschrijving van de betekenis daarvan, die in dit document en in de hierna volgende verslagen van de taskforce gebruikt worden.

**TABEL 7** Lijst van gebruikte afkortingen

<b>ATPD</b>	omgevingstemperatuur en omgevingsdruk, en droog
<b>ATPS</b>	omgevingstemperatuur en omgevingsdruk, verzadigd met waterdamp
<b>BTPS</b>	lichaamstemperatuur (37° C) en omgevingsdruk, verzadigd met waterdamp
<b>C</b>	Celsius
<b>CFC</b>	chloorfluorkoolwaterstof

**TABEL 7** (Vervolg)

<b>cm</b>	centimeter
<b>COHb</b>	carboxyhemoglobine
<b>D<sub>L,co</sub></b>	diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (ook transferfactor genoemd)
<b>D<sub>L,co</sub>/V<sub>A</sub></b>	diffusiecapaciteit voor koolmonoxide per eenheid van alveolair volume (ook K <sub>co</sub> genoemd)
<b>D<sub>M</sub></b>	diffusiecapaciteit alveolo-capillair membraan
<b>DT</b>	dwel time flow >90% van PEF
<b>EFL</b>	expiratoire flowbeperking
<b>ERV</b>	expiratoir reservevolume
<b>EV</b>	teruggeëxtrapoleerd volume
<b>EVC</b>	expiratoire vitale capaciteit
<b>F<sub>A,x</sub></b>	fractie van gas X in alveolair gas
<b>F<sub>A,x,t</sub></b>	fractie van gas X in alveolair gas op tijdstip t
<b>FEF<sub>25-75%</sub></b>	gemiddelde geforceerde expiratoire volumestroom tussen 25% en 75% van de FVC
<b>FEF<sub>x%</sub></b>	geforceerde expiratoire volumestroom op het moment dat X% van de FVC is uitgeademd
<b>FEV<sub>1</sub></b>	geforceerd expiratoir volume in 1 seconde
<b>FEV<sub>t</sub></b>	geforceerd expiratoir volume in t seconden
<b>F<sub>E,x</sub></b>	fractie van uitgeademd gas X
<b>FIF<sub>x%</sub></b>	instantane geforceerde inspiratoire volumestroom op het moment dat X% van de FVC is ingeademd
<b>F<sub>I,x</sub></b>	fractie van ingeademd gas X
<b>FIVC</b>	geforceerde inspiratoire vitale capaciteit
<b>FRC</b>	functionele residuele capaciteit
<b>FVC</b>	geforceerde vitale capaciteit
<b>H<sub>2</sub>O</b>	water
<b>Hb</b>	hemoglobine
<b>Hg</b>	kwik
<b>Hz</b>	Hertz (aantal cycli per seconde)
<b>IC</b>	inspiratoire capaciteit
<b>IVC</b>	inspiratoire vitale capaciteit
<b>K<sub>co</sub></b>	transfercoëfficiënt van de long (= D <sub>L,co</sub> /V <sub>A</sub> )
<b>kg</b>	kilogram
<b>kPa</b>	kilopascal
<b>l</b>	liter
<b>l/min<sup>-1</sup></b>	liters per minuut
<b>l/s<sup>-1</sup></b>	liters per seconde
<b>lb</b>	Engels pond (gewicht)
<b>MEF<sub>x%</sub></b>	maximale instantane geforceerde expiratoire volumestroom op het moment dat nog X% van de FVC kan worden uitgeademd
<b>MFVL</b>	maximale flow-volumecurve
<b>mg</b>	milligram
<b>MIF</b>	maximale inspiratoire flow
<b>ml</b>	milliliter
<b>mm</b>	millimeter
<b>MMEF</b>	maximale mid-expiratoire flow
<b>ms</b>	milliseconde
<b>MVV</b>	maximale vrijwillige ventilatie
<b>P<sub>A, O<sub>2</sub></sub></b>	partiële druk alveolaire zuurstof
<b>PB</b>	barometerdruk
<b>PEF</b>	expiratoire piekstroom
<b>P<sub>H<sub>2</sub>O</sub></b>	partiële druk waterdamp
<b>P<sub>I, O<sub>2</sub></sub></b>	partiële druk geïnhalerde zuurstof
<b>Φ (theta)</b>	specifieke aanpassing CO door het bloed

**TABEL 7** (Vervolg)

<b>RT</b>	rise time van 10% tot 90% van PEF
<b>RV</b>	residueel volume
<b>s</b>	seconde
<b>STPD</b>	standaardtemperatuur (273 K, 0° C) en -druk (101,3 kPa, 760 mmHg), en droog
<b>TB</b>	tuberculose
<b>TGV (of V<sub>TG</sub>)</b>	thoracaal gasvolume
<b>ti</b>	inademingstijd
<b>TLC</b>	totale longcapaciteit
<b>Tr</b>	tracergas
<b>ttot</b>	totale duur ademhalingscyclus
<b>V<sub>A</sub></b>	alveolair volume
<b>V<sub>A,eff</sub></b>	effectief alveolair volume
<b>VC</b>	vitale capaciteit
<b>V<sub>C</sub></b>	volume longcapillair bloed
<b>V<sub>D</sub></b>	doderuimtevolume
<b>V<sub>I</sub></b>	ingeademd volume
<b>V<sub>S</sub></b>	volume van het uitgeademd monstergas
<b>µg</b>	microgram

**APPENDIX****Voorstel voor een gestandaardiseerd format voor de output van spirometrische gegevens**

Dit voorstel betekent niet dat het gebruik van andere formats uitgesloten wordt; doel is ervoor te zorgen dat iedere spirometer de gegevens in ieder geval in een standaardvorm kan leveren. Dit biedt het voordeel dat de gegevens eenvoudig in diverse databanken ingevoerd kunnen worden, zoals databanken voor kwaliteitscontrole, gezondheidszorg en onderzoek. Bovendien beperkt het de problemen en de kosten van gegevensoverdracht wanneer gebruikers overstappen op een ander model of voor een andere fabrikant kiezen. Vereenvoudiging van de overdracht van gegevens naar databases voor de gezondheidszorg kan leiden tot verbetering van de praktische functie van longfunctieonderzoek, doordat uitgebreidere gegevens gemakkelijker toegankelijk worden voor klinici en onderzoekers op het gebied van gezondheidszorg. Voor klinische en onderzoekssettings geldt dat een gestandaardiseerd format voor digitale output leidt tot een minder gecompliceerde en minder kostbare invoer van gegevens in softwareprogramma's voor kwaliteitscontrole, waardoor ook de kwaliteit van longfunctietests in algemene zin verbeterd zou kunnen worden. Tot slot is het simpelweg tijd voor een dergelijke stap; longfunctieonderzoek is een van de laatste medische disciplines waarvoor nog geen standaardvorm voor gegevensoutput gehanteerd wordt.

**Voorgesteld format**

Voor de output van spirometrische gegevens wordt een ASCII-compatibel, kommagescheiden bestand met records van variabele lengte voorgesteld. Kommagescheiden tekstbestanden kunnen eenvoudig gegenereerd en als standaard format in verschillende database-programma's geïmporteerd worden. Iedere record zou slechts één curve moeten weergeven, ook wanneer dat redundantie oplevert, en afgesloten moeten worden met "Enter" plus regelopschuiving. Via de website van de ATS zullen voorbeelden van dit format gedownload kunnen worden.

Tabel 8 bevat een lijst van parameters die in iedere record opgenomen zouden moeten zijn. Is een parameter niet beschikbaar, dan moet de

ruimte blanco blijven (" "). De gegevenspunten voor flow-tijd moeten met een bemonsteringsinterval van 0,01 s (100 monsters/s<sup>-1</sup>) in ml/s<sup>-1</sup> aangegeven worden. Indien nodig moet via interpolatie of andere technieken het bemonsteringsinterval van 0,01 s verkregen worden. De lengte van de records varieert, afhankelijk van het aantal gegevenspunten in het deel voor flow-timegegevens van de record. Bij de curvegegevens moeten de gegevenspunten van  $\geq 0,25$  s voorafgaand aan de start van de inspiratoire of expiratoire manoeuvre aangegeven worden.

Volume-tijdcurven kunnen worden berekend door de flow-tijdwaarden (ml/s<sup>-1</sup>) bij elkaar op te tellen en de som te delen door 0,01 s. Met het oog op maximale precisie moet de som van de flowwaarden voor ieder afzonderlijk gegevenspunt berekend worden voordat vermenigvuldiging met de genoemde factor van 0,01 s plaatsvindt.

**TABEL 8** Lijst van parameters#

ID (patiëntidentificatie)
Naam patiënt
Type gegevens (SP, gevolgd door E = expiratoir of I = inspiratoir, gevolgd door S = single curve of B = best curve)
Barometerdruk (mmHg)
Temperatuur (°C) zoals gebruikt voor berekening BTPS
Relatieve vochtigheid (%)
Kwaliteitskenmerk FVC (A, B, C, D of F)
Kwaliteitskenmerk FEV <sub>1</sub> (A, B, C, D of F)
Kenmerk inspanning (A, B, C, D of F)
Interpretatiecode (volgens ATS-interpretatieschema)
Geschrapte manoeuvre (J/N)
Aanvaardbare manoeuvre (J/N)
Code kwaliteitscontrole technicus (A, B, C, D of F)
Code kwaliteit computer (A, B, C, D of F)
Plateau gerealiseerd (J/N)
Review (N = needs review, R = was reviewed)
Datum review (DD/MM/JJJJ)
Initialen reviewer
BTPS-factor (x.xxx)
Fabrikant spirometer
Model spirometer
Serienummer spirometer
Type spirometer
Naam onderzoekslaboratorium
Plaats
Staat/regio
Zip code/Postcode
E-mailadres
Telefoonnummer
Datum van kalibratie (DD/MM/JJJJ)
Tijdstip van kalibratie (hh.mm)
Resultaat van kalibratie (P = passed, F = failed)
Datum (DD/MM/JJJJ)
Tijdstip (hh.mm)
ID technicus (identificatiecode of initialen technicus)
Nummer manoeuvre
Leeftijd (hele jaren)
Lengte (cm)
Gewicht (kg)
Geslacht (M/V)

**TABEL 8** (Vervolg)

Ras (uit 2 tekens bestaande rassencode)
Geboortedatum (DD/MM/JJJJ)
Bron referentiewaarden (achternaam hoofdauteur plus publicatiedatum, bijv. "Knudson 1983")
Correctiefactor referentiewaarden (x.xx, 1,00 voor nulcorrectie)
Testpositie (staand, zittend of op de rug liggend)
Soort test (pre- of post-bronchodilatoir, concentratie of dosis methacholine)
FVC (ml)
Geëxtrapoleerd volume (ml)
FEV <sub>1</sub> (ml)
FEV <sub>6</sub> (ml)
PEF (ml/s <sup>-1</sup> )
FEF <sub>25-75%</sub> (ml/s <sup>-1</sup> )
VC (ml)
Geforceerde expiratoire tijd (s)
Tijdinterval tot PEF (ms)
Voorspelde FVC (ml)
Voorspelde FEV <sub>1</sub> (ml)
Voorspelde FEV <sub>6</sub> (ml)
Voorspelde FEV <sub>1</sub> /FVC% (xxx.x%)
Voorspelde FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> % (xxx.x%)
Opmerkingen
Oorspronkelijk bemonsteringsinterval (ms)
Blanco 1 of FEF <sub>25%</sub>
Blanco 2 of FEF <sub>50%</sub>
Blanco 3 of FEF <sub>75%</sub>
Blanco 4 of FEF <sub>90%</sub>
Blanco 5
Blanco 6
Blanco 7
Blanco 8
Blanco 9
Blanco 10
Aantal gegevenspunten
Flow gegevenspunten (ml/s <sup>-1</sup> ; variabel aantal in aantal gegevenspunten)
Enter
Regelopschuiving

#Alle tekstuele variabelen moeten tussen dubbele aanhalingstekens (" ") vermeld worden om verwarring met controlegerelateerde karakters of karakters voor scheiding van gegevens te voorkomen

## DANKBETUIGING

Graag betuigen wij onze dank aan de volgende personen:

M.R. Miller (University Hospital Birmingham NHS Trust, Birmingham, VK); J. Hankinson (Hankinson Consulting, Inc., Valdosta, GA, VS); V. Brusasco (Università degli Studi di Genova, Genua, Italië); F. Burgos (Hospital Clinic, Villarroel, Barcelona, Spanje); R. Casaburi (Harbor UCLA Medical Center, Torrance, CA, VS); A. Coates (Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada); R. Crapo en R. Jensen (LDS Hospital, Salt Lake City, UT, VS); P. Enright (4460 E Ina Rd, Tucson, AZ, VS); C.P.M. van der Grinten (Universitair Medisch Centrum Maastricht, Maastricht, Nederland); P. Gustafsson (Kinderziekenhuis Koningin Silvia, Göteborg, Zweden); D.C. Johnson (Massachusetts General Hospital en Harvard Medical School, Boston, MA, VS); N. Macintyre (Duke University Medical Center, Durham,



NC, VS); R. McKay (Occupational Medicine, Cincinnati, OH, VS); D. Navajas (Universitat de Barcelona - IDIBAPS, Barcelona, Spain); O.F. Pedersen (Aarhus Universitet, Aarhus, Denmark); R. Pellegrino (Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo, Italië); G. Viegi (CNR Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa, Italië; en J. Wanger (Pharmaceutical Research Associates, Inc., Lenexa, KS, VS).

## REFERENCES

- 1 Renzetti AD Jr. Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 831–838.
- 2 American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285–1298.
- 3 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107–1136.
- 4 Quanjer PH, ed. Standardized lung function testing. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests. European Community for Coal and Steel. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: Suppl. 5, 1–95.
- 5 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volume 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* 1993; 6: Suppl. 16, 5–40.
- 6 Morgan KC. The assessment of ventilatory capacity (committee recommendations). *Chest* 1975; 67: 95–97.
- 7 Gardner RM, Crapo RO, Billings RG, Shigeoka JW, Hankinson JL. Spirometry: what paper speed? *Chest* 1983; 84: 161–165.
- 8 Gardner RM, Clausen JL, Crapo RO, et al. Quality assurance in pulmonary function laboratories. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 626–627.
- 9 Morris AH, Kanner RE, Crapo RO, Gardner RM. Clinical pulmonary function testing: a manual of uniform laboratory procedures. 2nd Edn. Salt Lake City, UT, Intermountain Thoracic Society, 1984.
- 10 Townsend MC. The effects of leaks in spirometers on measurement of pulmonary function. *J Occup Med* 1984; 26: 835–841.
- 11 Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Standard for spirometers (draft), October 1980. AAMI Suite 602, 1901 N. Ft. Myer Drive, Arlington, VA 22209–1699.
- 12 D'Angelo E, Prandi E, Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1155–1159.
- 13 Stoller JK, Basheda S, Laskowski D, Goormastic M, McCarthy K. Trial of standard versus modified expiration to achieve end-of-test spirometry criteria. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 275–280.
- 14 Bucca CB, Carossa S, Colagrande P, et al. Effect of edentulism on spirometric tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1018–1020.
- 15 Eigen H, Bieler H, Grant D, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 619–623.
- 16 Smith AA, Gaensler EA. Timing of forced expiratory volume in one second. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 882–885.
- 17 Horvath EP Jr, ed. Manual of spirometry in occupational medicine. Division of Training and Manpower Development, National Institutes for Occupational Safety and Health. Cincinnati, NIOSH, 1981.
- 18 Hankinson JL, Gardner RM. Standard waveforms for spirometer testing. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 362–364.
- 19 Aurora P, Stocks J, Oliver C, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Crit Care Med* 2004; 169: 1152–1159.
- 20 Desmond KJ, Allen PD, Demizio DL, Kovesi T, Coates AL. Redefining end of test (EOT) criteria for pulmonary function testing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 542–545.
- 21 Hankinson JL, Bang KM. Acceptability and reproducibility criteria of the American Thoracic Society as observed in a sample of the general population. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 516–521.
- 22 Ferris BG Jr, Speizer FE, Bishop Y, Prang G, Weener J. Spirometry for an epidemiologic study: deriving optimum summary statistics for each subject. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1978; 14: 146–166.
- 23 Kanner RE, Schenker MB, Munoz A, Speizer FE. Spirometry in children: methodology for obtaining optimal results for clinical and epidemiological studies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 720–724.
- 24 Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, Beckert LE, Cardno LA, Crapo RO. FEV(6) is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 917–919.
- 25 Paoletti P, Pistelli G, Fazzi P, et al. Reference values for vital capacity and flow-volume curves from a general population study. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 451–459.

- 26 Pellegrino R, Viegi G, Enright P, *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005 (In press).
- 27 Coates AL, Allen PD, MacNeish CF, Ho SL, Lands LC. Effect of size and disease on expected deposition of drugs administered using jet nebulization in children with cystic fibrosis. *Chest* 2001; 119: 1123–1130.
- 28 Coates AL, Ho SL. Drug administration by jet nebulization. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 412–423.
- 29 Newman SP, Clark AR, Talaee N, Clark SW. Pressurized aerosol deposition in the human lung with and without an “open” spacer device. *Thorax* 1989; 44: 706–710.
- 30 Tal A, Golan H, Grauer N, Aviram M, Albin D, Quastel MR. Deposition pattern of radiolabeled salbutamol inhaled from a meter-dose inhaler by means of a spacer with mask in young children with airway obstruction. *J Pediatr* 1996; 128: 479–484.
- 31 Newhouse MT. Asthma therapy with aerosols: are nebulizers obsolete? A continuing controversy. *J Pediatr* 1999; 135: 5–8.
- 32 Coates AL, MacNeish CF, Lands LC, Meisner D, Kelemen S, Vadas EB. A comparison of the availability of tobramycin for inhalation from vented *versus* unvented nebulizers. *Chest* 1998; 113: 951–956.
- 33 Devadason SG, Everard ML, Linto JM, LeSouëf PN. Comparison of drug delivery from conventional *versus* “Venturi” nebulizers. *Eur Respir J* 1997; 10: 2479–2483.
- 34 Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002; 122: 510–516.
- 35 Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, Elber E, Summers QA, LeSouëf PN. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 212–216.
- 36 Guidelines for the measurement of respiratory function. Recommendations of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists. *Respir Med* 1994; 88: 165–194.
- 37 Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* 1991; 70: 223–230.
- 38 O’Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after cholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542–549.
- 39 Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607–1612.
- 40 Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997; 10: 543–549.
- 41 Younes M, Kivinen G. Respiratory mechanics and breathing pattern during and following maximal exercise. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1773–1782.
- 42 Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; (In press).
- 43 Brusasco V, Pellegrino R, Rodarte JR. Vital capacities during acute and chronic bronchoconstriction: dependence on flow and volume histories. *Eur Respir J* 1997; 10: 1316–1320.
- 44 Hansen LM, Pedersen OF, Lyager S, Naerra N. [Differences in vital capacity due to the methods employed]. *Ugerkr Laeger* 1983; 145: 2752–2756.
- 45 Miller MR, Atkins P, Pedersen OF. Inadequate peak expiratory flow meter characteristics detected by a computerised explosive decompression device. *Thorax* 2003; 58: 411–416.
- 46 Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997; 10: Suppl. 24, 2s–8s.
- 47 Miller MR, Lloyd J, Bright P. Recording flow in the first second of a maximal forced expiratory manoeuvre: influence of frequency content. *Eur Respir J* 2002; 19: 530–533.
- 48 Pedersen OF, Rasmussen TR, Omland Ø, Sigsgaard T, Quanjer PH, Miller MR. Peak expiratory flow and the resistance of the mini-Wright peak flow meter. *Eur Respir J* 1996; 9: 828–833.
- 49 Pedersen OF, Pedersen TF, Miller MR. Gas compression in lungs decreases peak expiratory flow depending on resistance of peak flow meter. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1517–1521.
- 50 Kano S, Burton DL, Lanteri CJ, Sly PD. Determination of peak expiratory flow. *Eur Respir J* 1993; 6: 1347–1352.
- 51 Ferris BG Jr, Speizer FE, Bishop Y, *et al.* Spirometry for an epidemiologic study: deriving optimum summary statistics for each subject. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1978; 14: 145–166.
- 52 Federal Register, 38:4265, Feb. 12, 1973, Section of pulmonary function specifications. Washington, DC, United States Government Printing Office.
- 53 Bernstein L. The effect of the rate of breathing on maximum breathing capacity determined with a new spirometer. *Thorax* 1952; 7: 255–262.
- 54 Miller WF, Johnson RL Jr, Wu N. Relationships between maximal breathing capacity and timed expiratory capacities. *J Appl Physiol* 1959; 14: 510–516.
- 55 Hankinson JL, Viola JO. Dynamic BTPS correction factors for spirometric data. *J Appl Physiol* 1983; 44: 1354–1360.
- 56 Hankinson JL, Castellan RM, Kinsley KB, Keimig DG. Effects of spirometer temperature on FEV1 shift changes. *J Occup Med* 1986; 28: 1222–1225.
- 57 Pincock AC, Miller MR. The effect of temperature on recording spiograms. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 894–898.
- 58 Hankinson JL, Viola JO, Petsonk EL, Ebeling TR. BTPS correction for ceramic flow sensors. *Chest* 1994; 105: 1481–1486.
- 59 Miller MR, Pincock AC. Linearity and temperature control of the Fleisch pneumotachograph. *J Appl Physiol* 1986; 60: 710–715.
- 60 Perks WH, Sopwith T, Brown D, Jones CH, Green M. Effects of temperature on Vitalograph spirometer readings. *Thorax* 1983; 38: 592–594.
- 61 Cole P. Recordings of respiratory air temperature. *J Laryngol* 1954; 68: 295–307.
- 62 Madan I, Bright P, Miller MR. Expired air temperature at the mouth during a maximal forced expiratory manoeuvre. *Eur Respir J* 1993; 6: 1556–1562.

