

Lars Lagerstrand, docent, överläkare, fysiologkliniken (*lars.lagerstrand@clinphys.hs.sll.se*)

Maria Ingemansson, specialistläkare, Barnens sjukhus

Sten-Erik Bergström, specialistläkare, Barnens sjukhus och lung- och allergikliniken

Karin Lidberg, biomedicinsk analytiker, fysiologkliniken; samtliga vid Huddinge Universitetssjukhus

Per Gustafsson, docent, överläkare, barnfysiologen, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Gunilla Hedlin, docent, överläkare, barnkliniken, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm

Lena Hjelte, docent, överläkare, Stockholms CF-center, Barnens sjukhus, Huddinge Universitetssjukhus

Forcerad expiration bra sätt att mäta lungfunktionen hos späda och små barn

Erfarenheter från Huddinge Universitetssjukhus och Kärnjukhuset i Skövde

■ Spirometriundersökning av vuxna patienter och äldre barn med lungfunktionsbegränsande sjukdomar är sedan länge en väletablerad metod för undersökning av lungans funktion vid såväl obstruktiva som restriktiva sjukdomstillstånd. Det är en självklarhet att en vuxen patient med t ex astma genomgår denna objektiva undersökning såväl för diagnostik som för uppföljning av sjukdomsutveckling och effekten av behandling.

Spirometriundersökningar kräver emellertid en medverkande patient. Barn kan medverka till vanlig spirometri först från 5–6 års ålder. För yngre barn finns således inte denna enkla möjlighet till objektiv värdering av lungfunktionen, trots att det i denna patientgrupp kanske är särskilt angeläget eftersom anamnesen är mer svårtillgänglig. Av samma skäl är inte heller olika behandlingsprinciper för de små barnen tillräckligt objektivt utvärderade. I flera fall har man extrapolerat behandlingsprinciper utifrån erfarenheten från äldre barn och vuxna.

Det finns således ett behov av undersökningsmetoder vid vanliga sjukdomar som astma hos barn men även vid mer ovanliga sjukdomar som t ex bronkopulmonell dysplasi (BPD) och cystisk fibros (CF). Problemets omfattning inser man lätt genom att beakta den stora både förekomsten och ökningen av astma hos barn.

Lungfunktionsundersökning på små barn

Möjligheten att göra lungfysiologiska mätningar på små barn har funnits länge, men metoderna har varit komplicerade och har därför varit tillgängliga endast vid ett fåtal centra med tillgång till särskild teknik och särskilt kunnande. Nya metoder har successivt tagits fram och blivit etablerade på barnkliniker främst i England, USA och Australien.

Då lungfunktionsundersökning i flera fall är ett bra komplement vid utredning av lungsjuka små barn vill vi med den-

SAMMANFATTAT

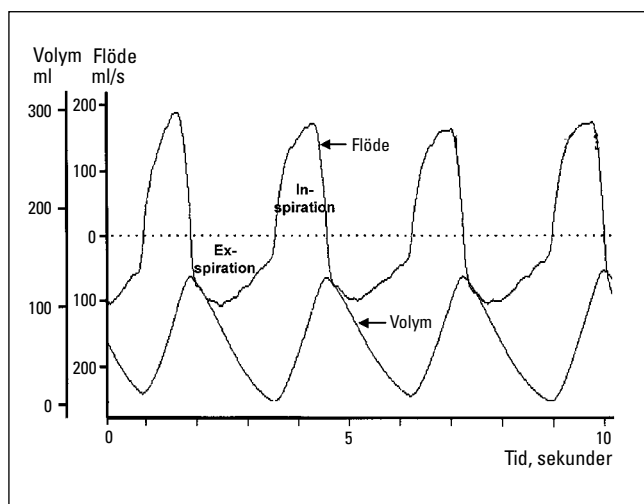
Sedvanlig lungfunktionsbedömning med spirometri är inte möjlig att utföra på barn före 5–6 års ålder, då maximal patientmedverkan krävs för ett bedömbart resultat.

Nya metoder för lungfunktionsundersökning på små barn etableras nu successivt främst i Västeuropa, Nordamerika och Australien.

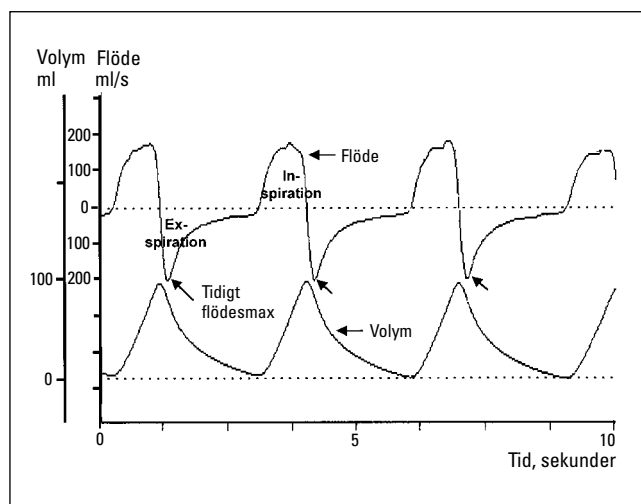
Obstruktivitet kan relativt lätt bedömas med tidal forcerad expiration (flöde-volymkurva), som erhålls genom att snabbt blåsa upp en väst täckande barnets thorax och buk. Barnet erhåller en lätt peroral sederer före undersökningen.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

