

# Metody pomiaru donosowych prób prowokacyjnych z alergenem

Measurement methods in nasal allergen challenge

Bolesław Samoliński<sup>1,2</sup>, Edyta Krzych-Fatta<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

<sup>2</sup>Zakład Alergologii i Immunologii Klinicznej SPCSK w Warszawie, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 202–210

## Streszczenie

W pracy przedstawiono kliniczną metodę pomiaru donosowych prób prowokacyjnych z alergenem. Objawami podlegającymi ocenie w próbie prowokacyjnej są: świąd, kichanie, wydzielina nosowa i stopień blokady nosa. Ocena kliniczna może się opierać na pomiarach liczby kichnięć, nasileniu sekrecji wydzieliny nosowej (skala punktowa i wizualna skala analogowa) z zastosowaniem obiektywnych technik pomiarowych, takich jak: maksymalny wdech mierzony PNIF, rymetria akustyczna i optyczna, rynomaniometria, rynospirografia oraz rynostereometria.

**Słowa kluczowe:** wizualna skala analogowa, punktowa, rymetria akustyczna, optyczna, rynomaniometria.

## Abstract

Methods for examination of nasal challenge tests: clinical examination – the symptoms to be examined in a challenge test include: itching, sneezing, nasal secretion and the degree of nasal obstruction. Clinical examination can be based on measuring the number of sneezes, the intensity of nasal secretion (the point scale and the visual analogue scale (VAS)); objective measurement technique: Glatzel's mirror, maximum inspiration measured using the peak nasal inspiratory flow (PNIF) technique, acoustic rhinometry, optical rhinometry, rhinomanometry, and rhinospirography.

**Key words:** analogue scale, point scale, acoustic rhinometry, rhinomanometry.

## Kliniczna metoda oceny donosowych prób prowokacyjnych

Do objawów podlegających ocenie w próbie prowokacyjnej zalicza się: świąd, kichanie, wydzielinę nosową i stopień blokady nosa. Ocena kliniczna może się opierać na pomiarach liczby kichnięć, nasileniu sekrecji wydzieliny nosowej, którą można zmierzyć, pomiarach liczby protein w tej wydzielinie, oznaczeniu stężenia mediatorów chemicznych czy pomiarach liczby komórek. Żadna z wymienionych technik nie jest jeszcze rutynowo stosowana w praktyce ambulatoryjnej. Zapis objawów może być przeprowadzony w skali punktowej lub na wizualnej skali analogowej.

## Obiektywne techniki pomiaru wyników donosowych prób prowokacyjnych

### Historia

Początek badań mających na celu zobiektywizowanie zmian patologicznych w obrębie jamy nosowej sięga końca ubiegłego stulecia. Pierwszy ciśnienie w nosogardle w trakcie oddychania badał Donders w 1859 r. Po podłączeniu nozdrza do manometru obserwował zmiany ciśnienia oddechowego maksymalnego od 0,5 mm Hg do 0,7 mm Hg [1]. W 1889 r. Zwaardemaker opisał metodę wykorzystania lusterka do oceny zaburzeń drożności nosa [2]. Próbował zapisywać obszar zajęty przez rosę na luster-

---

**Adres do korespondencji:** Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

ku. Glatzel wprowadził zaznaczone na metalowej płytce okręgi, które miały wyznaczać średnicę tej rosy, a więc pierwszy dokonał próby standaryzacji metody. W 1901 r. wprowadził powszechnie do dziś używaną płytkę, nazwaną od jego imienia płytką Glatzela [2]. Obie zastosowane techniki opierały się na tej samej zasadzie. Ciepłe i pełne wilgoci powietrze wydychane przez nos, trafiając na zimne lustro lub błyszczącą metalową płytkę, skraplało parę wodną, która osadzała się w postaci rosy na podstawionych przedmiotach. Obszar zajętej przez rosę powierzchni wyznaczał stopień drożności nosa, a porównanie strony lewej i prawej informowało o asymetrii jam nosowych. Oba testy miały jednak znaczenie orientacyjne i należało je traktować raczej jako instrumenty do badań jakościowych niż do oceny ilościowej zaburzeń drożności nosa.

W 1902 r. Spiess pierwszy wykorzystał zmiany głośności podczas oddychania przez nos do oceny zaburzeń czynnościowych. Jeżeli podczas wydechu przez jedną jamę nosową w szumie wydychanego powietrza słyszalna była spółgłoska „f”, było to pośrednie świadectwo drożności nosa, jeśli natomiast „ch”, przemawiało to za zaburzeniami obturacyjnymi.

W 1904 r. Rosenthal oceniał drożność nosa, obserwując ruchy skrzydełek nosa podczas oddychania. W 1912 r. Brunings proponował, aby oceniać zaburzenia drożności nosa na podstawie czasu potrzebnego do wykonania pełnego wdechu przez nos [1].

### Rynomanometria

Szczególnie interesującą techniką, która rozwijała się na przestrzeni dziesięcioleci, jest rynomanometria. Jej zasada opiera się na oznaczeniu oporu przepływu powietrza przez nos, które przeprowadza się poprzez zmierzenie objętości powietrza przepływającego przez jamę nosową w czasie oraz zbadanie różnicy ciśnień między nozdrzami przednimi a tylnymi, które za ten przepływ powietrza odpowiadają. Pierwsze doniesienie na ten temat przedstawił w 1885 r. Kayser [za 3]. Dalsze podstawy tej techniki zaprezentował w 1899 r. Spiess, który skupił się na pomiarach nazwanych rynomanometrią tylną. Przednią postać rynomanometrii opracował Coutade w 1902 r. [za 4]. Po raz pierwszy pneumatograf w rynomanometrii został zastosowany w 1958 r. przez Aschana. Wykres zależności objętości przepływu od zmiany ciśnienia przedstawił w tym samym roku Semerak [za 4]. Nazwę metody wprowadził natomiast Clement [1, 5]. Inni badacze również podejmowali wysiłki w celu udoskonalenia tej metody [6, 7].

W latach 80. XX w. rozwój elektroniki komputerowej pozwolił na jej wykorzystanie w rynomanometrii [8]. Standaryzacja badania i obliczeń została wprowadzona w 1983 r. przez działający przy Międzynarodowym i Europejskim Towarzystwie Rynologicznym Komitet ds. Standaryzacji Rynomanometrii. Ustalone przez Komitet zasa-

dy opublikował przewodniczący tego Komitetu prof. Peter Clement (1984 r.), a w Polsce spopularyzowali Krzeski i Samoliński [9, 10].