- 63 Liese W, Warwick WJ, Cumming G. Water vapour pressure in expired air. *Respiration* 1974; 31: 252–261.
- 64 Johnson LR, Enright PL, Voelker HT, Tashkin DP. Volume spirometers need automated internal temperature sensors. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1575–1580.
- 65 Hankinson JL, Gardner RM. Standard waveforms for spirometer testing. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 362–364.
- 66 Nelson SB, Gardner RM, Crapo RO, Jensen RL. Performance evaluation of contemporary spirometers. *Chest* 1990; 97: 288–297.
- 67 Gardner RM, Hankinson JL, West BJ. Evaluating commercially available spirometers. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 626–627.
- 68 Hankinson JL, Reynolds JS, Das MK, Viola JO. Method to produce American Thoracic Society flow–time waveforms using a mechanical pump. *Eur Respir J* 1997; 10: 690–694.
- 69 Miller MR, Jones B, Xu Y, Pedersen OF, Quanjer PH. Peak expiratory flow profiles delivered by pump systems: limitations due to wave action. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1887–1896.
- 70 Peslin R, Jardin P, Bohadana A, Hannhart B. Contenu harmonique du signal de débit pendant l'expiration forcée chez l'homme normal [Harmonic content of the flow signal during forced expiration in normal man]. *Bull Eur Physiopath Respir* 1982; 18: 491–500.
- 71 McCall CB, Hyatt RE, Noble FW, Fry DL. Harmonic content of certain respiratory flow phenomena of normal individuals. *J Appl Physiol* 1957; 10: 215–218.
- 72 Miller MR, Pedersen OF, Quanjer PH. The rise and dwell time for peak expiratory flow in patients with and without airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 23–27.

**SERIE "TASKFORCE ATS/ERS: STANDAARDISATIE VAN LONGFUNCTIEONDERZOEK"**  
**Onder redactie van V. Brusasco, R. Crapo en G. Viegi**  
**Nummer 5**

# INTERPRETATIESTRATEGIEËN VOOR LONGFUNCTIEONDERZOEK

**R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, R.O. Crapo, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates,  
C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre,  
R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, O.F. Pedersen en J. Wanger**

## INHOUD

<b>Achtergrond</b> . . . . .	2
<b>Referentievergelijkingen</b> . . . . .	2
Algemene aandachtspunten . . . . .	2
Spirometrie . . . . .	3
Longvolumes . . . . .	3
Diffusiecapaciteit voor koolmonoxide . . . . .	6
<b>Categorieën van ventilatoire afwijkingen</b> . . . . .	7
Algemene aandachtspunten . . . . .	7
Obstructieve longfunctiestoornissen . . . . .	8
Restrictieve longfunctiestoornissen . . . . .	9
Gemengde longfunctiestoornissen . . . . .	9
<b>Opmerkingen over interpretatie en patronen van longfunctiestoornissen</b> . . . . .	9
<b>Classificatie van de ernst van longfunctiestoornissen</b> . . . . .	11
<b>Bronchusverwijdende respons</b> . . . . .	12
<b>Obstructie van de centrale en bovenste luchtwegen</b> . . . . .	14
<b>Interpretatie van verandering in longfunctie</b> . . . . .	16
<b>Interpretatie van <math>D_{L,CO}</math></b> . . . . .	17
<b>Afkortingen</b> . . . . .	18

## BETROKKEN

**ONDERZOEKSINSTELLINGEN**  
Zie de Dankbetuiging

**CORRESPONDENTIE**  
V. Brusasco  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Medicina interna  
e Specialità mediche  
Università degli Studi di Genova  
V.le Benedetto XV, 6  
1-16132 Genua  
Italië  
Fax: 39 0103537690  
E-mail: vito.brusasco@unige.it

Ontvangen op:  
24 maart 2005  
Goedgekeurd op:  
5 april 2005

**TREFWOORDEN:** bronchusverwijder, diffusiecapaciteit, longvolumemeting, spirometrie, referentiewaarden, ventilatoire afwijkingen

**Eerdere artikelen in deze reeks:** nr. 1: Miller MR, Crapo R, Hankinson J *et al.*, Algemene aspecten van longfunctieonderzoek. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161; nr. 2: Miller MR, Hankinson J, Brusasco V *et al.*, Standaardisatie van spirometrie. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338; nr. 3: Wanger J, Clausen JL, Coates A *et al.*, Standaardisatie van longvolumemeting. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522; nr. 4: MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G *et al.*, Standaardisatie van de "single-breath"-meting van de opname van koolmonoxide in de longen, *Eur Respir J* 2005; 26: 720-735.

European Respiratory Journal  
Druk ISSN 0903-1936  
Online ISSN 1399-3003

## ACHTERGROND

Dit document heeft tot doel richtsnoeren voor het interpreteren van resultaten van longfunctieonderzoek te bieden voor medisch directeuren van ziekenhuislaboratoria waar dergelijk onderzoek plaatsvindt en voor artsen die verantwoordelijk zijn voor de interpretatie van de resultaten van de meest voorkomende, op klinische gronden geïndiceerde longfunctietests. Meer in het bijzonder behandelt dit document de interpretatie van gegevens betreffende spirometrie, bronchusverwijdende respons, diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (DL<sub>CO</sub>) en longvolumes.

De bronnen van variabiliteit bij longfunctieonderzoek en de technische aspecten van spirometrisch onderzoek, longvolumemeting en DL<sub>CO</sub>-meting zijn al behandeld in de andere documenten uit deze serie<sup>1-4</sup> en in de richtlijn van de American Thoracic Society (ATS) betreffende interpretatiestrategieën<sup>5</sup>.

Iedere interpretatie begint met een kritische beschouwing en beoordeling van de kwaliteit van de test. Ook de resultaten van suboptimale tests kunnen nuttige informatie bevatten, maar voordat tot interpretatie daarvan wordt overgegaan moet nagegaan worden welke problemen zich bij de test hebben voorgedaan en op welk vlak en in welke mate bij de interpretatie fouten kunnen optreden. Het gebeurt nogal eens dat deze kwaliteitsbeoordeling achterwege blijft en dat men bij het vormen van een klinisch oordeel uitsluitend afgaat op de waarden, een fout die vooral gemaakt wordt wanneer men afhankelijk is van interpretatie door de computer.

Is eenmaal duidelijk hoe het is gesteld met de kwaliteit van de test, dan moet een aantal vergelijkingen uitgevoerd worden<sup>6</sup> waarbij de testresultaten worden vergeleken met (i) referentiewaarden die betrekking hebben op gezonde onderzoekspersonen<sup>5</sup>, (ii) referentiewaarden die betrekking hebben op bekende ziekten of afwijkende fysiologische patronen (obstructief en restrictief) en (iii) eerder bij de onderzoekspersoon verkregen testresultaten (beoordeling van veranderingen in longfunctie bij individuele patiënten). De laatste stap in het interpretatieproces - het laatste punt in het testrapport - betreft de beantwoording van de klinische vraag die aan het onderzoek ten grondslag ligt.

Worden tijdens deze voorbereidende stappen verkeerde keuzes gemaakt, dan neemt de kans op misclassificatie - een vals-negatieve of vals-positieve interpretatie bij een longfunctiestoornis of verandering in longfunctie - aanmerkelijk toe. Dit gevaar is vooral groot bij patiënten van wie de resultaten op de onder- of bovengrens van normaal liggen.

## REFERENTIEVERGELIJKINGEN

### *Algemene aandachtspunten*

De interpretatie van resultaten van longfunctieonderzoek is gewoonlijk gebaseerd op vergelijking van bij een individuele patiënt of onderzoekspersoon gemeten waarden met referentiewaarden (voorspelde waarden) die bij gezonde personen gemeten zijn. Deze referentiewaarden moeten verkregen zijn uit onderzoek bij "normale" of "gezonde" personen met dezelfde antropometrische (geslacht, leeftijd en lengte) en, voorzover relevant, etnische kenmerken als de onderzochte patiënt. In het ideale geval zijn de referentiewaarden berekend op basis van vergelijkingen die zijn afgeleid van meetresultaten bij een representatieve steekproef onder gezonde personen binnen de algemene bevolking. Referentievergelijkingen kunnen ook afgeleid worden van metingen bij grote groepen vrijwilligers, mits voor de selectie en voor de verdeling van antropometrische variabelen aan de gebruikelijke voorwaarden wordt voldaan. Een bespreking van de criteria voor het

aanmerken van onderzoekspersonen als "normaal" of "gezond" is te vinden in eerdere publicaties van de ATS en de European Respiratory Society (ERS)<sup>5,7,8</sup>.

Voor iedere patiënt of onderzoekspersoon moet voor aanvang van de test meting van lengte en gewicht plaatsvinden; technici mogen niet afgaan op de door de betrokkene aangegeven waarden. De lengte dient gemeten te worden met een stadiometer op basis van standaard meettechnieken (rechtopstaande houding, geen schoenen, Frankfurter Horizontale)<sup>9</sup>. Indien de lengte niet kan worden gemeten, zijn er verschillende mogelijkheden om toch tot een lengtewaarde te komen, zoals gebruik van de opgegeven lengte of schatting van de lengte op basis van armspanwijdte, in overeenstemming met de aanwijzingen in een van de eerder gepubliceerde documenten in deze reeks en in andere publicaties<sup>1,10,11</sup>.

Er heeft ook discussie plaatsgevonden over specifieke aanbevelingen voor de selectie van in longfunctielaboratoria te gebruiken referentiewaarden<sup>3</sup>. Deze aanbevelingen houden onder meer in dat (i) de door het laboratorium onderzochte personen wat betreft antropometrische variabelen, ras/etniciteit, sociaal-economische kenmerken en omgevingsfactoren overeenkomen met de referentiepopulatie op basis waarvan de voorspellingsvergelijkingen zijn opgesteld, (ii) bij de metingen onder de referentiepopulatie instrumenten en onderzoeksprotocollen zijn gebruikt die vergelijkbaar zijn met die welke in het laboratorium in kwestie worden toegepast, en dat (iii) uitsluitend referentiewaarden worden gebruikt die zijn afgeleid op basis van valide, biologisch relevante statistische modellen waarin het verband tussen longfunctie en leeftijd in aanmerking genomen is. Voorzover mogelijk moeten alle parameters uit een en dezelfde referentiebron gekozen worden. Zo zouden de waarden voor geforceerde vitale capaciteit (FVC), geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV<sub>1</sub>) en FEV<sub>1</sub>/FVC allemaal uit één referentiebron afkomstig moeten zijn.

De onderzoekspersonen dient gevraagd te worden zelf het ras of de etnische groep aan te geven waartoe zij behoren, en waar mogelijk moet gebruik gemaakt worden van ras- of etniciteitgerelateerde referentievergelijkingen. Zijn dergelijke vergelijkingen niet beschikbaar of voor de gegeven situatie niet geschikt, dan kan voor longvolumes een op gepubliceerde onderzoeksgegevens gebaseerde correctiefactor voor ras/etniciteit toegepast worden. Correctiefactoren leveren echter minder betrouwbare resultaten op dan ras- of etniciteitgerelateerde vergelijkingen<sup>12</sup>. Correctiefactoren zijn bijvoorbeeld nodig vanwege het feit dat waarden die verkregen zijn van populaties waarbij de stahoogte een maatstaf voor de lengte genomen is te hoge voorspellingen opleveren voor de waarden zoals die bij negroïden gemeten worden (~12% te hoog voor totale longcapaciteit (TLC), FEV<sub>1</sub> en FVC, en ~7% voor functionele residuele capaciteit (FRC) en residueel volume (RV))<sup>5</sup>. Verder wordt op basis van twee recente publicaties een correctiefactor voor ras/etniciteit van 0,94 aanbevolen voor Amerikanen van Aziatische afkomst<sup>13,14</sup>. Dergelijke correctiefactoren dienen niet op de FEV<sub>1</sub>/FVC- en FEV<sub>1</sub>/vitale capaciteit (VC)-ratio toegepast te worden. Met het gebruik van zithoogte als voorspellende factor kunnen niet alle ras- of etniciteitgebonden verschillen in longfunctie ondervangen worden<sup>15</sup>. Als een correctiefactor voor ras/etniciteit wordt toegepast, moet dat in het rapport aangegeven worden, met vermelding van de specifieke correctiewaarde.

Er zijn verschillen in de beoordeling van de longfunctie gevonden bij gebruik van verschillende sets van referentievergelijkingen<sup>16,17</sup>. Spirometrische referentiewaarden worden idealiter afgeleid van een popu-

latie met kenmerken die vergelijkbaar zijn met die van de individuele onderzochte persoon, en bij voorkeur zijn voor het onderzoek in beide gevallen gelijksoortige instrumenten en testprocedures gebruikt.

In eerdere aanbevelingen is wel gesuggereerd dat ieder laboratorium de gekozen referentievergelijkingen zou moeten vergelijken met metingen die in dat laboratorium zijn uitgevoerd in een representatieve steekproef onder gezonde onderzochten. De referentievergelijking waarvan de som van de residuen (waargenomen - voorspeld zoals berekend voor iedere volwassen onderzochte persoon, of log waargenomen - log voorspeld voor iedere onderzochte persoon binnen de pediatrie leeftijdsgroep) het dichtst bij nul gelegen is, zou dan de meest geschikte vergelijking voor het laboratorium in kwestie zijn<sup>7</sup>. In spirometrisch onderzoek is echter een relatief groot aantal onderzochten (n=100) nodig om ervan uit te kunnen gaan dat er geen significant verschil bestaat tussen de gepubliceerde referentievergelijkingen en de binnen de plaatselijke gemeenschap gevonden waarden<sup>18</sup>. Dit voorstel is voor de meeste laboratoria dan ook moeilijk uitvoerbaar.

Bij gebruik van een bepaalde set van referentievergelijkingen moet extrapolatie buiten de waarden voor lichaamslengte en leeftijd van de onderzochte personen vermeden worden<sup>7</sup>. Als de leeftijd of lengte van een patiënt buiten het leeftijd- c.q. lengtebereik van de referentiepopulatie valt en extrapolatie wordt toegepast, moet dat bij de interpretatie aangegeven worden.

In publicaties over referentievergelijkingen moeten expliciet de onder- en bovengrenzen van de normale waarden vermeld worden; worden die niet vermeld, dan moet aangegeven worden hoe de lezer zelf een ondergrens kan berekenen<sup>5</sup>. Voor iedere longfunctie-index geldt dat waarden beneden het 5-percentiel van de frequentieverdeling van de bij de referentiepopulatie gemeten waarden beschouwd worden als waarden beneden de verwachte "normaalwaarden"<sup>5</sup>. Als de referentiegegevens een normale verdeling hebben, kan voor het laagste 5-percentiel uitgegaan worden van het 95%-betrouwbaarheidsinterval als berekend op basis van een Gaussiaans model. Als er sprake is van een onregelmatige verdeling, moet de ondergrens geschat worden aan de hand van een niet-parametrische techniek, zoals het 95-percentiel. Vaak wordt "80% voorspeld" als vaste waarde voor de ondergrens van normaal gebruikt; voor kinderen is dat wellicht aanvaardbaar, maar bij de interpretatie van de longfunctie van volwassenen kan deze methode tot ernstige fouten leiden<sup>5</sup>. Toepassing van 0,70 als ondergrens voor de FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio leidt tot een significant aantal vals-positieve resultaten bij mannen > 40 jaar en vrouwen > 50 jaar<sup>12</sup> en vergroot ook het risico van overdiagnose van chronische obstructieve longaandoeningen (chronic obstructive pulmonary diseases - COPD) onder asymptomatische oudere nooit-rokers<sup>19</sup>. In de paneldiscussie lag de nadruk op de ondergrens van de referentiewaarden; wat de bovengrens van normaal betreft geldt dat deze zodanig gekozen moet worden dat de variabele ofwel te hoog ofwel te laag kan zijn. De variabelen in kwestie zijn onder meer TLC, RV/TLC en DL<sub>CO</sub>.

Naarmate er betere apparatuur en technieken voor longfunctieonderzoek beschikbaar komen, worden er geavanceerdere wiskundige modellen voor het beschrijven van longfunctiegegevens toegepast. Verder treden er veranderingen op in de kenmerken van de populaties van "normale" personen op het punt van voeding, gezondheid, omgevingsinvloeden en andere factoren (het zogenaemde "cohorteffect"). Het is dan ook van belang dat referentievergelijkingen regelmatig, bijv. om de tien jaar, geactualiseerd worden en dat daarbij rekening wordt gehouden met de toepasbaarheid van de nieuwere vergelijkingen en het effect ervan op de interpretatie van longitudinale gegevens van follow-uponderzoek onder patiënten.

Fabrikanten zouden software moeten leveren waarmee gebruikers eenvoudig kunnen wisselen tussen verschillende sets van referentievergelijkingen. Ook zou invoer van nieuwe vergelijkingen zonder ingewikkelde handelingen mogelijk moeten zijn. De referentiewaarden die voor de interpretatie gebruikt zijn zouden in ieder testrapport vastgelegd moeten worden, met als kenmerk de achternaam van de hoofd-auteur (of de naam van de instelling) plus de datum van publicatie.

### Spirometrie

Zowel de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal (EGKS)<sup>8,20</sup> als de ATS<sup>5,21</sup> hebben uitgebreide lijsten met eerder verschenen referentievergelijkingen voor spirometrie gepubliceerd. Verder zijn er de afgelopen tien jaar nog verschillende andere studies inzake referentiewaarden voor longfunctieonderzoek verschenen, betreffende uiteenlopende populaties (ras/etniciteit) en leeftijdsgroepen<sup>12,14,17,23</sup>.

Spirometrische referentievergelijkingen worden gewoonlijk afgeleid van transversale studies, en bij gebruik ervan moet rekening worden gehouden met cohorteffecten. Er zijn maar weinig referentievergelijkingen gepubliceerd die gebaseerd zijn op longitudinaal onderzoek dat zich uitstrekt van de kinderjaren tot de jaren van ouderdom<sup>24-26</sup>, en ook is er slechts een beperkt aantal sets van vergelijkingen voor volume- en flowindices met een breed leeftijdsbereik beschikbaar<sup>27,28</sup>. Tabel 1 geeft een overzicht van studies betreffende referentievergelijkingen voor spirometrie die tussen 1995 en augustus 2004 zijn gepubliceerd. De tabel is opgesteld aan de hand van gekende vergelijkingen en MEDLINE-searches met de trefwoorden "reference equations" en "spirometry". Doel is erkenning te geven aan het werk dat onderzoekers wereldwijd verrichten met betrekking tot de afleiding en het gebruik van referentievergelijkingen en de onderzoeksweld te stimuleren door te gaan met dat onderzoek.

In de VS worden voor personen tussen 8 en 80 jaar de etniciteitgerelateerde referentievergelijkingen van de Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)<sup>12</sup> aanbevolen; voor kinderen onder de 8 jaar hebben de vergelijkingen van Wang *et al.*<sup>29</sup> de voorkeur. Ook andere voorspellingsvergelijkingen komen in aanmerking, als voor het gebruik daarvan goede gronden aan te voeren zijn. In Europa wordt vaak gebruik gemaakt van de gecombineerde referentievergelijkingen die in de ERS-richtlijn uit 1993 zijn gepubliceerd<sup>8</sup> als het gaat om personen tussen 18 en 70 jaar met een lengte van 155-195 cm voor mannen en 145-180 cm voor vrouwen, en van de richtlijnen van Quanjer *et al.*<sup>30</sup> als het gaat om kinderen. Vooralsnog onthoudt dit panel zich van aanbevelingen betreffende specifieke sets van referentievergelijkingen voor Europa; eerst zal een nieuw onderzoek op Europese schaal uitgevoerd moeten worden om meer actuele referentievergelijkingen voor longfunctie-indices te verkrijgen.

