

TRABAJO ORIGINAL

## *Efecto de la maniobra inspiratoria y de la hiperinsuflación pulmonar en los flujos espiratorios máximos en pacientes con fibrosis quística*

IGNACIO SÁNCHEZ D.\*, MARTA SIMONETTI\*, JAN DE KOSTER\*\* y VÍCTOR CHERNICK\*\*

### EFFECT OF INSPIRATORY MANEUVER AND LUNG HYPERINFLATION ON MAXIMAL EXPIRATORY FLOW-VOLUME CURVES IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

*The time course of the inspiration preceding the maximal forced expiratory maneuver (MFEM) has not been studied in cystic fibrosis (CF). We tested the hypothesis that CF children would have significantly higher forced expiratory volumes (FVC) and flows with decreasing duration of the inspiratory breathhold. We studied 16 stable CF patients (10 males) with no pulmonary exacerbation 2 months prior to the study, aged  $11.9 \pm 0.7$  years (mean  $\pm$  SEM) with a  $FEV_1$  of  $62.8 \pm 6.4\%$  predicted. Pulmonary function tests included static lung volume and airway resistance measurements, followed by dynamic lung function measurements. The latter were preceded by 3 different inspiratory maneuvers in a random order [breathhold of 0 (M0), 2 (M2) or 5 seconds (M5)]. Patients were divided by the presence of lung hyperinflation ( $RV/TLC > 30\%$ ), with 9 children with hyperinflation and 7 non-hyperinflated patients. We found that, in the hyperinflated CF patients ( $RV/TLC > 30\%$ ),  $FEV_1$  and FVC were  $8.9 \pm 3.4\%$  ( $p < 0.02$ ) and  $9.3 \pm 2.1\%$  ( $p < 0.001$ ) higher respectively after M0 than after M2 and  $2.4 \pm 2.8\%$  ( $p = ns$ ) and  $2.8 \pm 3.2\%$  ( $p = ns$ ) lower respectively after M5 than after M2 (M0 vs M5:  $p < 0.01$  for both  $FEV_1$  and FVC). In summary, in hyperinflated CF children,  $FEV_1$  and FVC are significantly higher after no inspiratory breathhold compared to a breathhold of 2 or 5 sec and we speculate that stress relaxation may account for this phenomenon. We suggest that standardization of the inspiratory maneuver is important in lung function studies in CF patients.*

**Key words:** Respiratory function tests; spirometry; cystic fibrosis.

### RESUMEN

*El tiempo inspiratorio previo a la realización de una maniobra espiratoria forzada máxima (FEM) es una variable que no ha sido completamente estudiada en Fibrosis Quística (FQ). El objetivo de este estudio fue evaluar la hipótesis que niños con FQ tendrían mayores volúmenes y flujos espiratorios forzados al disminuir la duración del tiempo inspiratorio. Se estudiaron 16 niños con FQ, en etapa estable, sin haber presentado una exacerbación respiratoria en los últimos dos meses, (10 hombres), de edad  $11,9 \pm 0,7$  años (promedio  $\pm$  ES), con un  $FEV_1$  de  $62,8 \pm 6,4\%$  predicho. Las pruebas de función pulmonar consistieron en la medición de volúmenes pulmonares estáticos y resistencia de la vía aérea, seguido de evaluación dinámica de la función pulmonar. Esta última medición fue precedida*

\* Sección de Respiratorio Pediátrico, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

\*\* Departamento de Pediatría, Universidad de Manitoba, Winnipeg, Canadá.

e-mail: igsan@med.puc.cl

*de 3 maniobras inspiratorias diferentes en forma aleatoria [inspiración y detención de 0 segundos (M0), 2 segundos (M2) o 5 segundos (M5)]. El grupo se dividió en pacientes con hiperinsuflación pulmonar detectada por VR/CPT > 30%, (n = 9) y sin hiperinsuflación pulmonar RV/CPT ≤ 30% (n = 7). Los resultados demostraron que, en los pacientes con hiperinsuflación, VEF<sub>1</sub> y CVF fueron 8,9 ± 3,4% (p < 0,02) y 9,3 ± 2,1% (p < 0,001) mayores respectivamente, después de M0 en comparación a después de M2 y 2,4 ± 2,8% (p = ns), y 2,8 ± 3,2% (p = ns) menor respectivamente después de M5 en relación a después de M2 (M0 vs M5: p < 0,01 para ambos, VEF<sub>1</sub> y CVF). En resumen, en pacientes portadores de Fibrosis Quística e hiperinsuflación, VEF<sub>1</sub> y CVF son significativamente mayores luego de realizar una espiración sin detención de inspiración comparado a una detención de inspiración de 2 ó 5 segundos. Sugerimos que los mecanismos de relajación de la musculatura lisa del árbol bronquial pueden ser los responsables de este hallazgo.*