Rozróżnia się rynomanometrię aktywną przednią, jeżeli pomiary wykonuje się w trakcie naturalnego cyklu oddechowego odrębnie dla każdej ze stron, oraz tylną, jeśli ocenia się przepływ powietrza dla obu jam nosowych jednocześnie. Szczegółowy opis metody i zasadę jej działania przedstawili Krzeski i Samoliński [9].

Rynomanometria aktywna jest obecnie bardzo szeroko stosowana w diagnostyce zaburzeń drożności nosa, kwalifikacji chorych do operacji plastycznych przegrody nosa, w badaniach dotyczących wpływu leków na stan błony śluzowej jam nosowych oraz fizjologii i patologii nosa.

W drugiej połowie ubiegłego stulecia, szczególnie w latach 70. i 80., rozwinęły się również inne techniki diagnostyki rynologicznej, pozwalające na ocenę stopnia deformacji jam nosowych, tzn.: rynomanometria pasywna, oscylacyjna i ciśnieniowa oraz rynostereometria. Spośród badań polskich autorów należy wymienić te dotyczące rynospirometrii [11–13], fonorynospirografii Szlenka oraz wykorzystanie drgań o niskiej częstotliwości [14].

### Rynomanometria pasywna

W rynomanometrii pasywnej stosuje się odwrócenie schematu badania w stosunku do rynomanometrii aktywnej. To nie pacjent generuje przepływ powietrza, wytwarzając różnicę ciśnień między nozdrzami przednimi a tylnymi, ale aparatura. Dochodzi do wymuszenia przepływu określonej objętości powietrza przez jamy nosa ze stałą, znaną prędkością. Ocenie podlega różnica ciśnień powstała w ten sposób, a nie przepływ powietrza. Wadami metody są: jednoliczbowy wynik nieobrazujący dynamiki zmian przepływu powietrza przez nos, konieczność wstrzymania oddechu przez pacjenta, a niekiedy nieprzyjemne doznania chorego. Technika tą często posługiwali się Clement i wsp. [15], Cauwenberge i wsp. [16] oraz Corrado i wsp. [17].

### Rynomanometria oscylacyjna

W rynomanometrii oscylacyjnej wykorzystano pompę oscylacyjną o częstotliwości 10 Hz w celu wymuszenia przepływu powietrza przez jamy nosa w obu kierunkach w trakcie aktywnego oddychania osoby badanej. Ocenie podlega różnica między ciśnieniem wzorcowym a ciśnieniem otrzymanym w wyniku nakładania się obu przepływów. Ponieważ znane są wartości wymuszonego przepływu powietrza, ciśnienia i oporu wzorcowego, to można obliczyć wartość ciśnienia w jamie nosa oraz ocenić przepływy nosowe. Technika rynomanometrii oscylacyjnej znalazła zastosowanie głównie u dzieci, gdzie istnieją trudności we współpracy w rynomanometrii aktywnej [18, 19], jednak nie jest możliwe wykorzystanie jej przy występujących znacznych oporach nosowych [20].

### Techniki akustyczne

Techniki akustyczne były oparte na analizie głosu wydobywającego się z nosa i ust. Porównanie obu otrzymanych tą drogą danych z wykorzystaniem mikroprocesora nazwano nasometrią. Urządzenie skonstruowane w 1976 r. przez Fletchera stosuje się do dziś, szczególnie w ocenie rozszczepów podniebienia i innych patologii prowadzących do nosowania otwartego lub zamkniętego. Przy prawidłowo zbudowanym podniebieniu zastosowanie tej techniki również bywa użyteczne, choć budzi wiele kontrowersji, gdy wyniki badań należy porównać między różnymi grupami chorych. Parker i wsp. uważają jednak, że jest ono porównywalne z rynomanometrią, a nawet łatwiejsze do wykonania [21].

### Rynometria ciśnieniowa

Rynometrię ciśnieniową (*manometric rhinometry*) po raz pierwszy opisali w 1994 r. Porter i wsp. [22, 23]. Metoda ta opiera się na prawie Boyla:  $PV = RT$ , gdzie:  $P$  – ciśnienie,  $V$  – objętość,  $R$  – stała gazowa, i  $T$  – temperatura. Pozwala na określenie objętości nosa i zatok przynosowych oraz „przestrzeni zanosowej” (*post-nasal space*). Owego pomiaru objętości można dokonać przy założeniu, że jeżeli znana i określona objętość gazu zostanie wyemitowana z systemu, przy stałej temperaturze, to następuje zmiana ciśnienia. Jeśli zostanie zanotowana zmiana tego ciśnienia, to można oznaczyć wyjściową objętość układu. U przebadanych w ten sposób 17 zdrowych probantów wykazano średnią objętość ok. 204 ml. W innej publikacji dotyczącej 20 pacjentów stwierdzono, że objętość układu, jakim są zatoki, mieści się w granicach między 78 ml a 198 ml, ze średnią 138 ml.

### Rynostereometria

Niezwykle ciekawą metodą, która pozwalała zbadać obiektywnie stopień reakcji błony śluzowej nosa na obkurczenie i prowokację, jest rynostereometria (*rhinostereometry*), opisana w 1982 r. przez Juto i wsp. Polega na zastosowaniu mikroskopu z układem optycznym zawierającym kalibrację milimetrową. Mikroskopem ocenia się błonę śluzową nosa w na stałe określonej głębokości jamy nosowej. Konieczna jest również ta sama wartość ogniskowej. Nasilenie lub ustąpienie obrzęku małżowiny nosowej rejestruje się w milimetrach jako odległość od przegrody nosowej. Aby pomiar był powtarzalny, należy ściśle ustabilizować głowę badanego w stosunku do mikroskopu. Służy temu specjalny uchwyt, na końcu którego jest zamontowany odcisk zębów osoby badanej. Pacjent przy każdym badaniu kładzie podbródek na podstawie, zaciśkając zęby na podłączonym do mikroskopu tym właśnie odcisku własnego uzębienia. W ten sposób każdorazowo uzyskuje się ten sam układ: głowa pacjenta – mikroskop, co pozwala na ocenę zmian w obrębie jamy nosowej. Wykorzystując tę technikę, Graf przeprowadził badania nad wpływem chlorku benzalkoniowego (konserwantu

często używanego w preparatach donosowych) na nadreaktywność błony śluzowej nosa [24–31].