### Longvolumes

Longvolumes hangen samen met de lichaamsafmetingen; belangrijkste variabele in dit verband is de stahoogte. Bij kinderen en adolescenten blijkt de groei van de longen achter te lopen bij de toename van de stahoogte tijdens de groeispurt, en tijdens de adolescentie vindt een verschuiving plaats in de verhouding tussen longvolume en lengte<sup>31,32</sup>. De groei van de lichaamslengte bij jongens tussen 12,5 en 18 jaar bereikt ~1 jaar vóór de groei van gewicht en FVC en ~1,5 jaar vóór de groei van de maximale flow op 50% van FVC een piek. Bij meisjes neemt binnen hetzelfde leeftijdsbereik de groeisnelheid van alle spirometrische indices af. Wordt uitgegaan van eenvoudige allometrische verhoudingen tussen lichaamslengte en longvolumes, dan zijn de

**TABLE 1** Outcomes of a MEDLINE search using the keywords "reference equations" and "spirometry"

First author	Year	Country/area/nature of study	Journal
KOTANIEMI	2004	Finland; adults	<i>Int J Circumpolar Health</i> 2004; 63: 129–139
SUBBARAO	2004	Canada; comparison of references	<i>Pediatr Pulmonol</i> 2004; 37: 515–522
FALASCHETTI	2004	England; prediction equations from the Health Survey	<i>Eur Respir J</i> 2004; 23: 456–463
BOTSIS	2003	Greece; neural networks for the prediction of spirometric reference values in the elderly	<i>Med Inform Internet Med</i> 2003; 28: 299–309
BEN SAAD	2003	Tunisia; vital capacity and peak expiratory flow rates in the elderly	<i>Rev Mal Respir</i> 2003; 20: 521–530 (French)
MUSTAJBEGOVIC	2003	Croatia; comparison with European reference values	<i>Croat Med J</i> 2003; 44: 614–617
PEREZ-PADILLA	2003	Mexico; comparison with Mexican American children	<i>Pediatr Pulmonol</i> 2003; 35: 177–183
TORRES	2003	Brazil; height and arm span in children	<i>Pediatr Pulmonol</i> 2003; 36: 202–208
GOLSHAN	2003	Iran	<i>Eur Respir J</i> 2003; 22: 529–534
MOHAMED	2002	Italy	<i>Lung</i> 2002; 180: 149–159
BOSKABADY	2002	Iran	<i>Respiration</i> 2002; 69: 320–326
HAVRYK	2002	Himalayan Sherpas	<i>Respir Physiol Neurobiol</i> 2002; 132: 223
DEJSOMRITRUTAI	2002	Thailand	<i>Respirology</i> 2002; 7: 123–127
LANGHAMMER	2001	Norway	<i>Eur Respir J</i> 2001; 18: 770–779
MILIVOJEVIC-POLEKSIC	2001	Pacific Island	<i>Respirology</i> 2001; 6: 247–253
MARION	2001	USA; American Indian	<i>Chest</i> 2001; 120: 489–495
KIVASTIK	2001	Estonia; school children	<i>Clin Physiol</i> 2001; 21: 490–497
MANZKE	2001	Germany; children aged 6–16 yrs from "hospital normals"	<i>Eur J Pediatr</i> 2001; 160: 300–306
PEREZ-PADILLA	2001	Mexico; Mexican workers	<i>Salud Publica Mex</i> 2001; 43: 113–121 (Spanish)
PISTELLI	2000	Italy	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000; 161: 899–905
VIJAYAN	2000	India; South Indian children	<i>Indian J Chest Dis Allied Sci</i> 2000; 42: 147–156
BALTOPOULOS	2000	Greece; Greek elderly	<i>Lung</i> 2000; 178: 201–212
IP	2000	Chinese children and adolescents in Hong Kong	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000; 162: 424–429
DEJSOMRITRUTAI	2000	Thailand	<i>J Med Assoc Thai</i> 2000; 83: 457–466
QUADRELLI	1999	Italy	<i>Respir Med</i> 1999; 93: 523–535
MORATO RODRIGUEZ	1999	Spain; children of Basque Autonomic Community	<i>An Esp Pediatr</i> 1999; 51: 17–21 (Spanish)
CRAPO	1999	Comparison of Mongolians/Caucasians	<i>Eur Respir J</i> 1999; 13: 606–609
HANKINSON	1999	USA population sample, aged 8–80 yrs (NHANES III)	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 1999; 159: 179–187
BAUR	1999	Germany; comparison of lung function reference values	<i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1999; 72: 69–83
MCDONNELL	1998	USA; older adults	<i>Respir Med</i> 1998; 92: 914–921
MARTIN	1998	Canada; Quebec	<i>Rev Mal Respir</i> 1998; 15: 781–788 (French)
CASTELLSAGUE	1998	ECRHS; European populations	<i>Respir Med</i> 1998; 92: 401–407
ROCA	1998	ECRHS; validation	<i>Eur Respir J</i> 1998; 11: 1354–1362
PAN	1997	China; Taiwan	<i>Chin J Physiol</i> 1997; 40: 165–174
RAJKAPPOR	1997	India; school children	<i>Indian J Chest Dis Allied Sci</i> 1997; 39: 97–105
LUTTMANN	1997	Germany; 7–18-yr-old probands	<i>Pneumologie</i> 1997; 51: 47–54 (German)
CHIN	1997	Singapore; nonsmoking adults	<i>Respirology</i> 1997; 2: 143–149
OYARZUN	1996	Chile	<i>Rev Med Chil</i> 1996; 124: 1365–1367 (Spanish)
GUTIERREZ	1996	Chilean population >5 yrs old	<i>Rev Med Chil</i> 1996; 124: 1295–1306 (Spanish)
ENRIGHT	1996	USA; elderly Blacks	<i>Chest</i> 1996; 110: 1416–1424
DIEZ-HERRANZ	1996	Comparison reference values recommended by the pneumology Spanish and European societies	<i>Arch Bronconeumol</i> 1996; 32: 459–462 (Spanish)
LOUW	1996	South African males (normative values)	<i>S Afr Med J</i> 1996; 86: 814–819
PARMA	1996	Male Italians aged 7–18 yrs	<i>Eur J Epidemiol</i> 1996; 12: 263–277
GIRI	1996	Bhutan	<i>J Assoc Physicians India</i> 1996; 44: 320–322
BRANDLI	1996	Adult Swiss population	<i>Thorax</i> 1996; 51: 277–283
SHARP	1996	Japanese-American males aged 71–90 yrs	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 1996; 153: 805–811
QUINTERO	1996	Healthy Nicaraguan male workers	<i>Am J Ind Med</i> 1996; 29: 41–48
ENRIGHT	1995	USA; healthy Minnesota 65–85-yr-old males and females	<i>Chest</i> 1995; 108: 663–669
SIROTKOVIC	1995	Croatia; school children from Dalmatia	<i>Monaldi Arch Chest Dis</i> 1995; 50: 258–263

**TABLE 1** (Continued)

First author	Year	Country/area/nature of study	Journal
GORE	1995	Healthy adult lifetime nonsmokers in Australia	<i>Eur Respir J</i> 1995; 8: 773–782
QUANJER	1995	White European children and adolescents	<i>Pediatr Pulmonol</i> 1995; 19: 135–142
DUFETEL	1995	Togo; Senegalese Black children and adolescents	<i>Rev Mal Respir</i> 1995; 12: 135–143 (French)
FULTON	1995	USA; MVV in African American adolescent females	<i>Pediatr Pulmonol</i> 1995; 20: 225–233

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; ECRHS: European Community Respiratory Health Survey; MVV: maximum voluntary ventilation.

**TABLE 2** Outcomes of a MEDLINE search under the keywords “reference equations” and “lung volumes”

First author	Year	Country/area/nature of study	Journal
TORRES	2003	Brazil; height and arm span in children	<i>Pediatr Pulmonol</i> 2003; 36: 202–208
VERMA	2003	India; dimensional statistics for estimation of lung volumes in children and adolescents	<i>Anthropol Anz</i> 2003; 61: 79–84
NEVE	2002	France; puberty and thoracic volume index	<i>Eur Respir J</i> 2002; 20: 1292–1298
ZHENG	2002	China; survey on clinical application	<i>Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi</i> 2002; 25: 69–73 (Chinese)
MANZKE	2001	Germany; children aged 6–16 yrs from “hospital normals”	<i>Eur J Pediatr</i> 2001; 160: 300–306
COTES	2001	UK workers; body mass index	<i>Thorax</i> 2001; 56: 839–844
IP	2000	Chinese children and adolescents in Hong Kong	<i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000; 162: 424–429
NEDER	1999	Brazil	<i>Braz J Med Biol Res</i> 1999; 32: 729–737
BAUR	1999	Germany; comparison of lung function reference values	<i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1999; 72: 69–83
CORDERO	1999	Latin population of Spanish descent	<i>Respiration</i> 1999; 66: 242–250
ROCA	1998	Spain	<i>Respir Med</i> 1998; 92: 454–460
CORZO-ÁLVAREZ	1998	Nonsmoking healthy males in Maracaibo, Venezuela	<i>Invest Clin</i> 1998; 39: 3–17 (Spanish)
MAHAJAN	1997	Healthy females of Haryana	<i>Indian J Chest Dis Allied Sci</i> 1997; 39: 163–171
CHIN	1997	Singapore; nonsmoking adults	<i>Respirology</i> 1997; 2: 143–149
MCCOY	1995	USA; normal infants	<i>Pediatr Pulmonol</i> 1995; 19: 282–290
ROSENTHAL	1993	UK; body plethysmographic gas volumes in prepubertal and pubertal school children in London	<i>Thorax</i> 1993; 48: 803–808

voorspellingen voor volume te hoog voor de jongste kinderen en te laag voor de oudste adolescenten.

Een ander probleem is dat bij dezelfde stahoogte jongens hogere longfunctiewaarden hebben dan meisjes, en dat blanken hogere waarden laten zien dan negroïden. De longfunctie neemt lineair toe met de leeftijd tot de adolescentiegroeispurt op ~10 jaar bij meisjes en ~12 jaar bij jongens. Tijdens de adolescentie treedt een verschuiving op in de verhouding longfunctie versus lengte. Een enkele vergelijking of de groeicurve longfunctie-lengte geeft dan ook geen volledig beeld van de groei tijdens de complexe periode van de adolescentie. Niettemin zijn ras- en geslachtgerelateerde groeicurven van longfunctie versus lengte nuttig, omdat daarmee herhaalde longfunctiemetingen bij individuele kinderen gemakkelijker weergegeven en beoordeeld kunnen worden<sup>29</sup>.

Details over referentiepopulaties en regressievergelijkingen voor kinderen en adolescenten zijn te vinden bij Quanjer *et al.*<sup>30</sup> Veel referentievergelijkingen voor longvolumes zijn afgeleid van relatief kleine populaties (<200 kinderen) in het leeftijdsbereik van 6 tot 12 jaar,

waarin de groei en ontwikkeling zeer sterk aan verandering onderhevig zijn. Het aantal studies waarin de mate van seksuele rijping of de leeftijd in aanmerking is genomen, is betrekkelijk gering.

In 1983 heeft de EGKS een uitgebreide lijst van eerder verschenen referentievergelijkingen voor longvolumes gepubliceerd<sup>20</sup>; deze lijst is in 1993 geactualiseerd<sup>8</sup>. Door de vergelijkingen in deze lijst met elkaar te combineren is een set vergelijkingen samengesteld voor volwassenen in de leeftijd tussen 18 en 70 jaar met een lengtebereik van 155–195 cm voor mannen en 145–180 cm voor vrouwen.

Een verslag van een ATS-workshop over longvolumemeting<sup>7</sup> bevat een overzicht van eerder gepubliceerde referentiewaarden voor zuigelingen, peuters en kleuters, schoolgaande kinderen, adolescenten en volwassenen, evenals een aantal aanbevelingen voor de selectie van referentiewaarden, de weergave van resultaten, de meting van secundaire variabelen en de opzet van toekomstige studies. De meeste referentievergelijkingen voor kinderen zijn afgeleid van Kaukasische populaties.

Etnisch bepaalde verschillen zijn niet goed gedefinieerd<sup>33–36</sup>. Deze



verschillen kunnen deels verklaard worden uit verschillen in de verhouding tussen romplengte en stahoogte, maar er zijn ook verschillen in vetvrije massa, borstomvang en kracht van ademhalingspijpen. In afwachting van kwalitatief betere gegevens kunnen voor negroïde en Aziatische kinderen dezelfde correctiefactoren worden toegepast als die welke voor volwassenen worden aanbevolen<sup>7</sup>. De referentiewaarden voor RC, VC en TLC liggen bij negroïden gemiddeld 12% lager dan bij blanken<sup>35</sup>, met bij ouderen veelal de kleinste en bij jonge volwassenen veelal de grootste verschillen<sup>36</sup>. Verder wordt algemeen aangenomen dat de referentiewaarden voor absolute longvolumes van volwassenen met een Aziatische achtergrond lager zijn dan die voor blanke volwassenen, maar hoe groot deze verschillen zijn is niet duidelijk vastgesteld, en bij Aziaten die met een westers voedingspatroon opgegroeid zijn kan het verschil minder groot zijn<sup>37</sup>. Volgens het ATS-document uit 1991<sup>5</sup> moet voor Amerikanen van Latijns-Amerikaanse afkomst en voor geboren Amerikanen in Noord-Amerika geen correctiefactor voor TLC of RV worden toegepast. Voor Afro-Amerikanen, Aziatische Amerikanen en Amerikanen met een Oost-Indische achtergrond geldt een aanbevolen correctiefactor van 0,88 voor TLC en van 0,93 voor RV. Voor RV/TLC hoeft geen correctie voor ras/ethniciteit plaats te vinden.

Tabel 2 bevat een lijst van studies inzake referentievergelijkingen voor longvolumes die tussen 1993 en augustus 2004 gepubliceerd zijn, aangevuld met vergelijkingen zoals die via MEDLINE-searches met de trefwoorden "reference equations" en "lung volumes" verkregen zijn. Doel is erkenning te geven aan het werk dat onderzoekers wereldwijd verrichten met betrekking tot de afleiding en het gebruik van referentievergelijkingen en de onderzoekswereld te stimuleren door te gaan met dat onderzoek.

In de praktijk maken veel laboratoria in de VS en Europa gebruik van de in het verslag van de ATS/ERS-workshop van 1995<sup>7</sup> respectievelijk de door de EGKS<sup>8, 20</sup> aanbevolen referentievergelijkingen voor TLC, FRC en RV.

### Diffusiecapaciteit voor koolmonoxide

Het kiezen van referentiewaarden voor DL<sub>CO</sub> is lastiger dan het kiezen van referentiewaarden voor spirometrie, omdat de verschillen tussen laboratoria voor DL<sub>CO</sub> aanmerkelijk groter zijn<sup>38, 39</sup>. Sommige van deze verschillen hangen samen met de gebruikte methode voor de berekening van DL<sub>CO</sub> en de correctie voor het hemoglobinegehalte, het carboxyhemoglobinegehalte en de geografische hoogte. Directeuren van laboratoria dienen zeer nauwkeurig te werk te gaan bij de selectie van referentiewaarden en waarden te kiezen die overeenkomen met de in hun eigen laboratorium gemeten waarden. De ideale situatie is die waarbij ieder laboratorium metingen voor DL<sub>CO</sub> uitvoert in een steekproef onder gezonde personen en de resultaten vergelijkt met meerdere referentievergelijkingen. In ieder geval dienen laboratoriumdirecteuren op hun hoede te zijn wanneer vaak interpretaties voorkomen die niet met de klinische situatie overeenstemmen. Dergelijke mismatches kunnen wijzen op verkeerd gekozen referentiewaarden of op problemen met de DL<sub>CO</sub>-meting.

Voorspelde waarden voor alveolair volume (V<sub>A</sub>), ingeademd volume (V<sub>I</sub>), DL<sub>CO</sub> en transfercoëfficiënt voor koolmonoxide (K<sub>CO</sub>) moeten van een en dezelfde bron afgeleid worden. Aangezien DL<sub>CO</sub> en K<sub>CO</sub> op uiteenlopende wijze beïnvloed kunnen worden door diverse factoren (zoals beschreven in een van de eerder gepubliceerde documenten uit deze serie<sup>4</sup>), moet aangegeven worden welke parameters eventueel gebruikt zijn voor het corrigeren van de voorspelde waarden (bijv. V<sub>A</sub>, concentratie hemoglobine/ carboxyhemoglobine en geografische hoogte).

Tabel 3 geeft een overzicht van studies inzake referentievergelijkingen voor diffusiecapaciteit die tussen 1995 en augustus 2004 gepubliceerd zijn. De tabel is mede opgesteld aan de hand van MEDLINE-searches met de trefwoorden "reference equations" en "diffusing capacity" of "diffusion". Doel is erkenning te geven aan het werk dat onderzoekers wereldwijd verrichten met betrekking tot de afleiding en het gebruik van referentievergelijkingen en de onderzoekswereld te stimuleren door te gaan met dat onderzoek.

**TABLE 3** Outcome of a MEDLINE search under the keywords "reference equations" and "diffusing capacity" or "diffusion"

First author	Year	Country/area/nature of study	Journal
NEVE	2002	France; puberty and thoracic volume index	<i>Eur Respir J</i> 2002; 20: 1292–1298
ZHENG	2002	China; survey on clinical application	<i>Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi</i> 2002; 25: 69–73 (Chinese)
ZANEN	2001	The Netherlands; alveolar membrane diffusion capacity and pulmonary capillary blood volume	<i>Eur Respir J</i> 2001; 18: 764–769
COTES	2001	UK workers; body mass index	<i>Thorax</i> 2001; 56: 839–844
HUGHES	2001	UK; in defence of K <sub>CO</sub> (TL/VA)	<i>Eur Respir J</i> 2001; 17: 168–174
JOHNSON	2000	USA; correction for V <sub>A</sub> for both DL <sub>CO</sub> and K <sub>CO</sub>	<i>Respir Med</i> 2000; 94: 28–37
NEDER	1999	Brazil	<i>Braz J Med Biol Res</i> 1999; 32: 729–737
BAUR	1999	Germany; comparison of lung function reference values	<i>Int Arch Occup Environ Health</i> 1999; 72: 69–83
MARTIN	1998	Canada/Québec	<i>Rev Mal Respir</i> 1998; 15: 781–788 (French)
MAHAJAN	1997	India; healthy females of Haryana	<i>Indian J Chest Dis Allied Sci</i> 1997; 39: 163–171
CHIN	1997	Singapore; nonsmoking adults	<i>Respirology</i> 1997; 2: 143–149
GUENARD	1996	France; elderly subjects	<i>Eur Respir J</i> 1996; 9: 2573–2577
COLLARD	1996	Belgium; obstructive sleep apnoea and obesity	<i>Chest</i> 1996; 110: 1189–1193
CHINN	1996	UK workers; standardised for alveolar volume	<i>Eur Respir J</i> 1996; 9: 1269–1277
STAM	1996	The Netherlands; at reduced alveolar volumes in children	<i>Pediatr Pulmonol</i> 1996; 21: 84–89

K<sub>CO</sub>: transfer coefficient of the lung for carbon monoxide; TL: transfer factor of the lung; V<sub>A</sub>: alveolar volume; DL<sub>CO</sub>: carbon monoxide diffusing capacity.

Zowel door de ERS<sup>38</sup> als door de ATS<sup>39</sup> is in het verleden een enkele "samenvattende" voorspellingsvergelijking voorgesteld. Vooral nog kan echter geen specifieke set vergelijkingen voor DL<sub>CO</sub> aanbevolen worden, omdat de metingen per laboratorium nogal sterk variëren. Veelgebruikt lijken de vergelijkingen uit het ERS-document van 1993<sup>38</sup> en die van Crapo en Morris<sup>40</sup> te zijn. In Europa worden ook de vergelijkingen van Cotes *et al.*<sup>41</sup>, Paoletti *et al.*<sup>42</sup> en Roca *et al.*<sup>43</sup> toegepast.

Tabel 4 bevat een samenvatting van de hier besproken algemene aandachtspunten betreffende referentievergelijkingen en geeft een overzicht van de referentiewaarden die worden gebruikt voor spirometrie, longvolumes en diffusiecapaciteit.