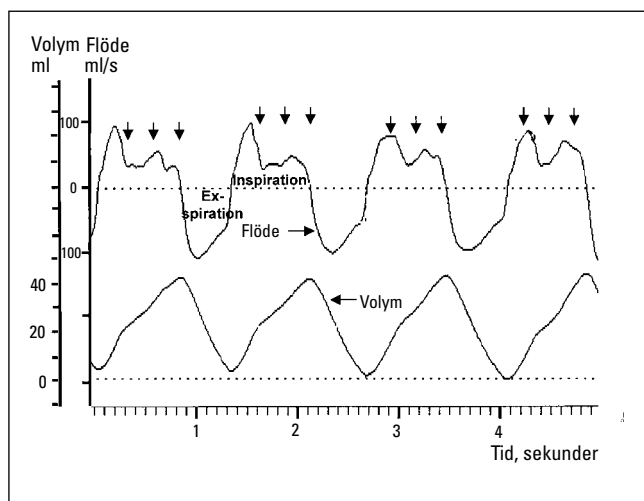
na artikel presentera de mätningar som sedan några år tillbaka utförs som klinisk rutin på små barn vid barnkliniken vid Kärnjukhuset i Skövde och vid barn- och fysiologkliniken vid Huddinge Universitetssjukhus. Vid båda sjukhusen använder vi en programvara utgående från Institute of Child Health, University of London. Systemet erbjuder möjligheter till tidal flöde-volymanalys, passiv lungmekanisk undersökning och forcerad expiration med s k »squeeze«-teknik. Då det ännu inte finns någon internationell konsensus för när kliniska lungfunktionsundersökningar bör utföras på små barn



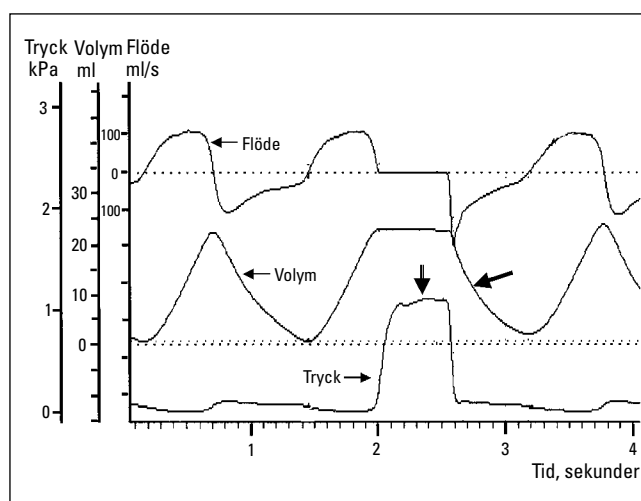
Figur 1. Flödes- och volymregistreringar på ett lungfriskt barn i samband med den s k flöde-volymanalysen. Observera att flödet under inspirationen normalt är högre än under expirationen på samma sätt som hos vuxna.



Figur 2. Ett tidigt flödesmaximum (markerat med pilar) under expirationen ses ofta hos barn med betydande obstruktivitet.



Figur 3. Flödet under inspirationen är lågt och ojämnt (pilar). Det inspiratoriska flödet är lägre än det expiratoriska flödet. Fyndet ses vid extratorakala andningshinder, som i detta fall inte torde vara obetydligt. Se fallbeskrivning 3.



Figur 4. Vid passiv lungmekanisk undersökning registreras förutom flöde och volym även tryck, vilket mäts vid barnets mun i samband med att andningen sekundlångt avbryts med en slutare (vertikal pil). Tryckmätningen används för att beräkna complianc. Den passiva utandningen, som erhålls efter ocklusionen, är markerad med en snedställd pil. Tidskonstanten under den avslappade expirationen används för resistansberäkningen.

har vi valt att presentera tre fall där undersökningarna på ett avgörande sätt bidragit till handläggningen.

II Metoder

Tidal flöde-volymanalys

Vid den tidala flöde-volymanalysen görs enkla registreringar av flöde och volym vid spontan andning genom en andningsmask. Flödesmätning utförs med en pneumatograf, varvid signalen förstärks och integreras för att även erhålla volym. Mätningarna möjliggör beräkning av minutventilation, flöden, tidalvolym och andningsfrekvens. Flöde och volym presenteras online på dataskärm (Figur 1). Ett tidigt flödesmaximum under expirationen anses tala för bronk obstruktion (Figur 2), men enligt vår erfarenhet är detta svårvärderat på grund av mycket stor interindividuell variation.