## INTRODUCCIÓN

Las pruebas de función pulmonar (PFP) son importantes en la evaluación de los pacientes con fibrosis quística (FQ), no solamente por razones de su manejo clínico, sino también como una forma de evaluar el pronóstico y evolución de los pacientes. Es así como la decisión de usar terapia broncodilatadora se basa en las PFP, y esta medición puede contribuir a una óptima duración del tratamiento con antibióticos endovenosos<sup>1-3</sup>. Kerem y colaboradores<sup>4</sup> demostró que el VEF<sub>1</sub> fue el predictor más significativo de mortalidad en pacientes con FQ, y que debe ser la medición más importante en la indicación de trasplante pulmonar<sup>5,6</sup>. Debido a lo anterior, existe consenso en que la estandarización de las PFP en niños con FQ es de gran importancia<sup>7-10</sup>. Hasta la fecha, consensos internacionales y nacionales en el tema de función pulmonar en niños, no han considerado el efecto del tiempo empleado en la maniobra inspiratoria en el resultado del flujo espiratorio forzado máximo. D'Angelo y cols<sup>11</sup> publicaron que existía un flujo espiratorio significativamente mayor en adultos jóvenes sin presentar detención del tiempo inspiratorio, previo a la maniobra espiratoria forzada, comparado a presentar 4 a 7 segundos de mantención del tiempo inspiratorio. Ellos postularon que la detención de la inspiración reducía las fuerzas de retracción elástica, y por ende los flujos espiratorios. D'Angelo y cols<sup>12</sup> publicaron un efecto incluso mayor en el flujo espiratorio máximo, al estudiar pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El presente estudio se diseñó para evaluar el efecto de detención de la respiración al final de la inspiración en el volumen y flujo espiratorio forzado en un grupo de pacientes portadores de FQ en etapa estable. Junto a lo anterior, se evaluó el efecto de la

hiperinsuflación pulmonar en los flujos espiratorios máximos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 16 pacientes estables, portadores de fibrosis quística (10 hombres, 6 mujeres), de edad 8 a 17 años (promedio ± ES 11,9 ± 0,7 años), con enfermedad pulmonar leve a moderada, que no habían presentado una exacerbación respiratoria en los últimos dos meses. El VEF<sub>1</sub> basal fue 25-111% de los valores predichos para talla y sexo (promedio 62,8 ± 6,4%) y puntaje de Schwachman-Kulzycki fue de 40-90 (70 ± 4). Las características de los pacientes, y la función pulmonar basal se presentan en la Tabla 1. Se obtuvo consentimiento informado de los pacientes y sus padres previo a comenzar el estudio. Se incluyeron sólo pacientes que fueron capaces de realizar una curva flujo/volumen sin problemas técnicos (comienzo abrupto, flujo cúspide alto y caída suave). Los pacientes fueron seguidos en la Clínica de Fibrosis Quística de los hospitales de la Pontificia Universidad Católica de Chile, y en el Winnipeg Children's Hospital, Manitoba, Canadá. Los enfermos fueron estudiados cuatro a seis horas después de terapia broncodilatadora y fisioterapia, y todas las PFP fueron realizadas a mediodía, con el objeto de evitar los efectos de la variación circadiana.

Las pruebas de función pulmonar incluyeron la determinación de volúmenes pulmonares y resistencia de vía aérea, seguido por la curva flujo-volumen espiratoria, realizada en un pletismógrafo corporal (Autobox 6200, Sensor Medics, Yorba Linda, CA). Los valores se analizaron para todo el grupo y después se definieron 2 subgrupos de acuerdo a la presencia (VR/CPT > 30%), o ausencia (VR/CPT ≤ 30%) de