**TABEL 4** Overzicht van het gebruik van referentiewaarden

Onderdeel	Referentiewaarden
<b>Algemene aandachtspunten</b>	<p>Voorspelde waarden moeten verkregen zijn uit onderzoek bij "normale" of "gezonde" personen met dezelfde antropometrische (geslacht, leeftijd en lengte) en etnische kenmerken als de onderzochte persoon</p> <p>Lengte en gewicht moeten voor aanvang van de test bij iedere patiënt gemeten worden</p> <p>Voorzover mogelijk moeten de waarden voor alle parameters ontleend worden aan een en dezelfde referentiebron</p> <p>Aanbevolen wordt bij vergelijking van de gekozen referentievergelijkingen met de resultaten van metingen die in een steekproef onder gezonde personen in het eigen laboratorium uitgevoerd zijn te kiezen voor de referentievergelijking waarvan de som van de residuen (waargenomen - voorspeld zoals berekend voor iedere volwassen onderzochte persoon, of log waargenomen - log voorspeld voor iedere onderzochte persoon binnen de pediatrische leeftijdsgroep) het dichtst bij nul gelegen is.</p> <p>Bij gebruik van een bepaalde set referentievergelijkingen dient extrapolatie buiten de waarden voor lichaamslengte en leeftijd van de onderzochte personen vermeden te worden</p> <p>Voor iedere longfunctie-index geldt dat waarden beneden het 5-percentiel van de frequentieverdeling van de bij de referentiepopulatie gemeten waarden beschouwd worden als waarden beneden de verwachte "normaalwaarden"</p>
<b>Spirometrie</b>	<p>In de VS worden voor personen tussen 8 en 80 jaar de NHANES III-referentievergelijkingen uit 1999 en voor kinderen &lt; 8 jaar de vergelijkingen van Wang <i>et al.</i><sup>29</sup> aanbevolen.</p> <p>In Europa wordt vaak gebruik gemaakt van de gecombineerde EGKS-vergelijkingen uit 1993<sup>8</sup> voor personen tussen 18 en 70 jaar en van de vergelijkingen van Quanjer <i>et al.</i><sup>30</sup> voor kinderen.</p> <p>Vooralsnog kan voor Europa geen specifieke set van referentievergelijkingen worden aanbevolen; eerst zal een nieuw onderzoek op Europese schaal uitgevoerd moeten worden om meer actuele referentievergelijkingen voor longfunctie-indices te verkrijgen.</p> <p>Tabel 1 bevat een lijst van studies inzake referentievergelijkingen voor spirometrie die tussen 1995 en augustus 2004 gepubliceerd zijn.</p>
<b>Longvolumes</b>	<p>Er kan geen specifieke set van vergelijkingen worden aanbevolen.</p> <p>In de praktijk maken veel laboratoria in de VS en Europa gebruik van de referentievergelijkingen voor TLC, FRC en RV die worden aanbevolen in het verslag van de ATS/ERS-workshop van 1995<sup>7</sup> respectievelijk de EGKS/ERS-publicatie van 1993<sup>8</sup>.</p> <p>Tabel 2 bevat een lijst van studies inzake referentievergelijkingen voor longvolume die tussen 1993 en augustus 2004 gepubliceerd zijn.</p>
<b>Diffusiecapaciteit</b>	<p>Over het algemeen gelden er geen aanbevelingen voor specifieke sets van vergelijkingen.</p> <p>Veelgebruikte vergelijkingen lijken de door de EGKS in 1993 gepubliceerde vergelijkingen te zijn<sup>38</sup>, evenals die van Crapo en Morris<sup>40</sup>. In Europa worden ook de vergelijkingen van Cotes <i>et al.</i><sup>41</sup>, Paoletti <i>et al.</i><sup>42</sup> en Roca <i>et al.</i><sup>43</sup> toegepast.</p> <p>Tabel 3 bevat een lijst van studies inzake referentievergelijkingen voor diffusiecapaciteit die tussen 1995 en augustus 2004 gepubliceerd zijn.</p>

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; EGKS: Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal; TLC: totale longcapaciteit; FRC: functionele residuele capaciteit; RV: residueel volume; ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society

## CATEGORIEËN VAN VENTILATOIRE AFWIJINGEN

### Algemene aandachtspunten

Interpretaties van resultaten van longfunctietests moeten duidelijk, beknopt en informatief zijn. Ze dienen meer te omvatten dan alleen een vermelding van de waarden met de toevoeging "normaal" of "laag". In het ideale geval worden de resultaten geïnterpreteerd volgens de principes van klinische besluitvorming<sup>44</sup>, waarbij de *post-test probability* (achterafkans) voor een aandoening geschat wordt op basis van de

*pretest probability* (voorafkans), de kwaliteit van de testresultaten, de ondergrens voor vals-positieve of vals-negatieve interpretaties en de testresultaten zelf, inclusief de vraag in hoeverre deze overeenstemmen met de referentiewaarden. Vaak is dit niet mogelijk, omdat bij veel - misschien wel de meeste - tests interpretatie van resultaten plaatsvindt zonder dat klinische gegevens beschikbaar zijn. Het kan dan ook zinvol zijn om waar mogelijk bij de arts die het onderzoek heeft aangevraagd navraag te doen naar de onderliggende klinische vraag en bij de patiënt

in kwestie vooraf te informeren naar de reden voor de test. Verder kan ook het vastleggen van gegevens over respiratoire symptomen - hoesten, opgeven van sputum, piepen op de borst e.d. -, rookgewoonten en recent gebruik van bronchusverwijdende middelen nuttig zijn.

De interpretatie wint aan betekenis als de interpreterend arts ook relevante klinische diagnoses, röntgenfoto's van de borstkas, de meest recente hemoglobinewaarde en aanwijzingen voor neuromusculaire aandoeningen of obstructie van de bovenste luchtwegen in aanmerking neemt.

**Obstructieve longfunctiestoornissen**

Onder "obstructieve ventilatoire afwijking" wordt verstaan een disproportionele afname van de maximale luchtstroom uit de longen in verhouding tot het maximale volume (VC) dat vanuit de longen verplaatst kan worden<sup>45-47</sup>. Bij een obstructieve longfunctiestoornis is sprake van vernauwing van de luchtwegen tijdens de uitademing; de aandoening kenmerkt zich door een verminderde FEV<sub>1</sub>/VC-ratio (onder het 5-percentiel van de voorspelde waarde). Een karakteristiek voorbeeld van een flow-volumecurve bij obstructie is te zien in figuur 1a.

Aangenomen wordt dat veranderingen als gevolg van obstructie van de luchtstroom in de kleine luchtwegen het eerst tot uitdrukking komen in een vertraging in het laatste deel van het spirogram, ook wanneer het begindeel nauwelijks aangetast lijkt te zijn<sup>45-47</sup>. Een dergelijke vertraging van de expiratoire flow komt grafisch gezien voornamelijk tot uiting in een concave vorm van de flow-volumecurve; kwantitatief gezien is ze te herkennen aan een afname van de instantane flow op 75% van FVC (FEF<sub>75%</sub>) of de gemiddelde expiratoire flow tussen 25% en 75% van FVC (FEF<sub>25%-75%</sub>) die verhoudingsgewijs groter is dan de afname die FEV<sub>1</sub> te zien geeft. Afwijkingen bij dergelijke mid-range flowmetingen tijdens een geforceerde expiratoire manoeuvre zijn echter niet specifiek voor aandoeningen van de kleine luchtwegen bij individuele patiënten<sup>48</sup>.

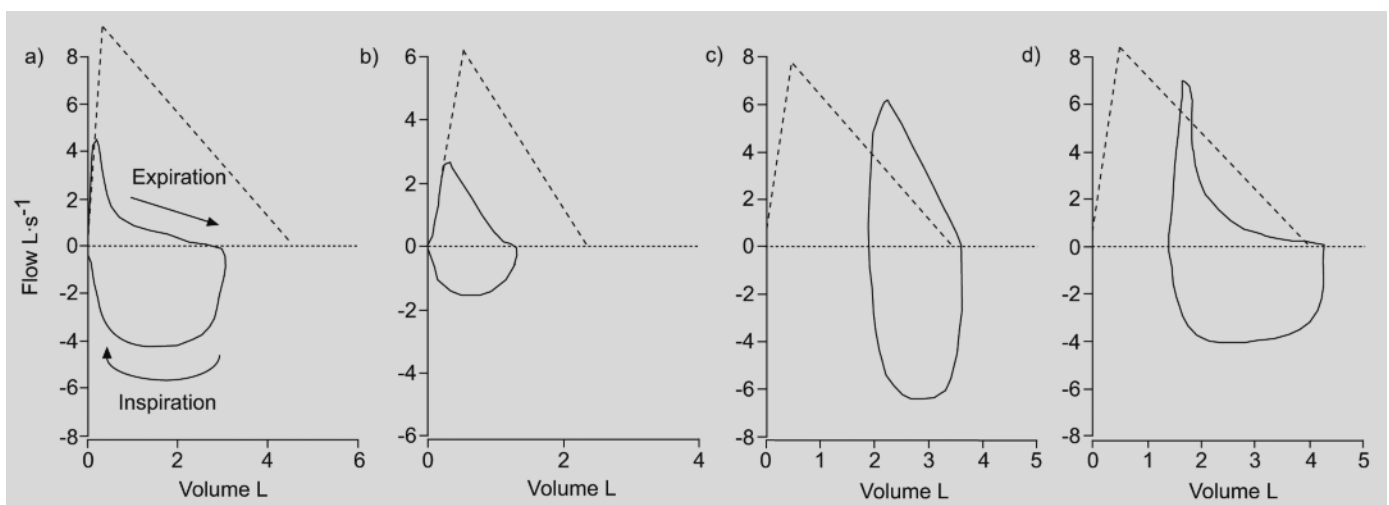
Naarmate de aandoening van de kleine luchtwegen zich verder ontwikkelt en/of meer centrale luchtwegen aangetast worden, zullen

tijdgebonden segmenten van het spirogram, zoals FEV<sub>1</sub>, over het algemeen een verhoudingsgewijs sterkere terugval vertonen dan VC.

Speciale aandacht verdienen gevallen waarin FEV<sub>1</sub> en FVC beide verminderd zijn en de FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio (nagenoeg) normaal is. Dit patroon duidt er meestal op dat de patiënt niet volledig in- of uitgeademd heeft. Het kan ook optreden wanneer de flow zo traag is dat de onderzochte persoon niet in staat is lang genoeg uit te ademen om de lucht tot RV-niveau uit de longen te blazen. Is dat het geval, dan is de flow-volumecurve aan het einde van de manoeuvre concaaf; TLC is normaal, en FEF<sub>75%</sub> is laag. Door de trage (inspiratoire of expiratoire) VC te meten kan in dit soort gevallen een nauwkeuriger schatting van de FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio verkregen worden. Een andere mogelijke oorzaak van dit patroon is het ongelijkmatig dichtvallen van de kleine luchtwegen in een vroege fase van de uitademing<sup>8, 49-52</sup>. Is daarvan sprake, dan kan TLC normaal zijn, maar is RV in de regel verhoogd. Een voor dit soort gevallen kenmerkend patroon is te zien in figuur 1b. Wordt dit patroon waargenomen bij een patiënt tijdens een maximale, ononderbroken inspanning, dan kan het zinvol zijn de test te herhalen na toediening van een inhalatiemiddel voor bronchusverwijding. Laten de resultaten voor FEV<sub>1</sub>, FVC of beide significante verbetering zien, dan kan dat duiden op de aanwezigheid van reversibele luchtstroomobstructie.

Behalve in dit uitzonderlijke geval is meting van longvolumes niet strikt noodzakelijk om obstructieve stoornissen vast te stellen, maar dergelijke metingen kunnen wel nuttig zijn om onderliggende aandoeningen en de gevolgen daarvan voor de longfunctie op te sporen. Zo kan een toename van TLC, RV of de RV/TLC-ratio tot boven de grens van natuurlijke variabiliteit duiden op de aanwezigheid van emfyseem, bronchiale astma of andere obstructieve aandoeningen<sup>47</sup> en tevens een indicatie vormen voor de mate van hyperinflatie van de longen.

De luchtstroomweerstand wordt in de klinische praktijk maar zelden gebruikt voor het vaststellen van luchtstroomobstructie. Voorzover toegepast geeft deze parameter een betere indicatie voor vernauwing van de extrathoracale of grote centrale intrathoracale luchtwegen dan



**FIGUUR 1** a, b) Karakteristieke flow-volumecurven bij obstructieve longfunctiestoornissen met een lage (a: geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV<sub>1</sub>) 38%; FEV<sub>1</sub>/vitale capaciteit (VC) 46%; expiratoire piekstroom (PEF) 48%; totale longcapaciteit (TLC) 101%) of normale (b: FEV<sub>1</sub> 57%; FEV<sub>1</sub>/VC 73%; PEF 43%; TLC 96%) FEV<sub>1</sub>/VC-ratio. In beide gevallen is TLC normaal en liggen de flows over het gehele volumebereik onder voorspeld. c) Karakteristieke curve bij een restrictieve longfunctiestoornis (FEV<sub>1</sub> 66%; FEV<sub>1</sub>/VC 80%; PEF 79%; TLC 62%). TLC is laag en de flow ligt bij een bepaald longvolume boven voorspeld. d) Karakteristieke curve bij een gemengde longfunctiestoornis, met een lage TLC en een lage FEV<sub>1</sub>/VC-ratio (FEV<sub>1</sub> 64%; FEV<sub>1</sub>/VC 64%; PEF 82%; TLC 72%), - - -: voorspelde flow-volumecurve; —: waargenomen inspiratoire en expiratoire flow-volumecurve (zoals aangegeven in a).

voor vernauwing van de meer perifere intrathoracale luchtwegen<sup>47</sup>. Bij patiënten die niet in staat zijn een maximale geforceerde expiratoire manoeuvre uit te voeren kan het gebruik ervan zinvol zijn.

### Restrictieve longfunctiestoornissen

Onder "restrictieve ventilatoire afwijking" wordt verstaan een afname van TLC tot onder het 5-percentiel van de voorspelde waarde bij een normale FEV<sub>1</sub>/VC-ratio. Een karakteristiek voorbeeld van een flow-volumecurve bij restrictie is te zien in figuur 1c. Aanwijzingen voor het bestaan van een restrictieve ventilatoire afwijking zijn een verlaagde VC, een verhoogde FEV<sub>1</sub>/VC-ratio (>85-90%) en een convex patroon in de flow-volumecurve. Ook hier geldt dat het patroon van een verlaagde VC en een normale of zelfs licht verhoogde FEV<sub>1</sub>/VC-ratio vaak het gevolg is van submaximale inspiratoire of expiratoire inspanning en/of verspreide perifere luchtstroomobstructie. Een verlaagde VC betekent niet per definitie dat er sprake is van een restrictieve longfunctiestoornis. Slechts in de helft van de gevallen wordt ook een lage TLC waargenomen<sup>53, 54</sup>.

Speciale vermelding verdienen gevallen van pneumothorax en afgesloten bullae, waarin sprake is van normale via lichaamsplethysmografisch onderzoek gemeten waarden voor FEV<sub>1</sub>/FVC en TLC bij lage waarden voor FEV<sub>1</sub> en VC. In deze gevallen zal meting van TLC via gasverdunding lage waarden voor deze parameter opleveren.

Een lage waarde voor TLC in een "single-breath"-test (zoals V<sub>A</sub> in de DL<sub>CO</sub>-test) mag niet zonder meer geïnterpreteerd worden als aanwijzing voor restrictie, daar TLC bij dit soort metingen stelselmatig te laag ingeschat wordt<sup>55</sup>. Hoe groter de luchtstroomobstructie, hoe meer TLC onderschat wordt. Bij ernstige luchtstroomobstructie kan TLC met wel 3 l te laag ingeschat worden, waardoor het risico van misclassificatie van de longfunctiestoornis in kwestie sterk toeneemt<sup>55, 56</sup>. Er is een methode voor correctie van de "single-breath"-V<sub>A</sub> voor het effect van luchtwegobstructie gepubliceerd, maar deze is nog niet afdoende op haar betrouwbaarheid getoetst<sup>57</sup>.

### Gemengde longfunctiestoornissen

Onder "gemengde ventilatoire afwijking" wordt verstaan het gelijktijdig optreden van obstructie en restrictie. Fysiologisch gezien is er sprake van een gemengde ventilatoire afwijking wanneer én FEV<sub>1</sub>/VC én TLC onder het 5-percentiel van de respectieve voorspelde waarden liggen. Gezien het feit dat VC bij obstructie en restrictie in gelijke mate verminderd kan zijn, kunnen uit metingen van FEV<sub>1</sub> en VC op zichzelf geen conclusies getrokken worden over de aanwezigheid van een vorm van restrictie bij patiënten met obstructieve aandoeningen. Een karakteristiek voorbeeld van een flow-volumecurve bij gemengde aandoeningen is te zien in figuur 1d. Als FEV<sub>1</sub>/VC laag is, de hoogste gemeten waarde voor VC (VC vóór of na bronchodilatatie of V<sub>I</sub> in de DL<sub>CO</sub>-test) beneden de ondergrens van normaal (Lower Limits of Normal - LLN) ligt en geen meting van TLC via lichaamsplethysmografisch onderzoek heeft plaatsgevonden, kan gesteld worden dat ook VC verminderd is - met hyperinflatie als meest waarschijnlijke oorzaak -, maar kan niet uitgesloten worden dat er daarnaast tevens sprake is van longvolumerestrictie<sup>58</sup>. Omgekeerd kan bij een lage FEV<sub>1</sub>/VC in combinatie met normale VC-waarden het bestaan van longvolumerestrictie naast de obstructie uitgesloten worden<sup>53, 54</sup>.

Tabel 5 bevat een overzicht van de verschillende categorieën van ventilatoire afwijkingen en de diagnoses daarvan.

**TABEL 5** Categorieën van ventilatoire afwijkingen en de diagnoses daarvan

Afwijking	Diagnose
<b>Obstructie</b>	FEV <sub>1</sub> /VC < 5-percentiel van voorspeld Een afname in flow bij laag longvolume is niet specifiek voor aandoeningen van de kleine luchtwegen bij individuele patiënten Een afname van zowel FEV <sub>1</sub> als VC is meestal het gevolg van een slechte manoeuvre, maar kan in zeldzame gevallen ook wijzen op luchtstroomobstructie; voor bevestiging van de aanwezigheid daarvan is longvolume-meting noodzakelijk Meting van absolute longvolumes kan nuttig zijn voor het diagnosticeren van emfyseem, bronchiale astma en chronische bronchitis, evenals voor het beoordelen van longhyperinflatie Meting van de luchtstroomweerstand kan nuttig zijn bij patiënten die niet in staat zijn goede spirometrische manoeuvres uit te voeren
<b>Restrictie</b>	TLC < 5-percentiel van voorspeld Een verlaagde waarde voor VC vormt geen bewijs voor de aanwezigheid van een restrictieve longfunctiestoornis; wel kan ze een aanwijzing voor restrictie zijn als FEV <sub>1</sub> /VC normaal of verhoogd is Een lage waarde voor TLC in een "single-breath"-test mag niet zonder meer geïnterpreteerd worden als een aanwijzing voor restrictie
<b>Gemengde stoornis</b>	FEV <sub>1</sub> /VC en TLC < 5-percentiel van voorspeld

FEV<sub>1</sub>: geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; VC: vitale capaciteit; TLC: totale longcapaciteit

### OPMERKINGEN OVER INTERPRETATIE EN PATRONEN VAN LONGFUNCTIESTOORNISSEN

De definitie die in dit document gegeven wordt van "obstructieve longfunctiestoornis" komt overeen met die welke in de ATS-richtlijn van 1991 betreffende interpretatie neergelegd is<sup>5</sup>, maar wijkt af van de definitie zoals die gehanteerd wordt in de GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)-aanbeveling<sup>59</sup> en in de ATS/ERS-richtlijnen betreffende COPD<sup>60</sup>, in die zin dat FEV<sub>1</sub> gekoppeld is aan VC - dus niet enkel aan FVC - en dat de grenswaarde voor deze verhouding vastgesteld is op het 5-percentiel van de normale verdeling in plaats van op een vaste waarde van 0,7. Gebruik van VC in plaats van FVC is volgens het panel aan te bevelen, omdat, als FEV<sub>1</sub> gekoppeld wordt aan VC, er meer obstructieve luchtwegafwijkingen vastgesteld kunnen worden dan met de verhouding FEV<sub>1</sub>/FVC; dit houdt verband met het feit dat FVC in sterkere mate afhankelijk is van flow- en volumevariabiliteit<sup>61</sup>. Het voordeel van het gebruik van het 5-percentiel is dat, anders dan bij toepassing van een vaste waarde van 0,7, er geen risico bestaat dat de prevalentie van obstructieve stoornissen bij

ouderen zonder medische voorgeschiedenis die wijst op blootstelling aan schadelijke deeltjes of gasen te hoog wordt ingeschat<sup>62</sup>.

De hier aanbevolen methode, waarbij een afname van de waarden voor de belangrijkste spirometrische parameters (zoals FEV<sub>1</sub>, VC, FEV<sub>1</sub>/VC en TLC) tot beneden het desbetreffende 5-percentiel opgevat wordt als een aanwijzing voor het bestaan van een longfunctiestoornis, biedt een eenvoudig, praktisch handvat voor de klinische praktijk. Lastiger wordt de situatie wanneer sommige of alle variabelen als hier bedoeld dicht bij de boven- of ondergrens van normaal liggen. Een letterlijke interpretatie van het functionele patroon is dan te simplistisch en houdt het gevaar in dat de functionele status niet correct beschreven wordt.

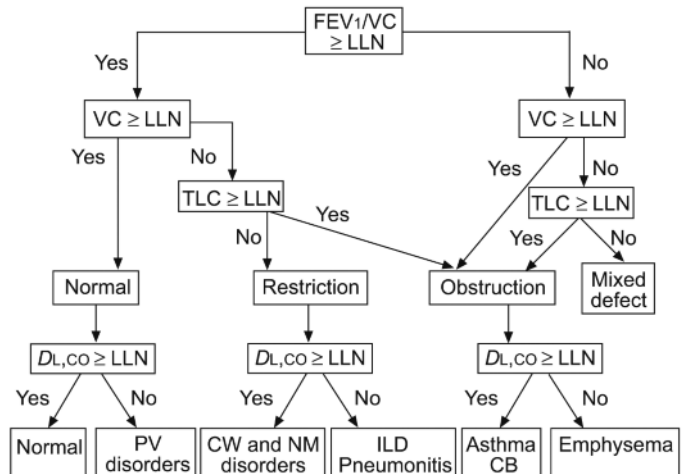
Naar het oordeel van de auteurs dienen in dat geval aanvullende tests uitgevoerd te worden voorzover de onderliggende klinische vraag daartoe aanleiding geeft. Hierbij kan het onder meer gaan om meting van de bronchusverwijdende respons, DL<sub>CO</sub>-tests, beoordeling van de gasuitwisseling, meting van de kracht van de ademhalingspijpen en inspanningstests.

