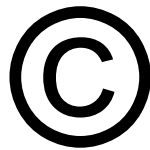


# **Lungefunktionsstandard**

**Spirometri og peakflow**

**Lungevolumen**

**Lungediffusionskapacitet**



**2007**

**Standarder for**

**Dansk Lungemedicinsk Selskab**

**Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin**

1. Arbejdsgruppens forord.....	3
2. Definitioner, akronymer og notation .....	4
3. Indikationer og generelle forhold .....	10
4. Spirometri .....	16
5. Peakflow.....	37
6. Lungevolumina.....	41
7. Diffusionskapacitet .....	50
8. Fortolkning .....	63
9. Apparatur .....	86
10. Ofte stillede spørgsmål .....	87
11. Perspektiver.....	88
12. Referencer .....	93



# 1. Arbejdsgruppens forord

Med den stigende fokus på folkesygdommene astma og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er behovet for spirometri fortsat stigende, selvom spirometri er blevet indarbejdet i almen praksis. Måling af lungevolumina og diffusionskapacitet indgår i udredningen og bør også anvendes til monitorering og prognostisering ved uafklarede symptomer fra hjerte og lunger. Behovet for kvalitetssikrede målinger af lungevolumina og lungediffusion er derfor stærkt stigende.

Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) nedsatte derfor en arbejdsgruppe for at revidere og udvide publikationen "Spirometri en Rekommandation" fra 1986 til at omfatte måling af lungevolumina og diffusionskapacitet. Arbejdsgruppen har ønsket at følge dansk sundhedsfaglig terminologi<sup>1</sup> og basere sine anbefalinger på videnskabelig dokumentation samt at deklare interessekonflikter i overensstemmelse med udviklingen i international faglitteratur.

Formålet med publikationen er dels at beskrive en fælles standard for lungefysiologiske målinger til anvendelse af DLS og Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin (DSKFNM) dels at informere og vejlede brugere i tilgrænsende specialer og give vejledning af mere praktisk art.

Standarden er udformet i overensstemmelse med den fælles Amerikanske (ATS) og Europæiske (ERS) standard<sup>2-7</sup> således, at den efter arbejdsgruppens opfattelse som minimum lever op til international standard. Både den danske og internationale standard<sup>2:5-9</sup> hviler på lungefysiologiske definitioner, terminologi og målemetoder, som er udviklet af forskere gennem årtier og publiceret i originalarbejder efter kollegial kritik. Vi vil derfor i videst muligt omfang citere originalarbejderne, men også de relevante internationale standarder. De figurer vi har benyttet i den danske standard er enten kopier, modificerede figurer eller nye figurer udformet af arbejdsgruppen i fællesskab. Vi takker ATS og European Respiratory Society Journals Ltd. for tilladelse til at benytte henholdsvis figurer fra American Journal Respiratory and Critical Care Medicine, European Respiratory Journal og European Respiratory Monograph. Det redaktionelle arbejde afsluttedes primo 2007 og publiceringen har afventet tilladelserne fra ERS.

På områder, hvor den danske standard afviger fra ATS/ERS-standard, præciseres og motiveres dette.

Det var arbejdsgruppens intention at udforme standarden således at standardens anbefalinger var graderet på basis af den evidens der lå til grund for anbefalingerne, men det

har vist sig i løbet af arbejdet at der endnu ikke foreligger international konsensus om hvorledes laboratoriemedicin, skal gradueres med hensyn til evidens. Arbejdsgruppen har derfor kun i udvalgte tilfælde anført graden af evidens og kun i de tilfælde hvor arbejdsgruppen har vurderet evidensen for et givet udsagn som lav i relation til en konkret problemstilling og eller anbefaling.

Arbejdsgruppen.

Flemming Madsen, speciallæge dr. med. (formand). Allergi og Lungeklinikken Helsingør  
Niels Maltbæk, overlæge. Roskilde Sygehus. Medicinsk afdeling

Jann Mortensen, overlæge, dr. med. Kliniskfysiologisk og Nuklearmedicinsk afdeling Righospitalet

Ole Find Pedersen, docent dr. med. Arbejds- og miljømedicinsk institut Århus Universitet

## 2. Definitioner, akronymer og notation

Tabel 1

Begreber	Definitioner
Acceptabel	Manøvre, der opfylder acceptabilitetskriterier ved spirometri og $D_{LCO}$ -måling
Accuracy	Nøjagtighed (fig. 1) Definitionen, der anvendes i denne standard er identisk med DS/ISO 5725 men afviger fra den der angives af ATS/ERS. Se afsnit 3.8
Afvigelse	Manglende opfyldelse af specificerede krav DS/ISO 8402
Air trapping	Lungeafsnit, som tillukkes under eksspirationen
Anvendelig	Spirometrikurve, der opfylder start- og hostekriterier, men ikke er acceptabel
Armfang	"Armspan". Største afstand mellem spidserne af de længste fingre, når armene er helt udstrakte til siden
Astma	Kronisk inflammatorisk luftvejssygdom hvor mange celler spiller en rolle, specielt mastceller, eosinofile leukocytter og T-lymfocytter. Astma er karakteriseret af hoste, særligt om natten, bilyde ved vejtrækning, åndenød og trykken i brystet. Symptomerne ledsages ofte af generaliseret og helt eller delvis reversibel luftvejsforsnævring spontant eller efter specifik behandling. Inflammationen medfører oftest bronkial hyperreaktivitet
ATPS	Forhåndenværende ("ambient") temperatur og tryk, mættet med vanddamp
ATS	American Thoracic Society
B	Blod
BTPS	Forhåndenværende tryk, kropstemperatur (37°C), mættet med vanddamp Body Temperature and Pressure and Saturated with water vapour
CO	Carbonmonoxid

D	Diffusion
Diffusion	Udbredelse af et stof i fast, flydende eller luftformigt miljø som følge af molekylernes individuelle bevægelser
$D_{LCO}$	Diffusionskapacitet <sub>Lunge</sub> for CO, måles som $\text{mmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{kPa}^{-1}$ eller $\text{ml (STPD)} \times \text{min}^{-1} \times \text{mmHg}^{-1}$ (omregningsfaktor $\text{mmol} \times 2.987 = \text{ml CO}$ )
DLS	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Drift	Langsom ændring af en metrologisk egenskab ved et måleinstrument. DS/ISO 2344 0-punktsdrift: Alle måleværdier er øget eller mindsket med samme absolutte størrelse Sensitivitetsdrift: Hældningen af kalibreringskurven ændrer sig (arbejdsgruppen)
DS	Dansk Standard
DSAM	Dansk Selskab for Almen Medicin
DSKFNM	Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin
Dæmpning	Svækkelse af en svingningsamplitude ved indførelse af en modstand. <u>Underdæmpning</u> : Den målte amplitude bliver større end amplituden af det signal, der måles. <u>Overdæmpning</u> : Det målte signal bliver mindre end det signal, der måles
E	Eksspiration
ECCS	European Community for Coal and Steel
Ekstratorakalt	Uden for torakshulen. Luftvejenes omgivende tryk er = atmosfæretrykket
ERS	European Respiratory Society
ERV	Eksspiratoriske reservevolumen, L (BTPS)
EV	Bagudekstrapoleret volumen ved FVC manøvreren
Evidens	Bevis. Gradinddeles i evidensbaseret klinisk medicin. Der er ikke opnået enighed om et system indenfor laboratorimedecin. I denne publikation benyttes lav, middel og høj
F	Fraktion f.eks. $F_{I O_2}$ = fraktion af $O_2$ i inspirationsluft
FEF	Forceret eksspiratorisk flow
$FEF_{25-75\% \text{ af FVC}}$	Det gennemsnitlige flow i den midterste halvdel af FVC, det blev tidligere benævnt MMEF. Dette indeks er afledt fra den manøvre, der har den største sum af $FEV_1$ og FVC
$FEF_x\% \text{ FVC}$	Flow i det øjeblik hvor X % af FVC er ekspireret
Fejl	Manglende opfyldelse af kravene ved den påtænkte anvendelse DS/ISO 8402
$FEV_1$	Det maksimalt forcerede eksspiratoriske volumen i det første sekund efter en maksimal inspiration. Den højeste af mindst tre acceptable $FEV_1$ -manøvrer
$FEV_6$	Det maksimalt forcerede eksspiratoriske volumen i de første 6 sekunder efter en maksimal inspiration. Den højeste af mindst tre acceptable $FEV_6$ -manøvrer
FIF	Forceret inspiratorisk flow
$FIF_x\% \text{ FVC}$	Flow i det øjeblik hvor X % af FVC er inspireret
FIVC	Forceret inspiratorisk vital kapacitet
Flow	Volumenændring pr. tidsenhed
FRC	Funktionel residualkapacitet, L (BTPS)
Frekvensrespons	Måleudstyrets egnethed til korrekt måling af hurtige ændringer
FVC	Forceret vital kapacitet
Følsomhed	Ændringen i respons på et måleinstrument divideret med den tilsvarende ændring i stimulus

H	Højde
Hb	Hæmoglobin i blod (B-Hb)
Hyperinflation	Øget FRC på grund af "air trapping"
I	Inspiration
IC	Inspiratorisk kapacitet, L (BTPS) = IRV (inspiratorisk reservevolumen) + VT (tidalvolumen)
IVC	Inspiratorisk vitalkapacitet
Id	Identifikation
Intratorakalt	I torakshulen d.v.s. luftvejens omgivende tryk er = pleuretrykket
ISO	International Organisation for Standardisation
ITGV	Intratorakalt gasvolumen. Den mængde gas, der på et givet tidspunkt befinder sig i luftvejene. (Volumen der måles under panting i pletysmograf) = TGV
Justering	Indstilling (justus = rigtig)
Kalibrering	Et sæt af procedurer, som under specificerede betingelser tilvejebringer forbindelsen mellem værdier vist på et måleinstrument eller -system eller materialiseret mål (f.eks. normalmeteren eller lod) og de tilsvarende kendte værdier af målestørrelsen DS 2344
Kapacitet (lunge)	To eller flere primære lungevolumina kan slås sammen til en kapacitet. (f. eks. residualvolumen + ekspiratorisk reservevolumen = funktionel residual kapacitet)
K <sub>CO</sub>	Hastighedskonstant for optagelse af CO (mmol L <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> kPa <sup>-1</sup> eller ml (STPD) L <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> mmHg <sup>-1</sup> (omregningsfaktor = mmol x 2,987= ml)
Kliniske retningslinjer	Systematisk udarbejdede retningslinjer, der kan bruges af klinikere og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer
KOL	Kronisk obstruktiv lungesygdom
Korrekthed	Afvigelsen mellem gennemsnitsværdien fra en stor måleserie opnået under specificerede målebetingelser og den sande værdireferenceværdi. Se fig.1 og afsnit 3.1
Kriterier (eksplicite og implicite):	Det ideelle mål for kvalitet, baseret på foreliggende dokumenteret viden (eksplicite kriterier) eller, hvor dette ikke foreligger, systematisk erfaring (implicite kriterier)
Kvalifikation	Indbefatter kalibrering, eventuelle nødvendige justeringer eller reparationer, efterfølgende rekalkibrering, forsegling og mærkning af måleudstyr
L	Lunge f.eks. D <sub>LCO</sub>
L	Liter
Linearitet	Den målte værdi er proportional med den værdi, der måles, dvs. kalibreringskurven er en ret linje
Loop	Sløjfe
LTX	Lungetransplantation
Lungefunktionsundersøgelse	Uspecifik betegnelse for respirationsfysiologiske undersøgelser, herunder lungevolumen, flow, tryk, modstand, diffusion, blodgasser, metabolisme, gasdistribution, mukuscarence og perfusion
M	Membran f.eks. D <sub>M</sub> = membrandiffusion
Manøvre	Koordinerede ændringer i ventilationen som testpersonen/patienten foretager mhp. lungefysiologisk undersøgelse. F.eks. udgør tre acceptable FVC-manøvrer en FVC-session

MEF <sub>x % FVC</sub>	Flow i det øjeblik hvor X % af FVC mangler at blive ekspireret
Metrologi	Videnområdet vedrørende måling
MFVL	Maksimal flowvolumenloop
MIF <sub>x % FVC</sub>	Flow i det øjeblik hvor X % af FVC mangler at blive inspireret
Modstand	Tryk/flow, mekanisk analog til elektrisk modstand = spændingsforskel/strømstyrke
Måling	Sæt af operationer som har til formål at bestemme værdien af en størrelse
Negativ prædiktiv værdi	Procent af antal gange en negativ test vil detektere en ikke-syg person
NNG	Nedre normal grænse
Notation	Et delvist formaliseret tekstligt og grafisk sprog til beskrivelse af et system og dets omgivelser
NPV	Negativ prædiktiv værdi
Nøjagtighed	Korrekthed og præcision DS/ISO 5725
Obstruktiv Lungelidelse	FEV <sub>1</sub> / VC under nedre normal grænse
Opsamlingsvolumen	Opsamlingsvolumen ved D <sub>LCO</sub> manøvren
Opløsning metrologisk	Mindste afstand mellem to visninger, på en visningsindretning, som meningsfuldt kan skelnes fra hinanden
Panting	Hurtig og overfladisk respiration, gispen og som når en hund halser
PASS	Patientadministreret seriel spirometri
P	Tryk. F.eks. P <sub>A</sub> O <sub>2</sub> partial tryk af O <sub>2</sub> i alveoleluft
P <sub>B</sub>	Atmosfærisk tryk = barometertryk
Percentil	Niveau, som en vis procent af måleresultaterne i en serie ikke overskrider. F.eks. angiver 5-percentilen det niveau, som 5 % af resultaterne ikke overskrider
pleht	Pletysmograf eks. TLC <sub>pleht</sub> = TLC bestemt i pletysmograf
Positiv prædiktiv værdi	Procent af antal gange man med en positiv test vil detektere en syg person
PPV	Positiv prædiktiv værdi
Precision	Præcision
Præcision	Afvigelsen mellem individuelle testresultater som er målt under specificerede betingelser. Se fig.1 afsnit 3.8
Prævalensrate	Antal eller bestand af personer med sygdommen på et givet tidspunkt i forhold til antallet i befolkningsgruppen
PV	Prædiktiv værdi
Repeterbarhed	Præcision under repeterbarheds betingelser
Repeterbarheds betingelser	Betingelser hvor uafhængige testresultater opnås med samme metode på samme test objekter, i det samme laboratorium, med samme udstyr, med samme operatør og indenfor et kort tidsinterval ISO 3534-1
Reproducerbarhed	Præcision under reproducerbarhedsbetingelser
Reproducerbarheds betingelser	Betingelser hvor uafhængige testresultater opnås med samme metode på samme test objekter, i forskellige laboratorier, med forskelligt udstyr og med forskellige operatører ISO 3534-1

Resonans	Svingninger af relativt stor amplitude i et mekanisk eller elektrisk system forårsaget af relativt små periodiske stimuli af samme eller næsten samme frekvens som systemets naturlige svingningsfrekvens
Restriktiv Lungelidelse	TLC under nedre normalgrænse
RH	Relativ fugtighed
RV	Residualvolumen, L
S	Sekund
SB	"Single breath" f.eks. $TLC_{SB} = TLC$ bestemt med "single breath"-metoden ( $=V_A$ )
Session	Kombinationen af forberedelse, testperson/patientmanøvre, registrering og dokumentation. F.eks. forudsætter bestemmelse af $FEV_1$ mindst tre manøvrer
SI	International system of units. Kohærent system af enheder, som rekommanderes af General Conference on Weights and Measures (CGPM) (VIM 1.12)
Span	Måleområde (dynamikområde)
Sporbarhed	Dokumentation for at måleresultatet er knyttet til passende normaler, sædvanligvis internationale eller nationale normaler, gennem en ubrudt kæde af sammenligninger
Standard	Mål for kvalitet i den konkrete situation inden for en afgrænset tidsperiode og ressource-ramme
Stigetid	Bruges i lungefysiologien om for eksempel den tid, der går fra eksspirationen begynder, til PEF er nået, et bedre mål er tiden imellem 10 % og 90 % af $PEF(T_{10-90})$
STPD	Standardtemperatur og tryk, tør ( $0^\circ$ celcius, 760 mm Hg, ingen vanddamp)
Tbc	Klinisk tuberkulose
$\Theta$	Den kemiske bindingshastighed (for CO). Enhed: $mmol \text{ min}^{-1} L^{-1}$ per kPa plasma tension
TGV	Torakalt gasvolumen. Den mængde gas, der på et givet tidspunkt befinder sig i luftvejene. (Volumen der måles under panting i pletysmograf) = ITGV
Tiffeneau's indeks	$FEV_1/VC$ %
TLC	Total lungekapacitet, L (BTPS)
Trueness	Korrekthed. Fig. 1 afsnit 3.8
Type 1 fejl	Statistisk risiko for at påvise en ikkeeksisterende forskel
Type 2 fejl	Statistisk risiko for at overse en forskel i en statistisk analyse
Udvaskningsvolumen	Det volumen som udvaskes ved $D_{LCO}$ manøvren
$V_A$	Alveolært volumen ( $TLC$ målt ved $D_{LCO}$ -manøvren - deadspace) = $V_{A \text{ effective}}$
Valsalvas manøvre	Maksimal eksspiration mod lukket øvre luftvej
$V_c$	Volumen af Hb i det alveolokapilære blod
VC	Vitalkapacitet (BTPS) målt ved spirometri: $EVC =$ eksspiratorisk VC, $IVC =$ inspiratorisk VC
$V_i$	Inspiratorisk vitalkapacitet målt ved single breath $D_{LCO}$ -test
VIM	International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM)
Volumen	Rumfang af luft, afhænger af temperatur og tryk. Lungerumfang måles ved BTPS-betingelser. Det rumfang, der måles i et spirometer er i reglen ved ATPS-betingelser (A for ambient). Omregnes til BTPS-omstændigheder ved at gange med $(P_B - P_{H_2O}t)/(273 + t) / ((P_B - P_{H_2O} 37) (273 + t))$ , hvor $P_B$ er barometerstanden, t er temperaturen i



	spirometret og $P_{H_2O}$ er mættet vanddamps tryk ved den givne temperatur
$V_S$	Sample volume ved $D_{LCO}$ -manøvren (opsamlingsvolumen)
$V_T$	Tidalvolumen = respirationsvolumen (skrives også som $T_V$ )
$V_W$	Washout volume ved $D_{LCO}$ -manøvren (udvaskningsvolumen)
ØNG	Øvre normal grænse
Øvre luftveje	Luftveje cranielt for stemmelæberne

Terminologien er i overensstemmelse med 1) VIM<sup>10</sup> 2) ISO (DS5725)<sup>11;12</sup> 3) "Standardized Lung Function Testing Societas Europaea Clinicae Respiratoriae"<sup>13</sup> og 4) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society<sup>14;15</sup> med senere opdateringer.<sup>2;4;5;7;9;16-18</sup>

Referencer. Prædiktive værdier<sup>19</sup>

## 3. Indikationer og generelle forhold

Boks 1 Indikationer for lungefunktionsundersøgelser

### **Symptomer**

Dyspnø i hvile og under anstrengelse  
Piben og hvæsen ved vejrtrækning  
Hoste  
Opspyt af slim og blod  
Torakale smerter, der ikke kan forklares med anden sygdom

### **Lungesygdomme og sygdomme i luftveje**

#### **Diagnostik, monitorering, klassifikation af sværhedsgrad og prognostisering**

Astma  
KOL  
Neoplasmer  
Muskelsvind  
Bronchiolitis obliterans  
Interstitielle lungesygdomme, f.eks. sarkoidose og lungefibrose  
Erhvervsbetingede lungesygdomme, f.eks. astma, asbestose og allergisk alveolitis  
Medikamentelt inducerede lungesygdomme, f.eks. ved brug af nitrofurantoin og  
Bronkiektasi  
Ciliatedyskinesi  
Intrapulmonal blødning  
Intra- og eller ekstratorakale fikserede eller variable stenoser

#### **Sygdomme med lungemanifestationer, f.eks.**

Tobaksafhængighed, aktivt tobaksbrug  
Infektionssygdomme, f.eks. hiv og aspergillose  
Autoimmune sygdomme, f.eks. leddegigt og Sjøgrens sygdom  
Immundefekt, f.eks. IgA-mangel  
Cystisk fibrose  
Alfa<sub>1</sub>-antitrypsinmangel

#### **Legale indikationer**

Forsikring  
Erhvervsbetinget sygdom  
Antidoping

#### **Forebyggelse og behandling**

Præoperativ risikovurdering  
Forebyggelse og behandling ved dykning  
Forebyggelse og behandling ved flyvning  
Vejledning ved valg af inhalationsapparat  
Vejledning ved valg af ventilationsstrategi ved ventilatorisk insufficiens  
Vejledning ved rehabilitering  
Vejledning ved lungetransplantation og lungevolumenreduktion

### **3.1. Kontraindikationer**

For en minoritet af patienterne kan en lungefunktionsundersøgelse være fysisk krævende. ATS/ERS anbefaler et interval på mindst en måned efter akut koronarsyndrom (evidensgrad lav). Der er ingen absolutte kontraindikationer for lungefunktionsundersøgelse, bortset fra patientens manglende samtykke. De relative kontraindikationer er ikke helbredsrisici, men problemer med validitet af undersøgelsen evt. ved ansigtssmerter, thorakale smerter, abdominal smerter, stressinkontinens og demens, hvilket ikke bør forhindre en tilbunds gående undersøgelse. Graviditet er ikke en kontraindikation og påvirker ikke flow, men teoretisk påvirkes diffusionen som følge af stigende blodflow gennem lungerne.

### **3.2. Sikkerhed**

Sikkerhedsproblemer ved lungefunktionsundersøgelser er få, og det er måske årsagen til, at der ikke foreligger nogen systematisk opgørelse. Der kan være tale om en underrapportering af synkope under forceret eksspiration, ligesom tilfælde af smitte med tuberkulose (Tbc) er beskrevet.

#### **3.2.1. Patientsikkerhed**

Før undersøgelserne informeres patienterne om formålet og om forholdsregler i forhold til medicinering og adfærd. Der bør ikke udsendes en generel instruks om, at patienterne skal pausere med medicin før undersøgelsen. I stedet bør lægen tage individuel stilling til pausering med medicin. Patienten bør have sikkerhed for, at teknikeren har kompetence til at udføre undersøgelsen, at lægen kan tolke den, og at apparaturet opfylder den relevante standard.

#### **3.2.2. Personalesikkerhed**

Fokus bør være på udslip og inspiration af aerosoler, der er tiltænkt patienten, samt på smitte og ulykker, som skyldes brug af trykluft.

### **3.3. Faciliteter**

Apparaturet bør leve op til denne retningslinjes minimumskrav, og det bør kalibreres med det relevante interval. De hyppigst benyttede undersøgelser kan udføres i laboratorium såvel som på sengestue. Foreligger der et problem med at gennemføre undersøgelsen lokalt, bør patienten henvises til et lungefunktionslaboratorium. Behovet for apparatur og kalibreringsinstrumenter afhænger af de lokale forhold.

### 3.4. Personalekompetence

Personalet, der udfører undersøgelserne, skal være uddannet således, at de forstår baggrunden for undersøgelserne, kan udføre dem teknisk korrekt og kender de almindelige tegn på lungesygdom. Uddannelse som sygeplejerske eller bioanalytiker er ønskelig. Supplerende uddannelse er ønskelig og bør være både teoretisk og praktisk og omfatte to-tredageskurser med øvelser. Et genopfriskningskursus bør gennemgås hvert 3.-5. år (evidensgrad lav), og selvom lokal træning kan være tilstrækkelig, anbefales eksterne kurser. Teknikerne skal gennemføre kvalitetskontrol, sikre hygiejne, være motiveret for opgaven og jævnligt modtage feedback på undersøgelserne fra de ansvarlige.

### 3.5. Patientforberedelse

#### Boks 2 Patientforberedelse

Før testen gælder følgende forholdsregler:

Information og samtykke

Medicinpause

Før test bør følgende undgås: store måltider i 2 timer, rygning i 4 timer, alkohol i 4 timer, fysisk anstrengelse i 0,5 time. På undersøgelsesdagen skal strammende tøj undgås

Ved testen

Før test tjekkes ovenstående forholdsregler

Patienten anbringes bedst i en stol med armlæn og uden hjul

Patienter, der undersøges stående, kan falde ved synkope. En stol bør anbringes bagved (Der opnås samme volumina stående som siddende for yngre normalvægtige i modsætning til midaldrende hvor VC siddende kun er 70 ml lavere)

Tandproteser bør forblive i munden

Alder, højde og vægt registreres

Højden (H) kan estimeres hos patienter, der ikke kan måles ud fra armfang

$H = \text{armfang} / 1,06$

Børn. Ved test af børn i ”voksent” laboratorium skal de specielle krav, der stilles til denne gruppe, kunne honoreres. Med den rigtige vejledning kan man ofte udføre en acceptabel spirometri på børn ned til 5 år. Personalet skal have speciel træning i at udføre test på børn. Der skal være en god atmosfære, hvor der forefindes alderssvarende legetøj, bøger osv., således at børnene føler sig behageligt til mode. Opmuntning, enkel instruktion og visuel feedback er vigtige faktorer i indøvelsen af proceduren

Udarbejdet i overensstemmelse med ATS / ERS standarden <sup>2,5;7-9</sup>.

Reference armspan <sup>20</sup> Stående versus siddende spirometri <sup>21</sup>

### **3.6. Hygiejne og infektionskontrol**

Der er indirekte evidens (lav) for smitte som følge af lungefunktionsundersøgelse. Direkte smitte via lungefunktionsapparat er ikke veldokumenteret. ATS/ERS<sup>2,5;7-9</sup> anbefalinger fremgår af boks 3.

#### Boks 3 ATS/ERS anbefaling vedrørende hygiejne og infektionskontrol

Lungefunktionslaboratorier bør omfattes af de lokale hygiejnestandarder af hensyn til såvel patienter som personale.

På hvert laboratorium bør man tage stilling til de lokale risikoforhold herunder prævalens af Tbc, hiv og andre immuninkompetente lidelser.

Mundstykker skiftes mellem hver patient i åbne systemer.

Mundstykker, slanger og ventiler skiftes eller dekontamineres mellem hver patient, hvis ikke der anvendes filter. Evidens for disse procedurer er lav.

Lukkede volumenspirometre udluftes med atmosfærisk luft mindst fem gange mellem hver patient. Filtre og ventiler kan udelades, hvis der benyttes engangsudstyr (f.eks. pneumotachograph, åbne systemer, hvorfra der ikke inspireres (f.eks. Vitalograph bælgspirometre). Det er i praksis vanskeligt at sikre, at der ikke inspireres før eksspiration. Der bør derfor benyttes filtre og ventiler. (Evidensgrad lav)

Arbejdsgruppen anbefaler brug af engangsudstyr, filtre eller ventiler på sygehusene, fordi en målefejl, der introduceres ved brug af disse, vil være negligabel og derfor vil en fejl i denne størrelsesorden ikke påvirke de kliniske beslutninger. Også med filtre skal apparaturet overholde specifikationerne.

Arbejdsgruppen anbefaler, at der i forbindelse med videnskabelige undersøgelser og screeninger anlægges en individuel risikovurdering, og at det på basis af denne afgøres, om der skal træffes særlige hygiejniske forholdsregler. Dette aspekt skal medinddrages i den videnskabetiske godkendelse.

### **3.7. Laboratorie- og måletekniske forhold**

Procedurerne i laboratoriet, i klinikken, på sengeafsnittet eller i felten indrettes efter de lokale forhold, men der er generelle forhold, der bør tages hensyn til. F.eks. kan en måling påvirke resultatet af den følgende måling, ligesom biologiske døgnsvingninger kan have betydning f.eks. i longitudinelle undersøgelser.

Alle patientrelaterede gasvolumina angives ved BTPS (legemstemperatur, atmosfærisk tryk (PB) og mættet med vanddamp), hvorimod apparaturvolumina angives ved ATPS (lokal temperatur, tryk og mættet med vanddamp).

Kun på områder, hvor den kliniske betydning er negligabel, bør ressourcehensyn medinddrages. Det vil f.eks. ikke være rentabelt, som anbefalet af ATS/ERS, at registrere lufttryk og temperatur mellem hver måling i klinikken, fordi ændringer i PB har negligabel betydning og fast temperaturkorrektion ofte er tilstrækkelig <sup>22</sup>.

Boks 4 Valg af undersøgelses rækkefølge og eksempel på standardprogram.