hiperinsuflación. Todos los sujetos realizaron una maniobra espiratoria forzada máxima (MEFM) inmediatamente luego de inspirar desde CRF a CPT (M0), o después de mantener el aire 2 segundos (M2) ó 5 segundos (M5). Las tres maniobras fueron realizadas en forma aleatoria, con cinco minutos de diferencia. Quince pacientes repitieron las pruebas de función pulmonar veinte minutos luego de la inhalación de 2 *puffs* de 100 µg de Salbutamol, a través de aerocámara (Aerochamber, Trudell Medical, London, Ontario, Canadá). La maniobra 2 fue considerada la de referencia con la cual M0 y M5 se compararon, ya que según nuestra experiencia, es la técnica más ampliamente usada por la mayoría de los niños, con mantención de la respiración por aproximadamente 1-2 segundos antes de realizar una MEFM. El porcentaje de cambio en el VEF<sub>1</sub>, CVF y FEF<sub>25-75</sub> desde M2 se calculó para M0 y M5, y estos se compararon por test de student pareado y  $\chi^2$ . Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . La relación entre el cambio en el FEV<sub>1</sub> y CRF, o VR/CPT fue analizado por regresión lineal.

## RESULTADOS

Al comparar los valores absolutos de CVF para las tres maniobras, CVF después de M0 fue 0,104 L  $\pm$  0,27 (ES) mayor que después de M2 ( $p < 0,001$ ), y 0,162 L  $\pm$  0,02 ( $p < 0,001$ ) mayor que después de M5. En forma similar, VEF<sub>1</sub> fue 0,084 L  $\pm$  0,025 ( $p < 0,01$ ) mayor después de M0 comparado con M2 y 0,123  $\pm$  0,035 ( $p < 0,01$ ) mayor después de M0 comparado a M5. No hubo diferencia significativa en CVF y VEF<sub>1</sub> al comparar M2 y M5.

Los porcentajes de cambio en VEF<sub>1</sub> y CVF se calcularon también usando M2 como el valor de referencia (Tabla 2). VEF<sub>1</sub> y CVF antes de broncodilatador fue 6,9  $\pm$  2,1% y 7,1  $\pm$  1,5% mayor respectivamente, posterior a M0 que después de M2 y 1,6  $\pm$  1,8% (ns) y 2,1  $\pm$  1,9% (ns) menor que después de M5 comparado con después de M2. Los valores obtenidos con M0 fueron significativamente mayores que los de después de M5 ( $p < 0,01$  para VEF<sub>1</sub> y  $p < 0,001$  para CVF).

Tabla 1. Características de los pacientes y medición basal de la función pulmonar con mantención de la inspiración durante 2 segundos

Paciente	n	Sexo	Edad (años)	Talla (cm)	Puntaje - VEF <sub>1</sub> -2** SK*	CVF-2*** (l)	CRF (l)	VR/CPT (%)	
A, Pacientes con hiperinsuflación									
	1	M	8	128	40	0,47	0,92	2,40	69
	2	M	9	131	80	1,20	1,75	1,68	39
	3	M	11	139	55	1,01	1,61	2,00	44
	4	M	11	141	65	1,02	1,69	2,30	47
	5	F	12	147	60	0,65	0,90	2,42	64
	6	F	13	147	55	0,86	1,11	2,39	61
	7	F	13	156	70	1,79	2,48	2,00	34
	8	F	14	154	75	1,89	2,95	2,34	32
	9	F	16	168	45	1,40	2,42	4,51	60
B, Pacientes sin hiperinsuflación									
	10	M	9	122	75	1,00	1,56	0,92	22
	11	M	9	142	90	2,27	2,81	2,00	21
	12	F	9	147	95	2,18	2,38	1,13	16
	13	M	10	135	75	1,66	2,15	1,50	29
	14	M	13	152	80	1,99	2,62	1,98	30
	15	M	16	177	85	4,35	4,99	3,50	21
	16	M	17	175	75	3,45	4,21	2,49	25

\* Puntaje-SK: Puntaje Schwachman-Kulzycki. \*\* VEF<sub>1</sub>-2: Luego de 2 segundos de mantención de la inspiración. \*\*\* CVF-2: CVF: Luego de 2 segundos de mantención de la inspiración.