Vorzichtigheid is ook geboden wanneer TLC op de ondergrens van normaal ligt en er tegelijkertijd sprake is van een aandoening waarvan aangenomen mag worden dat ze tot een restrictie zal leiden. Een typisch voorbeeld van een dergelijke restrictie is een longresectie. Het zou niet eenvoudig zijn louter op basis van TLC als percentage van voorspeld de verwachte restrictieve beperking aan te tonen als de waarde voor TLC boven het 5-percentiel van voorspeld blijft doordat later longgroei plaatsvindt of doordat TLC vóór de ingreep erg groot was. Extra zorgvuldigheid is tevens vereist in gevallen waarin sprake is van gelijktijdig optredende aandoeningen die tegengestelde effecten hebben op TLC, zoals interstitiële longaandoeningen (ILD) en emfyseem.

Hoewel fysiologische afwijkingen te herkennen zijn, geldt dat ze maar zelden kenmerkend voor de specifieke aandoeningen zijn. Wel is het mogelijk aan te geven welke categorieën van klinische aandoeningen de meest waarschijnlijke oorzaak zijn wanneer bepaalde fysiologische stoornissen waargenomen worden. Het is van belang terughoudend te zijn bij het stellen van diagnoses op basis van alléén longfunctietests, hoe uitgebreid deze ook zijn. Daarom mogen aan afwijkende resultaten van longfunctieonderzoek niet te snel conclusies worden verbonden met betrekking tot specifieke onderliggende aandoeningen.

VC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/VC en TLC zijn de basisparameters voor een juiste interpretatie van de longfunctie (figuur 2). Vaak wordt in plaats van VC de FVC gebruikt, maar aanbevolen wordt gebruik te maken van de ruimste beschikbare VC, ongeacht de vraag of die via een inspiratoire (IVC), trage expiratoire (SVC) of geforceerde expiratoire (FVC) manoeuvre verkregen is. Bij luchtstroomobstructie is FVC doorgaans in sterkere mate verminderd dan IVC of SVC<sup>61</sup>. VC kan vervangen worden door FEV<sub>6</sub>, mits de juiste LLN voor FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> (uit de NHANES III-vergelijkingen) wordt gebruikt<sup>12, 63</sup>. Door bij de interpretatie van spirogrammen in eerste instantie alleen VC, FEV<sub>1</sub> en FEV<sub>1</sub>/VC in aanmerking te nemen, wordt voorkomen dat een groot aantal meetresultaten tegelijkertijd bestudeerd moet worden om mogelijke stoornissen op het spoor te komen, een aanpak die leidt tot buitensporig veel "afwijkende" testresultaten, ook onder de meest gezonde groepen binnen een populatie<sup>64, 65</sup>. Bij afzonderlijke, eenvoudige tests is slechts in 5% van de gevallen sprake van een afwijking, maar in een onderzoek onder 251 gezonde personen waarbij een frequentiepercentage (voor ten minste 1 afwijkend testresultaat) van 10% werd gevonden wanneer FEV<sub>1</sub>, FVC en FEV<sub>1</sub>/FVC bij de analyse

betrokken werden, bleek dat percentage te stijgen tot 24% wanneer een hele reeks spirometrische indices - 14 in totaal - in aanmerking genomen werd<sup>23</sup>. Opgemerkt zij echter dat aanvullende parameters, zoals de expiratoire piekstroom (PEF) en maximale inspiratoire flows, nuttige informatie kunnen opleveren voor het diagnosticeren van extrathoracale luchtwegobstructie.



**FIGUUR 2** Vereenvoudigd algoritme met standaard patronen voor diverse longaandoeningen, bedoeld als hulpmiddel voor het beoordelen van de longfunctie in de klinische praktijk. Zoals voor al dit soort diagrammen geldt, worden de standaard patronen bij individuele patiënten soms wel en soms niet aangetroffen, afhankelijk van de aandoening in kwestie, de ernst ervan en de longfunctie-kwaliteit zoals die was voordat de eerste verschijnselen van de ziekte zich voordeden (met o.m. de vraag of de vitale capaciteit (VC) destijds dicht bij de onder- of bovengrens van normaal lag). De vraag in hoeverre dit diagram in de praktijk gevolgd moet worden kan alleen op klinische gronden beantwoord worden; een en ander is afhankelijk van de klinische vragen die aan de orde zijn en van de klinische informatie die op het moment van het onderzoek beschikbaar is. Als eerste komen (i) de verhouding tussen geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV<sub>1</sub>) en VC (FEV<sub>1</sub>/VC) en (ii) VC voor interpretatie in aanmerking. De totale longcapaciteit (TLC) moet in aanmerking genomen worden om de aanwezigheid van een restrictieve afwijking te bevestigen of uit te sluiten wanneer VC beneden de ondergrens van normaal ligt. In het algoritme is ook meting van de diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (DL<sub>CO</sub>) opgenomen, met correctie van de voorspelde waarde voor hemoglobine. Voor de categorie "gemengde afwijkingen" zijn de patronen voor DL<sub>CO</sub> dezelfde als die welke bij restrictie en obstructie optreden. Deze flow chart is niet geschikt voor het beoordelen van de ernst van obstructie van de bovenste luchtwegen. PV: pulmonaal vasculair; CW: borstkas; NM: neuromusculair; ILD: interstitiële longaandoeningen; CB: chronische bronchitis.

De belangrijkste parameter voor het vaststellen van obstructieve beperkingen bij patiënten is de FEV<sub>1</sub>/VC-ratio. Bij patiënten met respiratoire aandoeningen is een lage waarde voor FEV<sub>1</sub>/VC - zelfs wanneer FEV<sub>1</sub> binnen de normale waarden ligt - een voorspellende factor voor morbiditeit en mortaliteit<sup>66</sup>. Wat de betekenis van een lage FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio in combinatie met een normale FEV<sub>1</sub>-waarde is voor gezonde personen is voornamelijk niet duidelijk. Dit patroon kan vermoedelijk toegeschreven worden aan "dysanaptic" (ongelijke) groei van de luchtwegen en het longparenchym<sup>67</sup> (in een eerder ATS-document beschreven als een mogelijke fysiologische variant in geval van FEV<sub>1</sub> ≥ 100% voorspeld<sup>5</sup>). Of dit patroon duidt op luchtstroomobstructie, hangt af van de voorafkansen op obstructieve afwijkingen en mogelijk ook van de resultaten van aanvullende tests, zoals meting van

de bronchusverwijdende respons, DL<sub>CO</sub>-tests, beoordeling van de gasuitwisseling, meting van de kracht van de ademhalingsspieren en inspanningstests. Metingen van expiratoire flows buiten FEV<sub>1</sub> en FEV<sub>1</sub>/VC komen pas in aanmerking nadat aan de hand van deze basiswaarden is vastgesteld dat er sprake is van een obstructieve beperking met een zekere klinische ernst. Indien de waarden voor FEV<sub>1</sub> en FEV<sub>1</sub>/VC binnen het verwachte bereik liggen, is de klinische betekenis van flowafwijkingen die in een late fase van de maximale expiratoire flow-volumecurve optreden gering. Ligt de waarde voor FEV<sub>1</sub>/VC echter op of dicht bij de grenswaarde, dan kunnen dergelijke testresultaten wijzen op het bestaan van luchtwegobstructie. Dat geldt ook voor gemiddelde flows, zoals de mid-expiratoire flow (MEF<sub>25%-75%</sub>), in het bijzonder bij kinderen met cystische fibrose<sup>68, 69</sup>. Zelfs wanneer er weinig gebruik wordt gemaakt van deze tests, moet bij de interpretatie rekening worden gehouden met de grote variabiliteit van de resultaten ervan onder gezonde personen.

De maximale vrijwillige ventilatie (MVV) maakt over het algemeen geen deel uit van de set van longfunctieparameters die gebruikt worden voor diagnosticering of monitoring van pulmonale stoornissen, vanwege de goede correlatie die deze parameter vertoont met FEV<sub>1</sub><sup>70</sup>. Toch kan deze index nuttige informatie opleveren in de klinische praktijk. Zo zijn er meldingen van een in verhouding tot FEV<sub>1</sub> onevenredig sterke afname van MVV bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen<sup>71, 72</sup> en obstructie van de bovenste luchtwegen<sup>73</sup>. Verder wordt MVV wel gebruikt voor het schatten van de ademhalingsreserve tijdens maximale inspanning<sup>74</sup>, al heeft dit gebruik van deze index slechts beperkte waarde bij patiënten met milde tot gematigde COPD<sup>75, 76</sup>. De auteurs bevelen aan MVV voor dit doel te meten en niet, zoals in de praktijk vaak gebeurt, te schatten door FEV<sub>1</sub> te vermenigvuldigen met een constante waarde.

## CLASSIFICATIE VAN DE ERNST VAN LONGFUNCTIESTOORNISSEN

Tabel 6 bevat een schema voor de indeling naar ernst van longfunctiebeperkingen op basis van FEV<sub>1</sub> % voorspeld. Deze indeling is vergelijkbaar met die welke wordt aanbevolen in eerder verschenen publicaties, waaronder GOLD<sup>59</sup>, ATS 1986<sup>77</sup>, ATS 1991<sup>5</sup> en de richtlijnen van de American Medical Association (AMA)<sup>78</sup>. Het aantal categorieën en de precieze afbakening ervan zijn arbitrair.

Graad	FEV <sub>1</sub> % voorspeld
Mild	>70
Matig	60-69
Matig ernstig	50-59
Ernstig	35-49
Zeernstig	<35

Systemen voor classificatie van de ernst van longfunctiestoornissen zijn bij voorkeur afgeleid van studies waarin de waarden van longfunctieonderzoek gerelateerd zijn aan onafhankelijke prestatie-indices, zoals het vermogen om te werken en in het dagelijks leven normaal te functioneren, morbiditeit en ziekteprognose<sup>79-82</sup>. In de regel bestaat er een verband tussen het vermogen om te werken c.q. in het dagelijks

leven normaal te functioneren en de longfunctie, en de longfunctie wordt in verschillende gepubliceerde classificatiesystemen ook gebruikt om beperkingen op dit vlak te categoriseren<sup>77-79, 83</sup>. De longfunctiekwiteit is ook gerelateerd aan morbiditeit, en bij patiënten met een verminderde longfunctie worden ook meer ademhalingsklachten waargenomen<sup>82</sup>.

De longfunctiekwiteit is tevens een prognostisch relevante factor, onder meer als voorspeller van een dodelijke afloop van zowel hart- als longaandoeningen<sup>84, 85</sup>, zelfs bij patiënten die nooit gerookt hebben<sup>86</sup>. In het Framingham-onderzoek bleek VC een belangrijke onafhankelijke voorspeller van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit te zijn<sup>84, 85</sup>. In verschillende cohortstudies onder werkenden zijn FEV<sub>1</sub> en FEV<sub>1</sub>/FVC naar voren gekomen als onafhankelijke voorspellers van het sterfterisico, zowel in het algemeen als in verband met respiratoire aandoeningen<sup>87-89</sup>. Verder is in een meta-analyse van de resultaten van zes onderzoeken betreffende mortaliteit onder uiteenlopende populaties van de beroepsbevolking in het Verenigd Koninkrijk een verband vastgesteld tussen het risico om aan COPD te overlijden en de FEV<sub>1</sub>-score. In vergelijking met personen van wie de FEV<sub>1</sub> bij een eerste onderzoek binnen 1 standaarddeviatie (SD) van het gemiddelde lag, bleek het overlijdensrisico van personen met een FEV<sub>1</sub> van > 2 SD onder het gemiddelde, gemeten over een periode van 20 jaar, 12 keer groter waar het gaat om COPD, 10 keer groter waar het gaat om niet-neoplastische respiratoire aandoeningen en ruim 2 keer groter waar het gaat om vaatziekten<sup>90</sup>. Er zijn dus duidelijke aanwijzingen dat er in veel gevallen een correlatie bestaat tussen FEV<sub>1</sub> en de ernst van symptomen en de ziekteprognose<sup>79-82, 90</sup>, maar die correlatie is niet van dien aard dat op basis daarvan nauwkeurige voorspellingen voor symptomen of prognoses voor individuele patiënten gemaakt kunnen worden.

Een andere belangrijke voorspeller van mortaliteit is DL<sub>CO</sub>, zowel voor de algemene bevolking<sup>91</sup> als voor patiënten bij wie longresectie heeft plaatsgevonden<sup>92</sup>.

FEV<sub>1</sub> % voorspeld wordt vaak gebruikt om obstructieve, restrictieve en gemengde longfunctiestoornissen naar de ernst ervan in te delen, maar deze variabele is slechts in beperkte mate toepasbaar voor patiënten met obstructie van de bovenste luchtwegen zoals tracheale stenose, bij wie de obstructie levensbedreigend kan zijn terwijl ze in dit schema toch onder de categorie "mild" valt. Verder zijn er maar weinig gegevens beschikbaar over de toepasbaarheid van andere functionele indices - zoals FRC bij luchtstroomobstructie of TLC bij longrestrictie - voor het classificeren van beperkingen naar gelang van de ernst ervan.

Bij veel niet-obstructieve longaandoeningen kan de afname van VC gerelateerd worden aan de mate waarin verlies van functionerend longparenchym optreedt. VC kan ook enig nut hebben bij het beantwoorden van de vraag in hoeverre de ademhalingsspieren een rol spelen bij bepaalde neuromusculaire aandoeningen. VC kan slechts in geringe mate aangetast zijn bij interstitiële (diffuse) longaandoeningen die ernstig genoeg zijn om een duidelijk verlies van diffusiecapaciteit en ernstige bloedgasstoornissen tot gevolg te hebben<sup>63</sup>. Verder kunnen de eerste symptomen van een ernstig respiratoir probleem bij patiënten met een zich snel ontwikkelende neuromusculaire aandoening zich vertalen in een nauwelijks dalende VC<sup>47, 93</sup>.

FEV<sub>1</sub> en FVC kunnen in bepaalde gevallen onjuiste interpretaties opleveren ten aanzien van de ernst van ventilatoire afwijkingen, vooral

wanneer deze een zeer ernstig stadium bereikt hebben. Daar zijn tal van redenen voor. Eén daarvan houdt verband met het volumevariabiliteitseffect dat de aan de geforceerde expiratoire manoeuvre voorafgaande diepe inademing heeft op de bronchiale tonus en dus op de luchtwegdiameter<sup>94-98</sup>. Een andere reden is dat met deze parameters niet vastgesteld kan worden of bij de rustademhaling al dan niet sprake is van flowbeperking<sup>99-102</sup>. Zolang actuelere onderzoeksgegevens ontbreken, kan de FEV<sub>1</sub>/VC-ratio beter niet gebruikt worden om de ernst van een obstructieve aandoening te bepalen. Zowel FEV<sub>1</sub> als VC kan afnemen naarmate de aandoening zich ontwikkelt, en een FEV<sub>1</sub>/VC-ratio van 0,5/1,0 duidt op een ernstigere beperking dan een van 2,0/4,0, hoewel de verhouding in beide gevallen 50% is. Standaardgebruik van de FEV<sub>1</sub>/VC-ratio voor vaststelling van de ernst van obstructie wordt dus afgeraden, maar deze parameter kan wel nuttig zijn bij personen met aangeboren grote longen bij wie zich obstructieve aandoeningen ontwikkelen. In dergelijke gevallen kan de FEV<sub>1</sub>/VC-ratio zeer laag zijn (60%), terwijl de waarde voor FEV<sub>1</sub> alléén binnen de obstructie-categorie "mild" (> 70% voorspeld) valt.

Uit recent onderzoek is gebleken dat aanvullende metingen van groot belang zijn wanneer de ernst van aandoeningen beoordeeld wordt. Zo is gebleken dat FRC, RV, TLC en RV/TLC toenemen naarmate de luchtstroombeperking ernstiger wordt, als gevolg van de afname van de elastische retractiekracht van de longen en/of dynamische mechanismen<sup>47, 103, 104</sup>. De ontwikkeling van hyperinflatie gaat gelijk op met de ontwikkeling van de luchtwegobstructie<sup>58</sup>. Hyperinflatie heeft zowel een positief als een negatief effect: ze moduleert de luchtstroomobstructie, maar veroorzaakt ook dyspneu, doordat de elastische druk op de inspiratoire spieren toeneemt<sup>47</sup>. In een recent onderzoek bleek hyperinflatie van de long in rust - gemeten als inspiratoire capaciteit (IC)/TLC - een onafhankelijke voorspeller van zowel algemene als aan respiratoire aandoeningen gerelateerde mortaliteit bij patiënten met COPD te zijn<sup>105</sup>. Verder is zowel bij ernstige obstructieve als bij ernstige restrictieve aandoeningen de expiratoire flow in rust vaak van invloed op de maximale flow<sup>98, 99, 102</sup>, een verschijnsel dat bekend staat als limitatie van de expiratoire flow tijdens rustademhaling (EFL). Of hiervan inderdaad sprake is, kan in de praktijk vrij eenvoudig vastgesteld worden door in de flow-volumecurven de expiratoire flow in rust en de geforceerde expiratoire flow met elkaar te vergelijken. De klinische betekenis van EFL is dat (i) het optreden van dyspneu in de hand gewerkt wordt<sup>100</sup>, (ii) de inspiratoire spieren in een mechanisch ongunstige positie gebracht worden<sup>43</sup> en (iii) cardiovasculaire bijwerkingen ontstaan<sup>106</sup>. Hoewel er vooralsnog onvoldoende onderzoeksgegevens beschikbaar zijn om standaardtoepassing van metingen van hyperinflatie of EFL bij het beoordelen van de ernst van longfunctiebeperkingen aan te bevelen, kan gesteld worden dat gebruik ervan zinvol kan zijn bij patiënten bij wie disproportionele verschillen tussen spirometrische beperkingen en het optreden van dyspneu waargenomen worden.

De gerapporteerde toename van RV in geval van obstructie tot slot geldt als een aanwijzing voor afsluiting van de luchtwegen<sup>47, 103</sup>. De klinische relevantie van RV is nog onzeker, vooral als het gaat om de beoordeling van de ernst van aandoeningen, maar deze index kan in bijzondere omstandigheden toch nuttig zijn, onder meer bij de beantwoording van de vraag of een verbetering van de longfunctie na een volumebeperkende chirurgische ingreep te verwachten valt<sup>104</sup>.

In tabel 7 zijn de hierboven besproken aandachtspunten betreffende de classificatie van de ernst van longfunctiestoornissen in samengevatte vorm weergegeven.

**Tabel 7**

Overzicht van aandachtspunten betreffende de classificatie van de ernst van longfunctiestoornissen

Indeling naar ernst van longfunctiestoornissen vindt plaats op basis van FEV<sub>1</sub> % voorspeld  
 Deze variabele is niet toepasbaar in geval van obstructie van de bovenste luchtwegen en is ook niet altijd geschikt voor het vergelijken van verschillende longziekten of -aandoeningen  
 FEV<sub>1</sub> kan in bepaalde gevallen onjuiste interpretaties ten aanzien van de ernst van afwijkingen opleveren, met name wanneer de aandoening een zeer ernstig stadium heeft bereikt  
 De correlatie tussen FEV<sub>1</sub> % voorspeld en ernst van symptomen is matig; deze variabele geldt op zichzelf dan ook niet als een goede voorspeller van de klinische ernst en de ziekteprognose voor individuele patiënten  
 Meting van longhyperinflatie en beperking van de expiratoire flow tijdens rustademhaling kan nuttig zijn voor het beoordelen van de ernst van longfunctiebeperkingen

FEV<sub>1</sub>: geforceerd expiratoir volume in 1 seconde

## BRONCHUSVERWIJDENDE RESPONS

De bronchiale respons op bronchusverwijdende medicatie is een geïntegreerde fysiologische reactie waarbij luchtwegepitheel, zenuwen, mediators en het gladde spierweefsel van de bronchiën betrokken zijn. Bij een en dezelfde persoon kan de respons op bronchusverwijdende medicatie in meerdere of mindere mate variëren; de aanname dat een enkele test voor bronchusverwijdende respons zou volstaan om zowel het onderliggende reactievermogen van de luchtwegen als de opportuniteit en het nut van bronchusverwijdende therapie te beoordelen moet dan ook als te simplistisch worden beschouwd<sup>107</sup>. Naar de mening van de auteurs dient de respons op bronchodilatantia daarom, afhankelijk van het doel van het onderzoek, getest te worden ofwel na toediening van een enkele dosis van bronchusverwijdende medicatie in een laboratorium voor longfunctieonderzoek, ofwel na een klinisch onderzoek van 2 tot 8 weken.

De correlatie tussen bronchoconstrictie en bronchusverwijdende respons is onduidelijk; uit de aanwezigheid van het een kan niets met zekerheid worden afgeleid voor de aanwezigheid van het ander.