### Rynometria akustyczna

Zdecydowanie za prekursora obecnego sposobu wykorzystania fali akustycznej w diagnostyce dróg oddechowych został uznany zespół Jacksona. W 1977 r. opublikował on pracę przedstawiającą zastosowanie kliku akustycznego do oceny poszczególnych przestrzeni od gardła do oskrzeli. Jako pierwszy podał zasady emisji dźwięku, na których opiera się dzisiejsza technika rynometrii akustycznej [32].

Pierwsze doniesienie o aplikacji metody Jacksona i wsp. do badania jamy nosowej zostało przedstawione przez Hilberga przy współpracy z Jacksonem w 1988 r. podczas Kongresu Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego w Amsterdamie [33].

### Zasada

Badanie jest proste, a informację o podstawach teoretycznych i interpretacji wyników można w skrócie przedstawić w następujący sposób. Rynometria akustyczna pozwala na nieinwazyjny pomiar przestrzeni wewnątrznosowych. Do jamy nosowej zostaje podany bodziec akustyczny, który po odbiciu się od błony śluzowej przewodów nosowych, przegrody i nosogardła wraca do źródła jego wytworzenia, gdzie jest rejestrowany przy użyciu mikrofonu. Dalej przetworzony sygnał akustyczny po wzmocnieniu jest przekazywany do mikroprocesora, w którym poddaje się go analizie matematycznej. Mikroprocesor porównuje sygnał wystany i odbity. Wynikiem, który otrzymuje lekarz, jest wykres obrazujący wielkość poszczególnych przekrojów jam nosowych (na osi pionowej) w zależności od ich długości (na osi poziomej), przedstawiony na rycinie 1.

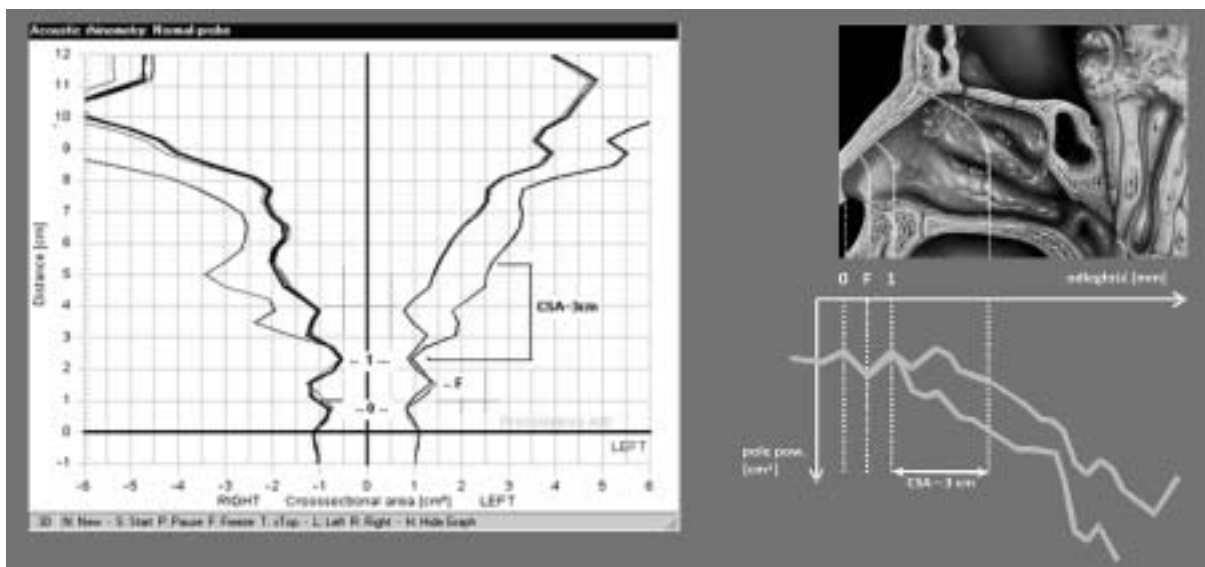
Oś X, tj. pozioma, odzwierciedla długość jamy nosowej i zawiera parametry wzdłużne krzywej rynometrii akustycznej, natomiast oś Y – pionowa – informuje o wielkości powierzchni przekroju w poszczególnych miejscach jamy nosowej i zawiera parametry poprzeczne jamy nosowej.

Na wykresie rynometrii akustycznej można wyznaczyć pewne charakterystyczne punkty:

- O – początek jamy nosa,
- I – cieśń nosa,
- C – głowę małżowiny nosowej dolnej,
- E – koniec małżowiny nosowej dolnej,
- F – okolicę przedniego brzegu przyczepu małżowiny nosowej dolnej.

Odcinki między tymi punktami należy interpretować jako:

- pierwszy odcinek X–O odpowiada długości adaptora donosowego,
- odcinek O–I to przedsiónek jamy nosowej,
- odcinek I–C odpowiada odległości między cieśnią nosa a głową małżowiny nosowej dolnej,



Ryc. 1. Ilustracja wykresu krzywej rynometrii akustycznej z odniesieniem do przestrzeni wewnątrznosowych

- odcinek C–E jest wyznaczony od tyłu przez koniec małżowiny nosowej i mniej więcej odpowiada długości małżowiny nosowej dolnej (jest nieco krótszy),
- ostatni brany pod uwagę odcinek E–G odpowiada przestrzeni nosogardła i nie ma jednoznacznie wyznaczonej granicy tylnej.

Dalsze fragmenty krzywej poza punktem G najprawdopodobniej odzwierciedlają gardło środkowe, jednak interpretacja tej części nie jest jednoznaczna.

