



studi clinici

Valutazione dell'enfisema in pazienti affetti da BPCO*

Studio funzionale e radiologico

Isa Cerveri, MD; Roberto Dore, MD; Angelo Corsico, MD, PhD;
Maria C. Zoia, MD; Riccardo Pellegrino, MD; Vito Brusasco, MD;
Ernesto Pozzi, MD

Obiettivi: La combinazione di parametri funzionali che riflettono una riduzione del flusso massimo, il grado di iperinflazione polmonare, la relazione tra flusso massimo inspiratorio ed espiratorio, la risposta al broncodilatatore e la capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) del polmone sono stati usati per quantificare l'estensione dell'enfisema, come stimato dalla TC ad alta risoluzione (HRCT).

Disegno: La spirometria forzata inspiratoria ed espiratoria, i volumi polmonari, il test di reversibilità la capacità di diffusione con il metodo del singolo respiro sono stati valutati prima e dopo avere fatto inalare salbutamolo, 200 µg. Le relazioni tra le variabili funzionali polmonari e l'estensione dell'enfisema, come determinato con HRCT, sono state esaminate mediante analisi univariate e multivariate.

Soggetti: Trentanove pazienti esterni affetti da BPCO con ostruzione moderato-severa.

Misurazioni e risultati: Il punteggio di estensione dell'enfisema variava dal 18 al 70%. Tutti i parametri di funzionalità polmonare studiati, tranne la variazione percentuale del FEV₁ pre-detto dopo l'inalazione di salbutamolo correlavano significativamente con l'estensione dell'enfisema (intervallo di r², da 0,19 a 0,44). La capacità funzionale residua ed il flusso espiratorio forzato al 50% della FVC/ flusso inspiratorio forzato al 50% della FVC, il rapporto tra DLCO/volume alveolare e le variazioni indotte dal broncodilatatore nel rapporto FEV₁/FVC erano le uniche variabili analizzate con la regressione multipla. Il modello di regressione multipla spiega il 71% della variabilità di estensione dell'enfisema misurata dalle scansioni HRCT.

Conclusioni: La combinazione delle misurazioni della funzionalità polmonare riflette il grado di iperinflazione del polmone, la collassabilità bronchiale, la capacità di diffusione del polmone e la risposta al broncodilatatore offrono una buona stima dell'estensione dell'enfisema, come valutato con HRCT. Questi dati suggeriscono che le prove di funzionalità polmonare sono utili per stimare ed esaminare il danno parenchimale in pazienti con BPCO.

(CHEST Edizione Italiana 2004; 4:5-9)

Parole chiave: broncodilatazione; capacità di diffusione; TC ad alta risoluzione; volumi polmonari; spirometria

Abbreviazioni: DLCO = capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio; FEF₅₀ = flusso espiratorio forzato a 50% della FVC; FIF₅₀ = flusso inspiratorio forzato a 50% della FVC; FRC = capacità funzionale residua; HRCT = TC ad alta risoluzione; RV = volume residuo; TGV = volume gas toracico; TLC = capacità polmonare totale; VA = volume alveolare

*Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio (Dott. Cerveri, Corsico, Zoia e Prof. Pozzi) ed Istituto di Radiologia Medica (Dott. Dore), Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico S. Matteo, Università di Pavia, Pavia, Italia; Servizio di Fisiopatologia Respiratoria (Dott. Pellegrino), AO S. Croce e Carle, Cuneo, Italia; Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Dipartimento di Medicina Interna (Prof. Brusasco), Università di Genova, Genova, Italia.

Questo lavoro è stato in parte finanziato da un Progetto di Ricerca- Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia.

Manoscritto ricevuto il 16 luglio 2003; revisione accettata il 25 novembre 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Dott.ssa Isa Cerveri, Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, IRCCS Policlinico S. Matteo, via Taramelli 5, 27100 Pavia, Italia; e-mail: i.cerveri@libero.it

(CHEST 2004; 125:1714-1718)

Si ritiene che l'ostruzione al flusso d'aria dei pazienti con BPCO sia secondaria al danno ed al rimodellamento delle vie aeree, mentre si considera che l'enfisema giochi solamente un ruolo minore.¹ Come conseguenza, gli interventi farmacologici raccomandati per i pazienti con BPCO¹ sono mirati unicamente ad aumentare il calibro delle vie aeree ed ad una riduzione dell'infiammazione delle stesse. Questo approccio è giustificato anche dall'indisponibilità di farmaci capaci di modificare le caratteristiche del parenchima polmonare.² Comunque, nuove sostanze saranno sviluppate in futuro nel tentativo di trattare in maniera specifica le vie aeree o il danno parenchimale. Se questo avverrà, la variabilità di risposta ai trattamenti potrebbe essere ridotta stimando nei pazienti la presenza e l'estensione dell'enfisema.