Er bestaat geen consensus over aard, dosering en wijze van toediening van in laboratoriumomgevingen te gebruiken bronchusverwijdende middelen. Wel kunnen voor situaties waarin gebruik wordt gemaakt van een dosis-aërosol de volgende aanbevelingen gegeven worden om verschillen binnen en tussen laboratoria zoveel mogelijk te beperken:

- maak bij voorkeur gebruik van kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten (zoals salbutamol); bij gebruik van een dosis-aërosol met voorzetkamer worden vier afzonderlijke doses van 100  $\mu$ g elk aanbevolen;
- herhaal de test na een pauze van 15 min;
- wordt de test uitgevoerd om te bepalen of behandeling met een specifiek medicijn mogelijk effect heeft, dan moet het medicijn in kwestie in dezelfde dosering en langs dezelfde weg toegediend worden als wanneer het gebruikt wordt in de klinische praktijk; de pauze tussen het moment van toediening en de herhaling van spirometrische metingen dient overeen te komen met de aangegeven inwerktijd van het medicijn.

De interpretatie van reversibiliteitstests begint met het beantwoorden

van de vraag of zich een verandering heeft voorgedaan die boven de drempel van toevallige variatie ligt. Tabel 8 geeft een overzicht van de procentuele verandering in FVC en FEV<sub>1</sub> zoals die na toediening van een bronchusverwijdend agens is gevonden in enkele onderzoeken onder algemene populaties<sup>108-110</sup> en patiëntenpopulaties<sup>101, 111-113</sup>. Uit deze studies blijkt dat de berekende bronchusverwijdende respons toeneemt naarmate de baseline VC of FEV<sub>1</sub> afneemt, los van de vraag of de respons als absolute verandering of als percentage van de beginwaarde werd opgevat. Om die reden liggen de cijfers voor de bronchusverwijdende respons in patiëntenonderzoeken iets hoger dan in onderzoeken onder algemene populaties.

Er bestaat geen duidelijke consensus over de definitie van reversibiliteit bij personen met luchstroomobstructie<sup>111, 114</sup>. Een van de verklaringen hiervoor is dat er ook geen consensus bestaat over de wijze waarop de bronchusverwijdende respons moet worden uitgedrukt, zoals ook overeenstemming over de te gebruiken variabelen en over de aard, dosering en wijze van inhalatie van bronchodilatantia ontbreekt. De

drie meest gebruikte methoden voor het uitdrukken van de bronchusverwijdende respons zijn: verandering uitgedrukt als percentage van de beginwaarde voor de betreffende spirometrische variabele; verandering uitgedrukt als percentage van de voorspelde waarde; en absolute verandering.

Er is onderzoek gepubliceerd waarin de methode waarbij de verandering in FEV<sub>1</sub> en/of FVC uitgedrukt wordt als percentage van de voorspelde waarden beter scoort dan de methode van procentuele verandering ten opzichte van baseline<sup>115</sup>. Bij gebruik van laatstgenoemde methode hanteren de meeste instanties een toename van FEV<sub>1</sub> en/of FVC van 12 tot 15% als criterium voor een significante respons. Is de toename < 8% (of < 150 ml), dan wordt aangenomen dat ze binnen de grenzen van de variabiliteit van meting valt<sup>107, 115</sup>. De auteurs bevelen aan bij individuele patiënten gebruik te maken van de methode van procentuele verandering ten opzichte van baseline in combinatie met de methode van absolute verandering om te bepalen of er sprake is van een positieve bronchusverwijdende respons. Worden in

**TABEL 8** Geselecteerde studies betreffende bronchusverwijdende respons

Populatie	Agens/ wijze van toediening	FVC	FEV <sub>1</sub>	MEF <sub>25%-75%</sub> of MEF <sub>50%</sub>	Opmerkingen
<b>Algemene bevolking</b>					
1063 personen tussen 8-75 jaar; algemene bevolking <sup>108</sup>	2 puffs IP via MDI	10,7% (0,40 l)	7,7% (0,31 l)	20%	95-percentiel voor procentuele verandering t.o.v. baseline
2609 personen; aselechte steekproef in 3 gebieden in Alberta, Canada <sup>109</sup>	500 µg TB via voorzetkamer		M 9% (0,34 l) V 9% (0,22 l)		95-percentiel voor procentuele verandering t.o.v. baseline bij asymptomatische nooit-rokers met FEV <sub>1</sub> > 80% voorspeld
75 geselecteerde klachtenvrije personen <sup>110</sup>	2 puffs via MDI	5,1% (0,23 l)	10,1% (0,36 l)	48,3%	bovenste 95% CL (two-tailed test) voor procentuele verandering t.o.v. baseline
<b>Patiënten</b>					
40 naar longfunctielab. doorverwezen patiënten <sup>112</sup>	placebo	14,9% (0,34 l)	12,3% (0,18 l)	45,1%	bovenste 95% CI voor verandering na placebo
985 COPD-patiënten in IPPB-onderzoek <sup>111</sup>	250 µg IP via vernevelaar		15%		procentuele verandering t.o.v. baseline
150 patiënten met luchtwegobstructie <sup>113</sup>	200 µg SB of 500 µg TB via MDI	15% (0,33 l)	10% (0,16 l)		95% CI voor absolute verandering
78 patiënten met COPD/astma <sup>101</sup>	200 µg SB via MDI	14% (0,51 l)	15% (0,25 l)		95% CL voor procentuele verandering t.o.v. baseline

FVC: geforceerde vitale capaciteit; FEV<sub>1</sub>: geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; MEF<sub>25%-75%</sub>: gemiddelde flow tussen 25% en 75% van FVC; MEF<sub>50%</sub>: flow op 50% van FVC; IP: isoproterenol; MDI: metered dose inhaler (dosis-aërosol); TB: terbutaline; SB: salbutamol; CL: confidence limits (betrouwbaarheidsgrenzen); CI: confidence interval (betrouwbaarheidsinterval); COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronische obstructieve longaandoeningen); IPPB: intermittent positive pressure breathing (intermitterende beademing met positieve druk); overige variabelen als in tabel 6.



een enkele testsessie waarden  $>12\%$  en  $> 200$  ml ten opzichte van baseline gevonden, dan kan van een "significante" bronchusverwijding gesproken worden. Als de verandering in  $FEV_1$  niet significant is, kan een afname van de longhyperinflatie wijzen op een significante respons<sup>101</sup>. Blijft respons tijdens een laboratoriumtest met bronchusverwijdende middelen uit, dan betekent dat nog niet dat een klinische respons op een behandeling met bronchodilatantia uitgesloten is.

Meting van  $MEF_{25\%-75\%}$  is een spirometrische test waarvan de resultaten zeer grote variabiliteit vertonen, onder meer als gevolg van het feit dat het resultaat afhankelijk is van FVC, die bij patiënten met obstructie toeneemt naarmate de expiratoire fase langer duurt. Als FVC verandert, is  $MEF_{25\%-75\%}$  na bronchodilatatie niet vergelijkbaar met de waarde die vóór bronchodilatatie gemeten is. Als oplossing voor dit probleem is correctie voor volume van  $MEF_{25\%-75\%}$  voorgesteld<sup>116, 117</sup>. In ten minste twee studies is het nut van  $MEF_{25\%-75\%}$  onderzocht. De resultaten waren teleurstellend; slechts 8% van de astmapatiënten<sup>117</sup> en 7% van de COPD-patiënten werden gedetermineerd als personen met "afwijkende" kenmerken wanneer uitsluitend de  $MEF_{25\%-75\%}$ -criteria werden toegepast. Ook andere testresultaten, zoals die voor  $FEV_1/VC$  en instantane flows die op een bepaald deel van VC gemeten zijn, kunnen bij de beoordeling van de bronchusverwijdende respons tot verkeerde interpretaties leiden als geen rekening wordt gehouden met veranderingen in de duur van de expiratoire fase en als flows niet bij een en hetzelfde volume onder TLC gemeten worden.

Als is vastgesteld dat de verandering boven de drempel van spontane variabiliteit ligt, is de volgende stap het beantwoorden van de vraag of de verandering klinisch van belang is. Voor dit aspect van de interpretatie zijn moeilijker duidelijke richtsnoeren te geven, onder meer omdat het antwoord afhankelijk is van de vraag om welke redenen de test is uitgevoerd. Zo is bekend dat astmapatiënten een grotere toename van flow en volume vertonen na inhalatie van een bronchusverwijdend agens dan COPD-patiënten, maar tot op heden is in geen enkele studie aangetoond dat beide categorieën van patiënten louter op basis van de bronchusverwijdende respons duidelijk van elkaar onderscheiden kunnen worden<sup>101, 109, 111, 114</sup>. Verder is het van belang zich te realiseren dat reacties die duidelijk beneden de drempels van significantie liggen verband kunnen houden met symptoomvermindering en de prestatie van de patiënt<sup>118</sup>. Op deze aspecten wordt hieronder nader ingegaan.

De respons op bronchusverwijdende therapie wordt zowel bij gezonde personen als bij patiënten met chronische luchtstroomobstructie nogal eens onvoorzien lager ingeschat als  $FEV_1$  en/of FVC als criterium gehanteerd worden dan wanneer gebruik wordt gemaakt van de waarden voor luchtweerstand of flow zoals gemeten tijdens geforceerde expiratoire manoeuvres vanaf een volume onder TLC (partiële expiratoire flow-volumemaneuvres)<sup>8, 101, 102, 119-122</sup>. De verklaring hiervoor is vermoedelijk dat bij diepe inhalatie de luchtwegdiameter afneemt, voornamelijk na toediening van bronchusverwijdende middelen<sup>101, 120</sup>. Bij patiënten met luchtstroomobstructie houdt de toename van de expiratoire flow na bronchodilatatie vaak verband met een evenredige afname in FRC c.q. toename in IC in rust en tijdens inspanning<sup>101, 123</sup>. De verbetering van de longfunctieparameters tijdens rustademhaling voorzover geen diepe inademing is voorafgegaan kan een verklaring vormen voor de afname van kortademigheid na inhalatie van een bronchusverwijdend middel, ondanks geen of minimale veranderingen in  $FEV_1$  en/of FVC. Verder is kortetermijn intra-individuele variabiliteit voor partiële flows en IC gerapporteerd<sup>101</sup>. Blijft een toename van  $FEV_1$  en/of FVC na toediening van een bronchusverwijdend middel uit, dan is dat dus geen goede reden om af te zien

van een klinisch onderzoek van 1 tot 8 weken met bronchoactieve medicatie.

Een geïsoleerde toename van FVC ( $>12\%$  t.o.v. controlewaarde en  $>200$  ml) na toediening van salbutamol die niet aan een verlengde expiratoire fase toegeschreven kan worden wijst op bronchusverwijding<sup>124</sup>. Een (gedeeltelijke) verklaring hiervoor is mogelijk dat diepe inhalaties leiden tot een geringere luchtwegdiameter en/of tot stijfheid van de luchtwegwand, met name na toediening van een bronchusverwijdend agens<sup>101, 120</sup>.

Tabel 9 geeft een overzicht van de aandachtspunten waarmee laboratoria rekening dienen te houden bij de beoordeling van de bronchusverwijdende respons.

**TABEL 9** Overzicht van aandachtspunten met betrekking tot bronchusverwijdende respons

Aanbevolen procedure (met het oog op minimalisering van de verschillen binnen en tussen laboratoria):

- voer een meting uit van de baseline longfunctie
- dien salbutamol toe in vier afzonderlijke doses van 100 µg via een voorzetskamer
- voer na een pauze van 15 min nogmaals een meting uit van de longfunctie. Is het doel te bepalen of behandeling met een ander dan het regulier gebruikte bronchusverwijdend middel zinvol is, dan moet dit middel voor de test in dezelfde dosering en op dezelfde wijze toegediend worden als bij gebruik in de klinische praktijk. Voor sommige bronchusverwijdende middelen kan een langere wachttijd gehanteerd worden.

Een toename van  $FEV_1$  en/of FVC van  $\geq 12\%$  t.o.v. de controlewaarde en  $\geq 200$  ml geldt als een positieve bronchusverwijdende respons

Blijft een significante toename van  $FEV_1$  en/of FVC uit, dan kan een verbetering van de longfunctieparameters binnen de rustademhaling, zoals hogere waarden voor partiële flows en een afname van longhyperinflatie, een verklaring vormen voor verminderde dyspneu

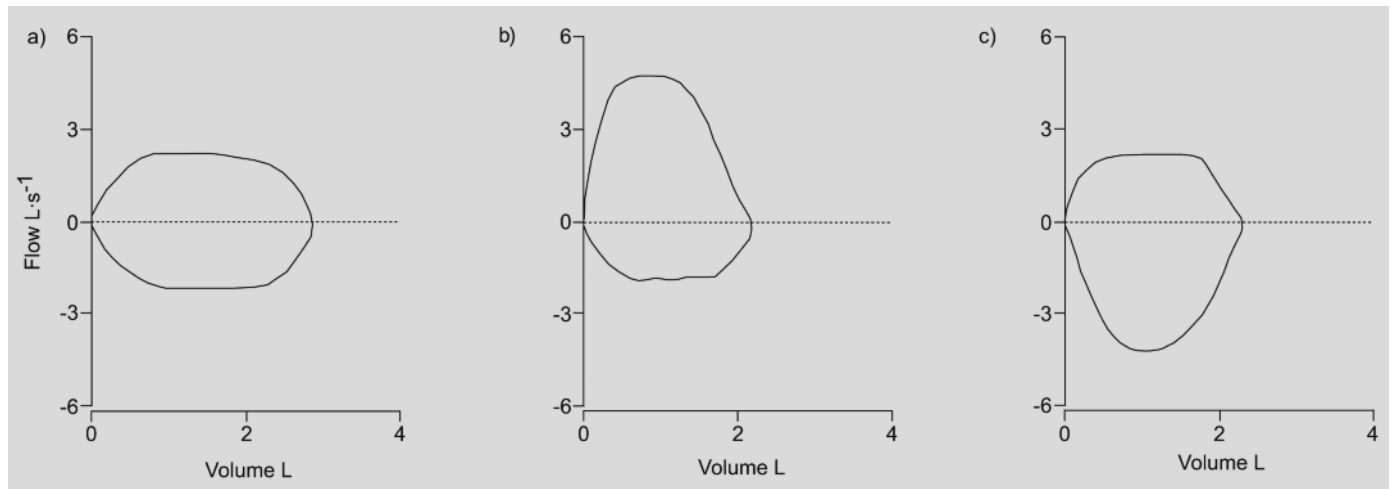
Uit het uitblijven van een bronchusverwijdende respons in de laboratoriumtest kan niet geconcludeerd worden dat een klinische respons op behandeling met bronchodilatantia uitgesloten is

$FEV_1$ : geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; FVC: geforceerde vitale capaciteit

## OBSTRUCTIE VAN DE CENTRALE EN BOVENSTE LUCHTWEGEN

Obstructie van de centrale en bovenste luchtwegen kan zich voordoen in de extrathoracale (farynx, larynx en extrathoracale deel van de trachea) en intrathoracale (intrathoracale trachea en hoofdbronchi) luchtwegen. Deze aandoening leidt normaal gesproken niet tot een afname in  $FEV_1$  en/of VC, maar wel kan PEF ernstig gereduceerd zijn. Een verhoogde waarde voor de verhouding  $FEV_1$  gedeeld door PEF ( $ml/l^{-1}/min^{-1}$ ) zou voor de beoordelende arts dan ook aanleiding kunnen zijn om een gesloten - inspiratoire en expiratoire - flow-volumecurve te realiseren<sup>125</sup>. Waarden  $> 8$  wijzen op de aanwezigheid van obstructie van de centrale of bovenste luchtwegen<sup>126</sup>, maar ook een slecht aangezette manoeuvre kan deze verhouding beïnvloeden.

Er zijn ten minste drie maximale, herhaalbare geforceerde inspiratoire en expiratoire flow-volumecurven nodig om te kunnen beoordelen of er



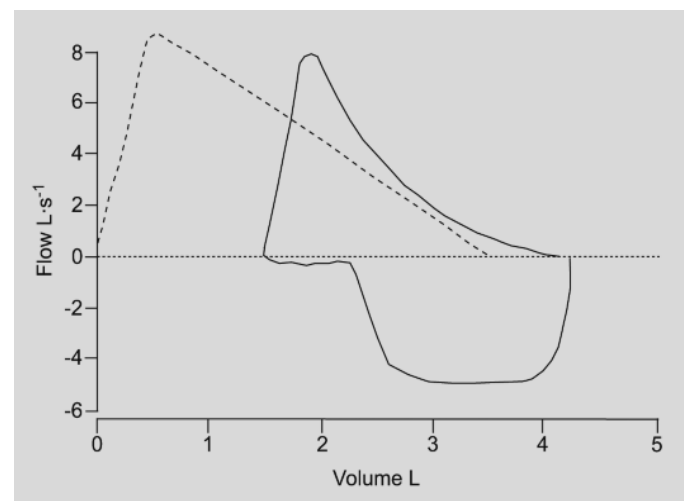
**FIGUUR 3** Fictieve voorbeelden van a) gefixeerde, b) variabele extrathoracale en c) variabele intrathoracale luchtwegobstructie

sprake is van obstructie van de centrale of bovenste luchtwegen. Het is van groot belang dat de inspiratoire en expiratoire inspanningen van de patiënt nagenoeg maximaal zijn; de technicus dient een en ander in de kwaliteitsbeoordeling te bevestigen. Voldoet de inspanning aan de kwaliteitscriteria, dan wijst een patroon met een herhaalbaar plateau in de geforceerde inspiratoire flow, al dan niet gepaard gaande met een plateau in de geforceerde expiratoire flow, op een variabele extrathoracale obstructie van de centrale of bovenste luchtwegen (figuur 3b). Omgekeerd wijst een patroon met een herhaalbaar plateau in de geforceerde expiratoire flow bij afwezigheid van een plateau in de geforceerde inspiratoire flow op een variabele intrathoracale obstructie van de centrale of bovenste luchtwegen (figuur 3c). Een patroon waarin een herhaalbaar plateau bij dezelfde volumestroom in zowel de geforceerde inspiratoire als de geforceerde expiratoire flow zichtbaar is, wijst op een gefixeerde obstructie van de centrale of bovenste luchtwegen (figuur 3a).

Bij extrathoracale luchtwegobstructie is de maximale inspiratoire flow over het algemeen aanmerkelijk verminderd, doordat de druk rond de luchtwegen (die vrijwel gelijk is aan de omgevingsdruk) onvoldoende weerstand biedt tegen de negatieve intraluminale druk die tijdens de inspiratoire inspanning wordt gegenereerd. Intrathoracale luchtweg-obstructie daarentegen heeft nauwelijks effect op de maximale inspiratoire flow, omdat de druk rond de intrathoracale luchtwegen (die vrijwel gelijk is aan de pleurale druk) juist krachtig weerstand biedt tegen de uit de inspiratoire inspanning voortvloeiende negatieve intraluminale druk, waardoor het effect van de obstructie op de flow beperkt wordt. Bij unilaterale obstructie van een van de hoofdbronchi - een zeldzaam verschijnsel - is de maximale inspiratoire flow aan het einde van de geforceerde inspiratoire manoeuvre veelal kleiner dan aan het begin ervan, als gevolg van een vertraging bij het vullen van de longen (figuur 4).

De maximale expiratoire flow bij een hoog longvolume (met name de piekstream) is over het algemeen zowel bij intrathoracale als bij extrathoracale laesies verlaagd<sup>126-129</sup>. Bij variabele laesies, zoals stembandparalyse, kunnen de maximale flows daarentegen een normaal patroon laten zien. Wel zijn soms schommelingen in de flow (zaag-tandpatroon) zichtbaar in hetzij de inspiratoire hetzij de expiratoire fase; deze houden vermoedelijk verband met mechanische instabiliteit van de luchtwegwand.

Welk effect anatomische of functionele laesies hebben op de maximale flows hangt af van de plaats waar de obstructie zich voordoet, de aard van de laesie (variabel of gefixeerd) en de mate waarin anatomische obstructie plaatsvindt<sup>61, 127, 130</sup>. Figuur 3 en figuur 4 laten enkele karakteristieke voorbeelden van flow-volumecurven bij extra- c.q. intrathoracale obstructie van de centrale of bovenste luchtwegen zien. Het ontbreken van klassieke spirometrische patronen voor obstructie van de centrale luchtwegen is geen goede voorspellende factor voor het ontbreken van pathologie. Artsen dienen dan ook uiterst zorgvuldig met deze materie om te gaan en gevallen waarin een vermoeden van pathologie bestaat altijd door te sturen voor visuele inspectie van de luchtwegen. Hoewel maximale inspiratoire en expiratoire flow-volumecurven artsen attent kunnen maken op de mogelijke aanwezigheid van obstructie van de centrale of bovenste luchtwegen, is het



**FIGUUR 4** Voorbeeld van unilaterale obstructie van een van de hoofdbronchi waarbij door een "klepmechanisme" dat is ontstaan uit een operatielitteken de linkerhoofdbronchus tijdens inspiratie afgesloten wordt. De vertraging bij het vullen van de longen aan het einde van de geforceerde inspiratoire manoeuvre wijst op variabele, unilaterale hoofdbronchusobstructie (FEV<sub>1</sub>: 76%; FEV<sub>1</sub>/VC: 70%; PEF: 93%; TLC: 80%). ----: voorspelde expiratoire flow-volumecurve; ----: waargenomen maximale inspiratoire en expiratoire flow-volumecurve.