Procedurer og rækkefølge bør vælges på basis af konkret formål

- kliniske undersøgelser, forskning eller legale undersøgelser
- standardprocedurer, rækkefølger og tjeklister er praktiske redskaber
- rækkefølgen baseres på, om undersøgelserne påvirker hinanden og på optimale arbejdsgange i laboratoriet

Procedurerne skal være standardiserede, og målingerne skal være baseret på sporbare kalibreringer

Der bør foreligge en lokal standard for kvalitetskontrol

Afviselser fra denne og ATS/ERS-standarderne bør angives og begrundes

Eksempel på standardprogram:

Registrering af CPR-nr., dato, tid, højde, alder, vægt, siddende eller stående u.s.

Registrering af rum/spirometertemperatur,  $P_B$

Tjek af medicinpause og øvrige patientforberedelser

Kalibrering af apparatur

Dynamisk spirometri

Lungevolumina

Inhalation af bronkodilatator (hvis relevant)

Diffusionskapacitet

Dynamisk spirometri (postbronkodilatatorisk)

Gradering af patientkooperation

Rapport

Hvis flere apparater anvendes parallelt, skal det angives, hvilket der er brugt i den pågældende situation

### **3.8. Metrologi, statistiske begreber som baggrund for tolkning af målinger**

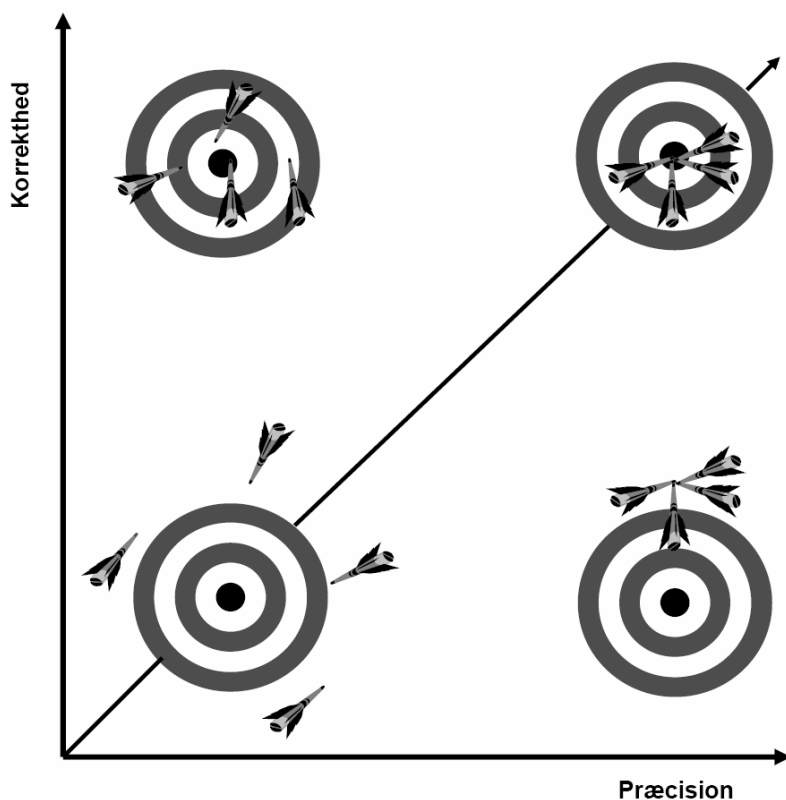
Lungefunktionsundersøgelser afviger ikke fra andre metrologiske undersøgelser mht. metoder herunder krav om kalibrering. Terminologi, begreber og kvalitetskrav bør derfor følge relevant dansk standard (DS) eller International Standardisation Organization (ISO)-standard. Årsager til variabilitet af målinger angives i boks 5, de centrale måletekniske begreber og definitioner angives i tabel 1, og de specifikke undersøgelses måleusikkerhed angives i de respektive afsnit.

I denne standard har arbejdsgruppen valgt at benytte definitionen af "nøjagtighed" i overensstemmelse med DS/ISO 2344 og VIM <sup>10</sup>, og afviger dermed fra ATS/ERS definitionen. Begrebet "nøjagtighed" illustreres i fig. 1.

ISO/DS/VIM definition: Grad af overensstemmelse mellem et måleresultat og "sand værdi af målestørrelsen"

ATS/ERS definition: Grad af overensstemmelse mellem et måleresultat og "den accepterede referenceværdi" (ikke nødvendigvis den sande).

Forskellen i definitionerne medfører ikke forskelle i kravspecifikationerne til måleudstyret.



Figur 1. Nøjagtighed: Korrekthed og præcision. Udarbejdet efter DS ©.

#### Boks 5 Årsager til ikke patientrelateret variabilitet

- Operator
- Udstyr
- Kalibrering
- Omgivelser
- Interval mellem målinger

### **3.9. Kvalifikation og kalibrering**

Kvalifikation af måleudstyr indbefatter kalibrering, eventuelle nødvendige justeringer eller reparationer, efterfølgende rekalkibrering samt forsegling og mærkning af måleudstyret.

Kalibrering er det sæt af procedurer, som under specificerede betingelser tilvejebringer forbindelsen mellem værdier der angives af apparatet og de tilsvarende kendte værdier af målestørrelsen <sup>10</sup>.

Valg af kalibreringsinterval afhænger af, hvor mange målinger man vil acceptere at tabe. Vil man ikke risikere at miste et eneste, skal der kalibreres imellem hver test, og er man parat til at tabe en dagsproduktion, skal der kalibreres daglig. Kalibreringsintervaller afhænger derfor både af, hvor mange data, man er parat til at tabe, og viden om apparaturets stabilitet, og kalibreringsintervaller fastlægges på baggrund af disse data. Kalibreringsinstrumenter bør være sporbare og tjekkes med et interval, som fastlægges ud fra samme kriterier som beskrevet ovenfor. ATS/ERS <sup>2;5;7-9</sup> anbefaler volumenkalibrering dagligt.

Forløbet er: Bruge – kalibrere – reparere – justere m.v. kalibrere – bruge.

## **4. Spirometri**

### **4.1. FEV<sub>1</sub> og FVC**

Spirometri er en fysiologisk test, hvormed man måler in- og eksspiration af luft enten som dynamisk spirometri, hvor volumen måles som en funktion af tid, eller statisk, hvor kun gasvolumen måles. Spirometri kræver et godt samarbejde imellem testpersonen og den, der tester. Resultatet er derfor afhængigt af både tekniske og biologiske faktorer, herunder apparaturet, som skal være standardiseret.

### **4.2. APPARATUR**

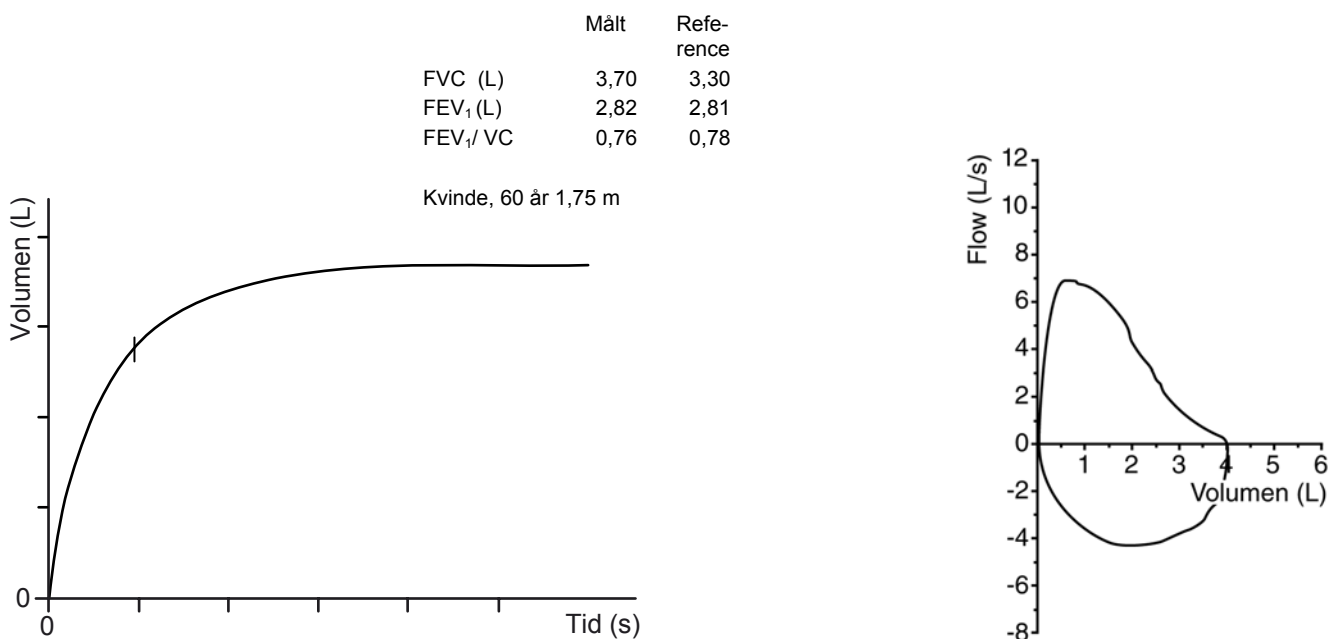
Med spirometre registrerer man en volumentidkurve og disse spirometre er overvejende mekaniske. Spirometre kan også registrere flowvolumenkurver og disse er hovedsageligt baseret på elektroniske principper. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at ATS / ERS <sup>8</sup> krævet om, at spirometre skal kunne registrere et volumen på 7 liter, kan afviges, når det er relevant f.eks. ved undersøgelser af personer med VC og IVC mindre end 7,00 L. Kravet



om et termometer internt i spirometeret kan afviges, når det er dokumenteret, at hastigheden, hvormed afkølingen af den eksspirerede gas foregår, ikke påvirker måleresultatet udtrykt ved BTPS<sup>22</sup>. I stedet anvendes rumtemperaturen. "BTPS-korrektionen afhænger af tilstanden af den luft hvormed der kalibreres og ikke af pneumotachografens temperatur, når blot den kan holdes konstant. Hvis der kalibreres med luft under BTPS omstændigheder, skal der ikke korrigeres" Vedrørende korrekthed, instrumentvisning og printer-output se tabel 4, 5.

### 4.3. DEFINITIONER

Den forcerede vitalkapacitet (FVC) er den maksimale mængde luft, der kan eksspireres med maksimal kraft efter en maksimal inspiration. Måleenheden er L ved BTPS (fig. 2). FEV<sub>1</sub> (forceret ekspiratorisk volumen i det første sekund) er den maksimale mængde luft, der kan eksspireres i det første sekund ved en maksimalt forceret eksspiration efter en maksimal inspiration. Måleenheden er L ved BTPS (fig. 2).



Figur 2. Spirometri. Normal volumentidkurve og normal flowvolumenkurve. Ikke samme person.  
ECCS Referenceværdier ©<sup>2-7;13</sup>

#### **4.4. UDFØRELSE AF UNDERSØGELSEN**

Der er tre faser i en FVC-test:

- 1: en maksimal inspiration
- 2: en kraftig eksspiration
- 3: en fortsat og fuldstændig eksspiration til undersøgelsen er slut

Disse tre faser skal demonstreres inden testen.

Den undersøgte inhalerer hurtigt og fuldstændigt fra den funktionelle residualkapacitet (FRC), og mundstykket eller røret til slangen til ventilationsmålingen tages i munden, hvis det ikke allerede er gjort. Rørformede mundstykker skal nå inden for tænderne, og man må ikke "trutte". Det skal sikres, at læberne slutter helt tæt til, og selve FVC-målingen påbegyndes umiddelbart herefter. Der er vist reduktion i peakflow og FEV<sub>1</sub>, hvis inspirationen er langsom, og/eller der er en kort pause ved TLC (PEF 2 s og FEV<sub>1</sub> 4-6 s), før eksspirationen påbegyndes<sup>23</sup>. Det er derfor vigtigt, at starten af testen med inspiration foregår uden tøven, så pausen før eksspiration er minimal, dvs. mindre end 1 s.

Testen forudsætter, at der er foretaget en maksimal inspiration før eksspirationen. Herefter skal den undersøgte person puste ud, så kraftigt og hurtigt som han/hun kan, og opmuntres til at tømme lungerne helt. Af hensyn til standardiseringen anbefaler arbejdsgruppen, at patienten gennem hele manøvren skal vejledes med ord som "bliv ved" og "pust" og evt. anskuelige fagter.. Det er vigtigt at observere den undersøgte for utilpashed og at observere kurverne under testen for at sikre sig, at der bliver anvendt maksimal anstrengelse. Velsiddende proteser skal ikke fjernes, da en spirometri som regel er bedre med bevaret orofaryngeal geometri. Hvis den undersøgte bliver svimmel, bør man stoppe testen, idet der er risiko for synkope og gentage den når relevante forholdsregler er taget<sup>24</sup>.

Ved test af børn i et "voksent" laboratorium, skal man kunne honorere de specielle krav, der stilles til undersøgelse af denne gruppe. Med den rigtige vejledning kan man ofte udføre en acceptabel spirometri på børn >5 år<sup>25</sup>. Personalet skal have speciel træning i at udføre test på børn. Der skal være en god atmosfære, og der skal forefindes alderssvarende legetøj, bøger osv., således at børnene føler sig behageligt til mo-

de. Opmuntring, enkel instruktion og visuel feedback er vigtige faktorer i indøvelsen af proceduren.

Anvendelsen af næseklemme eller tillukning af næseborene er anbefalet af ERS/ATS. Der er ikke evidens for, at det er nødvendigt at benytte næseklemme ved maksimalt forcerede manøvrer hos alle. For at undgå misforståelser benyttes der som standard næseklemme og eventuelle afvigelser kommenteres i rapporten.

Af sikkerhedsgrunde bør spirometri udføres med patienten siddende.

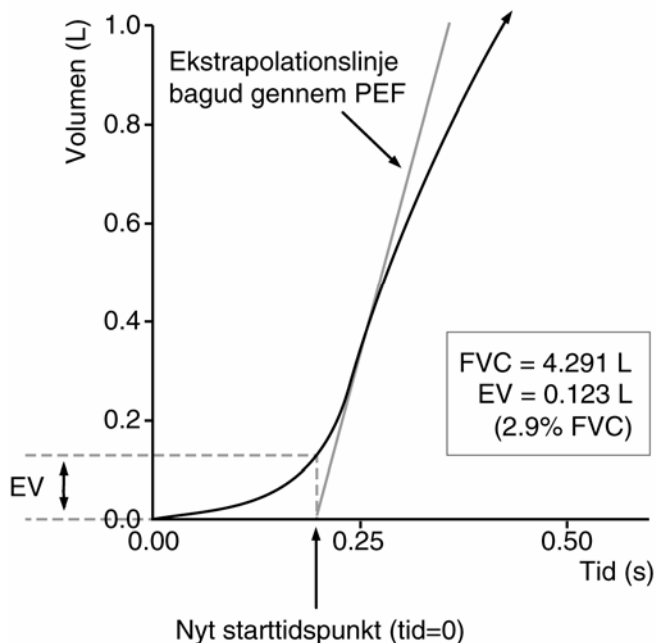
Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

## **4.5. VURDERING AF DEN ENKELTE MÅLING**

### **4.5.1. Startkriterier.**

Den forcerede eksspiration skal begynde umiddelbart efter en inspiration dels for at undgå at der slipper luft ud, før den forcerede eksspiration begynder, dels fordi elasticiteten i lungerne og dermed flowet aftager, når man venter for længe. Den initiale fase i volumentidskurven skal stige så stejlt, at det bagudekstrapolerede volumen fra den stejleste del af kurven ikke overstiger 150 ml eller 5 % af FVC <sup>14;26;27</sup>, således som det er vist i fig. 3. Inspektion af flowvolumenkurven kan give et indtryk af, om starten af en test er foregået tilfredsstillende. Hvis testen begynder for langsomt, bør den afbrydes for ikke at forårsage unødigt anstrengelse. Det anbefales, at der er hurtig feedback fra apparaturet, hvis kriterierne ikke er opfyldt.

Det skal fremgå af udstyrets specifikationer at standardens krav til start- og slutkriterierne er opfyldt.



**Figur 3. Beregning af starttidspunktet på volumentid kurven for alle målinger.** © Med tilladelse fra European Respiratory Society Journals Limited <sup>4</sup>

#### 4.5.2. Slutkriterier.

Den undersøgte person skal verbalt vejledes i at tømme lungerne helt og blive ved til der ikke kan pustes mere ud. Undersøgelsen er slut, når:

- 1: den undersøgte ikke kan puste mere ud eller ikke bør blive ved pga. utilpashed og/eller
- 2: volumentidkurven viser ændring i volumen på  $\leq 0,025$  L i mindst et sekund.

Det er endvidere et krav i ERS/ATS's <sup>2;5;7-9</sup> anbefaling, at den undersøgte puster ud i mindst 6 s. Apparatet bør kunne vise, om kriterierne for afslutning af testen er opfyldt. Hvis glottis lukkes, kan det se ud som om testen er afsluttet før 6 s er gået, selvom der tilsyneladende pustes i 6 s. For patienter med obstruktiv lungesygdom eller ældre patienter er eksspiration i længere tid end 6 s ofte nødvendig. Mere end 15 s giver sjældent yderligere information (evidens lav). Mange og lange test er derfor sjældent berettigede. Selvom det ikke lykkes at opfylde kriterierne for afslutning af testen, kan en del af testen f.eks. FEV<sub>1</sub> ofte anvendes.

### 4.5.3. Yderligere kriterier.

Hoste i det første sekund kan påvirke FEV<sub>1</sub> og kan gøre undersøgelsen uacceptabel. Det samme kan Valsalvas manøvre<sup>27</sup>. Der må ikke være spild af luft ved mundstykket.

Obstruktion af mundstykket, fordi tungen eller tænderne anbringes foran det, eller forvridding pga. bid kan også påvirke målingerne. Under proceduren må der ikke foretages ekstra inspiration.

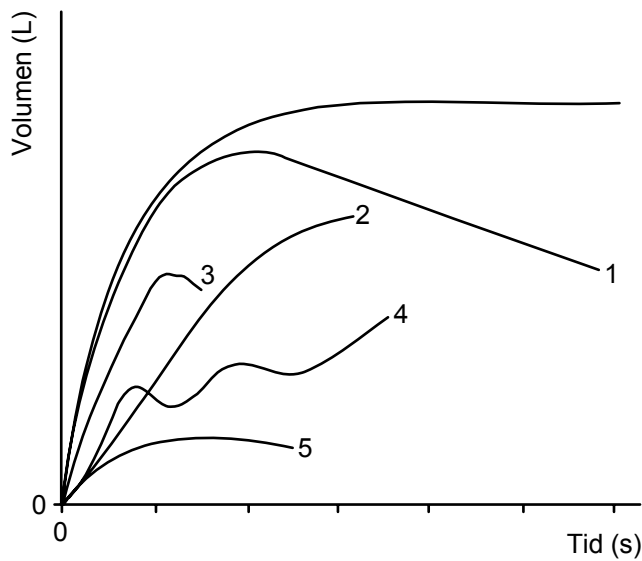
Undersøgeren skal sikre sig, at den undersøgte har forstået instruktionen og har udført undersøgelsen med en maksimal inspiration, hurtig start, kontinuert eksspiration med maksimal kraft og ikke afslutter undersøgelsen for tidligt.

Ifølge ERS/ATS's<sup>2;5;7-9</sup> kriterier skal en acceptabel kurve opfylde alle 7 betingelser i tabel 2, hvorimod en anvendelig kurve kan nøjes med at opfylde de to første af kriterierne.

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS<sup>2;5;7-9</sup>

**Tabel 2 Kriterier for acceptabel måling**

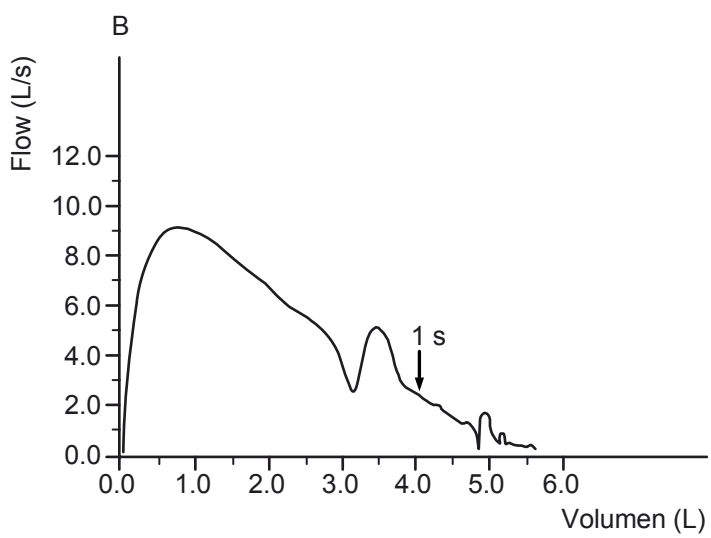
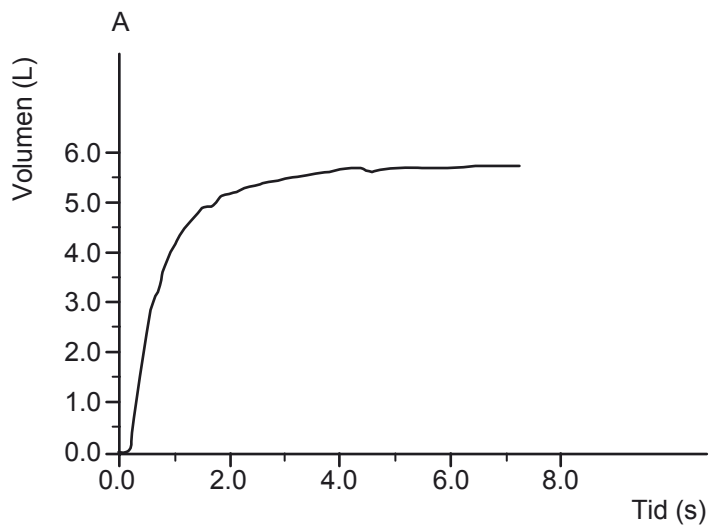
1 Startkriterier. Ingen tøven og EV < 5 % FVC eller 150 ml	fig. 3
2 Hostekriterier. Ingen hoste i 1. s	fig. 5
3 Slutkriterier. Flow < 0,025 L/s og varighed > 6 s. Åben glottis	fig. 2
4 Ingen Valsalva-manøvre (maksimal eksspiration mod lukket øvre luftvej)	fig. 6
5 Intet luftspild. Læber sluttet tæt om mundstykke	fig. 7
6 Ingen obstruktion ved mundstykke	
7 Ingen ekstra inspiration	fig. 4
Målingen er "anvendelig", hvis 1 og 2 er opfyldt	



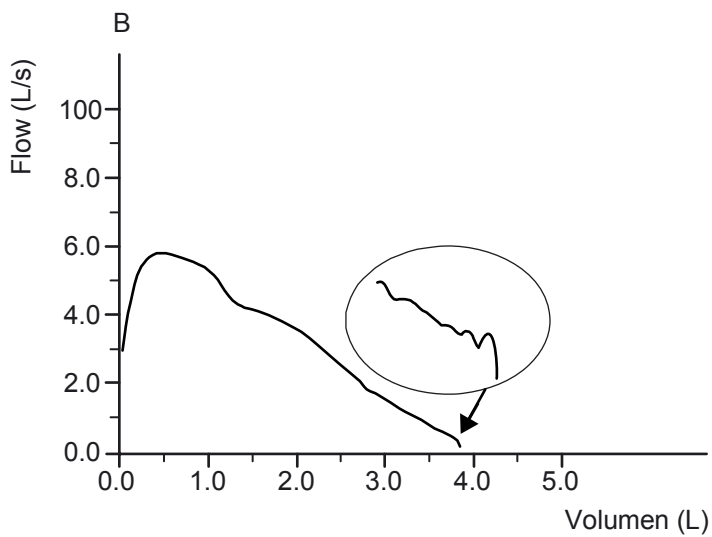
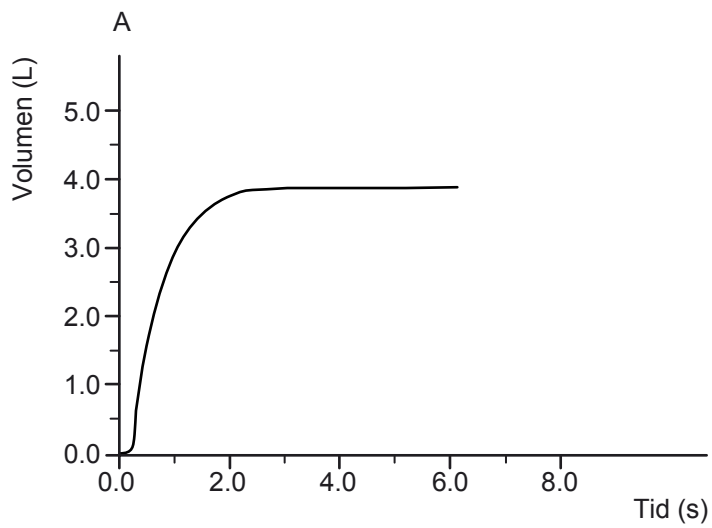
**Figur 4 Eksempler på ikke godkendte volumentid kurver.** (med tilladelse fra Finn Vejlø Rasmussen)

De punkterede linjer angiver de korrekte registreringer

- 1: Ufuldstændig eksspiration med luftspild
  - 2: Ikke maksimalt forceret eksspiration
  - 3: Ikke maksimalt forceret eksspiration og inspiration
  - 4: Inspiration under FVC-manøvren med eller uden luftspild
  - 5: Ikke-forceret eksspiration med eller uden luftspild/inspiration
- Kurver fra 1-5 er fejlagtigt afsluttet for tidligt

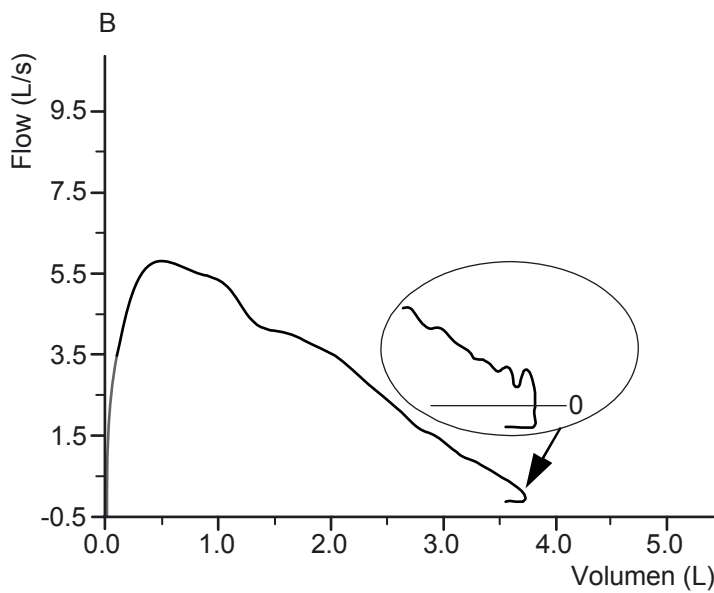
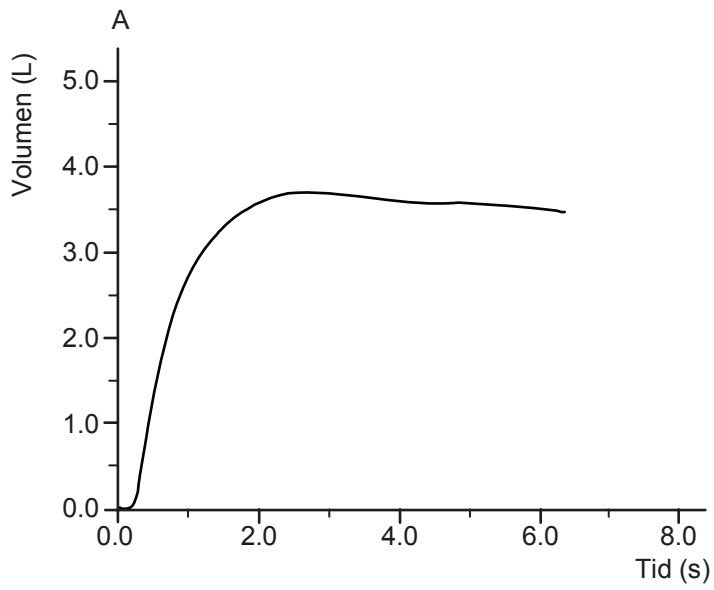


**Figur 5 Volumentidkurve(A) og flowvolumenkurve (B) med hoste ©.**  
 Med tilladelse fra ATS<sup>15</sup>.



**Figur 6 Volumetidkurve(A) og flowvolumenkurve (B) med tillukning af glottis ©. Med tilladelse fra ATS**





Figur 7. Volumentidkurve(A) og flowvolumenkurve (B) med utæthed ©. Med tilladelse fra ATS <sup>15</sup>.