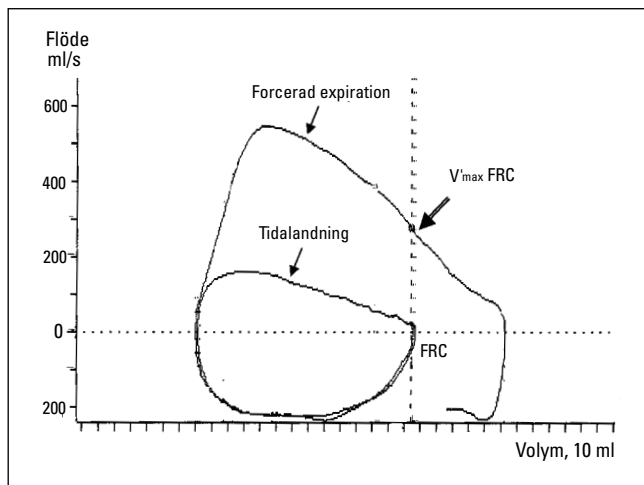
Den tidala flöde-volymanalysen är av särskilt värde vid inspiratoriskt andningshinder (extratorakalt/högt andningshinder), t ex laryngomalaci, som ibland, som vid »wheezing»

(väsende andning som vid obstruktiva andningsbesvär), kan vara en differentialdiagnos till astma. Flödeskurvan visar i dessa fall en begränsning av det tidala inspiratoriska flödet (Figur 3).

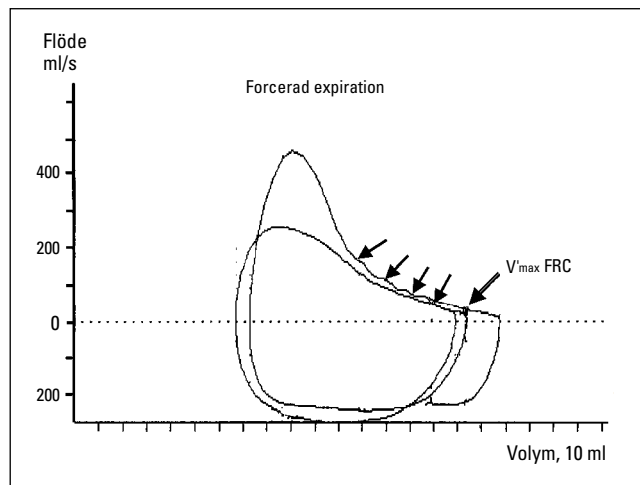
Passiv lungmekanisk undersökning

Vid passiv lungmekanisk undersökning registreras förutom flöde och volym även trycket i luftvägarna (Figur 4). Med en slutare bryts andningen under mindre än en sekund efter en vanlig tidal inandning, varpå barnet reagerar med en totalt avslappad utandning genom att den s k Hering-Breuer-reflexen utlöses. Tryck och volym mäts, liksom tidskonstanten för flödet under den passiva utandningen, vilket ligger till grund för beräkning av det respiratoriska systemets complianc och resistans. Denna mätning benämns »single-breath technique».

Vid passiv lungmekanisk undersökning utförs ytterligare en mätning, »multiple occlusion technique», varvid slutaren



Figur 5. Flöde-volymkurvan vid registrering av forcerad expiration. Den mindre flöde-volymkurvan i bildens mitt visar barnets normala tidalandning. När tidalandningen är stabil blåses västen upp efter en normal tidal inandning, och man erhåller en forcerad expiration med påtagligt högre expiratoriskt flöde. Maximala flödet vid FRC ($V'_{\max}$ FRC) registreras och kan jämföras med normalvärde. Den normala flöde-volymkurvan, som denna figur visar, har en rak eller konvex konfiguration.



Figur 6. Ett barn med betydande obstruktivitet. Flödet under den forcerade expirationen är påtagligt lågt, särskilt under senare delen av expirationen (pilar). Kurvan har nu en konkav form, och flödet vid FRC ($V'_{\max}$ FRC) är påtagligt lågt.

stängs sekundlångt vid olika lungvolym, vilket utifrån de olika tryck- och volymregistreringarna också möjliggör beräkning av compliance.

Mätning av den forcerade expirationen

Mätning av den forcerade expirationen på små barn, där barnet förses med en uppblåsbar väst täckande torax och buk, presenterades först av Taussig och medarbetare 1982 [1]. Metoden innebär att man efter en spontan tidal inandning snabbt fyller västen med luft under övertryck, vilket resulterar i en forcerad expiration. Denna kompression är möjlig eftersom det lilla barnet till skillnad från vuxna och större barn har en mjuk och eftergivlig bröstkorg. Upprepade mätningar görs med ökande tryck i västen från 20 cm H₂O upp till 80–100 cm H₂O tills s k flödesbegränsning nås. Vid undersökning av en icke obstruktiv patient ses ett ökat flöde med ökat tryck i jackan. Flöde-volymkurvan blir konvex (Figur 5). Man mäter maximala flödet vid funktionella residuallkapaciteten (FRC), vilket benämns $V'_{\max}$ FRC. Storleksordningen på detta flöde jämförs med ett normalmaterial.