O drożności jamy nosowej świadczą przewężenia. Mają one zmienne położenie w zależności od budowy wewnętrznej nosa lub stopnia obrzęku błony śluzowej. Najbardziej charakterystycznym miejscem, na które wskazuje wielu autorów, jest tzw. *minimal cross sectional area* (MCA). Termin ten odpowiada polskiemu określeniu „powierzchnia najmniejszego przekroju poprzecznego”. Najczęściej jest to wartość na osi Y odpowiadająca punktowi I, a więc zastawce nosowej. Przy znacznie skrzywionej przegrodzie nosowej lub znacznym obrzęku błony śluzowej nosa MCA może być jednak usytuowane w innym miejscu, z reguły w punkcie C. Inne przekroje nosowe określane są jako powierzchnia przekroju poprzecznego (*cross sectional area* – CA). Wyznacza się je w wyżej wymienionych punktach.

Oprócz przekrojów poprzecznych, można również zmierzyć objętość dowolnie wybranej przestrzeni wewnątrznosowej, np. objętość przedsionka nosa, jamy nosa między przednim i tylnym brzegiem małżowiny nosowej czy nosogardła. Zawarta w oprogramowaniu odpowiednia opcja analizy matematycznej na zlecenia badającego robi to automatycznie. Poszczególne krzywe można nakładać na siebie, otrzymując wizualizację zmian np. przed wykonaniem próby i po wykonanej próbie prowokacyjnej.

#### Zastosowanie rynometrii akustycznej w donosowej próbie prowokacyjnej

Ci spośród autorów, którzy wykorzystali rynometrię akustyczną do oceny próby prowokacyjnej, jednoznacznie podkreślają łatwość jej zastosowania i dobrą powtarzalność. Lai i Corey [34] wykazali wysoką korelację między zdolnością pomiarową rynometrii akustycznej w DPPA a natężeniem odpowiedzi mierzonym poziomem swoistych przeciwciał IgE w błonie śluzowej jamy nosowej ( $r = -0,89$ ). Badali graniczną wartość stężenia alergenu podanego na dysku RAST (dokładali dyski na błonę śluzową nosa do ilości potrzebnej do wywołania reakcji obrzękowej), która doprowadza do zmniejszenia drożności nosa w rynometrii akustycznej o 50%. Wynik wyraźnie wskazywał na to, że technika ta może być zastosowana jako ilościowa metoda pomiarowa do oceny stopnia nasilenia obrzękowej reakcji alergicznej po donosowej swoistej prowokacji alergenowej.

Scadding i wsp. [35] wykazali ujemną korelację między oporami wewnątrznosowymi dla ciśnienia 150 Pa a zmianami obrzękowymi błony śluzowej nosa mierzonymi polem powierzchni największego przewężenia (MCA). Analiza każdej techniki odrębnie pokazała większą czułość i swoistość rynometrii akustycznej w ocenie DPP w stosunku do rynomanometrii ( $p = 0,04$ ).

W badaniach Lane i wsp. [36] po swoistej alergenowej próbie prowokacyjnej nastąpiło znaczące zmniejszenie objętości jamy nosowej o  $58 \pm 5\%$  oraz MCA o  $70 \pm 7\%$ . W badaniu kontrolnym zmiany objętości jamy nosowej wyniosły  $17 \pm 4\%$  oraz pól przekrojów  $22 \pm 5\%$ . Wyraźną korelację między wynikami rynometrii akustycznej a pozostałymi parametrami zanotowano jedynie w stosunku do oceny stopnia nasilenia zatkania nosa ( $r = 0,8$ ), w przeciwieństwie do percepcji zapachów ( $p = 0,08$ ), nasilenia

kataru i świądu nosa. W rymetrii akustycznej nasilenie obrzęku błony śluzowej nosa było wyraźne już po pierwszej próbie z roztworem 100 PNU, jednak charakterystyczne obniżenie krzywej rymetrycznej widoczne było w 10. min po próbie z roztworem 1000 PNU, a szczyt obrzęku nastąpił w ciągu 20 min po zakończeniu prowokacji alergenem.

Nie obserwowano jednak zgodności czasowej między subiektywnie odczuwanym przez chorych zmniejszeniem drożności nosa spóźnionym o 5 min a notowanym rymetrią akustyczną kalibrem jam nosowych. Autorzy interpretowali to zjawisko jako efekt późniejszego oddziaływania próby z alergenem na tylną część jamy nosowej, w której są umiejscowione receptory czuciowe, podczas gdy pierwszy, bardziej nasilony obrzęk jamy nosa pojawia się w MCA, które zwykle było umiejscowione w przedsionku jamy, a więc w znacznie mniej reaktywnej części nosa.

Lenders i Pirsig [37] stwierdzili, że cechą charakterystyczną dodatniej próby prowokacyjnej jest typ „W zstępującego” krzywej rymetrii akustycznej. Oznacza to, że punkt C jest położony niżej niż punkt I.

W badaniach przeprowadzonych przez Samolińskiego i wsp. długość jamy nosowej oraz poszczególne elementy anatomiczne wyróżnione na krzywej rymetrii akustycznej zależą od wieku i płci osoby badanej [38]. Największa reaktywność w obrębie jamy nosowej zależy od długości jamy nosowej. Miejsce to usytuowane jest o 1 cm ku tyłowi na krzywej rymetrii akustycznej u osób z długimi jamami nosowymi w stosunku do wyników osób z krótkimi jamami nosowymi.

Nie można więc wyznaczać odcinka, w którym zostanie określona reakcja na próbę prowokacyjną, bez uwzględnienia wielkości jamy nosowej. Odcinek o największej reaktywności w DPPA jest położony 3–4 cm od końcówki adaptora, tj. na wstępującym ramieniu załamka C. Jego wyraźne określenie jest trudne, gdyż nie wyróżnia się on na krzywej rymetrii akustycznej niczym szczególnym. Znalezienie go jest możliwe tylko przy nałożeniu krzywej reaktywności na krzywą rymetryczną, co nie zawsze jest możliwe i wymaga dodatkowych analiz. Konieczne jest więc znalezienie takiej danej, która z jednej strony oddaje największą reakcję obrzękową, a z drugiej jest prosta do odnalezienia na krzywych rymetrycznych. Powinna ona być niezależna od długości jamy nosowej i charakterystyczna dla każdego badanego z osobna. W ten sposób w ocenach wyników można uniknąć błędów korzystania z danych, które mogłyby dotyczyć różnych struktur anatomicznych, choć analiza oparta byłaby na tym samym parametrze wyznaczonym na osi X, ale wskazującym na różne miejsca nosa u osób różniących się między sobą wielkością jam nosowych.