#### 4.6. VURDERING AF FLERE MÅLINGER

Til vurderingen af en spirometri er det nødvendigt med minimum 3 gennemførte målinger, der opfylder kriterierne ovenfor.

I ERS/ATS's standarden <sup>2;5;7-9</sup> anbefales det, at eksspirationskurvernes ensartetheden (intrasessionrepeterbarhed) accepteres, hvis forskellen imellem den største FVC og den næststørste FVC er mindre end 0,150 L, og forskellen imellem den største FEV<sub>1</sub> og den næststørste FEV<sub>1</sub> er < 0,150 L <sup>28</sup>. Hvis FVC < 1,00 L skal forskellene for både FEV<sub>1</sub> og FVC være < 0,100 L.

Hvis disse kriterier ikke opfyldes ved tre manøvrer, kan man forsøge flere gange, men normalt ikke mere end 8 gange <sup>29;30</sup>. Efter 8 manøvrer begynder trætheden at påvirke resultatet, og at foretage flere forsøg er ikke hensigtsmæssigt. Hvis faldet i FEV<sub>1</sub> efter gentagne målinger er >20 % af udgangsværdien afsluttes undersøgelsen af hensyn til patientsikkerheden, og rækkefølgen af manøvrerne noteres (evidens lav).

Stor variabilitet skyldes ofte, at den undersøgte person ikke trækker vejret nok ind. Nogle personer behøver en kort hvileperiode imellem hvert forsøg.

Det er arbejdsgruppens opfattelse, i overensstemmelse med ATS/ERS <sup>8</sup>, at 3 acceptable volumetid- eller flowvolumenkurver skal gemmes. I tilfælde hvor der er mere end tre acceptable kurver, gemmes de tre kurver, hvor summen af FEV<sub>1</sub> og FVC er højest.

Ved en uacceptabel start eller ved hoste kan kurverne og målingerne ikke anvendes. Eksempler på uacceptable kurver er vist i fig. 4-7.

Ved godkendelse af målinger til en rapport skal resultaterne rapporteres med bemærkninger om, hvorvidt kvalitetskravene for ensartethed af undersøgelserne, herunder intra sessions repeterbarhed, er opfyldt. Endvidere skal det som nævnt ovenfor rapporteres, om de enkelte målinger kan accepteres. Dvs. at en spirometri, der ikke umiddelbart opfylder repeterbarhedskriterierne, ikke skal kasseres. Det er op til den person, der skal tolke undersøgelsen, at afgøre, hvad der kan anvendes fra en test. Det er hensigtsmæssigt, at det anvendte apparatur kan anføre om repeterbarhedskriterierne er opfyldt.

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

#### **4.7. UDVÆLGELSE AF RESULTAT**

Største FVC og største FEV<sub>1</sub> (BTPS) ud af 3 acceptable målinger anvendes, selvom de ikke stammer fra den samme kurve (tabel 3). Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

**Tabel 3. Repeterbarhedskriterier og udvælgelseskriterier for FEV<sub>1</sub>, FVC, VC og IC**

	Forskel mellem målinger	Udvælgelse af resultat
FEV <sub>1</sub> *	Største værdi <150 ml større end næststørste*	Den største af 3 målinger
FVC*		
VC		
IC	Ingen krav	Gennemsnit af 3 målinger

\*Hvis FVC < 1,00 L skal forskellen imellem største og næststørste FVC og FEV<sub>1</sub> være < 100 ml. Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

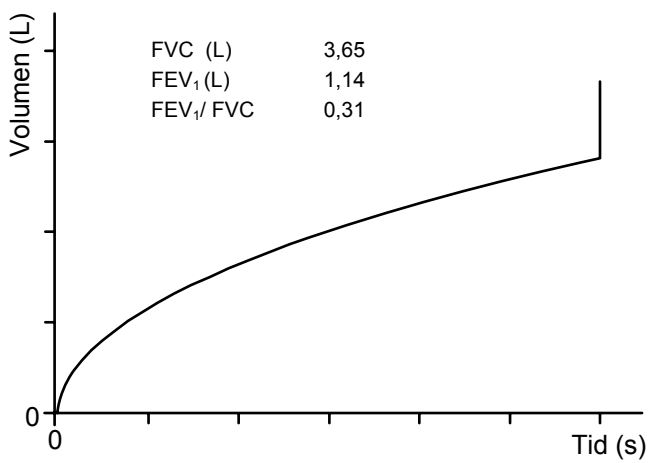
#### **4.8. ANDRE MÅLINGER FRA VOLUMENTIDKURVEN**

FEV<sub>t</sub>. Mindre børn kan ofte ikke ekspirere forceret i 1 s. Der er data, der tyder på, at FEV<sub>0,5</sub> eller FEV<sub>0,75</sub> kan anvendes i klinikken.

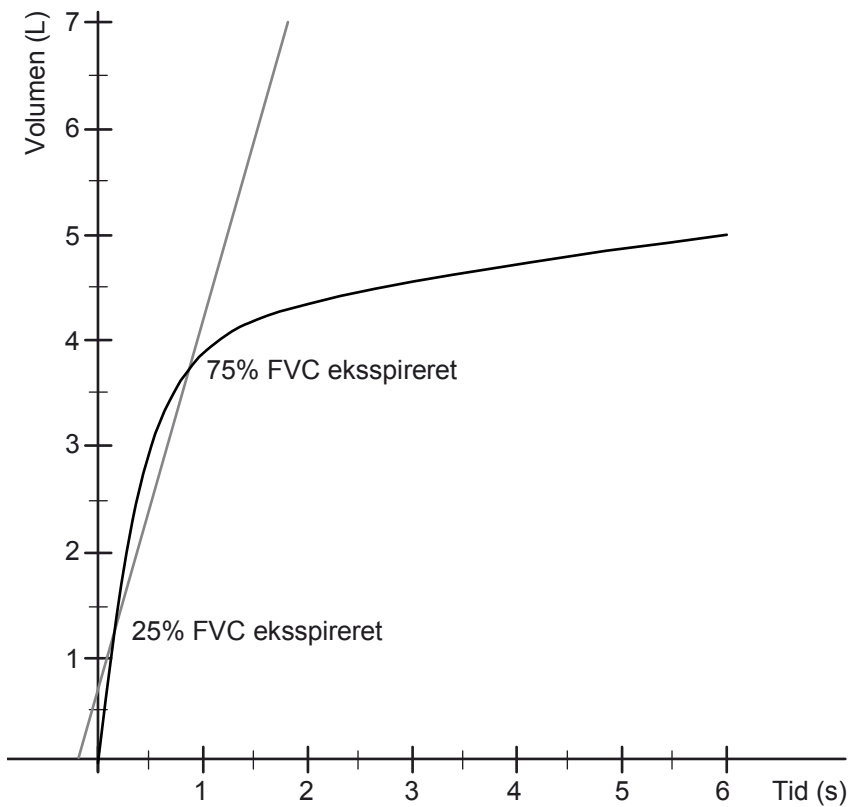
FEV<sub>6</sub> er foreslået som en erstatning for FVC <sup>31</sup>. Denne kan også anvendes til vurdering af obstruktionen, dvs. FEV<sub>1</sub>/FVC<sub>6</sub>. Det er arbejdsgruppens opfattelse at FVC<sub>6</sub> er mere reproducerbar end FVC, den er mindre fysisk krævende og giver en mere præcis værdi for afslutningen på testen.

Hvis personen således ikke kan gennemføre ekspirationen fuldstændigt, kan volumen opsamlet over en kortere periode anvendes, og dette skal så anføres.

FEV<sub>1</sub>/FVC og FEV<sub>1</sub>/VC. Nogle undersøgelser tyder på, at VC er lidt højere end FVC hos raske personer <sup>32</sup> Hos mange patienter vil VC eller IVC være større end FVC, hvilket kan give fortolkningsmæssige problemer (se afsnit om fortolkning, tabel 12),



Figur 8. Obstruktiv volumentidkurve. ©



Figur 9. Beregningen af FEF<sub>25-75</sub> %. Skæringspunkterne viser, hvor henholdsvis 25 % og 75 % af FVC er eksspireret, og ud fra disse punkter kan det gennemsnitlige flow (L/s) i den midterste halvdel af FVC beregnes (Tidligere kaldt MMEF). ©

FEV<sub>1</sub>/VC % = Tiffeneau's indeks.

FEF<sub>25-75 % FVC</sub> er det gennemsnitlige flow i den midterste halvdel af FVC og blev tidligere benævnt MMEF (fig. 9). Dette indeks er afledt fra den manøvre, der har den største sum af FEV<sub>1</sub> og FVC. FEF<sub>25-75 %</sub> skal måles med en nøjagtighed på mindst ± 5 % af værdien eller højst ± 200 ml ved et flow på op til 7 L s<sup>-1</sup>. Denne værdi er altså meget afhængig af FVC-målingen og graden af anstrengelse.

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

#### 4.9. FLOWVOLUMENLOOP.

Formen på en maksimal flowvolumenloop (MFVL), som også inkluderer en inspiration, kan være værdifuld som kvalitetskontrol og til at visualisere en øvre luftvejsobstruktion. Alle de øvrige værdier, man kan aflede af en sådan kurve, som f.eks. FEF<sub>x % FVC</sub>, MEF<sub>x % FVC</sub>, FIF<sub>x % FVC</sub>, MIF<sub>x % FVC</sub> og FEF<sub>25-75 % FVC</sub> eller MMEF, har dog ikke vist en bedre klinisk anvendelighed end FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75 %</sub> og PEF og bliver ikke nærmere omtalt her.

Kravene til udstyr og grafik skal mindst være som angivet i tabel 4,5.

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

**Tabel 4** Specifikationer for spirometre og flowmetre.

Test	Volumen spændvidde Korrektthed	Flow L s <sup>-1</sup>	Tid	Apparatur modstand og modtryk ved ånding	Test signal
VC	0,50 – 8,0 L * 0,20 – 7,0 L ** FEV <sub>1</sub> < 1,66 L ± 50 ml FEV <sub>1</sub> ≥ 1,66 L ± 3 %	0-14	30		3,000 L sprøjte
FVC	0,50 – 8,0 L * 0,20 – 7,0 L ** FVC < 1,66 L ± 50 ml FVC ≥ 1,66 L ± 3 %	0-14	15	< 1,5 cm H <sub>2</sub> O L <sup>-1</sup> s = < 0,15 kPa L <sup>-1</sup> s	24 ATS flow kalibreringskurver* 3,000 L sprøjte
FEV <sub>1</sub>	0,50 – 8,0 L * 0,20 – 7,0 L ** FEV <sub>1</sub> < 1,66 L ± 50 ml FEV <sub>1</sub> ≥ 1,66 L ± 3 %		1	< 1,5 cm H <sub>2</sub> O L <sup>-1</sup> s = < 0,15 kPa L <sup>-1</sup> s	24 ATS flow kalibreringskurver*
Tid 0	Tiden ud fra hvilken alle FEV <sub>t</sub> bestemmes			Ekstrapolationslinje bagud gennem PEF's skæring med tidsaksen se fig. 3	

PEF	PEF < 300 L min <sup>-1</sup> . ± 0,30 L/s PEF ≥ 300 L min <sup>-1</sup> Et lukket interval af mulige måleværdier, der er tilladt med en analysemetode, er afgrænset af den nedre målegrænse og den øvre målegrænse, og som har en angivet maksimal måleusikkerhed. ± 10 % af	0-14	Gennemsnitsmodstand ved flow 200, 400, 600 L min <sup>-1</sup> (3,3 6,7 10 L s <sup>-1</sup> og mindre end 2,5 cm H <sub>2</sub> O L <sup>-1</sup> s ( 0,25 kPa L <sup>-1</sup> s)	26 ATS flow kalibreringskurver*
Instantant flow*	Repetierbarhed ± 5 % af visning hvis flow ≥ 2,000 L s <sup>-1</sup> hvis flow < 0,200 L s <sup>-1</sup> hvis flow < 2,000 L	0-14	< 1,5 cm H <sub>2</sub> O L <sup>-1</sup> s = < 0,15 kPa L <sup>-1</sup> s	Data fra leverandør
FEF <sub>25-75 %</sub> FVC	7,0 L s <sup>-1</sup> ± 5 % af visning hvis flow ≥ 2,000 L s <sup>-1</sup> hvis flow < 0,200 L s <sup>-1</sup> hvis flow < 2,000 L			24 ATS flow kalibreringskurver*

\* ATS/ERS

\*\* Arbejdsgruppen

\*\*Det påhviler forhandlerne af udstyret at dokumentere, at spirometrene opfylder kravene vedrørende de af ATS/ERS angivne flow-profiler. En test heraf kan nemlig kun foregå på speciallaboratorier. Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

**Tabel 5 Specifikationer for instrument visning og print**

Parameter	Instrument visning		Print	
	Opløsning	Skaleringsfaktor	Opløsning	Skaleringsfaktor
Volumen	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>
Tid	0,200 s	10 mm s <sup>-1</sup>	0,200 s	20 mm s <sup>-1</sup>

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

#### 4.9.1. Udførelse af undersøgelsen

Arbejdsgruppen anbefaler, at målingerne foregår således:

Boks 6 Procedure for forceret spirometri

1. Hviletidalånding gennem mundstykket med næseklemme
2. Fuldstændig inspiration til TLC
3. Umiddelbart herefter og uden tøven foretages en maksimal hurtig og kraftig eksspiration, indtil der ikke kan pustes mere luft ud
4. Hurtig og maksimal inspiration

Ved denne procedure måler man således først tidalvolumen herefter IC, FEV<sub>1</sub>, FVC, FIV<sub>1</sub> og FIVC

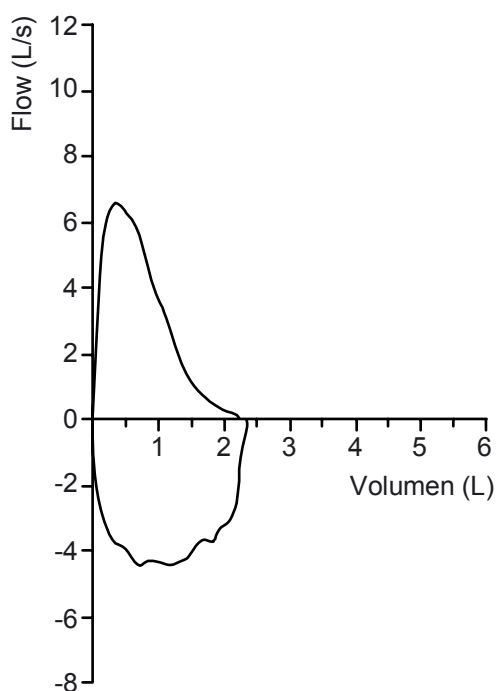
Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

#### 4.9.2. Vurdering af den enkelte måling og flere målinger

For denne vurdering gælder de samme regler som for vurdering af FVC. Nogle personer kan dog ikke foretage en tilfredsstillende inspiration umiddelbart efter en eksspiration. Det gælder specielt ældre og svækkede patienter. Derfor kan det være nødvendigt at foretage målinger separat for den inspiratoriske kurve. Udstyret bør kunne registrere disse test separat og bør også kunne vise disse forsøg grafisk.

#### 4.9.3. Flowvolumeneksempler

Det er vigtigt at få visualiseret MFVL, idet man ofte kan genkende typiske mønstre (fig. 1, 9). Kurveformen skal være repeterbar, hvilket vurderes ved inspektion. Dette er specielt vigtigt, fordi kurveformen er anstrengelsesafhængig.



Figur 10. Flow-volumen kurve fra normal person med slutteksspiratoriske ændringer, som kan ses med stigende alder.

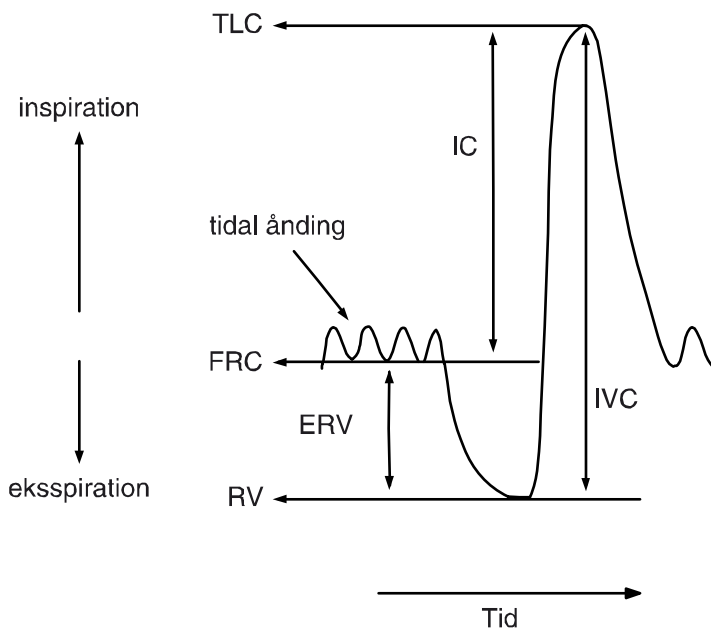
## 4.10. VC og IC

### 4.10.1. DEFINITION

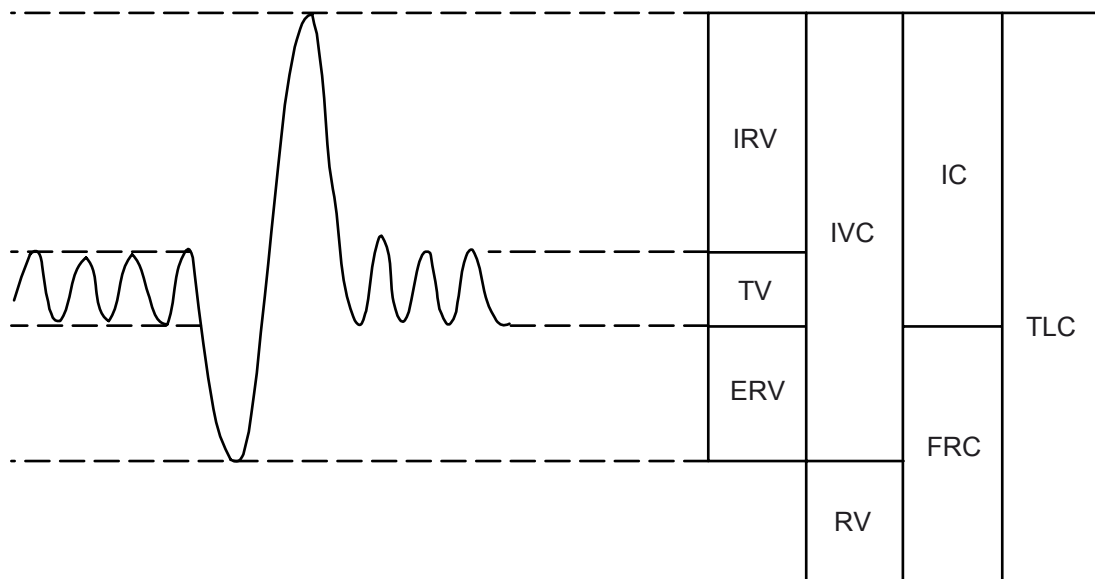
VC er ændringen i lungevolumen imellem en fuld inspiration og en fuld eksspiration, og den måles i L ved BTPS. EVC er det maksimale eksspirationsvolumen fra en maksimal inspiration. IVC er det maksimale inspirationsvolumen fra en maksimal eksspiration, der er foretaget langsomt fra en sluttidalinspiration. Målingen skal foregå uforceret undtagen til sidst (fig. 11, 12).

IC er volumenændringen målt ved munden, når man tager en langsom fuld inspiration uden tøven efter en passiv tidaleksspiration. IC måles i L og angives ved BTPS (fig. 10-11). VC kan bestemmes som en fraktioneret vitalkapacitet som er summen af ERV, VT og IRV eller som summen af IC og ERV.





\* **Figur 11. Måling af Vitalkapacitet (VC).** © Med tilladelse fra European Respiratory Society Journals Limited <sup>4</sup>



\* **Figur 12. Lungevolumina.** © Med tilladelse fra European Respiratory Society Journals Limited <sup>7</sup>

#### **4.10.2. UDFØRELSE AF UNDERSØGELSEN**

VC kan måles med konventionelle spirometre og udstyr til måling af statiske volumina<sup>33</sup>. Ved måling af VC er 4 forsøg øverste grænse<sup>8</sup>. Det er hensigtsmæssigt, at VC måles før FVC pga. muligheden for muskeltræthed og air-trapping, specielt hos patienter med svær obstruktion og for højt FRC og RV<sup>27</sup>. Der er betydelige forskelle imellem in- og eksspiratorisk VC hos patienter med luftvejsobstruktion<sup>34;35</sup>.

Det er vigtigt at give en god instruktion og demonstration af den rigtige teknik, således at patienten fylder og tømmer lungerne helt.

Undersøgelsen foregår med næseklemmen påsat, personen siddende og stramt tøj er løsnet. Manøvren er uforceret undtagen til sidst, hvor personen når slutningen af in- eller eksspirationen. Patienten eksspirerer helt til RV, trækker herefter vejret ind til TLC og eksspirerer til RV igen. Undersøgeren skal tilskynde den undersøgte til at in- og eksspirationen foregår med konstant flow. Eksspirationen bør ikke være for langsom, idet det kan føre til underestimering af VC. Undersøgeren skal være opmærksom på de samme forhold som ved måling af FVC, bl.a. at læberne slutter tæt til mundstykket, at der ikke er obstruktion foran mundstykket, at der ikke er utætheder, og at TLC og RV bliver nået.

VC kan også måles ved, at patienten inhalerer maksimalt, sætter mundstykket i munden og puster langsomt og jævnt ud, indtil der ikke er ændringer i volumen på mere end  $0,025 \text{ L s}^{-1}$ .

Undersøgeren skal sikre sig, at inspirationen er fuldstændig, at der ikke bliver eksspireret, før mundstykket sidder rigtigt, og at eksspirationen ikke foregår forceret. Hos raske personer nås maksimal in- og eksspiration efter 5-6 s.

#### **4.10.3. Inspiratorisk kapacitet (IC)**

Personen testes med en næseklemme. Man skal sikre sig, at der ikke sker luftspild ved mundstykket. Undersøgelsespersonen skal være afslappet og trække vejret regelmæssigt, således at det sluteksspiratoriske volumen er stabilt, hvilket i praksis kræver mindst 3 tida-låndinger. Der skal herefter foretages en dyb inspiration uden tøven til TLC. Det er arbejdsgruppens opfattelse at næste IC måling ikke må ske før patienten er tilbage på sit oprindelige FRC niveau.

#### **4.10.4. VURDERING AF DEN ENKELTE MÅLING**

Kriterierne er de samme, som gælder for afslutningen af en FVC-undersøgelse. IC kan blive undervurderet, hvis den inspiratoriske manøvre er for langsom pga. tøven, manglende anstrengelse eller for tidlig lukning af glottis.

#### **4.10.5. VURDERING AF FLERE MÅLINGER**

Der skal udføres mindst 3 acceptable VC-målinger. Hvis forskellen imellem den største og den næststørste måling er mere end 150 ml, skal der udføres flere test og der skal være mindst 1 min imellem hver test.

Stor variabilitet i denne test skyldes ofte ufuldstændige inhalationer.

Volumentidkurver fra de 2 bedste VC-manøvrer skal gemmes.

For IC skal der også udføres mindst 3 acceptable test. Variationskoefficienten for IC hos patienter med kronisk obstruktiv lungefunktionsnedsættelse har vist sig at være  $5 \pm 3 \%$  <sup>36</sup>. ERS/ATS angiver ikke yderligere krav til variationen af de 3 IC-målinger. Konfidensinterval ikke opgivet.

#### **4.10.6. UDVÆLGELSE AF RESULTAT**

For VC skal den største af 3 acceptable manøvrer vælges.

For IC skal gennemsnittet af mindst 3 acceptable manøvrer angives.

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

- Kontroller apparaturet, dvs. om kalibreringen er ok?
- Mål patientens vægt og højde uden sko
- Vask hænder
- Demonstrer undersøgelsen
- Bed patienten indtage den rette stilling (strakt hals se PEF afsnit)
- Bed patienten om at foretage en hurtig inspiration
- Kontroller mundstykkets position
- Bed patienten om at foretage en hurtig eksspiration med maksimal kraft

#### **Instruktion ved FVC-manøvre**

##### **A) Undersøgelsen udføres på apparatur med mulighed for både inspiration og eksspiration gennem mundstykket**

1. Kontroller at patienten indtager den rette stilling
2. Sæt mundstykket i patientens mund
3. Kontroller at læberne lukker tæt omkring mundstykket
4. Sig til patienten: Træk vejret ind, så dybt du kan. Pust herefter med det samme ud så kraftigt du kan, indtil der ikke kommer mere luft ud, eller du ikke kan mere"
5. Hep på patienten ("bliv ved", "pust")
6. Gentag instruktionen, hvis det er nødvendigt
7. Kontroller at målingen er acceptabel
8. Gentag undersøgelsen mindst 2 gange og
9. maksimalt 8 gange, hvis det er svært at få acceptable målinger
10. Kontroller kvaliteten af målingerne (repetérbarhed)
11. Vælg de største FVC og FEV<sub>1</sub>

##### **B) Undersøgelsen udføres på apparatur kun med mulighed for eksspiration**

1. Kontroller at patienten indtager den rette stilling
2. Sig til patienten: "Træk vejret ind så dybt du kan".
3. Sæt mundstykket i patientens mund
4. Kontroller at læberne lukker tæt omkring mundstykket
5. Sig til patienten: "Pust ud med det samme så kraftigt du kan, indtil der ikke kommer mere luft ud, eller du ikke kan mere"
6. Følg herefter anvisningen fra pkt. 5 til pkt. 11 under A).

## 5. Peakflow

### 5.1. Baggrund og formål

Peakflowmetre er blevet anvendt i udstrakt grad til diagnosticering og monitorering af patienter med astma. Peak expiratory flow (PEF) betegnes undertiden som peak expiratory flow rate (PEFR). Dette er ukorrekt, fordi flow rate betyder volumenacceleration.

PEF kan bruges til at identificere luftvejsobstruktioner og andre parametre, der er optegnet under en forceret eksspiration. Korrelationen mellem flow og symptomer er variabel. Nogle lungesygge patienter er dårlige til at registrere en sådan sammenhæng, mens andre er bedre til det. Derfor kan måling af PEF være af værdi til at følge udviklingen af luftvejsobstruktion og effekten af behandling. Peakflowregistrering har ydermere den fordel, at den kan foretages af patienten selv og med apparatur, der er enkelt og billigt.

### 5.2. Definition

PEF er det maksimale flow, der kan opnås under en eksspiration, der udføres med maksimal styrke efter en maksimal inspiration.

5.1. Størrelsen af PEF afhænger af egenskaber ved lunger og luftveje. De sætter en teoretisk maksimalværdi for, hvor stort et flow, der kan gå igennem luftvejene ved et bestemt lungevolumen. Det maksimale flow er størst ved TLC og falder, når lungevolumen bliver mindre. Desuden afhænger PEF af den anvendte kraft under udførelsen af målingen. Jo mere man anstrenger sig, jo mindre luft pustes der ud, inden PEF nås, og desto større bliver PEF <sup>16;37</sup>.

### 5.3. Apparatur

Mange forskellige typer instrumenter kan anvendes til måling af PEF. De inkluderer pneumotakografer, spirometre, turbiner, anemometre og ultralydbaserede apparater. Med de for tiden langt hyppigst anvendte apparater måler man kun peakflow. De er simple i konstruktionen og behøver ikke strøm for at virke. De fleste håndholdte spirometre er baseret på en variabel åbning: Det stigende tryk i munden i begyndelsen af eksspirationen flytter et

fjederbelastet stempel, der gradvis øger den åbning, hvorigennem luften løber. Det punkt, hvor stemplet holder op med at bevæge sig, afhænger af det tryk, der opstår, når flowet er størst, og angiver derfor PEF. Dette princip blev først anvendt i Wright-peakflowmeteret, der kom i 1959<sup>38</sup>. Problemet med dette apparat og den følgende generation af "minimetre" er, at de blev forsynet med en ækvidistant skala, som gav overvurdering af PEF på op til  $80 \text{ L min}^{-1}$  i området  $300\text{-}500 \text{ L min}^{-1}$  og derfor ikke giver samme måleresultater som apparater med korrekt skala<sup>39</sup>.