Vi använder ett kombinerat amerikanskt och europeiskt normalmaterial som nyligen gemensamt presenterats av European Respiratory Society och American Thoracic Society [2]. Vid obstruktivitet ses en konkav flöde-volymkurva [3] med en begränsad ökning av flödet vid ökat tryck i västen; man mäter då ett lågt $V'_{\max}$ FRC (Figur 6). Den forcerade expirationen utförd på ovan beskrivet sätt ger en flöde-volymkurva som inte omfattar hela vitalkapaciteten.

Nyare metoder har utvecklats där man omedelbart före uppblåsningen av västen etablerar ett ökat tryck till barnets luftvägar och på så sätt »blåser upp» barnets lunga till totala lungkapaciteten före den forcerade expirationen. Denna »raised volume forced expiration» innebär ett mer komplicerat undersökningsförfarande men ett mindre metodfel. Kliniskt är det osäkert huruvida den är mer informativ än den tidala forcerade expirationen.

Etablerad teknik

Vid samtliga mätningar är barnet sovande. Mindre barn, nyfödda och upp till ca 3 månaders ålder, undersöks vanligen under spontan sömn efter födointag, medan äldre barn ges en lätt

sedering med kloralhydrat. Kloralhydrat ges vanligtvis per os men smakar något illa, varför det i enstaka fall får ges rektalt.

Figur 7 visar ett barn som undersöks med småbarnsspirometri. Notera särskilt den uppblåsbara västen, tryckbehållaren med slangar kopplade till västen och andningsmasken med flödes- och tryckmätare.

Tekniken är etablerad på Huddinge Universitetssjukhus sedan 1995; vi har utfört över 250 undersökningar. För närvarande undersöker vi två till tre barn per vecka. Verksamheten i Skövde har ungefär samma omfattning och tidsperspektiv.

Vår erfarenhet visar att lungfunktionsundersökning, särskilt den forcerade expirationen, har en klinisk plats vid utredning av små barn med lungsjukdom, vilket vi vill exemplifiera med nedanstående fallbeskrivningar. Metoden erbjuder också en möjlighet att bättre dokumentera såväl etablerade som nya behandlingar. I en nyutkommen bok [4], som beskriver flertalet av de metoder som finns tillgängliga för mätning av lungfunktion på små barn, presenteras i ett eget kapitel [5] den forcerade expirationen som »the first practical non-invasive method of accessing airway physiology in infants». Tekniken kallas internationellt »tidal volume forced expiration in infants» eller »rapid thoracic compression technique for infants». Metoden har använts i samband med provokationstest med histamin, metakolin och kallluft [6–8].

Även om mycket av lungfunktionsförändringar vid olika lungsjukdomar hos små barn är outforskat finns ett antal studier utförda, bl a vid »wheezing» [9, 10], vid cystisk fibros [11, 12] och vid bronkopulmonell dysplasi (BPD) [13]. Några klara indikationer finns inte fastställda, men i nuläget undersöker vi alla små barn med cystisk fibros, ofta små barn med BPD och barn med astma och/eller »wheezing» vid oklarhet vad gäller diagnos eller terapi. Vi bedriver även forskning med metoden på små barn med dessa tre diagnoser. I en metodstudie har vi visat att metodens reproducerbarhet är tillfredsställande men att resultaten från reversibilitetstest vid astma är svårvärderade [14].

Fallbeskrivningar

Fall 1

Fall 1 var vid utredningens början en 9 månader gammal pojke med hereditet för astma och allergi samt en månads anam-

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS



Figur 7. Ett barn undersöks med småbarnsspirometri. Se särskilt den uppblåsbara västen, tryckbehållaren med slangar kopplade till västen samt andningsmasken med utrustning för flödes- och tryckregistrering.

nes på nattlig hosta. Status och lungröntgen var utan anmärkning. Enligt dåtida behandlingsprinciper påbörjades regelbunden behandling med natriumkromoglikatinhalationer, varvid hostan minskade men inte försvann helt.

Småbarnsspirometri nr 1, som utfördes då pojken var 13 månader gammal, visade en uttalad obstruktivitet, med ett påfallande lågt $V'_{\max}$ FRC på 32 ml/s (ca 10 procent av det förväntade värdet) samt en uttalat konkav kurvform (Figur 8A). Undersökningsresultatet föranledde medicinbyte till inhalationssteroid (budesonid 400 µg/dygn) via metallspacer, varvid hostan försvann.