FEV<sub>1</sub>: geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; VC: vitale capaciteit; PEF: expiratoire piekstream; TLC: totale longcapaciteit

volgens de auteurs noodzakelijk aanvullend endoscopisch of radiologisch onderzoek te verrichten om het bestaan van een eventuele afwijking te bevestigen.

Het schema met parameters in tabel 10 kan gebruikt worden om intrathoracale en extrathoracale luchtwegobstructies van elkaar te onderscheiden.

**TABEL 10** Longfunctieparameters voor differentiatie tussen extrathoracale en intrathoracale obstructie

	Extrathoracale obstructie		Intrathoracale obstructie
	Gefixeerd	Variabel	
PEF	verlaagd	normaal of verlaagd	verlaagd
MIF <sub>50</sub>	verlaagd	verlaagd	normaal of verlaagd
MIF <sub>50</sub> /MEF <sub>50</sub>	~1	<1	>1

PEF: expiratoire piekstroom; MIF<sub>50</sub>: maximale inspiratoire flow op 50% van de geforceerde vitale capaciteit (FVC); MEF<sub>50</sub>: maximale expiratoire flow op 50% van FVC

In tabel 11 zijn de hier besproken aandachtspunten met betrekking tot obstructie van de centrale of bovenste luchtwegen samengevat.

**TABEL 11** Overzicht van aandachtspunten betreffende obstructie van de centrale of bovenste luchtwegen

Technici dienen er nauwlettend op toe te zien dat maximale en herhaalbare PEF's en geforceerde inspiratoire manoeuvres gerealiseerd worden indien er klinische of spirometrisch bepaalde redenen zijn om aan te nemen dat er mogelijk sprake is van obstructie van de bovenste luchtwegen.

Het is van belang nauwkeurig onderscheid te maken tussen intrathoracale en extrathoracale luchtwegobstructie (zie het schema van tabel 10).

De aanwezigheid van obstructie van de centrale of bovenste luchtwegen dient bevestigd te worden door aanvullend radiografisch en/of endoscopisch onderzoek.

PEF: expiratoire piekstroom

**INTERPRETATIE VAN VERANDERING IN LONGFUNCTIE**

Een beoordeling van de verandering in longfunctie die bij een persoon na een interventie of in de loop van de tijd is opgetreden heeft vaak meer klinische waarde dan enkel een vergelijking met externe referentiewaarden (voorspelde waarden). Het is echter niet eenvoudig vast te stellen of een gemeten verandering daadwerkelijk een verandering in de pulmonale status inhoudt of uitsluitend het gevolg is van testvariabiliteit. Alle longfunctiemetingen vertonen grotere variabiliteit wanneer ze met tussenpozen van weken of maanden uitgevoerd worden dan wanneer ze tijdens één testsessie of zelfs dagelijks herhaald worden<sup>25, 131</sup>. De kortetermijn herhaalbaarheid van de gevolgde parameters moet op basis van biologische controlewaarden gemeten worden. Dit is vooral van belang voor DL<sub>CO</sub><sup>132, 133</sup>, aangezien kleine fouten in metingen van inspiratoire flows of concentraties uitgedamd gas grote fouten

voor deze parameter tot gevolg kunnen hebben. De variabiliteit van longvolumemetingen is recentelijk onderwerp van een review geweest<sup>134</sup>.

Voor het uitdrukken van de kortetermijn variabiliteit (meetruis) is berekening van de herhaalbaarheidscoëfficiënt een betere methode dan berekening van de - meer gebruikte - variatiecoëfficiënt<sup>135</sup>. Bij individuele patiënten gemeten veranderingen die buiten de herhaalbaarheidscoëfficiënt voor een bepaalde parameter vallen, kunnen als significant worden beschouwd. De herhaalbaarheidscoëfficiënt kan uitgedrukt worden als absolute waarde (zoals 0,33 l voor FEV<sub>1</sub> of 5 eenheden voor DL<sub>CO</sub>)<sup>136</sup>, maar ook als percentage van de gemiddelde waarde (bijv. 11% van FEV<sub>1</sub>)<sup>137</sup>.

De kans dat de gemeten verandering een reële verandering vertegenwoordigt is groter wanneer meer dan twee metingen in de loop van de tijd worden uitgevoerd. Zoals in tabel 12 te zien is variëren statistisch of biologisch significante veranderingen naar gelang van de parameter in kwestie, de frequentie van de metingen en de soort onderzochts-persoon. Zijn er slechts twee tests beschikbaar voor het beoordelen van verandering, dan moet er gelet op de ruime variabiliteit sprake zijn van relatief grote veranderingen om veilig aan te kunnen nemen dat zich daadwerkelijk een significante verandering heeft voorgedaan. Zo moet bij personen met een min of meer "normale" longfunctie na een jaar een verandering in de jaarlijks gemeten FEV<sub>1</sub> van meer dan 15% waargenomen worden om met voldoende zekerheid te kunnen stellen dat een klinisch significante verandering is opgetreden<sup>5</sup>.

**TABEL 12** Gerapporteerde significante veranderingen in geforceerde vitale capaciteit (FVC), geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV<sub>1</sub>), mid-expiratoire flow (MEF<sub>25%-75%</sub>) en diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (DL<sub>CO</sub>), uitgesplitst naar frequentie van metingen

	FVC	FEV <sub>1</sub>	MEF <sub>25%-75%</sub>	DL <sub>CO</sub>
<b>Meerdere keren per dag</b>				
Gezonde personen	≥5	≥5	≥13	>7%
COPD-patiënten	≥11	≥13	≥23	
<b>Wekelijks</b>				
Gezonde personen	≥11	≥12	≥21	>6 eenheden
COPD-patiënten	≥20	≥20	≥30	>4 eenheden
<b>Jaarlijks</b>				
	≥15	≥15		>10%

De variabelen zijn dezelfde als die welke in tabel 6 en 8 gebruikt zijn. De resultaten voor spirometrie zijn naar het dichtstbij gelegen hele getal afgerond<sup>25, 128</sup>. Het cijfer voor de DL<sub>CO</sub>-variabiliteit binnen een dag is afkomstig van een onderzoek naar variatie gedurende de dag onder gezonde niet-rokers<sup>133</sup>. De herhaalbaarheidscoëfficiënt voor wekelijkse meting zoals vermeld voor DL<sub>CO</sub> is uitgedrukt in eenheden van ml/min<sup>-1</sup>/mmHg<sup>-1</sup> als berekend op basis van herhaalbaarheidscoëfficiënten die oorspronkelijk in eenheden van mmol/min<sup>-1</sup>/kPa<sup>-1</sup> waren uitgedrukt<sup>138</sup>. Voor de variabiliteit voor jaarlijkse metingen onder gezonde volwassenen geldt een 95%-betrouwbaarheidsinterval<sup>139</sup>. De waarden in deze tabel moeten vervangen worden door herhaalbaarheidscoëfficiënten afkomstig van herhaalbaarheidstests die in het eigen laboratorium uitgevoerd zijn.

COPD: chronische obstructieve longaandoeningen

FEV<sub>1</sub> biedt bij het volgen van verandering het voordeel dat het de meest herhaalbare longfunctieparameter is die bovendien meting van veranderingen in zowel obstructieve als restrictieve longaandoeningen mogelijk maakt. Kortetermijn tweepuntsveranderingen van >12% en >0,2 l in FEV<sub>1</sub> zijn normaal gesproken statistisch significant en kunnen klinische relevantie hebben. Veranderingen die net onder deze grenswaarden liggen kunnen echter in gelijke mate significant zijn, afhankelijk van de reproduceerbaarheid van de resultaten van pre- en post-bronchodilatatie-tests. Bij patiënten met ILD of ernstige vormen van COPD kunnen ook andere parameters, zoals VC, IC, TLC en DL<sub>CO</sub>, gebruikt worden voor het volgen van veranderingen<sup>138, 140-142</sup>. Metingen van bijvoorbeeld VC en FVC kunnen voor COPD relevant zijn, omdat de waarden voor deze parameters kunnen stijgen zonder dat FEV<sub>1</sub> toeneemt, en veranderingen voor DL<sub>CO</sub> kunnen klinisch relevant zijn wanneer geen verandering in spirometrische variabelen waargenomen wordt. Er zij echter nogmaals op gewezen dat het gelijktijdig analyseren van een groot aantal longfunctie-indices het risico van vals-positieve interpretaties (i.e. vals-positieve aanwijzingen voor verandering) doet toenemen.

Behandelend artsen kunnen de resultaten van opeenvolgende tests in praktijksituaties vaak op een nuttiger wijze interpreteren dan wanneer louter algoritmische methoden toegepast worden. Afhankelijk van de klinische situatie kunnen patronen in de longfunctie die statistisch gezien niet significant zijn voor de clinicus wel degelijk van betekenis zijn. Zo kunnen stabiel ogende testresultaten geruststellend zijn wanneer het gaat om patiënten die behandeld worden voor aandoeningen die normaal gesproken een snel progressief verloop kennen. Diezelfde testresultaten kunnen echter zeer teleurstellend zijn in situaties waarin behandeling plaatsvindt van aandoeningen waarbij van de voorgeschreven therapie substantiële verbetering in het ziektebeeld verwacht wordt. Omgekeerd kan een statistisch significante verandering voor de patiënt geen enkele klinische relevantie hebben. De ernstigste fouten doen zich voor bij de interpretatie van veranderingen in de resultaten van opeenvolgende tests bij klachtenvrije personen, omdat de variabiliteit van de metingen in de regel aanmerkelijk groter is dan de werkelijke jaarlijkse achteruitgang en zonder langdurige follow-up geen betrouwbare percentages van verandering voor individuele personen kunnen worden berekend<sup>143</sup>.

De invloed van de variabiliteit van de metingen kan beperkt worden door de normen en aanbevelingen voor longfunctieonderzoek strikt na te volgen. Grafische voorstellingen waarin de longfunctie wordt afgezet tegen de tijd (trending) kunnen al de nodige extra informatie opleveren aan de hand waarvan werkelijke veranderingen in longfunctie beter kunnen worden onderscheiden van ruis. Meting van de afname van de longfunctie is wel voorgesteld als middel om personen (zoals rokers) te herkennen bij wie de longfunctie buitensporig snel achteruitgaat. Het is echter erg lastig bij individuele patiënten een versnelde achteruitgang vast te stellen; daarvoor moet gedurende meerdere jaren een groot aantal metingen uitgevoerd worden waarvan de kwaliteit zeer nauwgezet moet worden bewaakt.

In tabel 13 zijn de hier besproken aandachtspunten betreffende de interpretatie van verandering in longfunctie op een rij gezet.

**TABEL 13** Overzicht van aandachtspunten betreffende de interpretatie van verandering in longfunctie

Wees bedacht op mogelijke significante veranderingen van longfunctieparameters in de loop der tijd (tabel 12)
Voor het herkennen van werkelijke veranderingen in longfunctie worden meerdere metingen (meer dan twee) aanbevolen
Wanneer een (te) groot aantal longfunctie-indices gelijktijdig wordt gevolgd, neemt de kans op vals-positieve aanwijzingen toe
De klinische interpretatie van de resultaten van opeenvolgende tests dient niet enkel gebaseerd te zijn op de herhaalbaarheidscoëfficiënt; ook klinische bevindingen moeten in aanmerking worden genomen

### INTERPRETATIE VAN DL<sub>CO</sub>

Het laagste 5-percentiel van de referentiepopulatie moet gebruikt worden als LLN voor DL<sub>CO</sub> en (voorzover van toepassing) K<sub>CO</sub>. Tabel 14 bevat een schema aan de hand waarvan DL<sub>CO</sub>-beperkingen ingedeeld kunnen worden naar de ernst ervan. De pathofysiologische waarde van deze test is recentelijk onderwerp geweest van een review<sup>144, 145</sup>.

**TABEL 14** Mate van ernst van de afname in diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (DL<sub>CO</sub>)

Mate van ernst	DL <sub>CO</sub> % voorspeld
Mild	>60% en <LLN
Matig	40-60%
Ernstig	<40

LLN: ondergrens van normaal

Interpretatie van DL<sub>CO</sub> in samenhang met spirometrie en longvolumemeting kan nuttig zijn voor het diagnosticeren van onderliggende ziektes (figuur 2). Zo kunnen normale waarden voor spirometrie en longvolumes in combinatie met verlaagde waarden voor DL<sub>CO</sub> wijzen op anemie, pulmonale vasculaire aandoeningen, vroege ILD of emfyseem in een vroeg stadium. Bij restrictie kan een normaal DL<sub>CO</sub>-resultaat een aanwijzing zijn voor afwijkingen van de borstkaswand of neuromusculaire aandoeningen, terwijl een verlaagde waarde voor DL<sub>CO</sub> kan duiden op ILD. Bij luchtstroomobstructie kan een verlaagde DL<sub>CO</sub>-waarde wijzen op emfyseem<sup>146</sup>, maar luchtwegobstructie in combinatie met een lage DL<sub>CO</sub> komt ook voor bij lymphangioleiomyomatosis<sup>147</sup>. Bij patiënten met ILD, sarcoïdose of longfibrose wordt in de regel een beperkte DL<sub>CO</sub> waargenomen<sup>135-137, 140</sup>. Lage DL<sub>CO</sub>-waarden komen ook voor bij patiënten met chronische longembolie, primaire pulmonale hypertensie<sup>148</sup> en andere pulmonale vasculaire aandoeningen. Deze patiënten vertonen soms wel, soms niet restrictie van longvolumes<sup>149</sup>.

Hoge waarden voor DL<sub>CO</sub> komen voor bij astma<sup>150</sup>, obesitas<sup>151</sup> en intrapulmonale hemorragie<sup>152</sup>.

Het is van belang de resultaten voor DL<sub>CO</sub> te corrigeren voor veranderingen in de concentraties hemoglobine en carboxyhemoglobine, met name wanneer patiënten gemonitord worden in verband met mogelijke toxiciteit van medicijnen en wanneer het hemoglobinegehalte sterke schommelingen vertoont (zoals in het geval van chemotherapie voor kanker).

Over de correctie van  $D_{L,CO}$  voor longvolume op basis van  $D_{L,CO}/V_A$  of  $D_{L,CO}/TLC$  zijn de meningen verdeeld<sup>153, 154</sup>. Theoretisch gesproken kan een verlies van  $D_{L,CO}$  dat duidelijk minder groot is dan een verlies van volume (lage waarde voor  $D_{L,CO}$  bij hoge waarde voor  $D_{L,CO}/V_A$ ) duiden op een extraparenchymale afwijking, zoals bij pneumonectomie of restrictie van de borstkaswand, terwijl een verlies van  $D_{L,CO}$  dat duidelijk groter is dan een verlies van volume (lage waarde voor  $D_{L,CO}$  én lage waarde voor  $D_{L,CO}/V_A$ ) een aanwijzing kan zijn voor parenchymale afwijkingen. De verhouding tussen  $D_{L,CO}$  en longvolume is echter niet lineair en ligt ver beneden 1:1; de eenvoudige getalsverhoudingen zoals die van oudsher gerapporteerd worden bieden dan ook geen goede oplossing voor het corrigeren van  $D_{L,CO}$  voor longvolume<sup>154-159</sup>. Mogelijk zijn niet-lineaire correcties toepasbaar, maar daarvan zal eerst het klinisch nut vastgesteld moeten worden voordat aanbevelingen hieromtrent opgesteld kunnen worden. Vooralsnog verdient het aanbeveling  $D_{L,CO}/V_A$  en  $V_A$  afzonderlijk te blijven onderzoeken<sup>153</sup>, aangezien deze parameters pathofysiologische informatie kunnen opleveren die niet via het product van beide,  $D_{L,CO}$ , verkregen kan worden.

In tabel 15 zijn de hier besproken aandachtspunten betreffende de interpretatie van  $D_{L,CO}$  samengevat.

**TABEL 15** Overzicht van aandachtspunten betreffende de interpretatie van diffusiecapaciteit voor koolmonoxide ( $D_{L,CO}$ )

Maak gebruik van een schema voor het classificeren van beperkingen in  $D_{L,CO}$  naar gelang van de ernst ervan (tabel 14)

Interpretatie van  $D_{L,CO}$  in samenhang met spirometrie en longvolumemeting kan nuttig zijn voor het diagnosticeren van onderliggende ziektes (figuur 2)

Het is van belang de resultaten voor  $D_{L,CO}$  te corrigeren voor veranderingen in het hemoglobine- en carboxyhemoglobinegehalte

De verhouding tussen  $D_{L,CO}$  en longvolume is niet lineair;  $D_{L,CO}/V_A$  en  $D_{L,CO}/TLC$  bieden dus geen goede oplossing om  $D_{L,CO}$  te corrigeren voor longvolume

Mogelijk zijn niet-lineaire correcties toepasbaar, maar daarvan zal eerst het klinisch nut vastgesteld moeten worden voordat aanbevelingen hieromtrent opgesteld kunnen worden

VA: alveolair volume; TLC: totale longcapaciteit

## AFKORTINGEN

Tabel 16 bevat een lijst van afkortingen, met een omschrijving van de betekenis daarvan, die in deze reeks verslagen van de taskforce gebruikt zijn.

**TABEL 16** Lijst van gebruikte afkortingen

<b>ATPD</b>	omgevingstemperatuur en omgevingsdruk, en droog
<b>ATPS</b>	omgevingstemperatuur en omgevingsdruk, verzadigd met waterdamp
<b>BTSP</b>	lichaamstemperatuur (37° C) en omgevingsdruk, verzadigd met waterdamp
<b>C</b>	Celsius
<b>CFC</b>	chloorfluorkoolwaterstof
<b>cm</b>	centimeter

**TABEL 16** (Vervolg)

<b>COHb</b>	carboxyhemoglobine
<b><math>D_{L,CO}</math></b>	diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (ook transferfactor genoemd)
<b><math>D_{L,CO}/V_A</math></b>	diffusiecapaciteit voor koolmonoxide per eenheid van alveolair volume (ook $K_{CO}$ genoemd)
<b><math>D_M</math></b>	diffusiecapaciteit alveolo-capillair membraan
<b>DT</b>	dwelt time flow >90% van PEF
<b>EFL</b>	expiratoire flowbeperking
<b>ERV</b>	expiratoir reservevolume
<b>EV</b>	teruggeëxtrapoleerd volume
<b>EVC</b>	expiratoire vitale capaciteit
<b><math>F_{A,X}</math></b>	fractie van gas X in alveolair gas
<b><math>F_{A,X,t}</math></b>	fractie van gas X in alveolair gas op tijdstip t
<b>FEF<sub>25-75%</sub></b>	gemiddelde geforceerde expiratoire volumestroom tussen 25% en 75% van de FVC
<b>FEF<sub>X%</sub></b>	geforceerde expiratoire volumestroom op het moment dat X% van de FVC is uitgeademd
<b>FEV<sub>1</sub></b>	geforceerd expiratoir volume in 1 seconde
<b>FEV<sub>t</sub></b>	geforceerd expiratoir volume in t seconden
<b><math>F_{E,X}</math></b>	fractie van uitgeademd gas X
<b>FIF<sub>X%</sub></b>	instantane geforceerde inspiratoire volumestroom op het moment dat X% van de FVC is ingeademd
<b><math>F_{I,X}</math></b>	fractie van ingeademd gas X
<b>FIVC</b>	geforceerde inspiratoire vitale capaciteit
<b>FRC</b>	functionele residuele capaciteit
<b>FVC</b>	geforceerde vitale capaciteit
<b>H<sub>2</sub>O</b>	water
<b>Hb</b>	hemoglobine
<b>Hg</b>	kwik
<b>Hz</b>	Hertz (aantal cycli per seconde)
<b>IC</b>	inspiratoire capaciteit
<b>IRV</b>	inspiratoir reservevolume
<b>IVC</b>	inspiratoire vitale capaciteit
<b><math>K_{CO}</math></b>	transfercoëfficiënt van de long (= $D_{L,CO}/V_A$ )
<b>kg</b>	kilogram
<b>kPa</b>	kilopascal
<b>l</b>	liter
<b><math>l/min^{-1}</math></b>	liters per minuut
<b><math>l/s^{-1}</math></b>	liters per seconde
<b>lb</b>	Engels pond (gewicht)
<b>MEF<sub>X%</sub></b>	maximale instantane geforceerde expiratoire volumestroom op het moment dat nog X% van de FVC kan worden uitgeademd
<b>MFVL</b>	maximale flow-volumecurve
<b>mg</b>	milligram
<b>MIF</b>	maximale inspiratoire flow
<b>ml</b>	milliliter
<b>mm</b>	millimeter
<b>MMEF</b>	maximale mid-expiratoire flow
<b>ms</b>	milliseconde
<b>MVV</b>	maximale vrijwillige ventilatie
<b><math>P_{A,O_2}</math></b>	partiële druk alveolaire zuurstof
<b>PB</b>	barometerdruk
<b>PEF</b>	expiratoire piekstrom
<b><math>P_{H_2O}</math></b>	partiële druk waterdamp
<b><math>P_{I,O_2}</math></b>	partiële druk geïnhalerde zuurstof
<b><math>\Phi</math> (theta)</b>	specifieke aanpassing CO door het bloed

**TABEL 16** (Vervolg)

<b>RT</b>	rise time van 10% tot 90% van PEF
<b>RV</b>	residueel volume
<b>s</b>	seconde
<b>STPD</b>	standaardtemperatuur (273 K, 0° C) en -druk (101,3 kPa, 760 mmHg), en droog
<b>TB</b>	tuberculose
<b>TGV (of V<sub>TG</sub>)</b>	thoracaal gasvolume
<b>t<sub>i</sub></b>	inademingstijd
<b>TLC</b>	totale longcapaciteit
<b>Tr</b>	tracergas
<b>t<sub>tot</sub></b>	totale duur ademhalingscyclus
<b>TV (of VT)</b>	rustvolume
<b>V<sub>A</sub></b>	alveolair volume
<b>V<sub>A,eff</sub></b>	effectief alveolair volume
<b>VC</b>	vitale capaciteit
<b>V<sub>c</sub></b>	volume longcapillair bloed
<b>V<sub>o</sub></b>	doderuimtevolume
<b>V<sub>i</sub></b>	ingeademd volume
<b>V<sub>s</sub></b>	volume van het uitgeademd monstergas
<b>µg</b>	microgram

**DANKBETUIGING**

Graag betuigen wij onze dank aan de volgende personen:

R. Pellegrino (Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo, Italië); G. Viegi (CNR Istituto di Fisiologia Clinica, Pisa, Italië); V. Brusasco (Università degli Studi di Genova, Genua, Italië); R.O. Crapo en R. Jensen (LDS Hospital, Salt Lake City, UT, VS); F. Burgos (Hospital Clinic, Villarroel, Barcelona, Spanje); R. Casaburi (Harbor UCLA Medical Center, Torrance, CA, VS); A. Coates (Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada); C.P.M. van der Grinten (Universitair Medisch Centrum Maastricht, Maastricht, Nederland); P. Gustafsson (Kinderziekenhuis Koningin Silvia, Göteborg, Zweden); J. Hankinson (Hankinson Consulting, Inc., Valdosta, GA, VS); D.C. Johnson (Massachusetts General Hospital en Harvard Medical School, Boston, MA, VS); N. Macintyre (Duke University Medical Center, Durham, NC, VS); R. McKay (Occupational Medicine, Cincinnati, OH, VS); M.R. Miller (University Hospital Birmingham NHS Trust, Birmingham, VK); D. Navajas (Universitat de Barcelona - IDIBAPS, Barcelona, Spanje); O.F. Pedersen (Aarhus Universitet, Aarhus, Denemarken); en J. Wanger (Pharmaceutical Research Associates, Inc., Lenexa, KS, VS).