For at et peakflowmeter skal kunne måle korrekt er det nødvendigt, at peakflowmeteret kan registrere meget hurtige ændringer i flow. Peakflowmeteret skal derfor have et tilstrækkelig godt frekvensrespons. Hvis peakflowmeteret er underdæmpet, vil indikatoren fortsætte med at bevæge sig, efter at PEF er nået. Omvendt, hvis det er overdæmpet, vil indikatoren ikke nå op på at vise maksimalt flow, specielt hvis den tid, der går, indtil PEF er nået, er kort, og varigheden af PEF er kort. Både over og underdæmpning fører til ukorrekte målinger. Dæmpningsgraden kan undersøges med en flowprofil med stor acceleration og kort varighed. For pneumotakografer og andre instrumenter, hvormed man måler flow kontinuert, kan frekvensrespons undersøges på traditionel vis ved at anvende en sinusformet flowkurve, der har konstant amplitude, men variabel frekvens. I så fald skal frekvensen op på over 20 Hz, inden signalet ændrer sig (stiger eller falder)<sup>40</sup>. Endelig er det af betydning, hvor stor flowmodstanden i apparatet er. I forhold til en pneumotakograf med meget lille modstand vil en modstand på omkring  $0,2 \text{ kPa L}^{-1} \text{ s}$  bevirke en nedsættelse af PEF på ca. 8 %<sup>41</sup>.

## 5.4. Måleteknik

### Boks 8. Måling af PEF

1. Patienten anbringes i stol, tøj løsnes og næseklemmen påsættes
2. Patienten trækker vejret maksimalt ind.
3. Patienten sætter mundstykket imellem tænderne og lukker læberne om det. En evt. protese skal beholdes i munden.
4. Halsen holdes strakt. En bøjet hals kan ændre de mekaniske forhold i luftvejene og derved nedsætte PEF.
5. Apparatet holdes korrekt, således at et viserudslag ikke kompromitteres.
6. Eksspirationen skal udføres uden tøven. Herved udnytter man bedst lungernes elastiske recoil. Selv ved en inspiratorisk pause på 2 s vil det elastiske tryk aftage noget og bevirke et mindre PEF.
7. Der pustes så hårdt som muligt lige fra starten. Derved vil PEF opnås ved det højeste mulige elastiske retraktionstryk (recoil) og med den mindst mulige modstand i luftvejene.

Referencer punkt 3 og 5 <sup>42</sup>

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

Der bør foretages mindst 3 korrekt udførte målinger. Når personen udfører målinger på egen hånd, er det vigtigt, at han/hun er korrekt instrueret. Regelmæssig kontrol af persons PEF-teknik og af peakflowmeteret er en vigtig del af undersøgelsen.

#### 5.4.1. Evaluering af det enkelte forsøg i en måleserie

Man skal specielt være opmærksom på, om personen har trukket vejret helt ind, om mundstykket sidder rigtigt, og om eksspirationen er udført med maksimal styrke og uden tøven.

#### 5.4.2. Evaluering af variationen fra forsøg til forsøg i en måleserie

PEF-værdierne og deres rækkefølge skal noteres. Hvis der er et systematisk fald i værdierne, kan det tyde på, at selve målingen forårsager bronkospasmer. Hvis de største 2 ud af 3 acceptable målinger afviger med mere end  $40 \text{ L min}^{-1}$ , kan man foretage 2 målinger

mere. 95 % af utrænede personer kan reproducere PEF med en forskel på  $40 \text{ L min}^{-1}$  eller derunder. Hvis tilfredsstillende resultater ikke kan opnås ved 5 forsøg, er sandsynligheden for, at det sker, ringe <sup>43</sup>.

### **5.4.3. Evaluering af variationen fra måleserie til måleserie**

Hvis der udføres flere daglige målinger igennem en længere periode, sker der en vis tillæring, hvorved variationen nedsættes. Det anbefales derfor at se bort fra de første 3 dages målinger <sup>44</sup>.

## **5.5. Kvalitetskontrol**

Som nævnt ovenfor er der 3 forhold ved peakflowmeteret, der har betydning for en korrekt måling:

1. En korrekt skala, dvs. at apparatet er korrekt kalibreret. Dette bør garanteres af fabrikanten, der kan undersøge dette ved at måle på kendte flow.
2. Apparatet skal kunne måle fra 0 til  $14 \text{ L s}^{-1}$  ( $0\text{-}840 \text{ L min}^{-1}$ ).
3. Afvigelsen fra den sande værdi må højst være 12 % af det målte tal eller  $25 \text{ L min}^{-1}$ , hvis den målte værdi er mindre end  $208 \text{ L min}^{-1}$ . Heri er inkluderet en maksimal fejl på 2 % eller  $5 \text{ L min}^{-1}$  på kalibreringspumpen. Ved gentagne målinger på samme apparat (repeterbarhed) må forskellen højst være 5 % eller  $10 \text{ L min}^{-1}$ . Disse anbefalinger vedrører ikke "low range peakflowmetre", der kun anvendes i specielle tilfælde.

## **5.6. Peakflowvariabilitet**

**5.7.** Den daglige variation af PEF antages som anført af Siersted et al. <sup>44</sup> at være større hos astmatikere end hos ikkeastmatikere. De undersøgte i et populationsstudium en række indices for den daglige variation af PEF. Et meget anvendt indeks er Amp% mean <sup>44</sup> der er (den største daglige værdi – den mindste daglige værdi)/middelværdien af disse. Værdier for enkelte dage summeres op og divideres med antallet af dage i undersøgelsen. Andre indices kan undertiden korrelere bedre med astmasymptomer eller grad af bronkiereaktivitet. Da der er en betydelig tillæring, må man ofte kassere målingerne fra de første dage. I en tilfældigt udvalgt population er Amp% 8,5 (3-26) (geometrisk mean og 95% range <sup>45</sup>. En population med Amp% >8 har 4 gange øget risiko for respiratorisk sygdom. <sup>46</sup>. Det er arbejds-



gruppens opfattelse at 20 % kan benyttes som øvre normal grænse for Amp% mean til kliniske formål <sup>45-47</sup>.

### **5.8. Måling under ekstreme forhold**

De opnåede måleværdier kan afhænge af tryk og temperatur. Mange apparater er trykafhængige, hvilket giver fejlmålinger, hvis man anvender dem i højder > 3.000 meter. Hvis trykket er faldet fra omkring 100 kPa til 70 kPa vil man med et peakflowmeter med variabel åbning (f.eks. mini-Wright) undervurdere PEF med ca. 17 % <sup>48</sup>. Producenten bør specificere, inden for hvilke grænser målingerne er korrekte, dvs. at afvigelserne ikke er større end specificeret ovenfor.

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

## **6. Lungevolumina**

### **6.1. Baggrund og formål**

Spirometriske målinger af inspirerede og ekspirerede lungevolumina er nyttige til påvisning af lungesygdom og til karakterisering og kvantificering af sygdommen. Måling af absolute lungevolumina, RV, FRC og TLC er teknisk mere krævende, hvilket begrænser deres brug i klinisk praksis, men i særlige tilfælde er måling af statiske lungevolumina strengt nødvendige for at foretage en korrekt fysiologisk diagnose.

Der findes en række metoder til måling af absolut lungevolumen. Disse inkluderer forskellige typer af kropspletysmografi, kvælstofudvasknings- og gasfortyndingsmetoder samt radiologiske metoder.

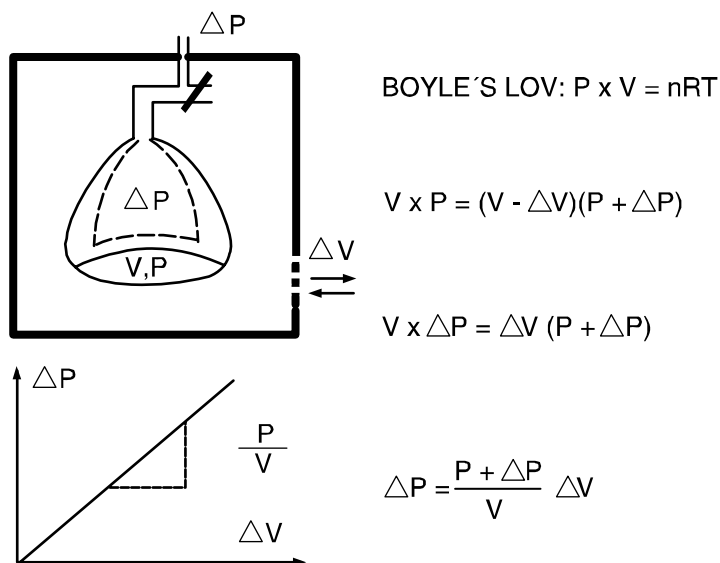
Denne standard ligger tæt op ad den anbefaling, der er givet af ATS/ERS <sup>49</sup>. Til grund for dette dokument ligger forskellige baggrundspublikationer og en NHLBI-workshopkonsensus <sup>50</sup>, som læsere, der ønsker mere omfattende indsigt, henvises til. I denne fremstilling vil der kun blive fokuseret på kropspletysmografien. Vedrørende de andre metoder henvises der til ovenstående internationale publikation.

### **6.2. Bestemmelse af FRC med kropspletysmograf**

#### **6.2.1. Princip**

Pletysmografiske målinger af lungevolumen er baseret på Boyle's lov, der siger, at når en konstant masse komprimeres eller dekomprimeres under isoterme forhold, vil produk-

tet af volumen og tryk på et givet tidspunkt være konstant<sup>51;52</sup>. Hvorledes beregningen foretages er skitseret i fig. 13.



Figur 13. Boyle's lov. P er barometerstanden, V er det lungevolumen, der skal måles,  $\Delta V$  der den ændring i thoraxvolumen som trykændringen  $\Delta P$  bevirker, n er Avogadros tal, R er gaskonstanten og T den absolutte temperatur. Da luften i lungerne er mættet med vanddamp ved temperaturen T, skal P korrigeres herfor. ©

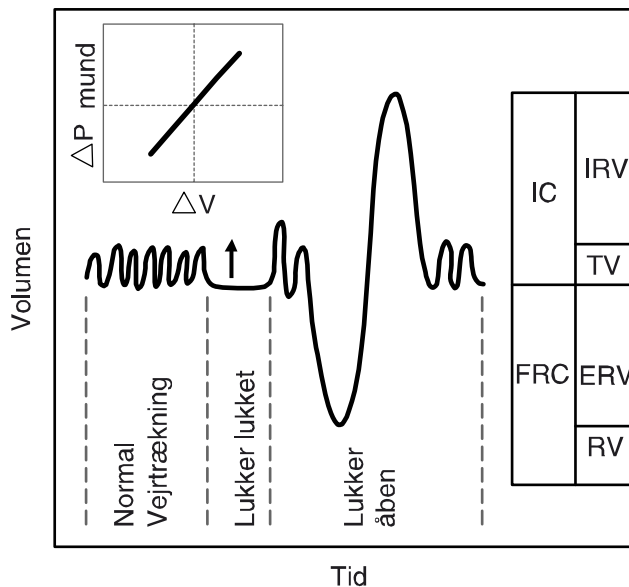
### 6.2.2. Praktisk udførelse af målingen

Uanset hvilken metode, man bruger til bestemmelse af FRC, er der to komponenter af VC (IC og ERV), som skal bestemmes, for at man kan beregne TLC og RV.

RV kan bestemmes på flere måder.

#### 6.2.2.1. Den foretrukne metode

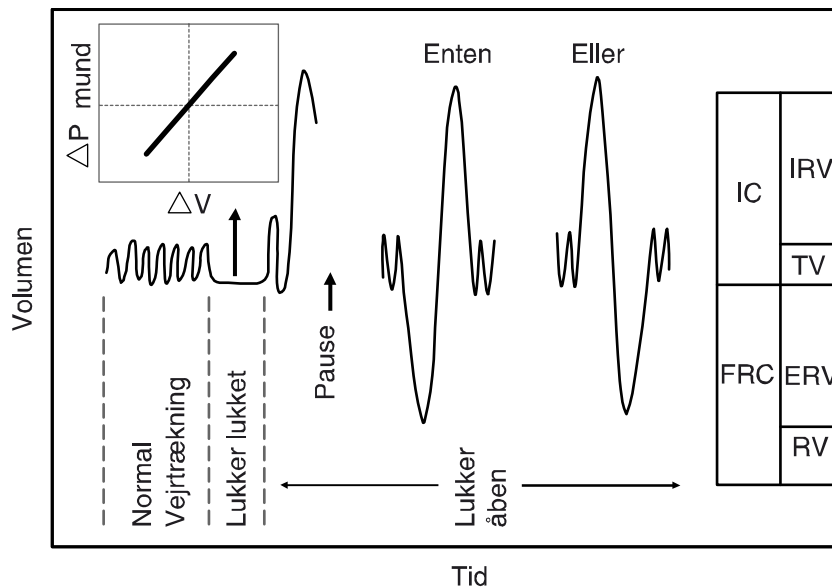
Denne metode er vist i fig. 14 og består i at måle ERV umiddelbart efter, at FRC er målt, og herefter foretage en langsom IVC-manøvre uden at patienten tager mundstykket ud af munden. Den rapporterede værdi for FRC er middelværdien af flere teknisk acceptable målinger. Den rapporterede værdi af RV er den rapporterede middelværdi af de acceptable FRC-målinger minus middelværdien af de dertil hørende acceptable ERV-målinger. Den rapporterede TLC-værdi bestemmes herefter som den rapporterede RV-værdi plus den største teknisk acceptable IVC.



**Figur 14. Den foretrukne metode til bestemmelse af statisk lungevolumina.** © Med tilladelse fra European Respiratory Society Journals Limited <sup>7</sup>.

#### 6.2.2.2. En anden anbefalet metode

Denne metode er vist i fig. 15 og består i at måle IC umiddelbart efter FRC for at få TLC. Det kan være nødvendigt at anvende denne metode hos svært obstruktive patienter, som på grund af dyspnø er ude af stand til at foretage en ERV-manøvre umiddelbart efter målingen af FRC. Patienten kan tage mundstykket ud imellem de gentagne, forbundne målinger af FRC og IC og også imellem de separate målinger af VC, der er nødvendige for at man kan beregne RV. Den TLC-værdi, der rapporteres, er summen af middelværdien af de acceptable FRC-målinger plus middelværdien af gennemsnittet af 3 acceptable IC-målinger. Den rapporterede værdi af RV bestemmes herefter som den rapporterede TLC-værdi minus den største teknisk acceptable VC. VC kan opnås enten fra en IVC-manøvre, der efterfølger en ERV-manøvre som i den første metode, eller som en langsom EVC, der følger en IC-manøvre umiddelbart efter FRC-bestemmelsen.



Figur 15 En alternativ metode til bestemmelse af statisk lungevolumina hos svært obstruktive. ©

- 6.3. Rekommandationer vedrørende bestemmelse af VC findes i spirometriafsnittet ovenfor (4.10 VC og IC). Der er ikke fyldestgørende dokumentation for reproducerbarhedskriterier for bestemmelsen af IC og ERV til anvendelse ved bestemmelsen af RV og TLC.

FRC-bestemmelsen er hovedhjørnестenen i bestemmelse af statiske lungevolumina og kan som anført indledningsvis foretages med forskellige metoder, såsom kropspletysmografi, gasudvaskning, gasfortynding og radiologi. Den pletysmografiske FRC inkluderer ikkeventilerede såvel som ventilerede lungeafsnit og giver derfor højere værdier end gasmeterne. Hos patienter med svær luftvejsobstruktion eller emfysem vil man ved gasmeterne undervurdere den sande værdi af FRC, fordi de obstruerede afsnit ikke medbestemmes<sup>53</sup>. Det er derfor vigtigt at vide, hvilken metode der er brugt til bestemmelsen af FRC. I tilfælde af svær luftvejsobstruktion kan den pletysmografiske metode give for store værdier på grund af manglende trykudligning i luftvejene under selve proceduren, der nødvendiggør trykmålinger i munden som udtryk for alveoletrykket ved ånding mod en lukket ventil<sup>54-56</sup>. Indholdet af gas i abdomen har kun minimal betydning for bestemmelsen af FRC<sup>57</sup>.

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS<sup>2,5;7-9</sup>

## 6.4. Apparatur

De ændringer i det thorakale luftvolumen, der forårsages af kompression og dekompression af luften i lungerne under vejtrækningen, kan måles med en kropspletysmograf, ved at man måler ændringerne i: a) trykket i et lukket kammer, hvori personen sidder og trækker vejret (pletysmograf med konstant volumen og variabelt tryk), b) det volumen, hvormed dette kammer ændrer sig, f.eks. målt med et spirometer, der er forbundet med kammeret (pletysmograf med konstant tryk og variabel volumen), eller c) i stedet for at bruge et spirometer, bruge en pneumotakograf til at måle strømmen af luft ud og ind af pletysmografen (en flowpletysmograf). I de to sidste tilfælde er trykændringerne ikke helt nul. De afhænger af modstanden i spirometeret eller pneumotakografen, men kan antages at være negligable. En flowpletysmograf kan på enkel vis omdannes til en trykpletysmograf, ved at man lukker åbningen til pneumotakografen. Derved kan pletysmografen tilpasses optimalt til den ønskede procedure. I fig. 13 er der vist en noget overdrevent skitse-mæssig fremstilling af thoraxkonfigurationen ved ånding imod en lukket ventil. Ændringer i thoraxvolumen kan måles med et spirometer eller en pneumotakograf, der er forbundet med åbningen i kassen, eller denne åbning kan være lukket. I så fald er trykændringerne i pletysmografen proportionale med volumenændringerne.

Uanset hvilken type pletysmograf, det drejer sig om, skal transduceren kunne måle mundtryk op til mindst  $\pm 5$  kPa ( $\pm 50$  cm H<sub>2</sub>O) uden hverken overdæmpning eller underdæmpning af signalet ved frekvenser op til 8 Hz og derover.

Spirometre og pneumotakografer, der bruges til måling af lungevolumina, skal være i overensstemmelse med de accepterede standarder beskrevet i afsnittet om apparatur. For trykpletysmografens vedkommende skal den transducer, man måler ændringer i pletysmograftrykket med, kunne måle ændringer i området ned til  $\pm 0,02$  kPa ( $\pm 0,2$  cm H<sub>2</sub>O). Termisk drift kan dog give anledning til trykændringer på op til 1,0 kPa (10 cm H<sub>2</sub>O), hvilket nødvendiggør et større dynamikområde for transduceren. For at modvirke termisk drift, er det ideelt med en lille lækage i pletysmografen, således at trykket udliges med en tidskonstant på ca. 10 s. Termisk drift vil gøre målingen mere usikker, men der kan kompenseres herfor på forskellig vis<sup>52;58</sup>.

Fabrikanterne bør angive frekvensrespons for udstyret, og hvorledes denne frekvensrespons kan verificeres. Almindeligvis kan den testes med anvendelse af et sinusformet volumensignal med variabel frekvens. Det anføres normalt, at frekvensresponsen skal være 5 gange frekvensen af det signal, der skal måles. Ved en åndedrætsfrekvens på 1 Hz ( $1 \text{ cyklus s}^{-1}$ ) skal signalet derfor være uændret ved alle frekvenser op til 5 Hz. I praksis vil nogle ånde med højere frekvens, så den laveste grænse bør sættes ved 8 Hz. For flowpletysmografens vedkommende vil det rå outputsignal på grund af det store volumen i pletysmografen være betydeligt mere dæmpet end inputsignalet. Derfor er der indsat kompensationskredsløb, der gør det muligt at få de to signaler i fase<sup>59</sup>.

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS<sup>2;5;7-9</sup>

## 6.5. Måleteknik

### Boks 9. Måling af lungevolumina

- Tænd for apparaturet. Vent til det er termisk stabilt. (Følg producentens specifikationer).
- Foretag forskellige test, inklusive kalibrering, i overensstemmelse med producentens instruktioner.
- Juster apparaturet, så patienten kan sidde komfortabelt i pletysmografen og nå mundstykket uden at måtte bøje eller strække halsen.
- Anbring patienten komfortabelt. Det er ikke nødvendigt at tage tandproteser ud. Forklar proceduren, også at døren vil blive lukket, og at kinderne skal understøttes med begge hænder under målingen. Sæt næseklemmen på.
- Luk pletysmografdøren, tillad en vis tid (mindst 2-3 minutter) til at opnå termisk ligevægt og til patienten for at slappe af.
- Instruer patienten i at anbringe mundstykket og ånde roligt, indtil der er opnået et stabilt sluteksspiratorisk niveau (som regel 3-10 vejrtrækninger).
- Når patienten er ved eller nær ved FRC, aktiveres lukkeren ved slutningen af en eksspiration i omkring 2-3 sekunder, og patienten instrueres i at fortsætte vejrtrækningsmanøvren med en frekvens på  $0,5-1 \text{ s}^{-1}$  ("panting") og normal kraft ( $\pm 1 \text{ kPa}$  eller  $\pm 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ ). En frekvens på mindre end  $0,5 \text{ Hz}$  kan give problemer på grund af den kontrollerede læk i pletysmografen (se ovenfor), og frekvenser større end  $1,5 \text{ Hz}$  kan give fejl på grund af manglende trykdudligning i luftvejene (se ligeledes ovenfor).
- En serie på 3-6 tilfredsstillende "pantemanøvrer" i hver måleserie bør optegnes. Dette vil, hvis der er minimal termisk drift, give en serie parallelle linjer som vist i den indskudte tegning i fig. 14 og fig. 15. Ud fra hældningen af disse linjer beregnes FRC. Da målingen er et led i bestemmelsen af TLC og RV udføres den i kombination med en spirometri. Den øvrige del af fig. 14 viser forløbet af spirometrikurven, hvis spirometrien udføres på den foretrukne måde, som er den, der er anført som punkt 1 i afsnittet om bestemmelse af volumina og kapaciteter. Som anført i samme afsnits punkt 2, findes der alternative metoder, hvis patienterne har vanskeligheder med at gennemføre undersøgelsen på den måde.
- Mange børn har vanskeligt ved ovenstående "panting"-manøvre, men kan generere et tilfredsstillende undertryk med en enkelt inspiration med obstruktion ved afslutningen af en eksspiration. Det er en potentiel ulempe ved denne teknik, at en eventuel looppådannelse på grund af lækage eller termisk drift vanskeligt kan konstateres, når eksspirationsfasen mangler
- Krav til gentagne målinger i en måleserie (reperterbarhed): Tre gentagne målinger af  $\text{FRC}_{\text{pleth}}$  bør variere mindre end 5 %, dvs. at forskellen mellem den højeste og den laveste værdi divideret med middelværdien skal være  $< 0,05$ . Middelværdien angives. Hvis der er større afvigelse, bør der måles flere gange, indtil tre værdier afviger mindre end 5 %, og middelværdien angives (se tabel 6)

## 6.6. Kvalitetskontrol

Nøjagtigheden af flow og volumen målt ved munden skal være i overensstemmelse med specifikationerne i spirometriafsnittet i dette dokument. Mundtryktransduceren bør kalibreres daglig. Pletysmografsignalet bør også kalibreres dagligt med et volumensignal af samme frekvens og amplitude, som anvendes ved målingerne. Trykstigningen i pletysmografen afhænger af luftvolumen i den. Derfor bør denne kalibrering foregå med patienten i pletysmografen, eller man kan reducere trykværdien med følgende faktor (pletysmografvolumen – personvolumen)/pletysmografvolumen, hvor personvolumen kan estimeres til vægten i kg divideret med 1,07<sup>61</sup>.

Hvor nøjagtigt et volumen kan bestemmes, kan afgøres med en "modellunge", som kan være en flaske på 3-4 L indeholdende kopperuld for at give isotermiske forhold som dem i lungerne<sup>25 61</sup>. Man skal huske at slå den automatiske korrektion fra ATPS til BTPS fra. Flasken skal monteres på mundstykket og være forsynet med en ballon som på et blodtryksapparat. En person sætter sig ind i pletysmografen, holder vejret og presser på ballonen med en passende frekvens og et passende tryk. Med denne metode bør volumen kunne måles som det i forvejen bestemte flaskevolumen  $\pm 50$  ml eller 3 % (mindst en af betingelserne skal være opfyldt) baseret på middelværdien af 5 målinger<sup>25</sup>.

Mindst en gang om måneden, eller når man har mistanke om tekniske fejl, bør man måle  $FRC_{pleth}$ , TLC og RV hos to referencepersoner (biologiske kontrolpersoner). Værdier, der har ændret sig signifikant fra sidste måling (>10 % for  $FRC$  og TLC og >20 % for RV), tyder på målefejl. Disse kriterier er omtrent det dobbelte af variationskoefficienterne for gentagne målinger (konfidensinterval er ikke opgivet).

## 6.7. Fordele ved forskellige typer af kropspletysmografer

Ved måling af  $FRC_{pleth}$  anvendes der hyppigst en trykpletysmograf. I den lukkede pletysmograf er der større ændringer i trykket end i den åbne. Det kræver en mindre følsom transducer. På den anden side egner trykpletysmografen sig ikke til at måle store volumenændringer af thoraks. Optegnelsen af maksimaleksspiratoriske flowvolumenkurver med flow som funktion af ændring i thoraxvolumen kan derfor ikke så godt optegnes i en trykpletysmograf. Sådanne målinger er indicerede, hvis man vil undgå effekten af kom-



pression på flowvolumenkurven. Det er ændringerne i thoraksvolumen og ikke i den udåndede luftmængde, der er kausalt relateret til det maksimale eksspirationsflow.

**Tabel 6. Bestemmelse af lungevolumina**

	Repeterbarhed	Beregning af resultat
FRC	< 5 %	Gennemsnit af 3 målinger
ERV IC	Ingen krav	Gennemsnit af 3 målinger
RV (1. metode) TLC	Ingen krav	= FRC - ERV = RV + IVC
RV (2. metode) TLC		= TLC - VC = FRC + IC
VC	Største værdi < 150 ml større end næststørste	Største IVC af 3 målinger, alternativt: største EVC af 3 målinger

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2;5;7-9</sup>

## 7. Diffusionskapacitet

### 7.1. Baggrund og formål

Lungernes kapacitet til gasudveksling over alveolokapillærmembranen er afhængig af mange forskellige forhold i lungerne, blandt de vigtigste er den samlede alveolokapillære overflade og membranens tykkelse, Hb-koncentrationen og blodvolumen i lungekapillærene, den kemiske bindingshastighed mellem gasmolekylet og Hb samt graden af match mellem ventilationen og perfusionen<sup>17;62;63</sup>. Gastransporten kan vurderes noninvasivt, simpelt og reproducerbart ved at måle diffusionskapaciteten for kulmonoxid (CO).

Optagelsen af CO kan simplificeres som 2 transportmekanismer i serie: (a) membrandiffusionen ( $D_M$ ), som reflekterer diffusionsegenskaber ved den alveolokapillære membran, og (b) bindingen af CO til hæmoglobin (Hb), som afhænger af produktet af den kemiske bindingshastighed af CO-Hb ( $\Theta$ ) og volumen af Hb i det alveolokapillære blod ( $V_c$ ). En række fysiologiske og patofysiologiske påvirkninger kan ændre  $D_M$  og/eller bindingen af CO og  $Hb(\Theta V_c)$  og derved CO-optagelsen.

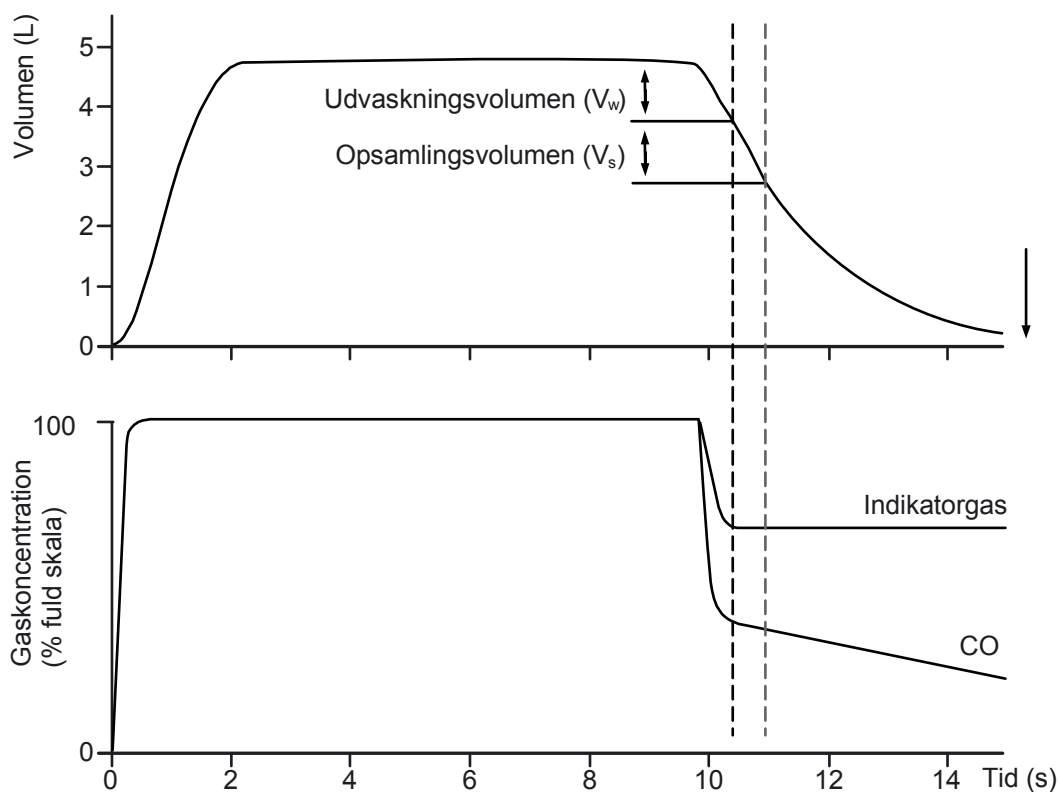
Diffusionskapaciteten for CO er således ofte nedsat ved lungesygdom; både når det drejer sig om obstruktive og restriktive typer og næsten altid ved vaskulær type. Ikke sjældent ses der diskrepans mellem en evt. nedsættelse af diffusionskapaciteten og ventilationskapaciteten, hvorfor en patient med dyspnø, som har normal eller kun let nedsat ventilationskapacitet, bør have målt diffusionskapaciteten.