Vid småbarnsspirometri nr 2, som utfördes vid 20 månaders ålder, kvarstod dock en klar obstruktivitet. $V_{\max}$ FRC hade stigit till 43 ml/s. Flöde-volymkurvans utseende hade förbättrats men inte normaliserats (Figur 8B). Efter en höjning av dosen inhalationssteroid till 600 µg/dygn noterades kliniskt en bättre kondition samt mindre frekventa luftvägsinfektioner.

Småbarnsspirometri nr 3, som utfördes vid 30 månaders ålder, hade normaliserats. $V'_{\max}$ FRC var nu närmare 300 ml/s, och kurvan var normalkonfigurerad (Figur 8C).

En avplanande längdtillväxt mellan 22 och 33 månaders ålder ingav misstanke om systempåverkan av inhalationssteroiderna, varför dosen åter ändrades till 400 µg/dygn. Kliniskt noterades därefter en försämrad kondition och mer frekventa luftvägsinfektioner. Vid den fjärde och sista småbarnsspirometrin, som utfördes vid 36 månaders ålder, sågs tecken till lätt obstruktivitet, med $V'_{\max}$ FRC sänkt till ca 120 ml/s samt ånyo en formförändrad flöde-volymkurva (Figur 8D). För att optimera astmabehandlingen höjdes dosen inhalationssteroid

under sex månader tills behandlingen kunde kompletteras med salmeterolinhalationer. Därefter kunde dosen inhalationssteroid ånyo sänkas utan att de kliniska symtomen återkom. Pojken hade då blivit för stor för att kunna genomgå ytterligare en småbarnsspirometri. Någon ytterligare avplaning av längdtillväxten sågs inte.

Kommentar: Astma hos småbarn behandlas idag ofta på enbart föräldrarnas anamnes. Det är inte ovanligt att status är helt utan anmärkning när de kommer till läkare i ett icke akut skede. Vi tycker därför att det är mycket viktigt att objektivt kunna mäta lungfunktionen, framför allt på de små barn med astma hos vilka det föreligger en stor diskrepans mellan anamnes och status. För att undvika såväl över- som underbehandling bör lungfunktionen mätas även på de barn som kontinuerligt kräver behandling med inhalationssteroider i doser över 400 µg/dygn.

Fall 2

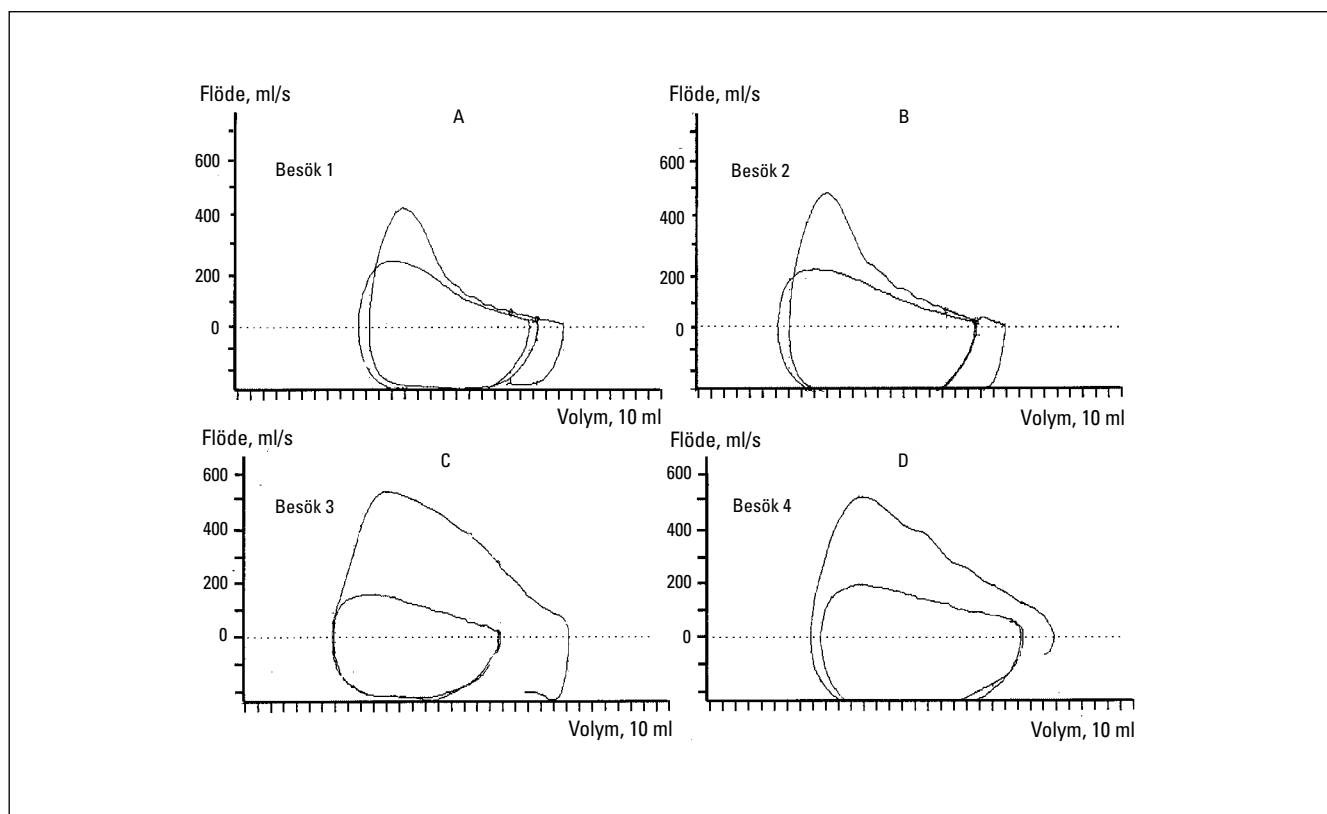
Fall nr 2 var en nu snart 5 år gammal pojke med cystisk fibros. I samband med diagnostillfället då pojken var 3 månader gammal inleddes sedvanlig behandling bestående av daglig mukolytika och bronkdilaterande medel per os och via inhalation, andningsgymnastik två till tre gånger dagligen samt antibiotika vid minsta tecken till infektion. Trots denna behandling uppvisade patienten vid 13 månaders ålder nyttillkomna stråkformade förtätningar centralt perihilärt i höger lunga. Lungskintigrafi visade fördröjd elimination av injicerad isotop basalt på vänster sida inom ett mindre område; småbarnsspirometri visade måttlig obstruktivitet (Figur 9A). Saturationen var något låg, 94 procent.