Największą wrażliwość błony śluzowej nosa na próbę prowokacyjną nie odnosi się do konkretnego punktu na osi X, wyznaczającego stałą odległość od nozdrzy przednich, ale bezpośrednio do punktu wyznaczonego na krzy-

wej rymetrycznej. W ten sposób można otrzymać wynik, który uwzględni warunki anatomiczne badanej osoby i jednocześnie znajduje się w najbardziej reaktywnym fragmencie jamy nosa. Najkorzystniej jest, aby badany odcinek obejmował 3-centymetrowy fragment krzywej rymetrii akustycznej za punktem C. Tak więc, aby do analizy wykorzystać najbardziej reaktywną część krzywej rymetrii akustycznej, należy wyznaczyć punkt C i odmierzyć od niego objętość jamy nosowej na długości 3 cm w głąb lub wyznaczyć średnie pole przekroju poprzecznego z tego odcinka. Uwzględnia się wtedy najbardziej reaktywną część krzywej rymetrycznej, a więc i jamy nosowej, niezależnie od warunków anatomicznych związanych z płcią, wiekiem i wielkością twarzoczaszki.

Przebieg reaktywności względnej w badaniu porównawczym stanu początkowego i po prowokacji dostarcza dalszych ważnych spostrzeżeń. Roztwór płynu kontrolnego nie jest dla błony śluzowej obojętny. Dodatnie wartości reaktywności wskazują na jego delikatnie animizujący wpływ na błonę śluzową, przy czym efekt ten jest najwyraźniejszy w części tylnej jamy nosowej. Porównanie krzywych reaktywności dla strony lewej, prawej i bardziej reaktywnej wskazuje, że nie ma istotnych różnic dla żadnej ze stron. Przedstawione powyżej zmiany przestrzeni wewnątrznosowych po podaniu roztworu płynu kontrolnego w stosunku do stanu początkowego osób badanych nie różnią się istotnie między stronami.

Przy przygotowywaniu analizy wyników DPP nasuwają się następujące pytania: Do czego należy odnieść wynik próby prowokacyjnej? Czy do stanu początkowego jam nosowych, do stanu po podaniu roztworu płynu kontrolnego czy do stanu, jaki otrzymuje się po anemizacji błony śluzowej? O podjęciu odpowiedniej decyzji powinny przesądzać wyniki odchyłań standardowych krzywych rymetrycznych i reaktywności.

Rozważania teoretyczne dawały podstawy do przypuszczenia, że odniesienie do stanu po anemizacji będzie bardziej stabilne niż do nieznanego stanu wyjściowego czy po kontrolce. Należy odpowiedzieć również na pytania: Co to jest strona bardziej lub mniej reaktywna? Czy powstaje ona w wyniku cyklu nosowego, charakteru zmian anatomicznych, asymetrii obserwowanej między stroną lewą a prawą?

Wyniki badań własnych wskazują, że różnica dla poszczególnych punktów na krzywej rymetrii akustycznej przy porównaniu poszczególnych badań pojawia się dopiero na poziomie punktu C. Między prowokacją a stanem naturalnym po podaniu roztworu płynu kontrolnego i anemizacji błony śluzowej różnica ta jest istotna statystycznie zarówno dla punktu C, jak i C3 ( $p$  wynosi 0,001–0,02). Wyniki badań przeprowadzonych metodą rymetrii akustycznej stanu początkowego i po podaniu roztworu płynu kontrolnego dla strony lewej i prawej już na wstępie wykazywały asymetrię osób badanych. Powstaje pytanie, czy ta asymetria miała wpływ na zróżnicowanie odpowiedzi wg podziału na stronę bardziej

**Tab. 1.** Rozkład strony bardziej reaktywnej w próbach prowokacji alergenowej dla pyłkowicy i roztoczy między stronami lewą i prawą

Strony	Strona „bardziej reaktywna”	
	roztoczyca (N = 30)	pyłkowica (N = 20)
prawa	15	10
lewa	15	10

i mniej reaktywną? W tabeli 1. przedstawiono rozkład stron bardziej i mniej reaktywnej po prowokacji zarówno alergenem roztoczy kurzu mieszkaniowego, jak i pyłkami traw, po stronie lewej i prawej. Widać w niej pełną symetrię rozkładu. Nie stwierdzono przewagi żadnej ze stron. Częstość występowania strony bardziej reaktywnej jest taka sama.

Należy wnioskować, że prawdopodobnie występowanie strony bardziej reaktywnej po stronie lewej lub prawej jest skutkiem cyklu nosowego. W innej publikacji dotyczącej wykorzystania rymetrii akustycznej w monitorowaniu odczulania na alergeny wziewne wyniki badań zmienności występowania strony bardziej reaktywnej podczas poszczególnych wizyt w trakcie odczulania nie wykazały żadnej reguły statystycznej. Występowanie strony bardziej reaktywnej po lewej czy prawej stronie było podczas każdej z trzech wizyt przypadkowe [39, 40]. Należy więc uznać, że strona bardziej reaktywna cechuje się nie zmianami typu anatomicznego, ale możliwością większej reakcji obrzękowej błony śluzowej na czynnik prowokujący. Reakcja ta może zależeć od momentu cyklu nosowego, w którym przeprowadza się badanie.

Diagnostyczna rola DPP jest bezsprzeczna. Wielu autorów podkreśla, że jest ona bardziej miarodajnym źródłem informacji o stanie uczulenia górnych dróg oddechowych niż inne metody diagnostyczne. Wykazuje z nimi wysoką korelację, a co najważniejsze – jest najbardziej naturalnym, a więc i wiarygodnym sposobem wykazywania reakcji uczuleniowej w narządzie wstrząsowym [41–45].

Zgodnie z przedstawionymi we wstępie informacjami o standaryzacji DPP, ważną rolę odgrywa ocena kliniczna [46–48]. Nasilenie zmian po prowokacji może być jednak bardzo różne. Istotne znaczenie mają dawka alergenu, stopień wrażliwości i właściwości osobnicze osoby badanej, wynikające z typu reakcji badanego – czy należy do „kichaczy”, „blokerów” czy „wydzielaczy” [49]. Najlepiej przeprowadzona jest standaryzacja dooskrzelowych prób prowokacyjnych przy użyciu spirometru. Budowa oskrzeli pozwala na dobrą powtarzalność tego badania. Jest to warunek podstawowy standaryzacji, gdyż powtarzalność wyników stanowi ważny punkt odniesienia dla oceny prowokacji. Skurcz drzewa oskrzelowego ma ponadto wyraźne odzwierciedlenie w wyniku spirometrii. Jedynym problemem jest zwiększone ryzyko wystąpienia napadu duszności, powstałej w wyniku podania alergenu na błonę śluzową dolnych dróg oddechowych [50–53].