Diffusionskapaciteten er typisk normal eller øget, som følge af øget perfusion, ved astma, men betydeligt nedsat både ved parenkymatøs restriktiv lungesygdom (f.eks. lungefibrose) og ved KOL med emfysem. Monitorering af diffusionskapaciteten er vigtig under behandling, som potentielt medfører alveolitis/lungefibrose, det drejer sig bl.a. om behandling med visse kemoterapeutika og antibiotika.

Diffusionskapaciteten kan måles med forskellige typer enkeltåndedræts- og genåndingsteknikker f.eks. "steady state, intra-breath, rebreathing"-teknik<sup>62;64-68</sup>. I dette dokument vil der udelukkende blive beskrevet enkeltåndedrætsmetoden, som er standardmetoden ved klinisk måling af diffusionskapaciteten ( $D_{LCO}$ ) med CO-teknik.

### 7.2. Måleprincip

Personen inspirerer en VC af en gasblanding bestående af en kendt lav mængde af CO, en inaktiv indikatorgas samt  $O_2$  og  $N_2$ . Personen holder vejret i 10 s ved TLC (fig. 16).



**Figur 16 Princip for måling af lunge diffusionskapacitet  $D_L$ .** Adapteret fra <sup>69</sup> © Med tilladelse fra European Respiratory Society Journals Limited <sup>2</sup>

Dernæst foretages en eksspiration, hvor den første del af den ekspirerede luft stammer fra det døde rum (fysiologiske rum + apparaturets rum) og bortledes (washout volume =  $V_W$ ). Derpå opsamles en prøve af den næste del af ekspiratet ("sample volume" =  $V_S$ ), som består af alveoleluft. Indikatorgassen, oftest helium (He), bliver fortyndet i alveoleluften, og fortyndingsfaktoren bestemmes, hvorpå det totale alveolære volumen ( $V_A$ ) kan beregnes. CO bliver fortyndet i samme grad som He i  $V_A$ , men vil (også) diffundere væk fra alveoleluften til Hb i erythrocyterne i lungekapillærene. Mængden af CO i den ekspirerede alveoleluft vil således være reduceret yderligere i forhold til mængden af indikatorgas (fig.16). Det ekstra tab i CO svarer til diffusionskapaciteten for CO, som beregnes og angives i  $\text{mmol min}^{-1} \text{kPa}^{-1}$ , dvs. mmol CO per min og per kPa trykforskel over alveolokapillærmembranen.

CO-optagelsen i lungerne måles som faldet i CO-koncentrationen i alveoleluften per tidsenhed og per trykforskel over alveolemembranen ( $K_{CO} = \Delta[\text{CO}] \Delta t^{-1} P_{A\text{CO}}^{-1}$ ). Faldet i CO-koncentrationen udregnes som en ratio imellem start- og slutkoncentrationen. Optagelsen forløber logaritmisk, og der udregnes primært en hastighedskonstant for CO-optagelsen

som ækvivalerer med  $K_{CO}$ . Totaloptagelsen af CO fås ved at gange  $K_{CO}$  med det alveolære volumen indeholdende CO ( $V_A$ ). Produktet,  $K_{CO} V_A$ , er ofte blevet kaldt "Transfer faktor ( $T_{LCO}$ )" i Europa, men i ERS og ATS's nye rekommandation <sup>70</sup> benyttes betegnelsen "diffusionskapaciteten for CO ( $D_{LCO}$ )". I ERS udtrykker man  $D_{LCO}$  i SI-enheder ( $\text{mmol min}^{-1} \text{kPa}^{-1}$ ), mens man i ATS foretrækker  $\text{mL (STPD) min}^{-1} \text{mmHg}^{-1}$  (omregningsfaktor =  $\text{mmol} \times 2,987 = \text{ml}$ ). Ud over med ovennævnte single breath-fortyndingsmetode kan  $V_A$  måles med andre gasfortyndingsmetoder/udvaskningsmetoder og med kropspletysmografi. Til beregning af  $D_{LCO}$  bør  $V_A$  fra single breath-metoden benyttes, selvom  $V_A$  ved luftvejsobstruktion kan undervurderes betydeligt sammenlignet med  $V_A$  målt med pletysmografi. Ved ujævn ventilation når indikatorgassen He kun til de relativt bedst ventilerede afsnit i løbet af de 10 s, så fortyndingsgraden og dermed volumenet undervurderes ( $V_A \sim \text{TLC}_{SB} < \text{TLC}_{pleth}$ ). Det samme gør sig gældende for CO, som også kun når til de relativt bedst ventilerede afsnit, så CO-optagelsen reflekterer derfor kun de luftvejsafsnit, som CO distribueres til. Betydelig ujævn ventilationsdistribution vil derfor være en medvirkende faktor for  $D_{LCO}$ -nedsættelsen. Ujævn ventilationsdistribution kan forventes at foreligge ved lav FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio og vil bl.a. vise sig ved en stor forskel på  $V_A$  og  $\text{TLC}_{pleth}$ . Et mål for TLC fås ved at addere et skøn over det anatomiske døde rum til  $V_A$ . Der findes forskellige formler til estimering af døde rum <sup>71</sup>. TLC målt ved single breath-teknikken ( $\text{TLC}_{SB}$ ) og pletysmografi ( $\text{TLC}_{pleth}$ ) er ens hos raske, men ved betydelig obstruktivitet undervurderes  $\text{TLC}_{SB}$ , jf. ovennævnte betragtninger om  $V_A$ .

## Figur 17

Afventer tilladelse fra ATS. Den adapterede figuren kan ses som side 727, figur 3 i online dokumentet

<http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/pfet/pft4.html> der er tilgængeligt uden kode.

**Figur 17 Illustration af forskellige metoder til at bestemme vejrtrækningspausen (breath-hold) ved måling af diffusionskapaciteten ( $D_{LCO}$ ) ved enkeltåndingsmetoden.  $V_i$  er det inspirerede volumen;  $t$  er tiden for inspirationen (defineret fra tilbageekstrapoleret tid=0 til tiden hvor 90 % af  $V_i$  er blevet inspireret;  $t_i$  er afbildet mellem de 2 forreste stiplede linjer). Jones og Meade metoden, som anbefales, bestemmer vejrtrækningspausen fra 70 % af  $t_i$  til 50 % af opsamlingstiden. Ogilvie metoden benytter tiden fra inspirationens start til starten af opsamlingstiden. The Epidemiologic Standardization Project (ESP) benytter tiden fra 50 % af  $V_i$  til starten af opsamlingstiden. Adapteret fra <sup>69</sup> ©**

### 7.3. Måling af diffusionskapacitet

#### Boks 10 Måling af diffusionskapacitet

1. Før testen forklares manøvreren. Tjek patientforberedelser (specielt ingen rygning på undersøgelsesdagen). Patientens sædehøjde og mundstykkets højde indstilles. Mundstykket og næseklemmen anbringes.
2. Begynd med hviletidalvejtrækning til et stabilt FRC opnås. Dybe inspirationer bør undgås, da de kan øge den efterfølgende CO-optagelse.
3.  $D_{LCO}$ -manøvreren begynder med en uforceret eksspiration til RV. Hos patienter med obstruktion, hvor eksspirationen til RV kan tage lang tid, begrænses eksspirationen til 6 s.
4. Ved RV forbindes mundstykket (som regel automatisk) til testgassen, og personen inspirerer hurtigt til TLC. Hvis hastigheden er lav, eller hvis TLC ikke nås, reduceres CO-optagelsen. Den inspirerede VC ( $V_I$ ) skal være  $> 85\%$  af personens største kendte VC for at sikre, at  $D_{LCO}$  højst underestimeres med  $5\%$ . Mindst  $85\%$  af  $V_I$  skal inspireres på  $< 4,0$  s. Er varigheden længere, skal det noteres i svaret.
5. Personen holder vejret i  $10 \pm 2$  s. Der findes forskellige metoder til bestemmelse af den tid, der er til rådighed for diffusion (fig.16) og Jones and Meade-metoden anbefales. I vejtrækningspausen bør Valsalvas manøvrer og Müllers manøvrer undgås, da de hhv. nedsætter og øger blodmængden i lungekapillærene og dermed påvirker CO-optagelsen. Det intrapulmonale tryk bør være tæt på  $P_B$ , mens vejret holdes. Visse apparaturer kan vise mundtrykket, men der er ikke enighed om, hvilke grænser der kan accepteres.
6. Når tiden er gået, eksspireres der straks til FRC. Eksspirationen skal være hurtig, men uforceret og højst vare 4 s. Varer den længere, skal det noteres.
7. Udvaskningsvolumen skal være 0,75 til 1,0 L (BTPS) for at sikre, at det døde rum er udvasket, inden  $V_S$  opsamles. Er patientens VC  $< 2,00$  L, kan  $V_W$  reduceres til 0,50 L. Kontamineres  $V_S$  med luft fra det døde rum, vil den sande CO-optagelse underestimeres. Visse udstyr kan vise kurver for eksspireret gaskoncentration, så man kan sikre, at det døde rum er udvasket, inden  $V_S$  opsamles. Hvis man ændrer på standardindstillingerne for  $V_W$  og  $V_S$ , skal det anføres i rapporten.
8. Gasopsamlingen standardiseres til et  $V_S$  på 0,50-1,00 L. Er VC  $< 1$  L, kan  $V_S$  nedsættes til  $< 0,500$  L, hvis man kan sikre sig, at det døde rum er udvasket. Hos patienter med ujævn ventilationsdistribution er et sådant  $V_S$  ikke repræsentativt for hele det alveolære volumen, men kun for det aktuelle  $V_S$ .
9. Patienten tager mundstykket ud og næseklemmen af.

Der udføres mindst 2 acceptable målinger med mindst 4 min mellemrum for at sikre, at gassen er blevet udvasket fra lungerne inden næste måling. Hos patienter med obstruktion kan enkelte dybe inspirationer øge udvaskningen mellem målingerne. Patienten bør blive siddende mellem målingerne.

Da intrasessionsvariationen overvejende er af teknisk art, angives resultatet som gennemsnittet af de acceptable manøvrer (boks 11). De 2 højeste værdier skal variere  $< 10\%$  eller  $< 1 \text{ mmol min}^{-1} \text{ kPa}^{-1}$  (mindst en af betingelserne skal være opfyldt). Opfyldes dette repe-terbarhedskrav ikke, gentages målingen en eller flere gange. Det anbefales at udføre maksimalt 5 forsøg, fordi dette øger COHb ca.  $3,5\%$  og reducerer  $D_{\text{LCO}}$  med  $3-3,5\%$ <sup>75</sup>. I fremtidig forskning bør man belyse, hvilket antal af målinger der skal til for at opnå bedste estimat af  $D_{\text{LCO}}$ .

Kriterier for kvalitetskontrol af de udførte test ses i boks 14 og 15 og hyppige fejl i fig. 18.

Boks 11 Bestemmelse af  $D_{\text{LCO}}$

	Repeterbarhed	Beregning af resultat
$D_{\text{LCO}}$	2 højeste værdier varierer $< 10\%$ eller/og $< 1 \text{ mmol min}^{-1} \text{ kPa}^{-1}$	Gennemsnit af acceptable manøvrer, mindst 2



forskelligt <sup>76</sup>, og deres indflydelse må overvejes før tolkning af den observerede  $D_{LCO}$  <sup>77</sup>.

Det er særlig vigtigt at vurdere, om der bør korrigeres for Hb, COHb eller inspireret  $F_{IO_2}$ .

- **Hæmoglobin:** Da CO-Hb-bindingen er vigtig for CO-optagelsen, kan  $D_{LCO}$  påvirkes betydeligt af Hb-niveauet <sup>76</sup>. Er Hb uden for det normale niveau, bør den målte  $D_{LCO}$ -værdi eller referenceværdien (anbefales af ERS/ATS) derfor Hb-korrigeres <sup>78</sup>. Hvis dette ikke gøres, bør det fremgå udtrykkeligt af svaret. De fleste diffusions-apparaturer har indbygget mulighed for at beregne den korrigerede værdi. I tabel 18 angives en faktor, man kan gange det ukorrigerede resultat med for at opnå en Hb-korrigeret værdi. Korrektionstabellen bygger på Cotes formel <sup>17</sup>

$$D_{LCO} \times \frac{6,2 + Hb}{1,7 \times Hb} = \text{korrigeret } D_{LCO}$$

- **Carboxy-hæmoglobin:** CO-hæmoglobin kan påvirke CO-optagelsen både ved at CO optager bindingssteder på Hb ("anæmieeffekt"), og ved at partialtrykket af CO i blodet reducerer det drivende tryk for CO-transport fra alveoleluft til kapillærblod ("back pressure") <sup>79-81</sup>. Det normale indhold på op til 2 % COHb, som stammer fra endogen produktion af CO og luftens CO-indhold, er allerede indbygget i referenceværdierne hos raske ikkerygere. Hvis en ryger ikke har holdt pause med tobaksrygning eller har haft anden betydelig CO-eksponering, kan det være nødvendigt at foretage en korrektion af  $D_{LCO}$  <sup>80</sup>. Overstiger COHb de normale 2 % anbefales det at korrigere, men det er ikke et krav.

En empirisk formel for  $D_{LCO}$  korrigeret for COHb =  $D_{LCO} \times (102 \% - \text{COHb } \%)$  viser, at den forventede  $D_{LCO}$  reduceres med 1 % for hver procents stigning i COHb (> 2 %) pga. relativ "anæmi og back pressure-effekten" <sup>82</sup>. COHb øges ca. 0,7 % for hver målemanøvre under single breath  $D_{LCO}$ -testen <sup>83</sup>.

- **Alveolær  $PO_2$ :**  $P_{AO_2}$  påvirker målingen af  $D_{LCO}$ . Ændringer i  $P_{AO_2}$  kan forekomme, hvis f.eks. patienten får ilttilskud (højere  $P_{AO_2}$ ), eller hvis man måler i højder f.eks. bjerge (lavere  $P_{AO_2}$ ).  $D_{LCO}$  vil stige knap 0,35 % per mmHg-fald i  $P_{AO_2}$  <sup>84</sup>. Det anbefales, at man korrigerer den målte  $D_{LCO}$ , hvis personens  $P_{IO_2}$  devierer fra det forventede, og at man på laboratoriet benytter gasblandinger med  $P_{IO_2}$ -værdier som ikke svarer til, hvad der blev brugt ved udarbejdelsen af referenceværdierne <sup>17;63 85</sup>.

### 7.3.3. Rapportering

Der måles mange parametre ved single breath  $D_{LCO}$ -målingen. Der er vigtigt, at rapporten indeholder alle de elementer, der er nødvendige for en optimal tolkning. Gennemsnittet af mindst 2 acceptable test angives. ERS/ATS-dokumentet anbefaler <sup>86</sup>, at rapporten inde-



holder følgende delelementer, hvilket er væsentligt mere, end der har været sædvanen i Danmark:

Boks 13 Rapportering af  $D_{LCO}$

- Målt (ukorrigeret)  $D_{LCO}$ , forventet  $D_{LCO}$  og målt i % af forventet
- Målt  $D_{LCO}/V_A$  ( $K_{CO}$ ), forventet  $D_{LCO}/V_A$  ( $K_{CO}$ ) og målt i % af forventet
- Gennemsnitlig  $V_A$ , forventet  $V_A$  (forventet TLC - forventet dødt rum) og målt i % af forventet
- Gennemsnitlig  $V_I$ , separat målt VC (som reference for adækvat opnået  $V_I$  ( $V_I > 85\%$  af VC))
- Enhver korrektion (f.eks. for Hb, COHb,  $P_{iO_2}$  etc.) bør rapporteres sammen med de data, der er benyttet til korrektionen
- Kommentar om kvalitet og Kooperation ved udførelsen
- Evt. brug af bronkodilatator før målingen anføres, ligesom evt. ændringer i standardopsætning anføres

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS<sup>2;5;7-9</sup>

## 7.4. Tolkning

Tabel 7 viser en oversigt over fysiologiske og patologiske tilstande med ændret  $D_{LCO}$ . Forhøjet  $D_{LCO}$  ses ved visse tilstande, men nedsat  $D_{LCO}$  ses hyppigere og er mere klinisk relevant. Nedsat  $D_{LCO}$  skyldes enten nedsat  $K_{CO}$  eller nedsat  $V_A$ , eller at begge er nedsatte, idet  $K_{CO}$  og  $V_A$  er de primære værdier, der måles.

Betydelig nedsat  $D_{LCO}$  ses ved svær restriktiv sygdom, som interstitiel lungelidelse (f.eks. lungefibrose) og ved svær obstruktiv lungelidelse med emfysem. Diffusionskonstanten ( $K_{CO} = D_{LCO}/V_A$ ) vil også være hhv. let og meget nedsat ved disse to tilstande. Ved ren volumenreduktion (f.eks. efter pneumonektomi) vil  $D_{LCO}$  og  $V_A$  være nedsat, mens  $K_{CO}$  vil være normal eller øget. Ved ekstraparenkymatøs restriktiv ventilationskapacitets nedsættelse (f.eks. adipositas) vil  $K_{CO}$  ofte være forhøjet (bl.a. pga. relativt øget total Hb),  $V_A$  vil være nedsat og  $D_{LCO}$  vil være let nedsat. Det samme ses, hvis patienten ikke har inhaleret helt til TLC under  $D_{LCO}$ -målingen, så er  $V_I$  under testen  $< 85\%$  af patientens sædvanlige VC,  $D_{LCO}$  er let nedsat, mens  $K_{CO}$  ofte vil være let forhøjet, da  $K_{CO}$  er omvendt proportional med  $V_A$ <sup>63;87</sup>. Tabel 8 viser de hyppigste årsager til henholdsvis øget og reduceret  $K_{CO}$ . Ligesom for spirometri- og volumenparametre er den interindividuelle spredning i det an-

befalede normalmateriale fra ECCS stor, og pga. variationen i intrasessionmålinger skal et fald i  $D_{LCO}$  mindst være  $> 10 \%$ , før det er signifikant<sup>63;88</sup>. Konfidensinterval mangler.

### **7.5. Måleapparatet**

De forskellige typer udstyr, som anvendes klinisk, har samme måleprincip. Udstyret består af:

- en testgas, som opbevares i en pose, spirometer eller i en komprimeret gasflaske,
- spirometer eller pneumotakograf til at måle inspireret og ekspireret volumen per tid, og
- en gasanalysator, som enten måler kontinuerligt eller på en enkelt prøve

### 7.5.1. Kravspecifikation til måleudstyr

De krav, som stilles til et optimalt fungerende diffusionsudstyr, er beskrevet i internationale rekommandationer<sup>17;63;89</sup>. De væsentligste krav angives i boks 14.

#### Boks 14 $D_{LCO}$ apparatur specifikation

- Kravet til nøjagtigheden af volumenmålingerne svarer til dem for spirometri.
- Gasanalysatoren skal måle ratio mellem gaskoncentrationen af inspireret og ekspireret CO med en fejl på  $< 5\%$ . Analysatoren bør derfor måle lineært i niveauet mellem CO-koncentrationen i testgassen og nulværdien (typisk anvendes  $0,300\%$  CO i testgassen, så maksimumfejl på målingen bør være  $< \pm 0,0015\%$ ). Gasanalysatoren bør kun have en minimal drift i de 30 s, som en typisk måling varer.
- Hvis  $CO_2$  og/eller vanddamp kan påvirke gasanalysatoren, bør disse fjernes fra den ekspirerede luft ved passage af en eller flere absorbere, før gassen når analysatoren. Vanddamp kan f.eks. fjernes med  $CaSO_4$  og  $CO_2$  med  $Ba(OH)_2$  eller NaOH.
- Apparaturets modstand bør være lille. Tiden bør måles med højst  $1\%$ 's unøjagtighed.
- Dødt rum i ventil, filter og mundstykke bør være  $< 0,35$  L til voksne og evt. mindre til børn.
- Apparatet bør være uden læk, idet et sådant vil medføre, at rumluft kan suges ind og fortynde gassen, så koncentrationen i prøven falder.
- Testgassen indeholder CO,  $O_2$  og  $N_2$  samt en inert relativt uopløselig gasart til måling af  $V_A$ , oftest bruges He eller metan ( $CH_4$ ). Den inspirerede CO-koncentration er omkring  $0,3\%$ , men den eksakte koncentration er ikke kritisk, da man ved udregningen benytter ratioer og ikke absolutte værdier. Det er en forudsætning for beregningen af CO-optagelsen, at kapillærblodet ikke indeholder CO, hvorfor det er nødvendigt at korrigere, hvis patienten har en signifikant COHb (se under korrektioner).

## 7.6. Kvalitetskontrol

- Før og efter hver test bør gasanalyserne nulstilles.
- Der skal daglig udføres volumenkalibrering med en 3 L sprøjte<sup>90</sup>. Vær opmærksom på signifikante forskelle mellem  $V_I$  og VC eller  $V_A$  og TLC, som kan tyde på, at volumen bør recalibreres.
- Der skal ugentlig foretages måling på en biologisk kontrolperson (rask ikkerygende personalemedlem).  $D_{LCO}$ -værdien bør variere  $< 10\%$  fra seneste måling, ellers gentages målingen. Er denne også forskellig fra tidligere, vurderes mulighed for lækage, ikke-lineær analysator, nedsat volumen- og tidspræcision. Evt. foretages der en  $D_{LCO}$ -test med en 3,000 L kalibreringssprøjte<sup>63,91</sup>: Testgassen suges fra apparatret og sprøjtes ind igen efter 10 s. Den målte  $D_{LCO}$  bør være nær nul, og  $V_I$  skal være ca. 3,3 L (3,0 L \* BTPS-faktor). Herved sikres det, at det inhalerede volumen er præcist
- Det foreslås, at uret og gasanalyserens linearitet vurderes hvert kvartal.
- Kriterier for kvalitetskontrol af de udførte test ses i boks 15.

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS<sup>2:5;7-9</sup>

### Boks 15 Kriterier for acceptabel udført $D_{LCO}$ -måling

- Udstyret skal være kvalitetskontrolleret inden testen.
- $V_I$  skal være  $> 85\%$  af største målte VC (eller den forventede VC) og udført på  $< 4$  s
- Der skal holdes pause ved TLC i  $10 \pm 2$  s
- Der må ikke være nogen lækage
- Der må ikke foretages Valsalvas manøvre eller Müllers manøvre
- Eksspiration skal være  $< 4$  s
- Eksempler på hyppige fejl under  $D_{LCO}$  manøvreren ses i fig. 18

**Tabel 7. Fysiologiske og patologiske ændringer, der påvirker  $D_{LCO}$**

<b><i>Nedsat <math>D_{LCO}</math></i></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sygdomme eller tilstande</li> </ul>	Årsag
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emfysem</li> <li>• Interstitiel lungelidelse (f.eks. IPF og sarkoidose)</li> <li>• Lungeresektion (evt. kompensatorisk rekruttering af kemisk bindingshastighed)</li> <li>• Lungeødem</li> </ul>	Sygdomme, som reducerer (i varierende grad) lungemembran-diffusionen (DM) og den kemiske bindingshastighed af COHb
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nedsat kraft eller respirationsmuskelsvaghed</li> <li>• Torakal deformitet hindrende maksimal inflation</li> </ul>	Ekstrapulmonal reduktion i lungevolumen (reduceret $V_A$ ), som ændrer DM eller den kemiske bindings-hastighed af COHb
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungeemboli</li> <li>• Pulmonal vaskulær sygdom</li> <li>• Anæmi</li> <li>• Ændringer i Hb-bindingen (f.eks. HbCO, øget <math>F_I O_2</math>)</li> <li>• Valsalvas manøvre (øget intratorakalt tryk)</li> </ul>	Reduceret kemisk bindingshastighed af COHb
<b><i>Øget <math>D_{LCO}</math></i></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polycytæmi</li> <li>• Lungeblødning (øger lungernes Hb)</li> <li>• Venstre-højre shunt</li> <li>• Astma</li> <li>• Müllers manøvre (nedsat intrathorakalt tryk som ved astma, inspiration mod modstand)</li> <li>• Anstrengelse</li> <li>• Liggende lejring</li> <li>• Ændring i Hb-binding (f.eks. reduceret <math>P_I O_2</math>)</li> </ul>	Øget kemisk bindingshastighed af COHb

**Tabel 8. Hyppigste årsager til henholdsvis øget og reduceret  $K_{CO}$ . (efter Hughes og Pride <sup>92</sup>)**

$K_{CO}$ nedsat	$K_{CO}$ øget
<p>Diffus alveolær lidelse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungefibrose</li> <li>• Bindevævs og autoimmune sygdomme</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Asbestose</li> <li>• Bleomycin induceret lungesygdom</li> </ul>	<p>Regionalt tab af lungevæv</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lungeresektion</li> <li>• Lokal destruktion / infiltrater</li> </ul>
<p>Pulmonal hypertensions associeret</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaskulitis</li> <li>• Tromboembolisk sygdom</li> <li>• Hjertesvigt / mitralstenose</li> <li>• Lungeødem</li> </ul>	<p>Inkomplet alveolær ekspansion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleurasygdom</li> <li>• Neuromuskulær sygdom</li> <li>• Brystkasse deformitet</li> <li>• Dårlig undersøgelses teknik</li> </ul>
<p>Intrapulmonal shuntning</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriovenøse malformationer</li> <li>• Hepatopulmonalt syndrom</li> </ul>	<p>Alveolær blødning</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti Glomerulær basalmembran sygdom</li> <li>• Pulmonal vaskulitis</li> <li>• Wegeners granulomatose</li> <li>• Systemisk lupus erythematosus</li> <li>• Idiopatisk hæmosiderose</li> </ul>
<p>Obstruktiv lungesygdom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emfysem</li> <li>• Churg-Strauss syndrom</li> <li>• Bronchiolitis</li> </ul>	<p>Øget lungeperfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrium septum defekt</li> <li>• Astma</li> </ul>

## 8. Fortolkning og udredningsstrategi

### 8.1. Fortolkning af undersøgelserne

#### 8.1.1. Generelt

Det første trin i fortolkningen af lungefysiologiske målinger er vurderingen af validiteten af undersøgelsen og klassifikation af målingerne i forhold til en referenceværdi. Det andet trin er at integrere resultaterne med henblik på diagnose, klassifikation af sværhedsgrad, behandling og prognose.

I lungefysiologiske laboratorier og på specialafdelinger ligger ansvaret for første trin hos lederen af laboratoriet, hvorimod klinikerens har ansvaret for trin to. Uden for specialafdelinger er den "laboratorieansvarlige" og klinikerens ofte den samme person. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at der er fordele og ulemper ved begge modeller. En person kan gennemføre hele patientforløbet uden ventetider og handle hurtigt, men det er vanskeligt for en person at opnå og vedligeholde højeste kompetence på både måleteknisk og klinisk niveau. Derfor er den danske model, hvor de mere teknisk komplicerede undersøgelser reserveres specialklinikker, adækvat i relation til kvalitet og ressourceforbrug, specielt af de lægefaglige kerneydelser. Spirometri og PEF bør udføres i alle sektorer, mens mere krævende undersøgelser reserveres lungefysiologiske laboratorier.

### 8.2. Referencematerialer

ATS/ERS's rekommandationer<sup>93</sup> for valg og brug af referencematerialer er udarbejdet på basis af tidligere beskrivelser<sup>52;53;94</sup>. Arbejdsgruppen er enig med ATS/ERS i vigtigheden af at vælge et referencemateriale, som er relevant for den undersøgte patient hvad angår race og etnicitet. Det skal omfatte så mange personer, at det bliver tilstrækkeligt stort til, at der for køn, højde og alder opnås et smalt konfidensinterval for middelværdierne. Materialet bør være aktuelt og generelt er det også nødvendigt, at personerne er lungeraske, aldrig-rygere og ikke har lungeskadelige eksponeringer.