Anamnestiskt förelåg endast en minimal andfäddhet i samband med ansträngning samt viss mängd luftvägssekret i anslutning till andningsgymnastik. Inflammatoriska parametrar var normala. Spirometresultaten tolkades som sekundära till bronkkonstriktion och sekretstagnation och föranledde en optimering av den antiobstruktiva behandlingen samt ökad fokusering på sekretmobilisering och sekretevakuerings.

Vid 21/2 års ålder uppvisade patienten anamnestiskt kliniskt goda förhållanden, med normal längd- och viktutveckling men produktiv hosta under andningsgymnastik. Hans saturation i vila var 93 procent. Lungröntgen visade tillkomst av stråkformiga förändringar basalt i höger samt apikalt i vänster lunga. Datortomografi (HRCT) av lungorna visade tecken till »plugging« (slemproppar) med spridda bronkiektasier i båda lungorna. Småbarnsspirometrin visade på fortsatt måttlig men minskad obstruktivitet (Figur 9B). Som tidigare sågs inga förhöjda inflammatoriska parametrar men däremot förhöjda antikroppar mot stafylokocker.

Den sammantagna bilden talade för underbehandling vad gäller såväl antibiotika som mukolytika och daglig fysioterapi. Patienten ställdes på intravenöst betalaktamantibiotikum, erhöll tillägg av acetylcystein i sina inhalationer och fick börja träna huffteknik, dvs mobilisering av luftvägssekret med hjälp av utandning med öppen glottis. Den fysiska aktiviteten utökades. Denna behandling ledde till en total regress av den produktiva hostan. Patienten fick sedan fortsätta den intensifierade lungbehandlingen samt medicinera kontinuerligt med Heracillin.

Vid förnyad kontroll vid 31/2 års ålder var patienten klart förbättrad. Lungröntgen liksom HRCT visade regress av tidigare noterade förändringar, förutom kvarstående bronkväggsförtjockningar bilateralt. Lungskintigrafin var oförändrad, och småbarnsspirometrin var nu för första gången normal (Figur 9C). Saturationen i vila var också normaliserad, 97 procent. Patienten var väl tränad i andningsgymnastik och hade en god huffteknik. Inga förhöjda inflammatoriska para-



Figur 8. Utvecklingen vid upprepade småbarnsspirometrier utförda på barnet i fallbeskrivning nr 1. Vid det första besökstillfället ses påtagligt låga flöden, en markerat konkav flöde-volymkurva med ett mycket lågt värde på V'_{max} FRC, således bilden av en markerad obstruktivitet. Vid besökstillfälle 2 ses endast en antydd förbättring. Vid besök 3 ses normaliserad flöde-volymkurva utan hållpunkter för obstruktivitet och vid besök 4 en lindrig till måttlig obstruktivitet.

metrar noterades, ej heller några förhöjda stafylokock- eller pseudomonasantikroppar.