Un aumento del VEF<sub>1</sub> de 5% o mayor se encontró en 10/16 pacientes después de M0, y sólo en 2 pacientes luego de M5 comparado con M2 (p = 0,01). Después de broncodilatador, VEF<sub>1</sub> y CVF fueron 6,1 ± 1,4% y 6,9 ± 1,0% mayor respectivamente después de M0 que después de M2 y 1,8 ± 1,4% menor y 0,9 ± 1,2% mayor respectivamente después de M5 que después de M2 (M0 vs M5: p < 0,001 para VEF<sub>1</sub> y p = 0,001 para CVF, Tabla 2). Los flujos espiratorios en la mitad de la capacidad vital (FEF<sub>25-75</sub>) (l/s) fueron similares después de las tres maniobras en las mediciones basales (1,49 ± 0,33 l/s después de M0; 1,50 ± 0,35 después de M2 y 1,49 ± 0,34 después de M5). Después del broncodilatador, el valor del FEF<sub>25-75</sub> fue 5,0 ± 4,1% mayor después de M0, comparado con M2 y 3,9 ± 2,9% menor después de M5 comparado con M2. Sin embargo, las diferencias entre M0 y M5 no fueron estadísticamente significativas.

El efecto significativo del tiempo de mantener la respiración en el VEF<sub>1</sub> y CVF para el grupo como un todo, fue completamente alcanzado por el subgrupo de pacientes que presentaron hiperinsuflación. En los 9 pacientes con hiperinsuflación, el VEF<sub>1</sub> y CVF basal fue mayor respectivamente después de M0 comparado con después de M2 menor después de M5 comparado con después de M2 (p < 0,01 para VEF<sub>1</sub> y p < 0,01 para CVF). Después de la terapia broncodilatadora, VEF<sub>1</sub> y CVF fueron mayores respectivamente después de M0 comparado con después de M2. Los nueve pacientes con un VR/CPT > 30% tuvieron un VEF<sub>1</sub> < 70% del valor predicho después de ambos M0 y M5. En los 7 pacientes sin la presencia de hiperinsuflación, los porcentajes de cambio en VEF<sub>1</sub> y CVF desde M2 comparado con M0 y M5 no

fueron estadísticamente diferentes, ya sea antes o después del uso de broncodilatador. Con el objetivo de evaluar el posible efecto en la secuencia de la maniobra, calculamos el porcentaje de cambio en el VEF<sub>1</sub>, CVF y FEF<sub>25-75</sub> para la primera y tercera maniobra, comparada con el VEF<sub>1</sub>, CVF, FEF<sub>25-75</sub> obtenida luego de la segunda maniobra. No hubo diferencia estadística entre estos porcentajes.

En relación al grupo total de 16 pacientes, hubo una correlación negativa significativa entre el porcentaje de cambio en el VEF<sub>1</sub> desde M2 después de M0 y VR/CPT antes (r = -0,69, p < 0,01) y después del uso de broncodilatador (r = -0,71, p < 0,01). Hubo también una correlación significativa negativa entre el porcentaje de cambio en el VEF<sub>1</sub>, después de M0 comparado con M2 y CRF antes (r = -0,67, p < 0,01) pero no después del uso de broncodilatador (r = 0,39; p = ns).

## DISCUSIÓN

Las pruebas de función pulmonar son muy importantes en el manejo clínico de los pacientes con fibrosis quística. Debido a lo anterior, su estandarización es imperiosa, para evitar las variaciones debidas a causas técnicas, las que se pueden deber al instrumento, al procedimiento, al profesional que la realiza, o al paciente mismo. En estos factores en general no se ha considerado la técnica de la maniobra inspiratoria a realizar. D' Angelo y cols estudiaron el efecto en los flujos espiratorios de mantener una detención de la respiración previo a la maniobra espiratoria forzada<sup>11</sup>. Ellos instruyeron a un grupo de 13 sujetos normales para realizar una MEFM ya sea inmediatamente posterior a inspi-

Tabla 2. Porcentaje de cambio (± ES) de VEF<sub>1</sub> y CVF en relación a los valores obtenidos luego de M2 antes y después de broncodilatador (BD)

	VEF <sub>1</sub> (%)		CVF (%)	
	antes BD	después BD	Antes BD	después BD
A. Todos los sujetos (n = 16)				
M0	6,9 ± 2,1*	6,1 ± 1,4*	7,2 ± 1,5*	6,9 ± 1,0*
M5	- 1,6 ± 1,8	- 1,8 ± 1,4	- 2,1 ± 1,9	0,9 ± 1,2
B. Sujetos con hiperinsuflación (n = 9)				
M0	8,9 ± 3,4*	7,7 ± 1,8*	9,3 ± 2,1*	8,3 ± 1,4*
M5	- 2,4 ± 2,8	- 1,7 ± 1,9	- 2,8 ± 3,2	1,0 ± 1,7

\* p < 0,01 (M0 vs M5).

rar hasta CPT o luego de mantener la inspiración por un período de 4-7 segundos y encontraron flujos espiratorios significativamente mayores en todos los volúmenes pulmonares sin realizar maniobra de mantención de la respiración, concluyendo que la dependencia del tiempo de la curva flujo-volumen es compatible con la presencia de elementos viscoelásticos dentro del sistema respiratorio.