Få referencematerialer opfylder alle kriterierne, og det er arbejdsgruppens opfattelse, at valg af referencemateriale ofte er et kompromis, ligesom den optimale brug af referencematerialer endnu ikke er fastlagt. I Tabel 9 summeres de kriterier og problemer, der skal prioriteres højest ved valg af referencemateriale. Referenceværdier bør ikke benyttes som substitut for en kritisk evaluering af en fysiologisk måling ud fra dens kvalitative egenskaber<sup>95</sup>. Alternativt bør man i nogle tilfælde, f.eks. ved astmamonitorering benytte serielle målinger med etablering af interne referenceværdier herunder fastlæggelse af personligt bedste værdi.

**Tabel 9 Referenceværdier**

Repræsentativitet	Race, etnicitet, køn, alder, højde (vægt), aktualitet
Metode	Tilstrækkeligt antal undersøgte og fordeling til at ekstrapolationer kan undgås
Statistik	Konfidensinterval og ikke en fast procent benyttes til afgrænsning af funktionsnedsættelse
Valg af referencemateriale	Samme referencemateriale benyttes, hvor det er muligt, for alle lungefysiologiske indices
Arbejdsgruppens anbefaling per primo 2006	ECCS-referencemateriale benyttes generelt
Referencematerialer bør opdateres mindst hvert 10. år	Udarbejdelse af aktuelle danske referencematerialer, der er repræsentative også for ældre aldersgrupper og for personer i overgangen mellem barn og voksen
Longitudinelle materialer	Mangler
Børn	Søg relevant materiale eller tag forbehold ved tolkning
Race og etnicitet	ECCS, Groth
Spirometri	ECCS, Groth
PEF	ECCS, Groth
Lungevolumina	ECCS, Groth
Diffusion	ECCS, Groth

ECCS<sup>13</sup> Groth<sup>96</sup>

Af tabel 10 fremgår den forskel, der følger af at benytte forskellige referenceværdier for hvide af kaukasiske oprindelse. Der er som eksempel valgt to materialer, der hyppigt benyttes i Danmark, og et nyere amerikansk. Det er arbejdsgruppens vurdering, at differencerne mellem de resulterende værdier er så beskedne, at der ikke kan anbefales nogen præference med hensyn til valg. De to danske materialer er muligvis forældede<sup>96;97</sup>, og det amerikanske er ikke repræsentativt for danskere<sup>98</sup>.



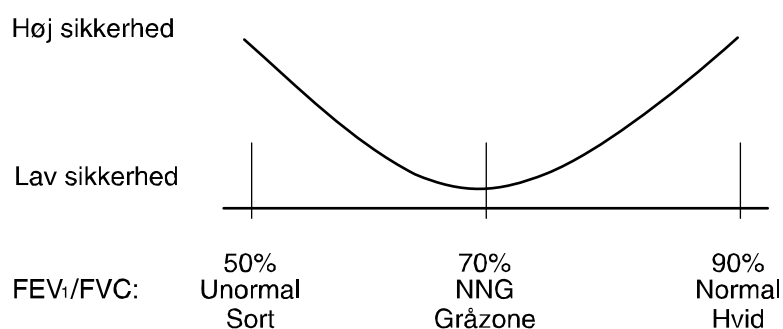
**Tabel 10. Eksempel på betydningen af valg af referenceværdier for FEV<sub>1</sub> for mænd og kvinder, der er 1,70 m høje ©**

1,70 m Alder, år	ECCS FEV <sub>1</sub>		Groth FEV <sub>1</sub>		NHANES FEV <sub>1</sub>		Difference L ECCS - Groth		Difference Mænd NHANES NHANES	
	Mænd	Kvinder	Mænd	Kvinder	Mænd	Mænd	Kvinder	Groth	ECCS	
40	3,66	3,12	3,85	3,16	3,83	-0,19	-0,04	-0,02	0,17	
45	3,52	2,99	3,65	3,00	3,69	-0,13	-0,01	0,04	0,17	
50	3,37	2,87	3,47	2,85	3,55	-0,1	0,02	0,08	0,18	
55	3,23	2,74	3,29	2,71	3,39	-0,06	0,03	0,10	0,16	
60	3,08	2,62	3,12	2,57	3,23	-0,04	0,05	0,11	0,15	
65	2,94	2,49	2,96	2,44	3,05	-0,02	0,05	0,09	0,11	
70	2,79	2,37	2,81	2,32	2,87	-0,02	0,05	0,06	0,08	
75	2,65	2,24	2,67	2,2	2,68	-0,02	0,04	0,01	0,03	
80	2,5	2,12	2,54	2,09	2,48	-0,04	0,03	-0,06	-0,02	
85	2,36	1,99	2,41	1,98	2,28	-0,05	0,01	-0,13	-0,08	
90	2,21	1,87	2,29	1,88	2,06	-0,08	-0,01	-0,23	-0,15	

FEV<sub>1</sub> beregnet ud fra ECCS, Groth<sup>96</sup> og et amerikansk referencemateriale<sup>98</sup>. Differencerne viser forskellen mellem FEV<sub>1</sub> beregnet ud fra de tre referencematerialer. Den maksimale forskel er ca. 200 ml mellem materialerne. Derfor bliver valget af negligeabel klinisk betydning når det gælder diagnostik, hvor man netop bør være forsigtig med skarp grænsedragning når man er nær grænseværdien. (fig. 19).

Når det gælder klassifikation af sværhedsgrad f.eks. af KOL kan en fejlklassifikation på 200 ml som følge brug af forkert referencemateriale have en betydning svarende til + en gruppering af sværhedsgrad.

Når det gælder legale formål som f.eks. forsikringsmedicin kan en fejlklassifikation på få ml som følge brug af forkert referencemateriale have afgørende betydning for afgørelser.



**Figur 19. Den vægt der lægges på fortolkningen af lungefysiologiske undersøgelser bør være lav omkring NNG.** Fra Enright P, et al. Spirometry to detect and manage chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the primary care setting. Med tilladelse fra European Respiratory Society Journals Ltd.<sup>99</sup>.

### **8.3. Generelle forhold**

Tolkning af lungefunktionsundersøgelser skal præsenteres klart, koncist og informativt. Det er utilstrækkeligt at dikotomere ved at angive normal eller unormal. Kriteriet <sup>1</sup> bør være en baysiansk tilgang <sup>100</sup>, hvor posttest sandsynlighed estimeres på basis af prætest-sandsynlighed, validitet af målinger, referencematerialer og den interne evidens, som undersøgelsen indeholder, f.eks. en typisk konfiguration af en flowvolumenkurve. Standard må nødvendigvis blive anderledes end kriterium, som er det optimale, fordi vi mangler undersøgelser af den diagnostiske værdi af lungefunktionsundersøgelser ved en lang række test. På andre områder er det enkelt, når sygdommen defineres på basis af spirometri som f.eks. KOL ( $FEV_1/FVC < 0,70$ ), men det er alligevel ikke helt uden problemer, fordi målingen skal være postbronkodilatatorisk <sup>101</sup>, og definitionen af KOL er mere pragmatisk end fysiologisk (videnskabeligt) baseret. Arbejdsgruppen mener, at KOL bør defineres fysiologisk som  $FEV_1/VC < 5\%$  percentilen i en population og ikke som en fast værdi på 0,70. Arbejdsgruppen er enig med ATS/ERS om, at vejen frem er igennem udveksling af bedre og flere informationer imellem kliniker og laboratorielæge, f.eks. vedrørende symptomer, billeddiagnostiske og klinisk biokemiske fund. Klinikerne skal anføre, hvilket klinisk eller andet problem f.eks. legalt, der skal løses. Klinikerne bør derfor kunne forvente, at laboratorielægen har kompetence til at kunne integrere de kliniske data i tolkningen, f.eks. oplysninger om alfa<sub>1</sub>-antitrypsinmangel, neuromuskulær sygdom og øvre luftvejsobstruktion.

### **8.4. Ventilation**

#### **8.4.1. Obstruktiv nedsættelse af ventilationskapaciteten**

En nedsat ventilationskapacitet af obstruktiv type defineres ved en  $FEV_1/VC$ -ratio nedsat til under den 5' percentil af referenceværdien (nedre normal grænse = NNG). En minoritet af patienter har til trods for  $FEV_1/VC > NNG$  en obstruktiv defekt pga. en samtidig reduktion af  $FEV_1$  og FVC. Dette opstår, når patienten ikke kan ekspirere fra lungeafsnit, som tillukkes under eksspirationen <sup>102</sup>. Hos disse patienter bør der foretages supplerende måling med pletysmograf eller gasfortynding. Uafklarede patienter bør henvises til et lungefysiologisk laboratorium.

De tidligste tegn på obstruktion ses i slutningen af spirogrammet, hvor flowet reduceres til trods for et normalt initialt flow. Dette afspejles i  $FEF_{25-75\% \text{ af FVC}}$ , når denne appliceres på grupper, men  $FEF_{25-75\% \text{ af FVC}}$  er med meget få undtagelser for uspecifik til at appliceres på individuelt niveau <sup>103</sup>.

Konfigurationen af flowvolumenkurven, såvel in- som ekspiratorisk, kan indeholde informationer, som er relevante i såvel klinik som forskning. Et typisk eksempel er emfysematiske mønstre med relativt højt, men absolut nedsat PEF og en hurtigt indsættende flowbegrænsning, kort efter at PEF er nået, som følge af reduceret elastisk recoil, der er karakteristisk ved KOL med emfysem.

Arbejdsgruppen finder det relevant at skelne mellem de definitioner af obstruktiv ventilationsbegrænsning, som er baseret på fysiologi og validerede statistiske metoder, og de definitioner, som er baseret på lav eller ingen evidens. Arbejdsgruppen finder dette specielt relevant ved definitionen af KOL, som defineres ved en FEV<sub>1</sub>/FVC (ikke VC)-ratio < 0,70 uanset alder, selvom det vides, at FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio reduceres med alderen. KOL-definitionen kan opfattes som en pragmatisk, forenklet måde at håndtere beregningerne på og derved gøre KOL-diagnostik mere enkel. Den negative effekt af denne pragmatik er en overdiagnostik af KOL hos ældre og en underdiagnostik hos unge (tabel 11) og Hansen<sup>104</sup>. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at den pragmatiske model har fordele med hensyn til en forsimplet diagnostik, men det er uafklaret, hvilken betydning det har for over- og underbehandling af KOL. En FEV<sub>1</sub>/FVC ratio < 0,65 har en selvstændig prognostisk betydning (relativ risiko for død = 1,64)<sup>105</sup>, men det er uafklaret hvorvidt personer med nedsat FEV<sub>1</sub>/FVC ratio og normal FEV<sub>1</sub> har øget risiko.

**Tabel 11. KOL definitioner for mænd FEV<sub>1</sub>/VC og FEV<sub>1</sub>/FVC % ©**

Alder, år	Referenceværdi					
	ECCS	NNG <sub>ECCS</sub>	Groth	NNG <sub>Groth</sub>	ERS <sub>COPD</sub> definition	GOLD FEV <sub>1</sub> /FVC
40	80	68	79	66	70	70
45	79	67	78	65	70	70
50	78	67	77	64	69	70
55	77	66	75	63	68	70
60	76	65	74	62	67	70
65	76	64	73	61	67	70
70	75	63	71	60	66	70
75	74	62	70	59	65	70
80	73	61	69	58	64	70
85	72	60	67	57	63	70

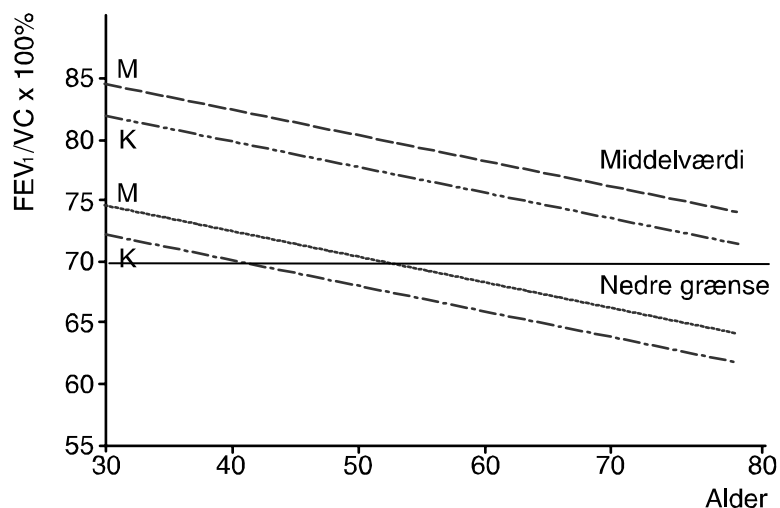
Hyppigst anvendte referenceværdier. ECCS<sub>1983</sub><sup>13</sup> FEV<sub>1</sub>/VC og Groth<sub>1986</sub><sup>96</sup> FEV<sub>1</sub>/VC

NNG for FEV<sub>1</sub>/VC beregnes optimalt som FEV<sub>1</sub>/VC > 5'percentil

ERS<sub>1995</sub> COPD definition (ERS før fremkomst af GOLD). NNG FEV<sub>1</sub>/VC < 88 % mænd og < 89 % kvinder<sup>106</sup>

ERS<sub>2004</sub> COPD definition<sup>107</sup> = GOLD<sub>definition</sub> FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70<sup>108</sup>

Af tabellen fremgår det, at der ud fra en fysiologisk og statistisk vurdering ikke bør benyttes én fast grænse mellem KOL og non-KOL



**Figur 20. Resultater fra NHANES III. En fast ratio FEV<sub>1</sub>/VC som definition af KOL. f.eks. 70 % vil føre til misklassifikation af ældre og yngre. Med tilladelse fra European Respiratory Society Journals Ltd <sup>99</sup>.**

**Tabel 12 Eksempel på fortolkningsmæssig betydning af forskel på FVC og VC ©**

FEV <sub>1</sub> (L)	1,27	1,60	* 1,47	* 1,54
FVC(L)	2,05	2,44	* 1,92	* 2,33
VC (L)	2,22	3,01	2,56	3,13
FEV <sub>1</sub> % FVC	0,62	0,66	0,76	0,66
FEV <sub>1</sub> % VC Max	* 0,57	*0,53	* 0,57	* 0,49
Diagnose	Struma	KOL	LTX-kontrol	LTX-kontrol

Fire patientdata fra en konsekutiv serie af 30 tilfældige patientundersøgelser på Rigshospitalet (LXT= Lungetransplantation). 14 havde et obstruktivt mønster bedømt ud fra at FEV<sub>1</sub>/FVC < nedre referencegrænse. Derudover havde også disse 4 et obstruktiv mønster bedømt ved FEV<sub>1</sub>/VC, men ikke ved FEV<sub>1</sub>/FVC. Hvis en fast grænse på < 0,70 (i stedet for en alders-, køns- og højdekorrigeret nedre normalgrænseværdi) havde været anvendt, ville yderligere 4 have været klassificeret som obstruktive.

\* = værdi under nedre normalgrænse (NNG)

#### 8.4.1.1. Restriktiv nedsættelse af ventilationskapaciteten

En nedsat ventilationskapacitet af restriktiv type defineres ved en TLC, der er nedsat til under NNG. Nedsat VC og FVC skal tolkes som forenelige med, men ikke diagnostiske for restriktion, fordi reduceret FVC og VC findes hos 40 % af patienterne med obstruktiv lungelidelse, og kun 10 % af dem har reduceret TLC <sup>109</sup>. Den prædiktive værdi (PV) af en normal FVC og VC er meget høj til at udelukke lav TLC (negativ prædiktiv værdi

(NPV) >97 %), mens den prædiktive værdi af en lav FVC og VC (positiv prædiktiv værdi (PPV)) er < 60 % til at forudse en lav TLC (Swanney, 2004; Aaron, 1999 5044 /id). Lav VC og FVC bør altid følges op af måling af TLC hos patienter uden obstruktion ( $FEV_1/VC > NNG$ ) og hos patienter med obstruktion, hvis det er klinisk relevant, som f. eks. ved dysproportional dyspnø – dvs. dyspnø, der ikke kan forklares ud fra de lungefysiologiske, kardiologiske og andre relevante fund. Hos patienter med inhomogen ventilationsdistribution. f.eks. svær KOL (GOLD-klassifikation) og astma (GINA grad 3 og 4) med nedsat  $FEV_1$  og hos patienter med ikkekommunikerende cyster (bullae) vil TLC blive underestimeret, hvis den måles med gasfortynding.

#### **8.4.1.2. Blandet obstruktiv og restriktiv nedsættelse af ventilationskapaciteten.**

Hos disse patienter er både TLC og  $FEV_1/VC$ -ratio nedsat til under NNG<sup>110;111</sup>. De bør ved disproportional dyspnø henvises til et lungefunktionslaboratorium med henblik på diagnostik medmindre både  $FEV_1/VC$  er lav og  $VC > NNG$ , fordi en restriktiv defekt kan udelukkes, når VC er "normal"<sup>110;111</sup>.

#### **8.4.1.3. Hypodynamisk nedsættelse af ventilationskapaciteten**

Dette er en neuromuskulært betinget nedsættelse af ventilationskapacitet, som kan være både irreversibel, som f.eks. ved amyotrofisk lateralsklerose, og fuldt eller delvist reversibel, som ved Guillan-Barrés sygdom. Disse patienter bør henvises til et respirationsfysiologisk laboratorium<sup>112</sup>.

#### **8.4.1.4. Nedsættelse af ventilationskapaciteten af anden og sjælden type**

Patienter med disproportional dyspnø bør henvises til et speciallaboratorium med henblik på diagnostisk afklaring. Disse patienter kan samtidigt have både specifikke symptomer og uspecifikke symptomer. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at f.eks. en nedsat ventilation af hypodynamisk type relativt enkelt lader sig diagnosticere hos patienter med muskelsvind, men hos disse patienter kan en kombination af astma eller ekstrapulmonal stenose overses.

#### 8.4.2. Fortolkning af spirometri og volumenmålinger med afvigende mønstre

Når indikationen for en lungefunktionsundersøgelse er afklaring af en klinisk problemstilling som f.eks. årsager til dyspnø, er det i klinisk praksis en enkel, praktisk og robust metode at vurdere om PEF, FEV<sub>1</sub>, FVC, VC, TLC og D<sub>LCO</sub> ligger over NNG. Det kan være problematisk, når en eller flere af disse værdier ligger tæt ved NNG. Et ofte observeret tilfælde er en FEV<sub>1</sub> tæt ved normalværdien (middelreferenceværdien) og en svært reduceret FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio. Dette fund kan skyldes både astma, KOL og "dysanaptisk" lungevækst som følge af dysproportional vækst af lungeparenkymet og luftvejene<sup>113</sup>. Dette betyder, at påvisning af en nærnormal FEV<sub>1</sub> bør udredes yderligere med måling af TLC og D<sub>LCO</sub><sup>8</sup>. Ligeledes bør der udvises forsigtighed, når TLC er nær den NNG og påvises hos patienter med koeksisterende restriktiv lidelse som f.eks. tilstanden efter en lungeresektion. Det er derfor vigtigt at rapportere de tilstande, som kan ligge til grund for de lungefysiologiske fund og udvise en forsigtig adfærd, fordi kun få fund er patognomiske.

Når den lungefysiologiske undersøgelse udføres mhp. diagnostik, omfatter den som minimum FEV<sub>1</sub>, FVC, VC og PEF. Selvom FVC ofte benyttes i stedet for VC, er det både arbejdsgruppens og ATS/ERS's opfattelse, at VC bør benyttes til diagnostik og til legale undersøgelser, uanset om den er målt in- eller ekspiratorisk. FVC kan benyttes til monitorering. FVC<sub>6</sub> kan benyttes i stedet for VC, hvis det benyttede referencemateriale er relevant for såvel FEV<sub>6</sub> som FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub><sup>98</sup>.

Ved at begrænse den primære fortolkning af spirometrikurven til VC, FEV<sub>1</sub> og FEV<sub>1</sub>/VC undgås eller minimeres problemerne med fortolkningen af en række flowindices som f.eks. FEF<sub>25-75 % FVC</sub>, som det ofte er muligt at få udskrevet, men som efter arbejdsgruppens vurdering med en mulig undtagelse<sup>103</sup> ikke har fordele frem for FEV<sub>1</sub> og VC. Vurderingen hviler på, at flowindices (f.eks. FEF<sub>25-75 VC %</sub>) har for stor interindividuel variabilitet. Lav repeatabilitet og addition af yderligere test øger generelt risikoen for at finde et abnormt resultat ved test af en rask person (falsk positiv test)<sup>114</sup>. FEV<sub>1</sub>/VC-ratio er det vigtigste mål for luftvejsobstruktion, også når FEV<sub>1</sub> er normal, og det er for moderat og svær KOL positivt korreleret til øget morbiditet og mortalitet<sup>115</sup>. Andre flowindices end FEV<sub>1</sub>, FVC og FEV<sub>1</sub>/VC bør kun benyttes, efter at den kliniske sværhedsgrad af obstruktionen er fastlagt på basis af de basale mål. Når FEV<sub>1</sub> og VC ligger over NNG er den kliniske betydning af abnorme flowindices i slutningen af ekspirationen beskeden. Midtekspiratoriske flow som f.eks. FEF<sub>25-75</sub> kan indikere luftvejsobstruktion, når FEV<sub>1</sub>/VC er nærnormal, men den

relativt store interindividuelle variation begrænser anvendeligheden af disse test i klinikken. Tabel 13. ATS/ERS's generelle klassifikation af sværhedsgrader <sup>5</sup>.

**Tabel 13 Klassifikation af sværhedsgrader på basis af nedsat FEV<sub>1</sub>**

Grad	Sværhedsgrad	FEV <sub>1</sub> , % forventet
1	Let	≥70
2	Middel	60-69
3	Middel svær	50-59
4	Svær	35-49
5	Meget svær	<35

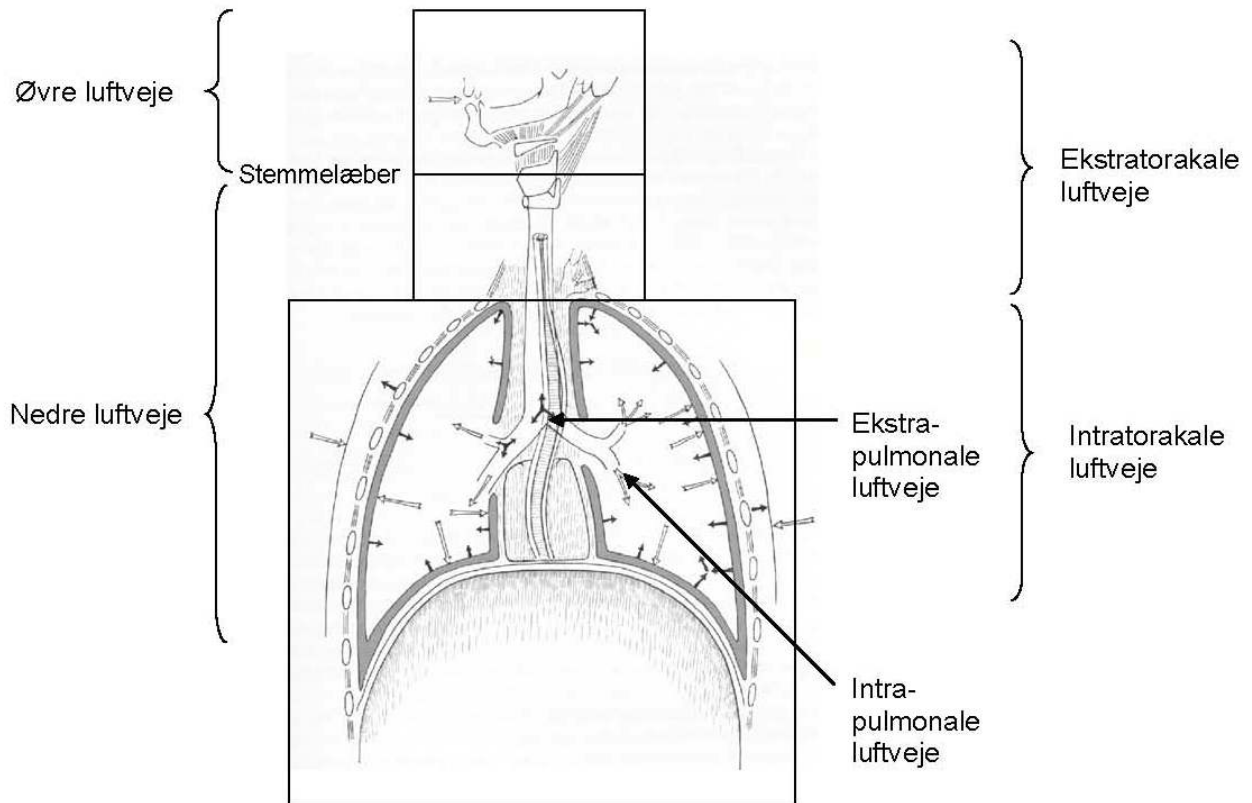
Tabel 13 er medtaget, fordi anvendelsen af denne type klassifikation er udbredt, og det ofte er relevant at klassificere sygdomme efter sværhedsgrader. Arbejdsgruppen ønsker at gøre opmærksom på, at spredningen af data i normalmaterialerne, især hos ældre personer, medfører, at der er en betydelig risiko for fejlklassifikation, hvilket der bør tages forbehold for ved brug af klassifikationer, der er baseret på % af forventet.

Klassifikationer af sværhedsgrader på basis af ventilation er arbitrære, som f.eks. KOL (FEV<sub>1</sub> % forventet (GOLD) og astma (FEV<sub>1</sub> % af forventet Global Initiative for Asthma (GINA)) <sup>116</sup>. Klassifikationerne har muligvis en værdi som led i patientinformation og sygdomsmonitorering og kan udgøre en del af aktionsplanerne, men evidensgraden er lav. FEV<sub>1</sub> er negativt korreleret til overlevelse <sup>115;117</sup> og positivt korreleret til arbejdskapacitet. Korrelationen mellem FEV<sub>1</sub> og arbejdskapacitet er ringe for ekstreme værdier. Det betyder, at FEV<sub>1</sub> er uegnet som surrogatmarkør for arbejdskapacitet, og når arbejdskapaciteten ønskes vurderet, bør den måles. FEV<sub>1</sub> er ikke egnet til klassifikation af øvre luftvejsobstruktion. FEV<sub>1</sub>/VC-ratio bør ikke benyttes til klassifikation af sværhedsgrad, fordi samme værdi kan afspejle vidt forskellige sværhedsgrader og sygdomme. F.eks. er FEV<sub>1</sub>/VC = 0,50 for værdierne 1,00/2,00 og 2,00/4,00.

Nyere undersøgelser tyder på, at andre lungefysiologiske mål bør inddrages i klassifikation af sværhedsgraden. IC, RV og FRC er mål for hyperinflation <sup>118;119</sup>, og IC synes at have en betydning for nogle KOL-patienters funktionsniveau og respons på behandling <sup>120;121</sup>. Ved uafklarede symptomer, herunder disproportional dyspnø, bør patienten henvises til et lungefysiologisk laboratorium.

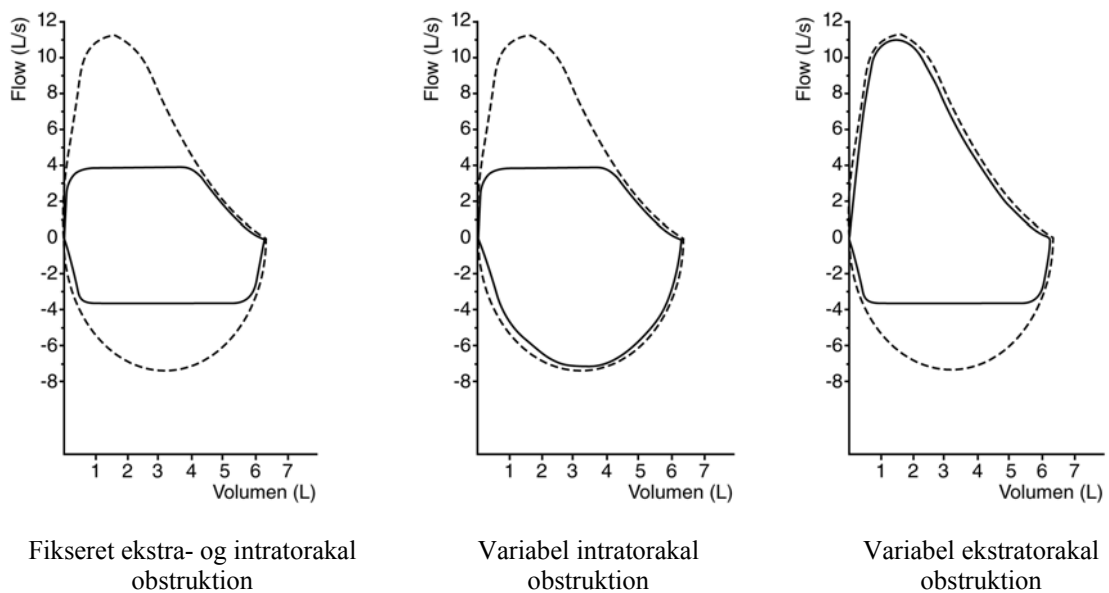
### **8.4.3. Central og øvre luftvejsobstruktion**

Central og øvre luftvejsobstruktion forekommer ekstratorakalt i larynx, pharynx og trachea og intratorakalt i trachea og hovedbronkier (fig. 21). En klassifikation er foreslået af Miller og Hyatt <sup>122</sup> og vises i fig. 22.