Kommentar: Lungbehandlingen vid cystisk fibros individualiseras alltmer. Småbarnsspirometri har kommit att bli allt viktigare härvidlag för att undvika såväl över- som underbehandling av de minsta barnen. Vad gäller ovanstående fall är det stor risk för att den dagliga fysioterapi inte hade intensifierats i lika stor utsträckning om vi inte hade haft tillgång till denna undersökningsmetod, eftersom den kliniska bilden trots allt var diskret. Vi använder oss numera av småbarnsspirometri vid CF-barnens årskontroller samt vid uppföljning av att insatt behandling får avsedd effekt.

Fall 3

Patienten var en 12 månader gammal pojke. Såväl båda föräldrarna som en äldre syster hade astma med både pollen- och pälsdjursallergi. Efter okomplicerad förlossning i normal tid fick pojken vid 3 månaders ålder en luftvägsinfektion av viruskaraktär. I samband med denna infektion sökte man akut, då barnet uppfattades som påverkad med snabb andning samt indragningar. Ett rasslande andningsbiljud men inga ronki auskultades. På misstanke om obstruktiv bronkit fick barnet behandling med Betapred samt inhalation av adrenalin, som hade viss men ej fullständig effekt. Framför allt kvarstod det rosslande andningsbiljudet och tendens till indragningar.

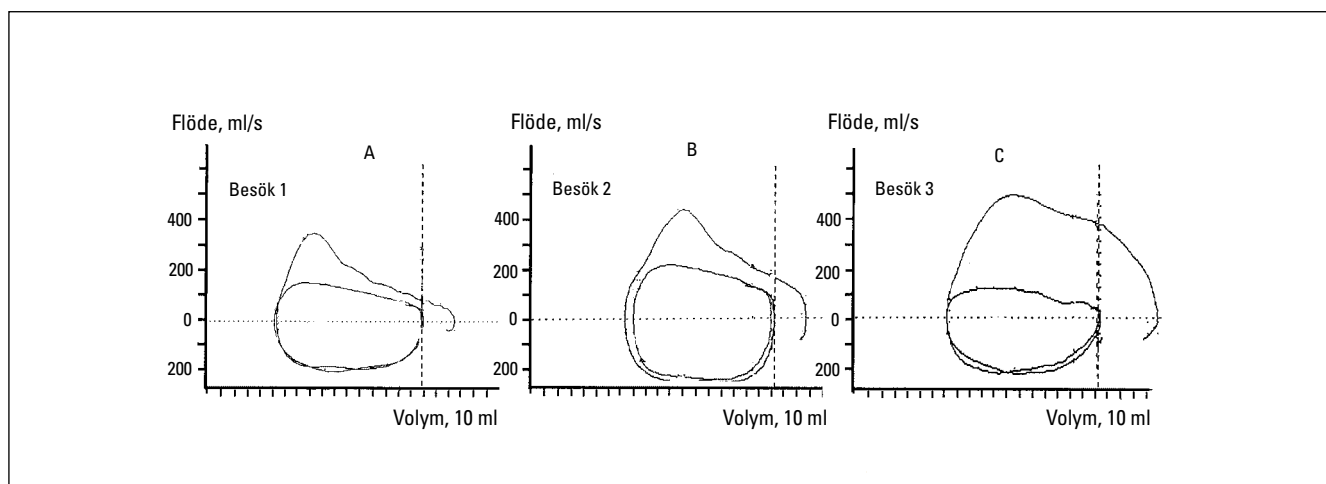
Den kliniska bilden tillsammans med den kraftiga hereditära belastningen gjorde att man misstänkte astma och satte in inhalationssteroider. Som behandling gavs Pulmicort initialt med metallspacer (Nebunette), men på grund av ofullständig effekt gick man senare över till inhalationsvätska Pulmicort,

som gavs via Aiolosnebulisator. Utredningen kompletterades med svetttest. Röntgen av lungor och esofagus var utan anmärkning.

Den dåliga effekten av inhalationssteroider i kombination med att pojkens allmäntillstånd hela tiden var gott trots rosslande andning och indragningar gjorde att astmadiagnosen ifrågasattes. Astmabehandlingen sattes ut, och efter tre veckor genomfördes en småbarnsspirometri. Man fann då inga tecken till obstruktivitet, V'_{max} FRC var normalt. Vid tidalandning såg man dock på flödeskurvan tecken till ett extratorakalt hinder (Figur 3). Utredningen kompletterades med laryngoskopi, som visade en klar laryngomalaci där arybroshen, framför allt vid forcerad andning, kollaberade in mot lumen. Då bl a en långtidsregistrering av syrgassaturation var utan anmärkning och gossen hade normal viktutveckling utan nutritionsproblem beslutade man att expektera.

Vid uppföljning då pojken var 1 år gammal hade andningssymtomen minskat påtagligt, och någon misstanke om astma förelåg ej. Sedan diagnosen väl fastställt kunde föräldrarna erinra sig att man noterat andningsbiljud av »kaffekokartyp» redan då pojken var någon månad gammal. Möjlig förelåg inslag av obstruktiv bronkit i samband med den förmodade virusinfektionen då pojken var 3 månader gammal. För övrigt har hans symtom bedömts till största delen bero på hans laryngomalaci; han är fortfarande medicinfri.