En nuestro trabajo, en 16 niños con fibrosis quística, encontramos valores absolutos de VEF<sub>1</sub> y CVF significativamente mayores con la maniobra M0 (sin mantención de la respiración) al compararla con 5 segundos de detención de respiración. Los porcentajes de cambio de M2 en VEF<sub>1</sub> y CVF después de M0 fueron significativamente diferentes al compararlos a estos flujos y volúmenes espiratorios posterior a M5. Sin embargo, esta diferencia entre M0 y M5 se encontró solamente en el grupo de pacientes con hiperinsuflación. Después del uso del broncodilatador, la diferencia en el VEF<sub>1</sub> entre M0 y M5 al compararla con M2 fue mayor, mientras que la diferencia en CVF fue menor. El efecto de mantención de la respiración puede ser debido a relajación muscular, ya que los hallazgos sugieren que ésta aumenta en la medida que la enfermedad pulmonar se deteriora en el paciente con FQ. En los sujetos sanos del estudio de D' Angelo y cols<sup>11</sup>, la diferencia entre realizar la maniobra sin mantener respiración y 4-7 segundos de mantención, disminuyó desde 20% con volúmenes mayores a 75% CVF a cerca de 10% para volúmenes menores de 50% CVF. En los pacientes con hiperinsuflación, esta diferencia aumentó desde 0,3 ± 1,1% a 75% CVF a 13,4% ± 5,0% a 25% CVF. La diferencia entre los resultados de nuestros pacientes y los de D' Angelo y cols pueden ser explicados por una duración más corta de la mantención de la respiración en nuestro estudio (máximo de 5 segundos vs 7 segundos), o a una diferencia entre la respuesta entre sujetos normales y pacientes con enfermedad pulmonar.

El efecto de la detención de la inspiración durante la maniobra espirométrica en sujetos adultos sanos y asmáticos, se ha publicado, encontrándose que el flujo espiratorio máximo (FEM) y el VEF<sub>1</sub> fueron significativamente menores luego de una inspiración lenta, con mantención de la respiración<sup>12-13</sup>. En pacientes con limitación crónica del flujo aéreo, D' Angelo y cols<sup>14</sup>, midieron capacidad vital forzada (CVF) después de una inspiración rápida y sin pausa, comparado con inspiración lenta junto a detención de la respiración (4 a 6 segundos). Con la

maniobra rápida, los flujos espiratorios fueron 20-40% mayores en el rango de volumen de 10-95% de la CVF, el FEM fue 30% mayor, y el VEF<sub>1</sub> aumentó cerca de un 8%. Se puede inferir que elementos viscoelásticos del sistema respiratorio, que se activan durante la inspiración rápida, estimulan las fuerzas de retracción elástica durante la maniobra espiratoria. La detención de la inspiración estimulará la relajación de las fibras elásticas, con el resultado de disminuir los flujos espiratorios<sup>14,15</sup>.

D' Angelo y cols han sugerido que el tiempo de dependencia de la curva flujo-volumen espiratoria puede ser explicado por la presencia de elementos viscoelásticos dentro del tejido pulmonar<sup>16</sup>. La estructura del colágeno en el pulmón probablemente favorece la relajación de stress, lo que se ha visto en forma experimental en tejido pulmonar humano, cuando se realiza estiramiento de éste en el laboratorio<sup>17-18</sup>. Este fenómeno de la relajación de stress se ha descrito de la siguiente forma: si una estructura elástica se estira para lograr su largo máximo, la tensión resultante es máxima al comienzo y luego declina exponencialmente en la medida que disminuye su largo, hasta un valor constante; lo anterior será inherente a las propiedades de los cuerpos elásticos. La relajación de stress puede reducir la presión alveolar máxima que se adquiere durante la maniobra espiratoria, y a través de esto, reducir el flujo espiratorio. Por otra parte, la relajación de stress puede disminuir el efecto de estiramiento del parénquima pulmonar en las vías aéreas, haciéndolas más colapsables y por ende reduciendo el flujo espiratorio. Con el análisis de nuestros resultados no es posible distinguir entre estas posibilidades. Un efecto de la mantención de la respiración en las vías aéreas es que podría aumentar el atrapamiento aéreo y producir una reducción en el VEF<sub>1</sub> y CVF. Bruce y colaboradores<sup>19</sup> entregaron evidencias de que existe destrucción proteolítica del tejido conectivo pulmonar en FQ, lo cual puede aumentar la relajación de stress en estos pulmones. El hallazgo que el VEF<sub>1</sub> y la CVF después de M0 y M5 fueran significativamente diferentes en los niños con FQ que estudiamos, es compatible con estos datos de anatomía patológica y bioquímica.