Figur 21 Anatomisk og fysiologisk inddeling af luftvejene ©





**Figur 22. Central og øvre luftvejsobstruktion.** © Teoretisk figur.

Inspiratoriske manøvrer er i langt højere grad end de ekspiratoriske afhængige af muskelkraft som drivende tryk, og dette stiller større krav til instruktion og kontrol af manøvrerne. Teknikeren skal specifikt anføre kvaliteten af den inspiratoriske manøvre i rapporten. Et reproducerbart inspiratorisk plateau i flowvolumenkurven uden ekspiratorisk plateau indikerer en variabel ekstratorakal modstand, Et plateau i både eksspiration og inspiration ved samme flow indikerer en fikseret modstand (fig. 22). Modsat tyder et ekspiratorisk plateau uden inspiratorisk plateau på en variabel intratorakal modstand.

Maksimumflow ved høje lungevolumina, specielt PEF, er generelt nedsat ved både intratorakal og ekstratorakal modstand og opdages derfor i forbindelse med den rutinemæssige måling af FEV<sub>1</sub> og PEF, som derfor også altid er indiceret ved udredning af dyspnø. Hos patienter med reduceret ventilationskapacitet kan denne modstand overses, fordi maksimalt flow er så lavt, at modstanden ikke får fysiologisk betydning.

Modsat kan der ses normalt flow hos patienter med variabel modstand som f.eks. stemmelæbebeparese og -dysfunktion (vocal cord dysfunktion). Oscillerende flow og savtaksmønstre ses undertiden og skyldes formentlig instabilitet i luftvejenes væg.

Det er arbejdsgruppens og ATS/ERS's opfattelse, at flowvolumenkurver er af stor værdi i udredning af patienter med øvre eller central luftvejsobstruktion, men at uafklaret dyspnø

bør følges op af en direkte visuel inspektion af de øvre luftveje eller af billeddiagnostik og undersøgelse i et lungefysiologisk laboratorium.

#### **8.4.4. Seriemåling af lungefunktion**

##### **8.4.4.1. På individniveau og i kliniske undersøgelser**

Seriemålinger af lungefunktion er ofte af større værdi end enkeltmålinger hos patienter med lungesygdom, fordi det giver mulighed for at sammenligne personen med sig selv og dermed monitorere spontane ændringer eller ændringer som følge af specifik behandling. PEF-variabilitet bestemmes med seriemålinger og benyttes både til diagnostik og klassifikation af astmasværhedsgrad <sup>116</sup>. Hvorvidt en relativt mindre ændring over relativt lang tid (> 3 mdr.) i en lungefunktionsvariabel er udtryk for måleusikkerhed, døgnvariation, præmedicinering, uge- og månedsrytme eller autokorrelation <sup>123</sup>, eller den udgør en biologisk betydende ændring i patientens tilstand spontant eller som følge af en specifik behandling kan være vanskeligt at afgøre. En hjælp kan være kun at benytte standardiserede undersøgelser, fordi en lang række af ovennævnte faktorer dermed minimeres. Det er også muligt at fastlægge intraindividuelle konfidensintervaller for lungefunktionsindices, hvilket kan være nødvendigt både i forskning og ved udredning af patienter. Statistiske metoder, som bygger på beregning af konfidensinterval for middeldifference mellem målingerne <sup>124</sup>, kan benyttes til beregning af konfidensintervaller for grupper af patienter med forskellige diagnoser <sup>125</sup> og hos individuelle patienter <sup>126</sup>. FEV<sub>1</sub> har bedst repeterbarhed (95 % CI < ± 200 ml) af alle lungefunktionsindices <sup>125;127;128</sup>, men ved patientadministreret seriemåling har FEV<sub>1</sub> og FVC samme reproducerbarhed ved et interval på 12 timer <sup>129</sup>. Man bør ved kontrol af repeterbarhed i eget laboratorium sikre sig, at repeterbarhed er uafhængig af størrelsen af målingen <sup>130</sup>.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at der bør rapporteres absolutte og ikke relative ændringer ved undersøgelse af f.eks. bronkodilatatorrespons. Brug af procentuelle ændringer har ikke nogen fordele og en del ulemper. Ønsker man på et laboratorium alligevel at rapportere procentuelle ændringer i lungefunktionsindices, bør det være i procent af forventet værdi og må ikke være beregnet ud fra initialværdien <sup>131</sup> som anført af ATS/ERS <sup>132</sup>. Alternativt kan procentændring beregnet som

middel FEV<sub>1</sub>  $((FEV_1(1) - FEV_1(2)) / ((FEV_1(1) + FEV_1(2)) * 0,5)) * 100$

benyttes, og beregnet på denne måde angives en ændring på 12 % som signifikant <sup>18</sup>.

Serielle PEF-målinger har vist sig at være egnet til diagnostik <sup>133</sup>. Undersøgelser af værdien af serielle målinger som led i behandlingen af astma er modstridende. Flere af studierne indeholder flere simultane interventionsformer, som PEF monitorering, aktionsplaner, patientuddannelse i en "pakke", som gør det svært at vurdere hvilken af interventionerne, der har bidraget mest til resultatet. Undersøgelser, der sammenligner "symptom styret behandling" med "serielt PEF" styret behandling giver heller ikke et klart svar på hvilken metode, der er bedst. Metoderne må derfor indtil der foreligger flere undersøgelser opfattes som supplerende <sup>134</sup>.

#### **8.4.4.2. Videnskabelige undersøgelser**

Seriemåling af lungefunktion har været benyttet i en lang række kliniske forsøg og epidemiologiske studier af spontane ændringer i lungefunktion ved sammenligning med grupper, der i miljøet er eksponeret for skadelige stoffer, herunder tobak. I longitudinelle studier, hvor årlig fald i FEV<sub>1</sub> er effektparameter, er der ikke fordele ved at måle hyppigere end hver 3. måned, fordi der optræder autokorrelation ved kortere intervaller <sup>123</sup>.

### **8.5. *Bronkodilatatorrespons. Reversibilitet***

Et bronkodilatatorrespons er en måling af ændring i en relevant parameter før og efter dosering af bronkodilatator. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at bronkodilatatorrespons <sup>135</sup> og respons på andre specifikke farmakologiske behandlinger er et mere informativt udtryk end reversibilitet <sup>8</sup>, som imidlertid antyder, at lungesygdomme kan være fuldt reversible, delvist reversible eller irreversible. Kvantificering af ventilatorisk bronkodilatatorrespons benyttes med meget få undtagelser til diagnostik og ikke til vurdering af behandlingseffekter <sup>136</sup>. Der er ikke konsensus om testen, men arbejdsgruppen er enig med ATS/ERS om at anbefale en inhaleret dosis på 400 µg salbutamol eller ækvibronkodilatatorisk dosis af et andet stof med måling af respons 15 min efter inhalationen. Patientforberedelse, specielt medicin- og røgfrit interval bør være standardiseret. Patientforberedelse til undersøgelsen af bronkodilatatorrespons er vist i tabel 14.

Arbejdsgruppens anbefalinger i ovenstående afsnit er i overensstemmelse med ATS / ERS <sup>2:5:7-9</sup>

**Tabel 14 Bronkodilatator respons. Patientforberedelse**

Faktor	Præparater Hyppigst anvendte	Pause fra sidste dosis til undersøgelsen
Lægemidler		
Korttidsvirkende bronkodilatatorer (inhaleret) Salbutamol, terbutalin, fenoterol	Ventoline, Bricanyl, Berotec	6 timer
Medium (tid) virkende bronkodilatatorer (inhaleret) Ipratropium bromid	Atrovent	12 timer 8
Langtidsvirkende bronkodilatatorer (inhaleret) Salmeterol, og formeterol Tiotropium	Serevent, Oxis, Foradil Spiriva	12 timer 5 dage
Orale bronkodilatatorer. Præparater med depotvirkning	Bamtec, Volmax	12 timer
Theofyllin og derivater Korttidsvirkende - Medium og langtidsvirkende	Teofylamin Nuelin, Teodur og Unixan	12 timer 48 timer
Cromoner	Lomudal, Tilade	Afhænger af formål med undersøgelsen 24 timer
Leukotrieninhibitorer og antagonist	Singulair	Ikke rutinemæssigt
Antihistaminer Steroider – seponeres ikke rutinemæssigt		Afhænger af formål med undersøgelsen
Fødevarer Kaffe, te, cola og chokolade	Spirocort og Flixotide Prednisolon	Indtages ikke på under- sørgelsesdagen
Rygning		1 time

En bronkodilatortest er indiceret ved:

- nedsat FEV<sub>1</sub>/VC og FEV<sub>1</sub>/FVC-ratio
- nedsat FEV<sub>1</sub> eller FVC, VC og PEF og/eller øget RV <sup>137</sup>
- uklart respons på tidligere reversibilitetstest <sup>136</sup>
- diagnostik af astma
- diagnostik, klassifikation og reklassifikation af KOL <sup>101</sup>

I praksis gennemfører man en bronkodilatortest på alle patienter, der undersøges første gang i lungefunktionslaboratorier, for at sikre en kombination af optimal undersøgelse af patienten og en rationel drift af laboratoriet.

Undersøgelse af bronkodilatatorrespons skal foregå standardiseret for at kunne tolkes korrekt, og på grund af den relativt beskedne reproducerbarhed<sup>136</sup> bør den udføres flere gange, så længe tilstanden ikke er afklaret.

ATS/ERS anfører<sup>138</sup> at en stigning i FEV<sub>1</sub> og / eller FVC  $\geq 200$  ml og  $\geq 12$  % af udgangsværdien udgør en positiv bronkodilatator test. Begge kriterier skal være opfyldt. Det er arbejdsgruppens opfattelse, at grænsen på 200 ml kun er dokumenteret for ændring i FEV<sub>1</sub>. I en undersøgelse<sup>128</sup> af patienter henvist til et lungefysiologisk laboratorium, og dermed klinisk mere relevant<sup>95</sup>, end studier af tilfældigt udvalgte raske fandt man, at ændringen i FEV<sub>1</sub> skulle være  $> 178$  mL og i FVC  $> 340$  mL for at være statistisk signifikant.

Ved tolkning af bronkodilatatorrespons skal man tage forbehold for, om standardiseringens krav er overholdt, specielt medicinfri periode og f.eks. døgnvariation samt at slutkriterier for FVC manøvren er opfyldt. En ændring på 200 ml i FEV<sub>1</sub> er statistisk signifikant, men udelukker ikke astma. En ændring på  $> 500$  ml er patognomonisk for astma (evidens lav). For ændringer på 200-400 ml gælder, at stor stigning tyder mere på astma end lav stigning. Der foreligger aktuelt kun semikvantitative opgørelser af den diagnostiske værdi af bronkodilatatorrespons<sup>139</sup>.

Respons på andre lægemidler kan testes på tilsvarende måde, når der tages hensyn til administrationsform, dosering og tid til maksimalt respons.

## **8.6. Integrering af lungefunktionsundersøgelser i klinisk praksis og laboratoriepraksis; tolkning og diagnostisk strategi**

### **8.6.1. Henvisningen**

Oftest henvises patienter til undersøgelse pga. en klinisk problemstilling, som f.eks. dyspnø, i disse tilfælde bør de relevante kliniske oplysninger anføres i henvisningen af hensyn til tolkningen. I andre tilfælde er det tilstrækkeligt at anføre, at det drejer sig om behandlings-”monitorering” af en tidligere diagnosticeret sygdom som f.eks. sarkoidose. Henvisninger kan også være led i obligatoriske undersøgelser af f.eks. dykkere, særligt eksponerede som f.eks. patienter, der er blevet behandlet med lungetoksiske lægemidler, f.eks. amidiaron, og ved vurdering af mengrad i erstatningssager.

Selvom udformningen og indholdet af den optimale henvisning afhænger af lokale forhold, herunder kompetence hos både den henvisende læge og undersøgeren, kan der være både kvalitetsmæssige og driftsmæssige fordele ved brug af en standardiseret henvisning.

### 8.6.2. Valg af undersøgelser

Et rationelt valg af undersøgelsesstrategi bør hvile på evidensen for den diagnostiske værdi af den specifikke lungefysiologiske undersøgelse i den givne problemstilling og ikke på lokale forhold, som f.eks. manglende adgang til at få foretaget undersøgelserne, fordi det altid vil være muligt at henvise til et lungefysiologisk laboratorium.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at relativt mange af de fysiologiske metoder og meget af apparaturet har gennemgået en høj grad af standardisering, men at der er en væsentlig mangel på evidens for deres værdi i diagnostik og monitorering<sup>140</sup>. Dette kan ikke opfattes som om, der ikke er evidens for, at metoderne er egnede til deres formål, men de fleste respirationsfysiologiske metoder er udviklet, indført og standardiseret for længe siden, før de metoder og den terminologi, som benyttes i den evidensbaserede medicin og ved medicinsk teknologivurdering, blev etableret.

Et eksempel på et undersøgelsesprogram i et lungefysiologisk laboratorium er vist i boks 16. Undersøgelserne kan suppleres med eller erstattes af henvisning til et laboratorium, når patient, apparaturbestand, kompetence, ressourcer eller andre lokale forhold kræver det.

#### Boks 16. Eksempel på undersøgelsesprogram i et lungefysiologisk laboratorium

- Dynamiske undersøgelser – spirometri og PEF
- Statiske lungevolumina
- Inhalation af bronkodilatator
- $D_{LCO}$
- Dynamiske undersøgelser gentages efter bronkodilatation

### 8.6.3. Fortolkning omfattende flere forskellige undersøgelser

De data, der kan opsamles ved måling af volumen, flow og diffusion, vil ofte være tilstrækkelige til, at en korrekt lungefysiologisk klassifikation kan foretages efter kvalitetstjek og

fortolkning. Selve klassifikationen af ventilations- og diffusionsafvigelser kan foretages ved hjælp af en relativ simpel algoritme og kræver derfor ikke nogen speciel kompetence, fordi der ikke indgår beslutninger. I de tilfælde, hvor der foreligger observationer i grænseområderne imellem "statistisk" normal og unormal, er det nødvendigt at fortolkeren besidder en stor fysiologisk og klinisk kompetence, fordi de fysiologiske fund skal integreres i den kliniske beslutningsproces, som skal føre til diagnose og evt. behandling.

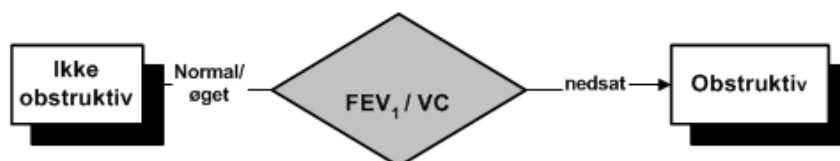
Det er vigtigt at understrege, at denne "standard for lungefunktionsmåling" ikke omfatter alle de fysiologiske undersøgelsesmodaliteter, som er nødvendige for at man kan diagnosticere alle relevante funktionsdefekter sufficient, men kun omfatter dem, som er nødvendige for, at der kan foretages en korrekt klassifikation af ventilatoriske afvigelser, diffusionsafvigelser og volumenafvigelser fra normaltilstanden, og kun når disse er relativt stationære. F.eks. er blodgasanalyser ikke omtalt.

#### **8.6.4. Diagnostisk strategi**

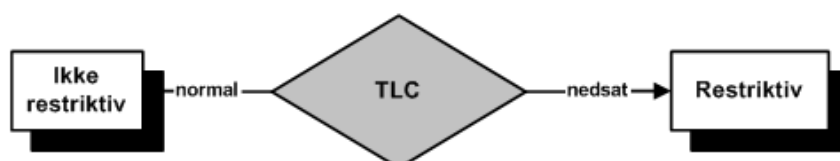
Et forslag til enkel diagnostisk algoritme, som alle klinikere, der behandler patienter med respiratoriske symptomer bør have kompetence til at kunne udføre vises i fig. 23. I fig. 24 og 25 vises mere omfattende algoritmer, som viser typiske mønstre af lungefunktionsafvigelser og de mest sandsynlige diagnoser. Det ligger uden for rammerne af denne publikation at forsøge at angive de diagnostiske sandsynligheder for de relevante test i relation til specifikke sygdomme og deres prævalens, da de eksisterende data med få undtagelser endnu er utilstrækkelige. Arbejdsgruppens opfattelse er, at løsningen af denne opgave, herunder optimering af danske referencematerialer, bør fremmes mest muligt.

**Grunduddannelsen**  
Klassifikation af ventilatoriske lidelser

**Obstruktiv lungesygdom**  
Diagnosen kræver spirometri



**Restriktiv lungesygdom**  
Diagnosen kræver måling af TLC



**Blandet obstruktiv og restriktiv lungesygdom**  
Diagnosen kræver spirometri og TLC måling



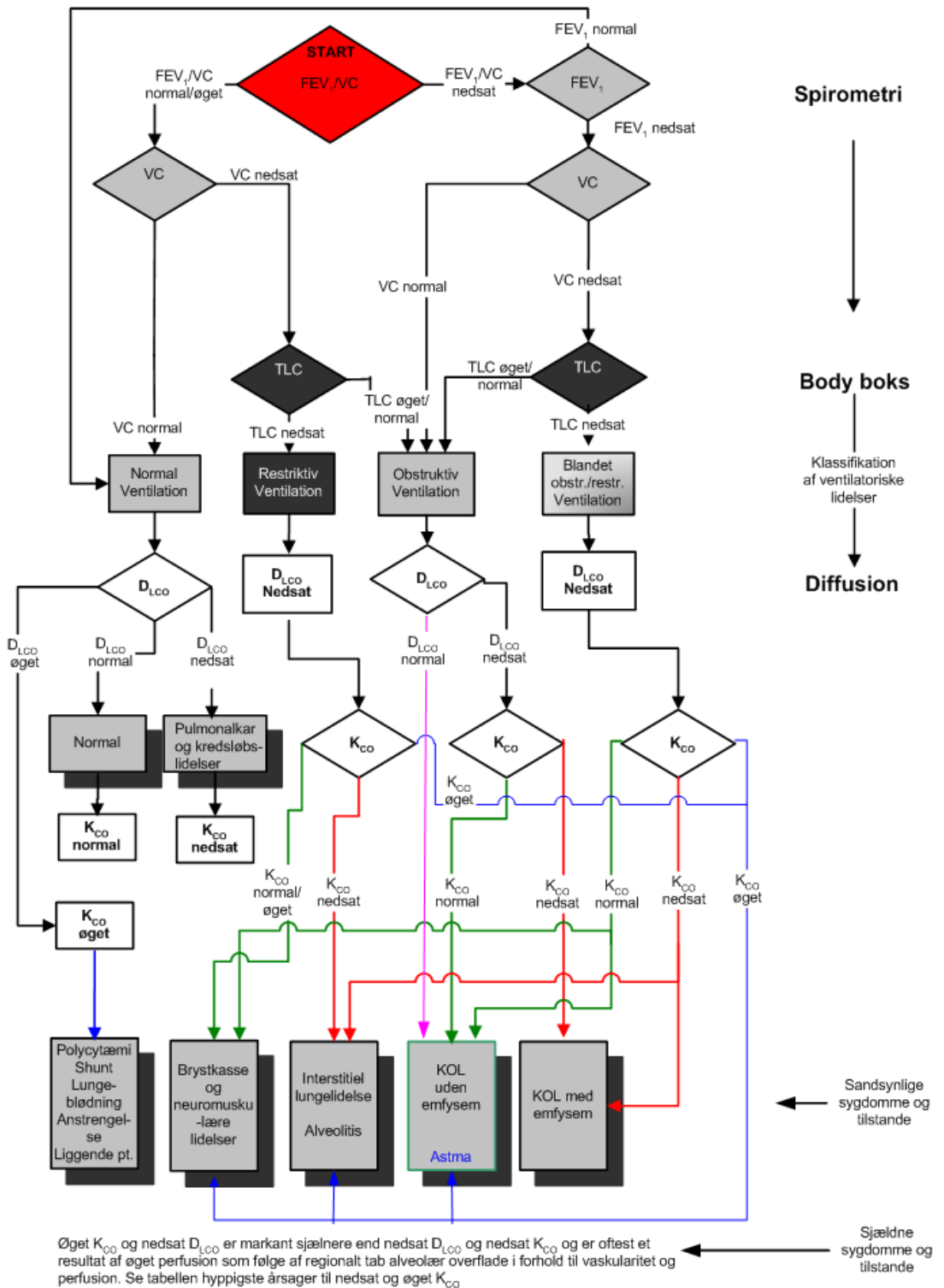
**Figur 23 \* Diagnose og/eller klassifikation af KOL og astma er ikke mulig uden spirometri, som derfor er indiceret hos alle med respiratoriske symptomer. Se boks 1. ©**

\*\*Alle værdier nær grænsen mellem normal og unormal kræver specialistrurdering - evt. ved henvisning til speciallæge i lungemedicin eller klinisk fysiologi og nuklearmedicin.



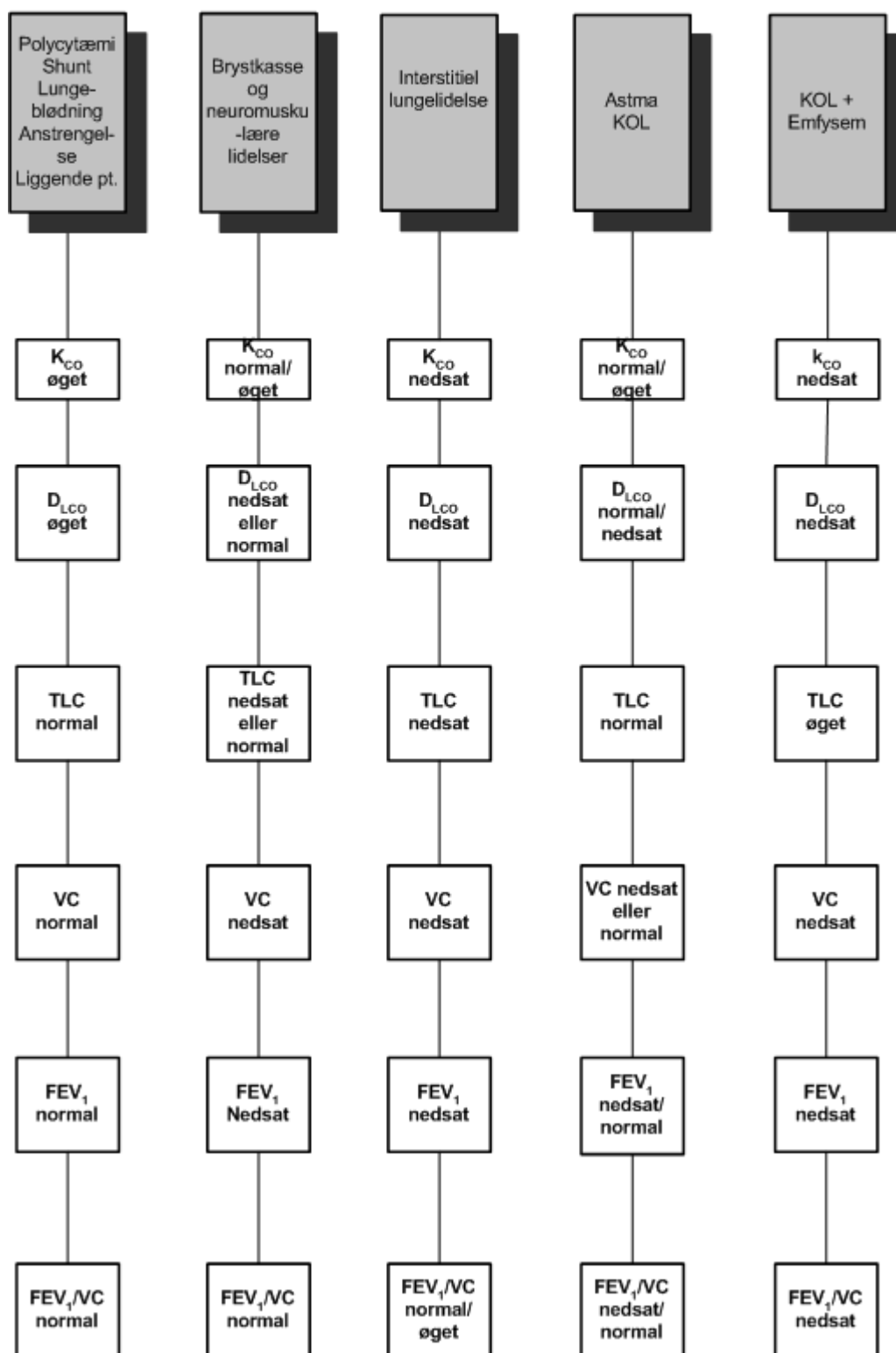


**Mesteruddannelsen**  
 Klassifikation som speciallæger i lungemedicin og klinisk fysiologi og nuklearmedicin skal beherske. Speciallægerne skal kunne henvise direkte til speciallaboratorium i både primær, sekundær og tertiær sektor



**Figur 25. Standard undersøgelingsprogram i lungefunktionslaboratorium** © suppleret med bronkodilatator respons og provokation. Dette program suppleres ad hoc med undersøgelser af blodgasser, in- og ekspiratoriske statiske tryk, undersøgelse med forskellig lejring af patienten og måling under fysisk arbejde. Eventuelt iværksættes monitorering af lungefunktionen efter aftale med rekvirerende læge.

**Lungefysiologiske forandringer ved  
obstruktiv, restriktiv, diffusions defekter og funktions  
ændringer samt ved lidelser i toraks og kredsløb.**



**Figur 26. Lungefysiologiske fund ved de 5 store grupper af lungesygdomme.** © Differentialdiagnostik udføres optimalt ved at klinikerne kombinerer de fysiologiske undersøgelser med højopløsnings CT af toraks, lungeventilations og perfusionsscintigrafi, arbejdsfysiologiske undersøgelser samt cyto- og histologisk undersøgelser.



**Tabel 15 Krav til rapportering**

Laboratorium	Laboratorieidentifikation Dato og tid Tekniker og beskrivende fysiolog i.d. Temperatur, $P_B$ og RH (hvis udstyr kræver dette) Referencemateriale
Relevans af referencemateriale	Der bør bemærkes, hvis ikke referencematerialet er det optimale
Testperson	CPR-nummer (som indeholder oplysning om alder og køn) Etnicitet og race Højde. Det anføres, hvis højden ikke er målt med patienten stående Vægt. (Kan undlades hvis vægt ikke indgår i beregning af referenceværdi) Relevante afvigelser fra testperson som f.eks. myasteni eller tra- keostomi
Forberedelse	Afvigelser fra standardprocedure, som f.eks. rygning. Se respektive afsnit
Procedure	Position under undersøgelsen Afvigelser fra standard f.eks. forlænget eksspiratorisk tid under $D_{LCO}$ Vurdering af grad af Kooperation ved undersøgelsen
Kvalitet af test	Grad 1 = bedst: acceptkriterier opfyldt – typisk hvad man vil kræve i en videnskabelig publikation Grad 2: kan til nød accepteres, men tag forbehold Grad 3 (dårligst): bør kun angives med kraftigt forbehold
Resultater	Relevante kurver og absolutte mål som angivet i de respektive afsnit Absolut mål beregnet som angivet under specifik måling Referenceværdi, middel, NNG og/eller ØNG Absolut mål i forhold til referenceværdi. Optimalt angivet som placering i forhold til fordelings percentil med 5 percentilers interval fra 0 til 100 Den hyppigt anvendte angivelse af % af referenceværdien kan anføres
Klassifikation	Algoritme
Henvi-sning	Relevans og eventuelle mangler
Fortolkning	Fysiologens konklusion på baggrund af oplysninger i henvisningen, undersøgelsernes omfang og kvalitet, eventuelle manglende undersøgelser. Eventuelt ønske om supplerende oplysninger og undersøgelser

## 9. Apparatur

### 9.1. Specifikationer

Kravene til apparaturets tekniske specifikationer beskrives i de relevante afsnit og er samlet i tabel 4 og 5.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at ATS/ERS-kravene <sup>2;5;7-9</sup> til apparaturets specifikationer kan afviges på følgende områder:

- Kravet om at et spirometer skal have en volumenspændvidde på 0,5-8 L kan afviges for personer med VC lavere end spirometerets maksimale måleområde. I praksis er det yderst sjældent, at lungesyge har VC > 7 L, og i tilfælde, hvor VC er større end spirometerets maksimale volumen, kan der henvises til et laboratorium.
- Det er arbejdsgruppens opfattelse, at det minimale volumen på 0,5 L er for højt, og at det bør være 0,200 L, for at man også skal kunne måle FEV1 hos de dårligste patienter, men også her gælder argumentet ovenfor om, at der kan afviges, når det er relevant.
- Krav til kalibreringsintervaller kan afviges mht. volumen- og tidsmåling, hvis der foreligger evidens for spirometerets stabilitet, og undersøgelsernes antal er så lavt, at det muliggør genundersøgelser af alle ved afvigelse.