Kommentar: Denna fallbeskrivning belyser att allt som väser inte är astma. Framför allt gäller detta vid persisterande andningsbesvär under det första levnadsåret, varvid en mer extensiv utredning alltid bör övervägas. Vi har förutom laryngomalacier även upptäckt kärlringar och trakeomalacier med hjälp av småbarnsspirometri.



Figur 9. Utvecklingen av spirometriresultaten hos barnet med cystisk fibros (fallbeskrivning nr 2). Vid det första besökstillfället ses en åtminstone måttlig obstruktivitet med en lätt konkav flöde-volymkurva och lågt V'_{max} FRC. Vid det andra besökstillfället ses något högre flöden, vid det sista en helt normal konvex flöde-volymkurva med högt flöde och ett normalt värde på V'_{max} FRC.

II Vilka barn bör undersökas?

Någon konsensus för när lungfunktionsundersökning skall göras på små barn finns ännu ej etablerad; ställningstagandet måste bygga på klinisk erfarenhet. Vår erfarenhet visar att den beskrivna metoden kan ha särskilt stort värde i följande fall:

- Vid uppföljning av cystisk fibros för att tidigt finna barn med risk för snabb sjukdomsprogress, t ex barn med tidigt debuterande och särskilt svår sjukdom eller ej optimalt fungerande behandling.
- Vid bronkopulmonell dysplasi kan metoden hjälpa till att differentiera hur mycket av en fysisk funktionsnedsättning som är respiratoriskt betingad. Graden av bronkobstruktion kan bedömas, liksom eventuella effekter av insatt behandling.
- Vid svår eller oklar lungsjukdom av olika genes där lungfunktionen misstänks vara sänkt.
- Vid astma är frågan svårare. Små barn torde ha minst samma undersökningsbehov som vuxna, men att tillmötesgå detta är inte möjligt av resursskäl. Därtill saknas vetenskapliga studier som har utvärderat betydelsen av ett sådant tillvägagångssätt. Vi har därför valt att i första hand undersöka barn som uppfattas ha kroniska eller kroniskt återkommande obstruktiva symtom för att verifiera att barnet har bronkobstruktion och för att bedöma dess svårighetsgrad. Vid uttalad diskrepans mellan anamnes och status, vid utebliven eller osäker behandlingseffekt, för att verifiera behov av kontinuerlig behandling med hög kortison dos och som stöd för att minska medicineringen i svårbedömda fall kan undersökning av lungfunktionen vara av särskild vikt.

Med metoden kan barn upp till ca 3 års ålder undersökas. För att möjliggöra undersökning av flera barn enligt ovanstående förslag måste den beskrivna metoden och kunskapen därom successivt spridas till flera sjukhus, i första hand till universitetssjukhusen men även till andra sjukhus med intresserade kolleger.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Taussig LM, Landau LI, Godfrey S, Arad I. Determinants of forced expiratory flows in newborn infants. *J Appl Physiol* 1982;53(5): 1220-7.
2. Sly PD, Tepper R, Henschen M, Gappa M, Stocks I. Tidal forced expirations. *Eur Respir J* 2000;16:741-8.
3. Le Souëf PN, Hughes DM, Landau LI. Shape of forced expiratory flow-volume curves in Infants. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:590-7.
4. Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ, editors. *Infant respiratory function testing*. New York: Wiley-Liss; 1996.
5. Le Souëf PN, Castile R, Turner DJ, Motoyama E, Morgan JM. Forced expiratory maneuvers. In: Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ, editors. *Infant respiratory function testing*. New York: Wiley-Liss; 1996. p. 375-409.
6. Prendiville A, Green S, Silverman M. Bronchial responsiveness to histamine in wheezy infants. *Thorax* 1987;42:92-9.
7. Tepper RS. Airway reactivity in infants: a positive response to methacholine and metaproterenol. *J Appl Physiol* 1987;62:1155-9.
8. Geller DE, Morgan WJ, Cota KA, Wright AL, Taussig LM. Airway responsiveness to cold dry air in normal infants. *Pediatr Pulmonol* 1988;4:90-7.
9. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.
10. Prendiville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulised salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax* 1987;42:86-91.
11. Tepper RS, Hiatt P, Eigen H, Scott P, Grosfeld J, Cohen M. Infants with cystic fibrosis: pulmonary function at diagnosis. *Pediatr Pulmonol* 1988;5:15-8.
12. Hiatt P, Eigen H, Yu P, Tepper RS. Bronchodilator responsiveness in infants and young children with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:119-22.
13. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986; 109:1040-6.
14. Lagerstrand L, Ingemansson M, Bergström SE, Lidberg K, Hedin G. Tidal volume forced expiration in asthmatic infants. Reproducibility and reversibility tests. *Respiration*. 2002;69(5):389-396.