W DPP standaryzacji poddane są nie tylko zmiany w oporach czy przepływach nosowych, ale także w wydzielaniu mediatorów alergicznych procesów zapalnych. Łatwy dostęp do błony śluzowej nosa i niewielkie zagrożenia działaniami niepożądanymi powodują, że coraz częściej badania nad mechanizmami reakcji uczuleniowych oparte są na donosowych próbach alergenowych [54–58].

Do początku lat 90. ubiegłego wieku podstawową rolę w obiektywizacji wyników DPA odgrywała rymanometria. Jej wyniki dobrze korelowały z obrazem klinicznym reakcji uczuleniowej [59–62]. Pozwala ona na prześledzenie wczesnej i późnej fazy reakcji [60, 61, 63]. Do dziś jest najbardziej popularną metodą obrazującą w sposób obiektywny efekty alergenowej prowokacji donosowej [64–67]. Ma to szczególne znaczenie przy ocenach preparatów farmakologicznych wpływających leczniczo na objawy uczulenia dróg oddechowych [35, 60, 68–70]. Jest jednak metodą, która pokazuje wynik tej próby pośrednio przez zmianę przepływów i oporów nosowych. Jeżeli obrzęk błony śluzowej nie przekroczy wartości MCA, to w ogóle nie zostanie to zarejestrowane w rymanometrii. Warren i wsp. [71] podają, że występuje nieliniowa zależność między CA i oporami nosowymi z rymanometrią. Z kolei Naito i wsp. [72], Eccles i wsp. [73] oraz Jones i wsp. [74] uważają, że rymanometria słabo koreluje z subiektywnym uczuciem drożności nosa.

Lai i Corey [34] wykazali, że pomiar DPP przy użyciu rymetrii akustycznej ma charakter nie tylko jakościowy, ale także ilościowy. Scadding i wsp. [35] postużyli się tylko jedną wartością, tj. MCA. Mimo to uzyskali wyraźną korelację. U wszystkich zakwalifikowanych do próby prowokacyjnej pacjentów stwierdzono wyraźne zmniejszenie powierzchni przekroju w badanym miejscu jamy nosowej. Odnotowano również ujemną korelację z rymanometrią.

Zgodnie z uwagami grupy roboczej Komitetu ds. Standaryzacji Rymetrii Akustycznej [74] oraz na podstawie obserwacji własnych dotyczących zmienności krzywej w jej tylnym odcinku, należy być ostrożnym w ocenie zmian krzywej rymetrii akustycznej w odcinku dalszym niż 5 cm od początku nosa (wpływ ujęć zatok, zmienność krzywej zależna nie tylko od przestrzeni wewnątrznosowej tylnego odcinka, ale również od wpływu przewężenia odcinka przedniego na błąd pomiarowy krzywej poza tym przewężeniem, wynoszący 20–40%).

Wiarygodność, czułość i swoistość DPPA mierzonej rymetrią akustyczną nie budzą wątpliwości. Potwierdzili to Lenders i Pirsig [37], Lai i Corey [34], Lane i wsp. [36], Kesavanathan i Swift [76] oraz Scadding [35].

Znacznie lepszym parametrem oceny wielkości zmian w śluzówce nosa okazuje się przekrój poprzeczny w punkcie C, a jeszcze lepszym średnia wartość przekrojów poprzecznych z 3-centymetrowego odcinka położonego ku tyłowi od tego punktu (C3). Załamek C odpowiada głowie małżowiny nosowej, więc znajduje się w okolicy największej reaktywności.

Miejsce największej reakcji na DPP zależy od długości jam nosowych. Znajduje się ono na ramieniu wstępującym zatamka C, co odpowiada odległości 3,3 cm w jamach nosowych krótszych niż 9,5 cm oraz 4,3 cm w jamach nosowych dłuższych niż 10,5 cm. Zmniejszenie przestrzeni wewnątrznosowych powstałe w wyniku wywołanego prowokacją alergenową obrzęku błony śluzowej jam nosowych jest w tych punktach największe i dla odcinków między 3 cm a 4 cm od początku nosa wynosi ponad 30%. W pierwszych 3 cm wartości te nie przekraczały 10%, a w tylnej części jamy nosowej, za wskazanymi powyżej miejscami największej reaktywności śluzówki, nie przekraczały 27%, zmniejszając się wraz ze wzrostem odległości i osiągając wartość 16% w odcinku 8–10 cm od początku jam nosowych. Z tego względu w ocenie DPPA przeprowadzonych metodą rymetrii akustycznej wskazane jest stosowanie parametru na krzywej rymetrycznej, będącego średnią wartością pól przekrojów wewnątrznosowych w odcinku 3 cm ku tyłowi, zaczynając od punktu C krzywych rymetrii akustycznej. Odcinek ten obejmuje fragment jam nosowych najlepiej reagujący na prowokację alergenową. Prowokację należy przeprowadzić jednocześnie w obu jamach nosowych, a do analizy lepiej jest wybrać tę jamę, która lepiej zareagowała na prowokację (tzn., w której obserwuje się większe zmiany obrzękowe w trakcie badania, tzw. strona bardziej reaktywna), lub sumę reakcji po obu stronach. Taki wynik próby prowokacyjnej daje mniejsze odchylenie standardowe i mniejszy błąd standardowy.

W DPP pomiary metodą rymetrii akustycznej w cieśni nosa (CA-I) wykazują małą, nieistotną statystycznie reaktywność, więc nie powinny być stosowane, natomiast wartości CA-C oraz CA-C3 zmieniały się na poziomie różnic istotnych statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Bardzo wartościowe jest zastosowanie krzywej reaktywności, tj. dodatkowej krzywej wyznaczonej przez procentowe różnice dla każdego z punktów pomiarowych na krzywych rymetrycznych przed próbą prowokacyjną i po próbie prowokacyjnej. Porównywanie wyników prowokacji powinno być odniesione do stanu po podaniu na błonę śluzową roztworu płynu kontrolnego. Wyniki dodatnich prób prowokacyjnych alergenem pyłku trawy nie różnią się od dodatnich wyników prób prowokacyjnych z alergenem roztoczy.