### 9.2. *Udvikling siden sidste danske "Standard for lungefunktionsundersøgelse"*

Flere relativt billige elektroniske spirometre med digital datalagring og dermed mulighed for seriel patientadministreret spirometri er blevet tilgængelige.

Der er arbejdsgruppens vurdering at:

- der endnu ikke er tilstrækkelig evidens for at kravet om grafisk fremstilling af undersøgelserne i klinisk spirometri (mulighed for at se kurver) kan afviges. Det er imidlertid vist, at selekterede grupper af patienter i videnskabelige studier kan udføre daglig spirometri med både mekanisk og digitalt apparatur med og uden mulighed for aflæsning af resultaterne <sup>141</sup>,
- pc-koblede og håndholdte elektroniske spirometre fra velrenommerede udbydere, har nået et tilstrækkeligt kvalitetsniveau til klinisk spirometri, og flere apparater opfylder ATS/ERS-kriterierne,

- nogle apparater opfylder kravene i denne standard, til trods for at der ikke er mulighed for justering i forbindelse med kalibrering, fordi de måler korrekt uden justering over lange intervaller <sup>142</sup>,
- man skal sikre sig dokumentation for, at der ikke er softwarefejl før indkøb og opdateringer.

### 9.3. Patientadministreret seriel spirometri (PASS)

Tilgængeligheden af enkle og prisbillige spirometre har givet øgede muligheder for spirometri i hjem og på arbejdsplads enten ved hjælp af digital lagring eller telespirometri. Nogle af metoderne er validerede, men der savnes stadig evidens for, at seriel måling af FEV<sub>1</sub> og FVC har fordele frem for seriel måling af PEF i klinikken og ved diagnostik af erhvervsbetinget astma, men dette kan skyldes en statistisk type 2-fejl som følge af for få og små studier.

## 10. Ofte stillede spørgsmål – praktiske råd

Tabel 16 Praktiske råd

Luftryk P <sub>B</sub>	Valide målinger, som overholder WMO-standard, findes på Danmarks Meteorologiske Instituts hjemmeside <a href="http://www.dmi.dk/dmi/index/danmark/vejrobservationer.htm">http://www.dmi.dk/dmi/index/danmark/vejrobservationer.htm</a> 28.12.2005
Indkøb	Benyt en forhandler med lokal repræsentant og størst mulig kompetence af hensyn til service
Hjemmesider	DLS hjemmeside med links til andre
Kalibrering af kalibreringssprøjter	Hans Rudolph. <a href="http://www.rudolphkc.com/">http://www.rudolphkc.com/</a> 28.12.2005

## 11. Perspektiver

Det er arbejdsgruppens vurdering, at nedenstående områder bør prioriteres:

1. Sikring af at alle danske patienter, hos hvem der foreligger indikation for lungefysiologisk undersøgelse får tilbudt disse og at disse opfylder denne standards minimumskrav
2. Postgraduat uddannelse af personale, som udfører lungefunktionsundersøgelser
3. Etablering af en international standard for evidensbaseret laboratoriemedicin
4. Optimering af danske referencematerialer for spirometri, lungevolumina og  $D_{LCO}$ .
5. Optimering og dokumentation af den evidens, der foreligger for den kliniske værdi af lungefunktionsundersøgelse i form af medicinsk teknologivurdering udført post festum
6. Der bør skabes mulighed for henvisning fra primærsektoren direkte til de lungefysiologiske undersøgelser, der anbefales i denne standard, og til et speciallaboratorium, når det er indiceret.
7. Der bør tilvejebringes bedre kriterier for IC måling specielt tidsrelationen mellem de gentagne målinger
8. Kan FVC erstattes af  $FEV_6$ ?
9. Kan FVC erstatte måling af VC hos patienter med  $FEV_1/FVC > 0,80$ ?



**Tabel 17 Specielle undersøgelsesprogrammer hvori denne standards test indgår**

Formål	De væsentligste undersøgelser
Allergisk alveolitis	FEV <sub>1</sub> , VC, D <sub>LCO</sub> , TLC
Amiodaron	FEV <sub>1</sub> , VC, D <sub>LCO</sub> , TLC
Antidoping – astma	Eukapnisk hyperventilationsprovokation
Astma	FEV <sub>1</sub> , VC, PEF
Bronchiolitis obliterans <sup>103</sup>	FEV <sub>1</sub> , FEF <sub>25-75%</sub> VC, flowvolumenkurver, D <sub>LCO</sub> , TLC
Bronkiektasi	FEV <sub>1</sub> , FVC, D <sub>LCO</sub> , TLC
Cystisk fibrose	FEV <sub>1</sub> , VC, PEF
Dykning	Se reference under tabellen. <a href="http://www.brit-thoracic.org.uk/bts_diving_guidelines_html">http://www.brit-thoracic.org.uk/bts_diving_guidelines_html</a> 28.12.2005
Eosinofilt syndrom	FEV <sub>1</sub> , VC, D <sub>LCO</sub> , TLC
Flyvning og ophold i højder	FEV <sub>1</sub> /FVC Se reference under tabellen. <a href="http://www.brit-thoracic.org.uk/iqs/sid.04445940050815820205107/page246.html">http://www.brit-thoracic.org.uk/iqs/sid.04445940050815820205107/page246.html</a> <a href="http://www.brit-thoracic.org.uk/iqs/sid.04445940050815820205107/page246.html">28.12.2005</a>
Immunologiske systemsygdomme	FEV <sub>1</sub> , VC, D <sub>LCO</sub> , TLC
F.eks. reumatoid arthritis, Sjøgrens sygdom,	
KOL	
Emfysem	FEV <sub>1</sub> , VC, RV, TLC, D <sub>LCO</sub>
Alfa <sub>1</sub> -antitrypsinmangel	
Lungefibrose	FEV <sub>1</sub> , VC, D <sub>LCO</sub> , TLC
Lungetransplantation	FEV <sub>1</sub> , VC, D <sub>LCO</sub> , RV, TLC
Muskeldystrofi og andre hypodynamiske lidelser	VC, maksimal respirationsmuskelstyrke
Pension	FEV <sub>1</sub> , VC, PEF, TLC, D <sub>LCO</sub>
Præoperativ risikovurdering	FEV <sub>1</sub> , VC, PEF, Bronkodilatator respons
Risikovurdering før procedurer med risiko for respirationsinsufficiens	
Lungeoperationer	FEV <sub>1</sub> , VC, D <sub>LCO</sub> , Bronkodilatator respons
Resektioner	
Volumenreducerende kirurgi	FEV <sub>1</sub> , VC, D <sub>LCO</sub> , TLC, RV, Bronkodilatator respons
Operationer med forventet postoperativt øget residualvolumen	
Sarkoidose med lungemanife-	FEV <sub>1</sub> , VC, D <sub>LCO</sub> , TLC

stationer

Tobaksafhængighedssyndrom FEV<sub>1</sub>, VC, PEF  
Aktivt brugende

<sup>103;143</sup> Flyvning <sup>144</sup>, dykning <sup>145</sup>

**Table 18. Hemoglobin correction of diffusion capacity**

Hb (mmol/l)	DLCO corrected / DLCO uncorrected Men	DLCO corrected / DLCO uncorrected Women	Hb (mmol/l)	DLCO corrected / DLCO uncorrected Men	DLCO corrected / DLCO uncorrected Women
<b>3</b>	1,83	1,74	7,6	1,08	1,04
3,1	1,79	1,70	7,7	0,07	1,04
3,2	1,75	1,67	7,8	1,07	1,03
3,3	1,72	1,63	7,9	1,06	1,03
3,4	1,69	1,60	<b>8</b>	1,05	1,02
3,5	1,65	1,57	8,1	1,05	1,01
3,6	1,63	1,55	8,2	1,04	1,01
3,7	1,60	1,52	8,3	1,04	1,00
3,8	1,57	1,50	8,4	1,03	1,00
3,9	1,55	1,47	8,5	1,03	0,99
<b>4</b>	1,52	1,45	8,6	1,02	0,99
4,1	1,50	1,43	8,7	1,02	0,98
4,2	1,48	1,41	8,8	1,01	0,98
4,3	1,46	1,39	8,9	1,01	0,98
4,4	1,44	1,37	<b>9</b>	1,00	0,97
4,5	1,42	1,36	9,1	1,00	0,97
4,6	1,40	1,34	9,2	0,99	0,96
4,7	1,38	1,32	9,3	0,99	0,96
4,8	1,37	1,31	9,4	0,99	0,96
4,9	1,35	1,29	9,5	0,98	0,95
<b>5</b>	1,33	1,28	9,6	0,98	0,95
5,1	1,32	1,27	9,7	0,97	0,94
5,2	1,31	1,25	9,8	0,97	0,94
5,3	1,29	1,24	9,9	0,97	0,94
5,4	1,28	1,23	<b>10</b>	0,96	0,93
5,5	1,27	1,22	10,1	0,96	0,93
5,6	1,25	1,20	10,2	0,95	0,93
5,7	1,24	1,19	10,3	0,95	0,92
5,8	1,23	1,18	10,4	0,95	0,92
5,9	1,22	1,17	10,5	0,94	0,92
<b>6</b>	1,21	1,16	10,6	0,94	0,91
6,1	1,20	1,15	10,7	0,94	0,91
6,2	1,19	1,14	10,8	0,93	0,91
6,3	1,18	1,14	10,9	0,93	0,90
6,4	1,17	1,13	<b>11</b>	0,93	0,90
6,5	1,16	1,12	11,1	0,92	0,90
6,6	1,15	1,11	11,2	0,92	0,90
6,7	1,15	1,10	11,3	0,92	0,89
6,8	1,14	1,10	11,4	0,92	0,89
6,9	1,13	1,09	11,5	0,91	0,89
<b>7</b>	1,12	1,08	11,6	0,91	0,89
7,1	1,11	1,07	11,7	0,91	0,88
7,2	1,11	1,07	11,8	0,90	0,88
7,3	1,10	1,06	11,9	0,90	0,88
7,4	1,09	1,05	<b>12</b>	0,90	0,88
7,5	1,09	1,05	12,1	0,90	0,87

### **Arbejdsgruppens medlemmer og interessekonflikter**

Flemming Madsen. Formand for arbejdsgruppen, overlæge, dr.med. Allergi- og Lungeklinikken. Helsingør.

Forskning: klinisk respirationsfysiologi, farmakologi og epidemiologi.

Jann Mortensen. Overlæge, dr.med. Rigshospitalet, Klinisk-fysiologisk og Nuklearmedicinsk Afdeling. Forskning: klinisk respirationsfysiologi og epidemiologi.

Niels Maltbæk. Overlæge. Roskilde. Forskning: klinisk respirationsfysiologi.

Ole Find Pedersen. Docent, dr.med. Aarhus Universitet, Miljø og Arbejdsmedicinsk Institut. Forskning: teoretisk og eksperimentel lungefysiologi samt epidemiologisk forskning. Medforfatter til internationale standarder for lungefunktionsmålinger.

Interessekonflikter: Arbejdsgruppens medlemmer har alle som en del af deres arbejde søgt at udbrede kendskabet til lungefysiologiske målinger mhp. at øge udredelsen og kvaliteten af målingerne. Flemming Madsen modtager honorar fra sygesikringen for lungefunktionsmålinger. Der foreligger ikke interessekonflikter ud over de her nævnte.

## 12. Referencer

- (1) Kjærgaard J, Knudsen J, Mainz J. Fra kvalitetscirkler til evidensbaseret klinisk praksis - statusartikler om kvalitetsudvikling. I. Begreber, metoder og strategier. Ugeskr Læger 1998; 160:6638-6643.
- (2) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung  
7. Eur Respir J 2005; 26:720-735.
- (3) Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. General considerations for lung function testing. European Respiratory Journal 2005; 26:153-161.
- (4) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry  
9. Eur Respir J 2005; 26:319-338.
- (5) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests  
6. Eur Respir J 2005; 26:948-968.
- (6) Pellegrino R, Decramer M, van Schayck CPO, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C et al. Quality control of spirometry: a lesson from the BRONCUS trial. European Respiratory Journal 2005; 26:1104-1109.
- (7) Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes  
8. Eur Respir J 2005; 26:511-522.
- (8) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26:319-338.
- (9) Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. General considerations for lung function testing  
10. Eur Respir J 2005; 26:153-161.
- (10) International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM) Draft guide. Revision of the 1993 edition. Geneva: ISO; 2005.
- (11) ISO 5725-1. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results - Part 1: General principles and definitions. DS/ISO 5725-1 ed. Geneva: DS/ISO; 1995.
- (12) DS/ISO 5725-1. Nøjagtighed (korrekthed og præcision) af målemetoder og resultater. Del 1 Generelle principper og definitioner. DS/ISO 5725-1 ed. Geneva: DS/ISO; 1995.
- (13) Quanjer PH. Standardized Lung Function Testing. Bull Eur Physiopathol Respir 1983; 19 (supl.):1-95.

- (14) ATS statement--Snowbird workshop on standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:831-838.
- (15) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136.
- (16) 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 Suppl* 1997; 24:2S-8S.
- (17) Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault J-C. 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 Suppl* 1993; 16:41-52.
- (18) Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows 1993 update. *Eur Respir J* 1993; 6 suppl16:5-40.
- (19) Vecchio TJ. Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *N Engl J Med* 1966; 274:1171-1173.
- (20) 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.
- (21) Townsend MC. Spirometric forced expiratory volumes measured in standing versus the sitting posture. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:123-124.
- (22) Madsen F, Frolund L, Ulrik CS, Dirksen A. Office spirometry: temperature conversion of volumes measured by the Vitalograph-R bellows spirometer is not necessary. *Respir Med* 1999; 93:685-688.
- (23) 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.
- (24) Bucca CB, Carossa S, Colagrande P, Brussino L, Chiavassa G, Pera P et al. Effect of edentulism on spirometric tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1018-1020.
- (25) Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:619-623.
- (26) Morris AH, Kanner RE, Crapo R, Gardner RM. Clinical pulmonary function testing: a manual of uniform laboratory procedures. 2nd ed. Salt Lake City: Intermountain Thoracic Society; 1984.
- (27) Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136.
- (28) 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.

- (29) 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; 14:145-166.
- (30) Kanner RE, Schenker MB, Munoz A, Speizer FE. Spirometry in children. Methodology for obtaining optimal results for clinical and epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:720-724.
- (31) 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.
- (32) Paoletti P, Pistelli G, Fazzi P, Viegi G, Di Pede F, Giuliano G et al. Reference values for vital capacity and flow-volume curves from a general population study. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22:451-459.
- (33) Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26:511-522.
- (34) Hansen LM, Pedersen OF, Lyager S, Naeraa N. [Method related differences in vital capacity]. *Ugeskr Læger* 1983; 145:2752-2756.
- (35) Wanger J, Pedersen OF. Joint ATS and ERS Statement. Static Lung Volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; in press.
- (36) Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 1998; 114:1607-1612.
- (37) Pedersen OF. The Peak Flow Working Group: physiological determinants of peak expiratory flow. *Eur Respir J Suppl* 1997; 24:11S-16S.
- (38) Wright BM, McKerrow CB. Maximum forced expiratory flow rate as a measure of ventilatory capacity: with a description of a new portable instrument for measuring it. *Br Med J* 1959; 5159:1041-1046.
- (39) Miller MR, Dickinson SA, Hitchings DJ. The accuracy of portable peak flow meters. *Thorax* 1992; 47:904-909.
- (40) 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.
- (41) Pedersen OF, Rasmussen TR, Omland O, 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.
- (42) Kano S, Burton DL, Lanteri CJ, Sly PD. Determination of peak expiratory flow. *Eur Respir J* 1993; 6:1347-1352.
- (43) 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; 14:145-166.

- (44) Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC, Hyldebrandt N, Mostgaard G, Oxhøj H. Evaluation of peak expiratory flow variability in an adolescent population sample. The Odense Schoolchild Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:598-603.
- (45) Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TD, Jenkinson D, Burney PG et al. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1368-1372.
- (46) Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Relation between respiratory symptoms, pulmonary function and peak flow variability in adults. *Thorax* 1995; 50:121-126.
- (47) Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J* 1994; 7:1814-1820.
- (48) Pedersen OF, Miller MR, Sigsgaard T, Tidley M, Harding RM. Portable peak flow meters: physical characteristics, influence of temperature, altitude, and humidity. *Eur Respir J* 1994; 7:991-997.
- (49) Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26:511-522.
- (50) NHLBI workshop. Consensus statement on measurement of lung volumes in humans. [www.thoracic.org/adobe/lungvolume.pdf](http://www.thoracic.org/adobe/lungvolume.pdf). Date last updated: 30 December 2003/ 19. juli 2005. 2005.
- (51) Dubois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe JH. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest* 1956; 35:322-326.
- (52) Coates AL, Peslin R, Rodenstein D, Stocks J. Measurement of lung volumes by plethysmography. *Eur Respir J* 1997; 10:1415-1427.
- (53) 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.
- (54) Stanescu DC, Rodenstein D, Cauberghs M, Van de Woestijne KP. Failure of body plethysmography in bronchial asthma. *J Appl Physiol* 1982; 52:939-948.
- (55) Rodenstein DO, Stanescu DC, Francis C. Demonstration of failure of body plethysmography in airway obstruction. *J Appl Physiol* 1982; 52:949-954.
- (56) Shore SA, Huk O, Mannix S, Martin JG. Effect of panting frequency on the plethysmographic determination of thoracic gas volume in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:54-59.
- (57) Brown R, Hoppin FG, Jr., Ingram RH, Jr., Saunders NA, McFadden ER, Jr. Influence of abdominal gas on the Boyle's law determination of thoracic gas volume. *J Appl Physiol* 1978; 44:469-473.



- (58) Peslin R, Gallina C, Rotger M. Methodological factors in the variability of lung volume and specific airway resistance measured by body plethysmography. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23:323-327.
- (59) Stanescu DC, De Sutter P, Van de Woestijne KP. Pressure-corrected flow body plethysmograph. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105:304-305.
- (60) Desmond KJ, Demizio DL, Allen PD, Beaudry PH, Coates AL. An alternate method for the determination of functional residual capacity in a plethysmograph. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:273-276.
- (61) Zarins LP, Clausen JL. Body Plethysmography. In: Clausen JL, editor. *Pulmonary Function Testing Guidelines and Controversies. Equipment, methods, and normal values*. 1 ed. New York: Academic Press; 1982. 141-153.
- (62) Forster RE. Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity. *Physiol Rev* 1957; 37:391-452.
- (63) MacIntyre NR, Crapo R, Viegi G, Johnson D, van der Grinten CP. Standardization Of The Single Breath Determination Of Carbon Monoxide Uptake In The Lung - A Joint Official Statement Of The American Thoracic Society (Ats) And The European Respiratory Society (Ers). *Am J Respir Crit Care Med*. In press 2005.
- (64) MacIntyre NR. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *Respir Care Clin N Am* 1997; 3:221-233.
- (65) Crapo RO, Forster RE. Carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med* 1989; 10:187-198.
- (66) Wilson AF, Hearne J, Brenner M, Alfonso R. Measurement of transfer factor during constant exhalation. *Thorax* 1994; 49:1121-1126.
- (67) Leathart GL. Steady-state diffusing capacity determined by a simplified method. *Thorax* 1962; 17:302-307.
- (68) Meyer M, Scheid P, Riepl G, Wagner HJ, Piiper J. Pulmonary diffusion capacities for O<sub>2</sub> and CO measured by a rebreathing technique. *J Appl Physiol* 1981; 51:1643-1650.
- (69) American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique--1995 update 1. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2185-2198.
- (70) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- (71) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- (72) Prabhu MB, Mink JT, Graham BL, Cotton DJ. Effect of a deep breath on gas mixing and diffusion in the lung. *Respir Physiol* 1990; 79:195-204.

- (73) Jones RN, MEADE F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1961; 46:131-143.
- (74) Huang YC, MacIntyre NR. Real-time gas analysis improves the measurement of single-breath diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:946-950.
- (75) Okubo T, Lenfant C. Calibration of gas chromatograph without standardized gas mixtures. *Respir Physiol* 1968; 4:255-259.
- (76) Viegi G, Baldi S, Begliomini E, Ferdeghini EM, Pistelli F. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide: effects of adjustment for inspired volume dead space, carbon dioxide, hemoglobin and carboxyhemoglobin. *Respiration* 1998; 65:56-62.
- (77) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- (78) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- (79) Coburn RF, Forster RE, Kane PB. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest* 1965; 44:1899-1910.
- (80) Viegi G, Paoletti P, Carrozzi L, Baldacci S, Modena P, Pedreschi M et al. CO diffusing capacity in a general population sample: relationships with cigarette smoking and airflow obstruction. *Respiration* 1993; 60:155-161.
- (81) Mohsenifar Z, Tashkin DP. Effect of carboxyhemoglobin on the single breath diffusing capacity: derivation of an empirical correction factor. *Respiration* 1979; 37:185-191.
- (82) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- (83) 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.
- (84) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- (85) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- (86) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.

- (87) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- (88) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- (89) 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.
- (90) Gardner RM, Clausen JL, Crapo RO, Epler GR, Hankinson JL, Johnson JLJ et al. Quality assurance in pulmonary function laboratories. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:625-627.
- (91) Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26:720-735.
- (92) Hughes JM, Pride N. *Lung function tests: Physiological Principles and Clinical Applications*. 1 ed. London: W.B. Saunders; 1999.
- (93) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.
- (94) Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-1218.
- (95) Oldham PD. The Uselessness of normal values. In: Arcangeli P, Cotes JE, Cournaud A, editors. *Introduction to the definition of normal values for respiratory function in man*. Torino: Panminerva Medica; 1970. 49-56.
- (96) Groth S, Dirksen A, Dirksen H, Rossing N. Intraindividual Variation and Effect of Learning in Lung Function Examinations. A population study. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22:35-42.
- (97) Thuesen J, Dirksen A, Groth S, Kjærulff J, Madsen F, Rasmussen FV. *Spirometri - en rekommandation*. København: Dansk Lungemedicinsk Selskab; 1986.
- (98) Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:179-187.
- (99) Enright, P., Studnica, M, and Zielinski, J. <[03] Chapter Title>. In: Gosselink, R. and Stam, H. <[13] Book Title>. 1 ed. <[16] City>: European Respiratory Society Journals Limited; 2005. 1-14.
- (100) Wulff HR. *Rationel klinik*. 1 ed. København: Munksgaard; 1973.
- (101) Sterk PJ. Let's not forget: the GOLD criteria for COPD are based on post-bronchodilator FEV1. *Eur Respir J* 2004; 23:497-498.

- (102) 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.
- (103) Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:297-310.
- (104) Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%  
4. *Chest* 2007; 131:349-355.
- (105) Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Spirometric findings and mortality in never-smokers  
21. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:867-873.
- (106) Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-1420.
- (107) Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *European Respiratory Journal* 2004; 23:932-946.
- (108) Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD. 12-11-2007.  
<http://www.goldcopd.com/>
- (109) Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest* 1999; 115:68-74.
- (110) Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest* 1999; 115:869-873.
- (111) Glady 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.
- (112) Wiis J, Mortensen J, Jacobsen E. [Hypodynamic respiratory insufficiency. Diagnostic investigation]. *Ugeskr Laeger* 2002; 165:15-20.
- (113) Hyatt RE. Forced expiration. In: Macklem PT, Mead J, editors. *Handbook of Physiology*. Bethesda: American Physiological Society; 1986. 295-314.
- (114) 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.
- (115) 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 study. *Thorax* 2003; 58:388-393.
- (116) Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. 1 ed. Bethesda: NIH; 1995.

- (117) Vestbo J, Lange P. [Forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>)--a respiratory physiological measurement of considerable prognostic value]. *Ugeskr Læger* 1991; 153:2292-2295.
- (118) Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1997; 10:543-549.
- (119) Pride N, Macklem PT. Lung Mechanics in Disease. In: Macklem PT, Mead J, editors. *Handbook of Physiology*. Bethesda: American Physiological Society; 1986. 659-692.
- (120) O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, Webb KA. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:663-668.
- (121) O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18:914-920.
- (122) Miller RD, Hyatt RE. Obstructing lesions of the larynx and trachea: clinical and physiologic characteristics. *Mayo Clin Proc* 1969; 44:145-161.
- (123) Dirksen A, Holstein-Rathlou NH, Madsen F, Skovgaard LT, Ulrik CS, Heckscher T et al. Long-range correlations of serial FEV<sub>1</sub> measurements in emphysematous patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1998; 85:259-265.
- (124) Bland M. Repeatability and precision in measurement. *An Introduction to Medical Statistics*. 3 ed. Oxford: Oxford Medical Publications; 2000. 204-205.
- (125) Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJ. Short term variability in FEV<sub>1</sub> and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987; 42:487-490.
- (126) Habib MP, Pare PD, Engel LA. Variability of airway responses to inhaled histamine in normal subjects. *J Appl Physiol* 1979; 47:51-58.
- (127) Tweeddale PM, Merchant S, Leslie M, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in fev<sub>1</sub>:relation to pretest activity, level of fev<sub>1</sub> and smoking habits. *Thorax* 1984; 39:928-932.
- (128) Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: Confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:153-157.
- (129) Madsen F, Ulrik CS, Dirksen A, Hansen KK, Nielsen NH, Frolund L et al. Patient-administered sequential spirometry in healthy volunteers and patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Respir Med* 1996; 90:131-138.
- (130) Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: The analysis of method comparison studies. *Statistician* 1983; 32:307-317.
- (131) Oldham PD. A note on the analysis of repeated measurements of the same subjects. *J Chronic Dis* 1962; 15:969-977.
- (132) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.

- (133) Moscato G, Godnic Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Sherwood Burge P, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flow in the investigation of occupational asthma. *Allergy* 1995; 50:711-717.
- (134) Gibson, G. J., Powell, H., Coughlan, J., Wilson, A. J., Abramson, M., Heywood, P., Bauman, A., Hensley, M. J., and Walters, E. H. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Review). 2002
- (135) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.
- (136) 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.
- (137) Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, Corsico A, Fulgoni P, Van de Woestijne KP et al. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000; 88:1989-1995.
- (138) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.
- (139) Dirksen A, Christensen H, Evald T, Jensen BV, Jensen JI, Keittelmann S et al. Bronchodilator and corticosteroid reversibility in ambulatory patients with airways obstruction. *Dan Med Bull* 1991; 38:486-489.
- (140) Borrill Z, Houghton C, Sullivan PJ, Sestini P. Retrospective analysis of evidence base for tests used in diagnosis and monitoring of disease in respiratory medicine. *BMJ* 2003; 327:1136-1138.
- (141) Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchison DC, Ulrik CS et al. A Randomized Clinical Trial of alpha(1)-Antitrypsin Augmentation Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1468-1472.
- (142) Dirksen A, Madsen F, Pedersen OF, Vedel AM, Kok-Jensen A. Long-term performance of a hand held spirometer. *Thorax* 1996; 51:973-976.
- (143) Yeates DB, Mortensen J. Deposition and Clearance. In: Murray JF, Nadel JA, editors. *Textbook of Respiratory Medicine*. 3 ed. Philadelphia: Saunders; 2000. 349-368.
- (144) Managing Passengers with Respiratory Disease Planning Air Travel. British Thoracic Society. <http://www.brit-thoracic.org.uk/igs/sid.04445940050815820205107/page246.html/> 28 Dec. 2005. 2005.  
Ref Type: Slide
- (145) British Thoracic Society guidelines on respiratory aspects of fitness for diving. *Thorax* 2003; 58:3-13.