## REFERENCES

- 1 Miller MR, Crapo R, Hankinson J, *et al.* General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153–161.
- 2 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, *et al.* Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338.
- 3 Wanger J, Clausen JL, Coates A, *et al.* Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–522.
- 4 MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, *et al.* Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720–735.
- 5 American Thoracic Society. Lung Function Testing: Selection of Reference Values and Interpretative Strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202–1218.
- 6 Solberg HE, Grasbeck R. Reference values. *Adv Clin Chem* 1989; 27: 1–79.
- 7 Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *Eur Respir J* 1995; 8: 492–506.
- 8 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. 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* 1993; 6: Suppl. 16, 5–40.
- 9 Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics Books 1988; pp. 1–55.
- 10 Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Interpreting spirometric data: impact of substitution of arm span for standing height in adults from North India. *Chest* 1999; 115: 557–562.
- 11 Parker JM, Dillard TA, Phillips YY. Arm span-height relationships in patients referred for spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 533–536.
- 12 Hankinson JL, Odencratz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179–187.
- 13 Korotzer B, Ong S, Hansen JE. Ethnic differences in pulmonary function in healthy nonsmoking Asian-Americans and European-Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1101–1108.
- 14 Sharp DS, Enright PL, Chiu D, Burchfiel CM, Rodriguez BL, Curb JD. Reference values for pulmonary function tests of Japanese-American men aged 71–90 years. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 805–811.
- 15 Harik-Khan RI, Fleg JL, Muller DC, Wise RA. The effect of anthropometric and socioeconomic factors on the racial difference in lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 164: 1647–1654.
- 16 Roca J, Burgos F, Sunyer J, *et al.* Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1998; 11: 1354–1362.
- 17 Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag study. *Eur Respir J* 2001; 18: 770–779.
- 18 Jensen RL, Crapo RO, Flint AK, Howell HM. Problems in selecting representative reference values for spirometry. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A200.
- 19 Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117–1122.
- 20 Quanjer PH. Standardized Lung Function Testing. *Bull Eur Physiopathol* 1983; 19: Suppl. 5, 22–27.
- 21 American Thoracic Society. Standardization of Spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107–1136.
- 22 Enright PL, Kronmal RA, Higgins M, Schenker M, Haponik EF. Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. Cardiovascular health study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 125–133.
- 23 Glindmeyer HW, Lefante JJ, McColloster C, Jones RN, Weill H. Blue-collar normative spirometric values for Caucasian and African-American men and women aged 18 to 65. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 412–422.
- 24 Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Methodology for generating continuous prediction equations for pulmonary function measures. *Comput Biomed Res* 1991; 24: 249–260.
- 25 Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE, Knudson RJ. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Methodologic considerations and findings in healthy nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 974–980.
- 26 Ware JH, Dockery DW, Louis TA, Xu XP, Ferris BG Jr, Speizer FE. Longitudinal and cross-sectional estimates of pulmonary function decline in never-smoking adults. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 685–700.
- 27 Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Continuous longitudinal regression equations for pulmonary function measures. *Eur Respir J* 1992; 5: 452–462.

- 28 Pistelli F, Bottai M, Viegi G, *et al.* Smooth reference equations for slow vital capacity and flow-volume curve indexes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 899–905.
- 29 Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 75–88.
- 30 Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J* 1989; 1: Suppl. 4, 184S–261S.
- 31 Degroodt EG, Quanjer PH, Wise ME, Van Zomeren BC. Changing relationships between stature and lung volumes during puberty. *Respir Physiol* 1986; 65: 139–153.
- 32 Borsboom GJ, van Pelt W, Quanjer PH. Pubertal growth curves of ventilatory function: Relationship with childhood respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 372–378.
- 33 Cotes JE. Lung Function. In: Cotes JE, ed. Differences between Ethnic Groups: Assessment and Application in Medicine. 5th Edn. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993; 474–482.
- 34 Yang TS, Peat J, Keena V, Donnelly PM, Unger W, Woolcock A. A review of the racial differences in the lung function of normal Caucasian, Chinese and Indian subjects. *Eur Respir J* 1991; 4: 872–880.
- 35 Lapp NL, Amandus HE, Hall R, Morgan WK. Lung volumes and flow rates in black and white subjects. *Thorax* 1974; 29: 185–188.
- 36 Lanese RR, Keller MD, Foley MF, Underwood EH. Differences in pulmonary function tests among whites, blacks, and American Indians in a textile company. *J Occup Med* 1978; 20: 39–44.
- 37 Gaultier C, Crapo RO. Effects of nutrition, growth hormone disturbances, training, altitude, and sleep on lung volumes. *Eur Respir J* 1997; 10: 2913–2919.
- 38 Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). 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; 6: Suppl. 16, 41–52.
- 39 American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique – 1995 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2185–2198.
- 40 Crapo RO, Morris AH. Standardized single-breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 185–189.
- 41 Cotes JE, Hall AM. The transfer factor for the lung: normal values in adults. In: Arcangeli P, Cotes JE, Cournand A, eds. Introduction to the definition of normal values for respiratory function in man. Panminerva Medica, Torino, 1970; pp. 327–343.
- 42 Paoletti P, Viegi G, Pistelli G, *et al.* Reference equations for the single-breath diffusing capacity. A cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 806–813.
- 43 Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1026–1032.
- 44 Griner PF, Mayewsky RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures: principles and applications. *Ann Intern Med* 1981; 94 (part 2): 557–592.
- 45 Bates DV. Respiratory Function in Disease. 3rd edn. Philadelphia, WB Saunders, 1989.
- 46 Wilson AF, ed. Pulmonary Function Testing, Indications and Interpretations. Orlando, Grune & Stratton, 1985.
- 47 Pride NB, Macklem PT. Lung mechanics in disease. In: Macklem PT, Mead J, eds. Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing. Section 3, Vol. III, part 2. Bethesda, American Physiological Society, 1986; pp 659–692.
- 48 Flenley DC. Chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Mon* 1988; 34: 537–599.
- 49 Olive JT, Hyatt RE. Maximal expiratory flow and total respiratory resistance during induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 366–376.
- 50 Hyatt RE, Okeson GC, Rodarte JR. Influence of expiratory flow limitation on the pattern of lung emptying in man. *J Appl Physiol* 1973; 35: 411–419.
- 51 Rodarte JR, Hyatt RE, Cortese DA. Influence of expiratory flow on closing capacity at low expiratory flow rates. *J Appl Physiol* 1975; 39: 60–65.
- 52 Guerry-Force ML, Müller NL, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, Paré PD, Hogg JC. A comparison of bronchitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 705–712.
- 53 Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive impairment. *Chest* 1999; 115: 869–873.
- 54 Gladys CA, Aaron SD, Lunau M, Clinch J, Dales RE. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. *Chest* 2003; 123: 1939–1946.
- 55 Rodenstein DO, Stanescu DC. Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and body plethysmography in COPD. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 54–59.
- 56 Ferris BG. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 1–120.
- 57 Punjabi NM, Shade D, Wise RA. Correction of single-breath helium lung volumes in patients with airflow obstruction. *Chest* 1998; 114: 907–918.
- 58 Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4774 patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 115: 68–74.
- 59 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256–1276.
- 60 Celli BR, MacNee W, and committee members. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.



- 61 Brusasco V, Pellegrino R, Rodarte JR. Vital capacities in acute and chronic airway obstruction. Dependence on flow and volume histories. *Eur Respir J* 1997; 10: 1316–1320.
- 62 Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definition of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22: 268–273.
- 63 American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646–664.
- 64 Vedal S, Crapo RO. False positive rates of multiple pulmonary function tests in healthy subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 263–266.
- 65 Knudson RJ, Burrows B, Lebowitz MD. The maximal expiratory flow-volume curve: its use in the detection of ventilatory abnormalities in a population study. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 871–879.
- 66 Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the first National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Thorax* 2003; 58: 388–393.
- 67 Hyatt RE. Forced expiration. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of breathing. Section 3, Vol. III, part 2.* Bethesda, American Physiological Society, 1986; pp. 295–314.
- 68 Coates AL, Boyce P, Shaw DG, Godfrey S, Mearns M. The relationship between the chest radiograph, regional lung function studies, exercise tolerance, and clinical condition in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1981; 56: 106–111.
- 69 Kerem E, Reisman JJ, Corey ML, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187–1191.
- 70 Anthonisen NR. Tests of mechanical function. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of breathing. Section 3, Vol. III, part 2.* Bethesda, American Physiological Society, 1986; pp. 753–784.
- 71 Braun NMT, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax* 1983; 38: 616–623.
- 72 Serisier DE, Mastaglia FL, Gibson GJ. Respiratory muscle function and ventilatory control, I in patients with motor neurone disease, II in patients with myotonic dystrophy. *Q J Med* 1982; 51: 205–226.
- 73 Engstrom H, Grimby G, Soderholm B. Dynamic spirometry in patients with tracheal stenosis. *Acta Med Scand* 1964; 176: 329–334.
- 74 Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. *Principles of Exercise Testing and Interpretation.* Philadelphia, Lea & Fabiger, 1987; pp. 72–86.
- 75 Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* 1991; 70: 223–230.
- 76 Pellegrino R, Villosio C, Milanese U, Garelli G, Rodarte JR, Brusasco V. Breathing during exercise in subjects with mild to moderate airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1697–1704.
- 77 American Thoracic Society. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1205–1209.
- 78 American Medical Association. *Guides to the Evaluation of Permanent Impairment.* Edn 4. Chicago (IL), USA, American Medical Association, 1995.
- 79 Becklake MR, Kalica AR. NHLBI workshop summary. Scientific issues in the assessment of respiratory impairment. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1505–1510.
- 80 Kanner RE, Renzetti AD, Stanish WM, Barkman HW, Klauber MR. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am J Med* 1983; 74: 249–255.
- 81 Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 895–902.
- 82 Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14–20.
- 83 American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1056–1061.
- 84 Kannel WB, Lew EA. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham study. *Am Heart J* 1983; 105: 311–315.
- 85 Kannel WB, Lew EA, Hubert HB, Castelli WP. The value of measuring vital capacity for prognostic purposes. *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am* 1981; 64: 66–83.
- 86 Tockman MS, Comstock GW. Respiratory risk factors and mortality: longitudinal studies in Washington county, Maryland. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S56–S63.
- 87 Foxman B, Higgins ITT, Oh MS. The effects of occupation and smoking on respiratory disease mortality. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 649–652.
- 88 Annesi I, Kauffmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 688–693.
- 89 Ortmeier CE, Costello J, Morgan WKC, Swecker S, Peterson M. The mortality of Appalachian coal miners 1963 to 1971. *Arch Environ Health* 1974; 29: 67–72.
- 90 Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease; results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 491–500.
- 91 Neas LM, Schwartz J. Pulmonary function levels as predictors of mortality in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1011–1018.
- 92 Ferguson MK, Little L, Rizzo L, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 894–900.
- 93 Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103: 641–650.
- 94 Fairshter RD. Airway hysteresis in normal subjects and individuals with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1505–1510.
- 95 Zamel N, Hughes D, Levison H, Fairshter RD, Gelb AF. Partial and complete maximum expiratory flow-volume curves in asthmatic patients with spontaneous bronchospasm. *Chest* 1983; 83: 35–39.
- 96 Burns CB, Taylor WR, Ingram RH Jr. Effects of deep inhalation in asthma: relative airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1590–1596.

- 97 Brusasco V, Pellegrino R, Violante B, Crimi E. Relationship between quasi-static pulmonary hysteresis and maximal airway narrowing in humans. *J Appl Physiol* 1992; 72: 2075–2080.
- 98 Pellegrino R, Wilson O, Jenouri G, Rodarte JR. Lung mechanics during bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1996; 81: 964–975.
- 99 Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Milic-Emili J. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995; 8: 306–313.
- 100 Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1726–1734.
- 101 Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114: 1607–1612.
- 102 Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997; 10: 543–549.
- 103 Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. Review. *Eur Respir J* 1997; 10: 468–475.
- 104 Fessler HE, Scharf SM, Permutt S. Improvement in spirometry following lung volume reduction surgery. Application of a physiological model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 34–40.
- 105 Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591–597.
- 106 Stark-Leyva KN, Beck KC, Johnson BD. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1920–1927.
- 107 Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley SO, Keller JL, Newhouse MT. Acute response to bronchodilator, an imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1949–1952.
- 108 Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B. Responses to isoproterenol in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 855–861.
- 109 Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator: epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 317–320.
- 110 Watanabe S, Renzetti AD Jr, Begin R, Bigler AH. Airway responsiveness to a bronchodilator aerosol. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 530–537.
- 111 Anthonisen NR, Wright EC, the IPPB Trial group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 814–819.
- 112 Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 153–157.
- 113 Tweddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV<sub>1</sub> and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987; 42: 487–490.
- 114 Eliasson O, Degraff AC Jr. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials: influence of clinical diagnosis, spirometric and anthropometric values. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 858–864.
- 115 Brand PL, Quanjer PhH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax* 1992; 47: 429–436.
- 116 Olsen CR, Hale FC. A method for interpreting acute response to bronchodilators from the spirogram. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 301–302.
- 117 Boggs PB, Bhat KD, Velovius WA, Debo MS. The clinical significance of volume adjusted maximal mid expiratory flow (iso-volume FEF<sub>25–75%</sub>) in assessing airway responsiveness to inhaled bronchodilator in asthmatics. *Ann Allergy* 1982; 48: 139–142.
- 118 Redelmeier DA, Goldstein RS, Min ST, Hyland RH. Spirometry and dyspnea in patients with COPD. When small differences mean little. *Chest* 1996; 109: 1163–1168.
- 119 Barnes PJ, Gribbin HR, Osmanliev D, Pride NB. Partial flow-volume curves to measure bronchodilator dose-response curves in normal humans. *J Appl Physiol* 1981; 50: 1193–1197.
- 120 Wang JW, McFadden ER, Ingram RH Jr. Effects of increasing doses of  $\beta$ -agonists on airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol* 1990; 68: 363–368.
- 121 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.
- 122 O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. Is spirometry useful? *Chest* 2000; 117: 42S–47S.
- 123 O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after cholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542–549.
- 124 Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, et al. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1989–1995.
- 125 Empey DW. Assessment of upper airways obstruction. *BMJ* 1972; 3: 503–505.
- 126 Miller MR, Pincock AC, Oates GD, Wilkinson R, Skene-Smith H. Upper airway obstruction due to goitre: detection, prevalence and results of surgical management. *Q J Med* 1990; 74: 177–188.
- 127 Miller RD, Hyatt RE. Obstructing lesions of the larynx and trachea. *Mayo Clin Proc* 1969; 44: 145–161.
- 128 Pedersen OF, Ingram RH Jr. Configuration of maximum expiratory flow-volume curve: model experiments with physiological implications. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1305–1313.
- 129 Miller MR, Pedersen OF. Peak flow meter resistance decreases peak expiratory flow in subjects with COPD. *J Appl Physiol* 2000; 89: 283–290.
- 130 Gibson GJ. Central airway obstruction. In: *Clinical Tests of Respiratory Function*. 2nd edn. London, Chapman&Hall, 1996; pp. 194–202.
- 131 Lebowitz MD, Quackenboss J, Camilli AE, Bronnimann D, Holberg CJ, Boyer B. The epidemiological importance of

- intraindividual changes in objective pulmonary responses. *Eur J Epidemiol* 1987; 3: 390–398.
- 132** Kangalee KM, Abboud RT. Interlaboratory and intralaboratory variability in pulmonary function testing: a 13 year study using a normal biologic control. *Chest* 1992; 101: 88–92.
- 133** Frey TM, Crapo RO, Jensen RL, Elliott CG. Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: is it real? *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1381–1384.
- 134** Hankinson JL, Stocks J, Peslin R. Reproducibility of lung volume measurements. *Eur Respir J* 1998; 11: 787–790.
- 135** Bland M. Repeatability and precision in measurement. *An Introduction to Medical Statistics*, Oxford Medical Publications, 1987; pp. 276–278.
- 136** Robson AG, Innes JA. Short-term variability of single-breath carbon monoxide transfer factor. *Thorax* 2001; 56: 358–361.
- 137** Spencer DA, Marshall T, Weller PH, Williams J. A superior method of assessing the reproducibility of pulmonary function measurements. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A253.
- 138** Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KR. Changes in clinical and physiological variables predict survival in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538–542.
- 139** Hathaway EH, Tashkin DP, Simmons MS. Intra-individual variability in serial measurements of DLCO and alveolar volume over one year in eight healthy subjects using three independent measuring systems. *Am Rev Respir Med* 1989; 140: 1818–1822.
- 140** Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962–969.
- 141** Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid therapy. *Thorax* 1996; 51: 238–247.
- 142** King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171–1181.
- 143** ACOEM Position Statement: Spirometry in the Occupational Setting. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 228–245.
- 144** Hughes JM, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (Theta.Vc) components. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 138: 115–142.
- 145** Hughes JM. The single breath transfer factor (TL,CO) and the transfer coefficient (KCO): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003; 23: 63–71.
- 146** McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* 1992; 47: 144–149.
- 147** Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527–533.
- 148** Bernstein RJ, Ford RL, Clausen JL, Moser KM. Membrane diffusion and capillary blood volume in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1996; 110: 1430–1436.
- 149** Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 163–165.
- 150** Collard P, Njinou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A. DLCO in stable asthma. *Chest* 1994; 105: 1426–1429.
- 151** Collard P, Wilputte JY, Aubert G, Rodenstein DO, Frans A. The DLCO in obstructive sleep apnea and obesity. *Chest* 1996; 110: 1189–1193.
- 152** Greening AP, Hughes JMB. Serial estimations of DLCO in intrapulmonary hemorrhage. *Clin Sci* 1981; 60: 507–512.
- 153** Hughes JM, Pride NB. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/Va). *Eur Respir J* 2001; 17: 168–174.
- 154** Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease: lack of clinical relevance. *Chest* 1989; 96: 1036–1042.
- 155** Stam H, Splinter TAW, Versprille A. Evaluation of diffusing capacity in patients with a restrictive lung disease. *Chest* 2000; 117: 752–757.
- 156** Frans A, Nemery B, Veriter C, Lacquet L, Francis C. Effect of alveolar volume on the interpretation of single-breath DLCO. *Respir Med* 1997; 91: 263–273.
- 157** Chinet T, Jaubert F, Dusser D, Danel C, Chretien J, Huchon GJ. Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function in diffuse lung fibrosis. *Thorax* 1990; 45: 675–678.
- 158** Johnson DC. Importance of adjusting DLCO and KCO for alveolar volume. *Respir Med* 2000; 94: 28–37.
- 159** Chinn DJ, Cotes JE, Flowers R, Marks AM, Reed JW. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: validation, reference values and applications of a new linear model to replace KCO (TL/VA). *Eur Respir J* 1996; 9: 1269–1277.