En resumen, nuestros hallazgos sugieren que la técnica inspiratoria debe ser estandarizada en la realización de la curva flujo-volumen. Si bien esto es importante en la evaluación de sujetos normales, tiene mayor relevancia al estudiar pacientes con patología obstructiva del tipo Fibrosis

Quística, en especial los que presentan hiperinsuflación.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- PATTISHALL E N. Longitudinal response of pulmonary function to bronchodilators in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 80-5.
- 2.- EGGLESTON PA, ROSENSTEIN B J, STACKHOUSE C M, MELLITS E D, BAUMGARDNER R A. A controlled trial of long-term bronchodilator therapy in cystic fibrosis. *Chest* 1991; 99: 1088-92.
- 3.- REDDING G J, RESTUCCIA R, COTTON E K, BROOKS J G. Serial changes in pulmonary functions in children hospitalized with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 31-6.
- 4.- KEREM E, REISMAN J, COREY M, CANNY G J, LEVISON H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1187-91.
- 5.- SHENNIB H, ADOUMIE R, NOIRCLERC M. Current status of lung transplantation for cystic fibrosis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1585-18.
- 6.- MORRISON D, MAURER J R, GROSSMAN R F. Preoperative assessment for lung transplantation. *Clin Chest Med* 1990; 11: 207-15.
- 7.- TAUSSIG L M, CHERNICK V, WOOD R, FARRELL P, MELLINS R B and members of the GAP Conference Committee. Standardization of lung function testing in children. *J Pediatr* 1980; 668-76.
- 8.- ATS Statement. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
- 9.- ATS Statement. Standardization of spirometry - 1987 Update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285-98.
- 10.- NICKERSON B G, LEMEN R J, GERDES C B, WEGMANN M J, ROBERTSON G. Within-subject variability and per cent change for significance of spirometry in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 859-66.
- 11.- 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: 1155-9.
- 12.- WANGER J S, IKLE D N, CHERNIACK R M. The effect of inspiratory maneuvers on expiratory flow rates in health and asthma: influence of lung elastic recoil. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (4 pt1): 1302-8.
- 13.- TASKER V, CLAYTON N, ATKINS M, SHA-HEEN Z, STONE P, WOODCOCK A. Breath-holding time in normal subjects, snorers, and sleep apnea patients. *Chest* 1995; 107: 959-62.
- 14.- D'ANGELO E, PRAUDI E, MARAZZINI L, MILIC-EMILI J. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration in patients with chronic obstruction pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1581-6.
- 15.- BRAGGION C, PRADAL V, MESTELLA G, COATES A L, MILIC-EMILI J. Effect of different inspiratory maneuvers on FEV<sub>1</sub>, in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1996; 110: 642-7.
- 16.- D'ANGELO E, ROBATTO F M, CALDERINI E, TAVOLA M, BONO D, TORRI G, MILIC-EMILI J. Pulmonary and chest wall mechanics in anaesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* 1991; 70: 2602-10.
- 17.- SUGIHARA T, HILDEBRANDT J, MARTIN C J. Viscoelastic properties of alveolar wall. *J Appl Physiol* 1972; 33: 93-8.
- 18.- TZELEPIS G E, ZAKYNTHINO S, VASSILAKIPOULOS T, GEROULANOS S, ROUSSOS C. Inspiratory maneuver effects on peak expiratory flow. Role of lung elastic recoil and expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1399-1404.
- 19.- BRUCE M C, PONCZ L, KLINGER J D, STERN R C, TOMASHEFSKI J F, DEARBORN D G. Biochemical and pathologic evidence for proteolytic destruction of lung connective tissue in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 529-35.