#### Piśmiennictwo

- Clement PA. Different types of rhinomanometers, standardization, pathologic shapes of rhinomanometric recordings, pitfalls, and possible errors. *Facial Plast Surg* 1990; 7: 230-44.
- Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol Soc* 1989; 66: 295-303.
- Williams HL. The history of rhinometry in North America. *Rhinology* 1968; 6: 34-49.
- Clement PA, van Dishoeck A, Stoop AP. Some physical data about Passive Anterior Rhinomanometry (P.A.R.). *Rhinology* 1978; 16: 146-63.
- Clement PA, Hirsch C. Rhinomanometry – a review. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1984; 46: 173-91.
- Solomon WR, Stohrer AW. Consideration of the measurement of nasal patency. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1965; 74: 978.
- Kortekangas AE. Problems in the standardization of rhinomanometry. *Allergy* 1980; 35: 255.
- Bartsch M, Spaeth J, Mosges R. Lassen sich die Beschwerden des Rhinitikers mit der Computer – Rhinomanometrie objektivieren? *Arch Otorhinolaryngologica* 1991; Supl.: 163-4.
- Krzeski A, Samoliński B. Standaryzacja badań rymometrycznych – zalecenia Międzynarodowego Komitetu Standaryzacji Rymomanometrii. *Otolaryngol Pol* 1994; supl. 17: 108-11.
- Samoliński B, Krzeski A, Nyckowska J. Zasady badania drożności jam nosowych techniką rymomanometrii aktywnej. *Otolaryngol Pol* 1994; supl. 17: 92-107.
- Gawin A, Zawisza E. Próby prowokacyjne w diagnostyce alergii górnych róg oddechowych. *Otolaryngol Pol* 1984; 38: 523-7.
- Gawin A, Zawisza E, Makowska W. Obiektywna rinospirometria jako metoda oceny leków stosowanych w niedrożności nosa. *Otolaryngol Pol* 1986; tom II: 333-6.
- Stańczyk A. Ocena czynności oddechowej dzieci z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. *Otolaryngol Pol* 1997; 51: 297-301.
- Kozłowski Z, Latkowski B. Zastosowanie drgań niskiej częstotliwości w diagnostyce przedoperacyjnej chorób nosa i zatok przynosowych. *Otolaryngol Pol* 1997; 51 supl. 24: 706-11.
- Clement PA, van Dishoeck A, van de Wal J, et al. Nasal provocation and passive anterior rhinomanometry (PAR). *Clin Allergy* 1981; 11: 293-301.
- Cauwenberge PB, de Schynkel K, Kluyskens PM. Clinical use of rhinomanometry in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1984; 8: 163-75.
- Corrado OJ, Oilier S, Phillips MJ, et al. Histamine and allergen induced change in nasal airways resistance measured by anterior rhinomanometry; reproducibility of the technique and the effect of topically administered antihistaminic and antiallergic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 283-92.
- Berdel D, Koch U. The importance of nasal provocation and rhinomanometry. *Laryngol Rhinol Otolaryngol (Stuttg.)* 1981; 60: 491-5.
- Berdel D, Koch U. Comparison of active foreign flow rhinomanometry (oscillation method) and active personal flow rhinomanometry in 17 patients before and after correction of the nasal septum. *Arch Otorhinolaryngol* 1983; 237: 115.
- Vogt K. Introduction into rhinomanometry. Humboldt University, Berlin 1986.
- Parker AJ, Clarke PM, Dawes PJ, Maw AR. A comparison of active anterior rhinomanometry and nasometry in the objective assessment of nasal obstruction. *Rhinology* 1990; 28: 47-53.
- Porter MJ, Williamson I, Kerridge D, Maw AR. Manometric rhinometry. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995; 20: 303-4.
- Porter MJ, Williamson I, Kerridge D, Maw AR. Manometric rhinometry: a new method of measuring nasal volume. *Rhinology* 1995; 33: 86-8.
- Graf P, Juto JE. Correlation between objective nasal mucosal swelling and estimated stiffness during long-term use of vasoconstrictors. *ORL* 1994; 56: 334-9.
- Graf P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope* 1996; 106: 605-9.
- Graf P, Hallen H, Juto JE. The pathophysiology and treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995; 20: 224-9.

27. Graf P, Hallen H, Juto JE. Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 552-8.
28. Graf P, Juto JE. Histamine sensitivity in the nasal mucosa during four-week use of oxymetazoline. *Rhinology* 1994; 32: 123-6.
29. Graf P, Juto JE. Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during four-week use of oxymetazoline. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56: 131-4.
30. Graf P, Juto JE. Histamine sensitivity in the nasal mucosa during long-term use of xylometazoline in the doubled recommended dose. *Am J Rhinol* 1994; 15: 225-9.
31. Hallen HC, Juto JE. Evaluation of a test for objective diagnosis of nonallergic nasal hyperreactivity. *Am J Rhinol* 1993; 7: 117-20.
32. Jackson AC, Butler JP, Millet FG, et al. Airway geometry by analysis of acoustic pulse response measurements. *J Appl Physiol* 1977; 43: 523-36.
33. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of the geometry of the nasal cavity by acoustic reflections. *Rhinology* 1988; Suppl 1: 21.
34. Lai VW, Corey JP. The use of acoustic rhinometry to quantitatively assess changes after intranasal allergen challenge. *Am J Rhinol* 1994; 8: 171-3.
35. Scadding GK, Darby YC, Austin CE. Acoustic rhinometry compared with anterior rhinomanometry in the assessment of the response to nasal allergen challenge. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994; 19: 451-4.
36. Lane AP, Zweiman B, Lanza DC, et al. Acoustic rhinometry in the study of the acute nasal allergic response. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 811-8.
37. Lenders H, Pirsig W. Diagnostic value of acoustic rhinometry: patients with allergic and vasomotor rhinitis compared with normal controls. *Rhinology* 1990; 28: 5-16.
38. Samoliński B, Grzanka A, Gotlib T. Changes in nasal cavity dimensions in children and adults by gender and age. *Laryngoscope* 2007; 117: 1429-533.
39. Samoliński B. Analiza wyników rymetrii akustycznej na potrzeby diagnostyki rynoalergologicznej. Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 1998.
40. Samoliński B, Grzanka A, Arcimowicz M, Rzepkowska M. Porównanie skuteczności standaryzowanych i niestandardyzowanych szczeniok roztopczy kurzu domowego. *Pol Merkuriusz Lek* 2001; 59: 347-527.
41. Baki A, Ucar B. Diagnostic value of the nasal provocation test with *Dermatophagoides pteronyssinus* in childhood asthma. *Allergy* 1995; 50: 751-4.
42. Dokic D, Jovanovic S, Berghanus A, Brunnee T. Diagnosis of nasal allergy to the house dust mite. *Rhinology* 1991; 29: 117-23.
43. Druce HM. Nasal provocation challenge – strategies for experimental design. *Ann Allergy* 1988; 60: 191-5.
44. Testa B, Mesolella C, Testa F, et al. Comparison of SPT and NPT in the ascertainment of nasal mucosa as shock organ. *Rhinology* 1996; 34: 160-2.
45. Ortolani C, Miadonna A, Adami R, et al. Correlation of the specific IgE in serum and nasal secretions with clinical symptoms in atopics. *Clin Allergy* 1981; 11: 249-56.
46. Bachert C, Berdel D, Enzmann H, et al. Richtlinien fuer die Durchfuehrung von nasalen Provokationstests mit Allergenen bei Erkrankungen der oberen Luftwege. *Alergologie* 1990; 13: 53-5.
47. Druce HM, Schumacher M.J. Nasal provocation challenge. Report of the committee on upper airway allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 261-4.
48. Clement PA. Rhinomanometry. *Allergy* 1997; 52 (Suppl 33): 26-7.
49. Lund VJ. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994; 49 Suppl 19: 1-34.
50. Frolund L, Madsen F, Scharling B, et al. Bronchial allergen challenge: dose versus concentration. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 219-25.
51. Inman MD, Watson R, Cockcroft DW, et al. Respiratory pathophysiologic responses. Reproducibility of allergen – induced early and late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1191-5.
52. Melillo G, Aas K, Cartier A, et al. Guidelines for the standardization of bronchial provocation tests with allergens. *Allergy* 1991; 46: 321-9.
53. Schultze-Werninghaus G. Allergen-Provocationsproben bei Asthma bronchiale Techniken und Indikationen. *Prax Klin Pneumol* 1987; 41: 494-9.
54. Durham SR, Ying S, Varney VA, et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mukosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 1992; 148: 2390-4.
55. Iliopolous O, Proud D, Adkinson NF Jr, et al. Relationship between the early, late, and rechallenge reaction to nasal challenge with antigen: Observations on the role of inflammatory mediators and cells. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 93: 85-92.
56. Iliopolous O, Proud D, Adkinson NF Jr, et al. Effects of immunotherapy on the early, late, and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 855-66.
57. Wang D, Clement P, Waele De M, Derde MP. Study of nasal cytology in atopic patients after nasal allergen challenge. *Rhinology* 1995; 33: 78-81.
58. Small P, Barret D. Evaluation of dust mite nasal provocation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 501-6.
59. Fernandes FR, Solew D, Naspitz C, Munoz-Lopez F. Diagnostic value of nasal provocation testing and rhinomanometry in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6: 184-8.
60. Gronborg H, Bisgaard H, Romeling F, Mygind N. Early and late nasal symptom response to allergen challenge. *Allergy* 1993; 48: 87-93.
61. Pastorello EA, Riario-Sforza GG, Gandini R. Comparison of rhinomanometry, symptom score, and inflammatory cell counts in assessing the nasal late-phase reaction to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 85-92.
62. Small P, Biskin N. Relationship between allergen-specific skin testing and nasal provocation in patients with perennial rhinitis. *Ann Allergy* 1992; 68: 331-3.
63. Rasp G. Akustische Rhinometrie: Messung der Fruh- und Spatphase der allergischen Sofortreaktion bei der allergischen Rhinitis. *Laryngo-Rhino-Otol* 1993; 72: 125-30.
64. Bernheim N, Wang D, Clement PA. The kinetics of the cytologic and rhinomanometric changes in the nose after challenge with allergen. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995; 49: 229-33.
65. Hofmann D, Woenne R. The significance of bronchial nasal provocation tests in making the diagnosis of allergy in children. *Allergol Immunopathol* 1978; 6: 487-96.
66. Olive-Perez A. The nasal provocation test in the diagnosis of allergic rhinitis. Behaviour and dynamics of flow during the test. *Rhinology* 1992; 30: 187-91.



67. Sipila J, Suonoaa J, Salmivalli A, Laippala P. The effect of the nasal cycle on the interpretation of rhinomanometric results in a nasal provocation test. *J Rhinol* 1990; 4: 179-84.
68. Bachert C, Drechsler S, Hauser U, et al. Influence of oral calcium medication on nasal resistance in the nasal allergen provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 599-604.
69. Bousquet J, Lebel B, Chanal I, et al. Antiallergic activity of H1-receptor antagonists assessed by nasal challenge. *Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 881-7.
70. Mygind N, Dahl R. Challenge tests in nose and bronchi: pharmacological modulation of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 1996; 26 Suppl 3: 39-43.
71. Warren DW, Hairfield WM, Seaton DL. The relationship between nasal airway cross-sectional area and nasal resistance. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1987; 92: 390-5.
72. Naito K, Cole P, Humphrey D. Comparison of subjective and objective nasal patency before and after decongestion of the nasal mucosa. *Am J Rhinol* 1991; 5: 113-5.
73. Eccles R, Lancashire B, Tolley NS. Experimental studies on nasal sensation of airflow. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987; 103: 303-6.
74. Jones AS, Willat DJ, Durham LM. Nasal airflow: resistance and sensation. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 909-11.
75. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl* 2000; 16: 3-17.
76. Kesavanathan J, Swift DL. Evaluation of acoustic rhinometry and posterior rhinomanometry as tools for inhalation challenge studies. *J Toxicol Environ Health* 1996; 48: 295-307.