La TC ad alta risoluzione (HRTC) si considera una tecnica sensibile sia per analizzare sia per diagnosticare e quantificare l'enfisema polmonare *in vivo*,³ ma non è sempre disponibile in molti centri e può non essere adeguata per un follow-up. I risultati di studi che tentano di correlare le misurazioni di funzionalità polmonare con le scansioni HRTC sono discordanti, come le correlazioni che spiegano non più di un quarto o metà delle variabilità generalmente trovate,⁴ perché nessuno dei parametri raccomandati per esaminare la funzione polmonare in pazienti con BPCO è unicamente sensibile alle caratteristiche patologiche dell'enfisema. Il massimo flusso espiratorio è ridotto nell'enfisema a causa della perdita del ritorno elastico del polmone, ma può essere ridotto anche per ostruzione intrinseca delle vie aeree. La capacità di diffusione del polmone per il monossido di carbonio (DLCO) è ridotta nei pazienti con enfisema a causa della perdita di superficie alveolo-capillare, ma può essere ridotta anche per un'ostruzione molto severa delle vie aeree.

Oltre alla riduzione del massimo flusso espiratorio che è misurato generalmente con il FEV₁, le altre anomalie meccaniche possono riflettere la perdita del ritorno elastico del polmone. Fra queste anor-

malità ricordiamo l'iperinsufflazione del polmone,⁵ la facilità a collabire delle vie aeree⁶ e l'alterata interdipendenza via aerea-parenchima.⁷⁻⁹ Lo scopo di questo studio è quello di esaminare fino a quale punto la combinazione di misurazioni non invasive di funzionalità polmonare sono capaci di quantificare la presenza di enfisema in pazienti con BPCO rispetto alle misurazioni ottenute con scansioni HRTC.

MATERIALI E METODI

Soggetti

Trentacinque soggetti maschi e 4 femmine affetti da BPCO¹⁰ hanno preso parte a questo studio (Tabella 1). Tutti i soggetti erano fumatori o ex fumatori; 36 soggetti avevano una storia di tosse cronica ed espettorato, 20 soggetti riferivano dispnea. A tutti i soggetti è stato chiesto di non assumere broncodilatatori a breve durata d'azione per almeno 12 h, di essere in condizione cliniche stabili e di non aver avuto riacutizzazioni nel mese precedente. Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale e tutti i soggetti hanno firmato il consenso informato.

Funzione polmonare

Nel primo giorno di studio, è stata eseguita una prova di funzionalità polmonare completa prima e dopo 30 min dall'inalazione di 200 µg di salbutamolo (Autobox V6200 e Vmax 22; SensorMedicscorporation; Yorba Linda, CA).

Sono stati misurati FVC e FEV₁ all'inizio e dopo somministrazione di salbutamolo, secondo le linee-guida della American Thoracic Society.¹¹ La variazione del FEV₁ dopo salbutamolo (espressa come percentuale del valore predetto) è stata considerata come l'indice di broncodilatazione. Come è noto,⁷⁻⁹ un gran numero di pazienti con enfisema presenta un aumento della FVC con minima o nessuna variazione del FEV₁. Questo segnale di broncodilatazione viene definito *isolata risposta volumetrica*. Così, la variazione nel rapporto FEV₁/FVC dopo la terapia con salbutamolo (es. post-FEV₁/FVC%-pre-FEV₁/FVC%) è stato considerato come un indice di risposta relativa in termini di flusso e volume.

È stato considerato il flusso espiratorio forzato misurato al 50% della FVC (FEF₅₀) e quello inspiratorio (FIF₅₀) sulla curva flusso-volume che mostrava la migliore combinazione di FVC e FEV₁ e flussi inspiratori sovrapponibili. Il rapporto FEF₅₀/FIF₅₀ è stato considerato come indice di tendenza al collabimento delle vie aeree.

Il volume dei gas toracici (TGV) è stato valutato con pletisografia corporea, con soggetti che respiravano contro una valvola chiusa ad una frequenza < 1 Hz e con le mani appoggiate sulle guance. La capacità polmonare totale (TLC) è stata ottenuta come la somma del TGV e della capacità inspiratoria. Il Volume residuo (RV) era la differenza tra la TLC e la capacità vitale. La capacità funzionale residua (FRC) è stata ottenuta da valori di TGV corretti per alcune differenze tra il volume al quale è stata chiusa la valvola e la media dei volumi di fine espirazione dei quattro respiri tranquillo a volume corrente. I valori predetti della spirometria ed i volumi polmonari sono quelli di Quanjer et al.¹²

Il DLCO ed il volume alveolare (VA) sono stati misurati almeno due volte, come descritto da Huang e MacIntyre.¹³ I valori predetti sono ricavati da Cotes et al.¹⁴

HRTC imaging

È stato utilizzato un analizzatore TC di terza generazione a rotazione continua con acquisizione di volume estensibile a 24 s (Somatom Plus; Siemens; Erlangen, Germania). La valutazione quantitativa dell'enfisema si basava su tre scansioni di sezioni

Tabella 1—Dati antropometrici e di funzionalità polmonare

Variabili	Media ± DS	Intervallo
Età, anni	64 ± 7	48–80
Altezza, cm	167 ± 6	155–182
FEV ₁ , % del predetto	47 ± 16	21–72
FVC, % del predetto	80 ± 19	33–108
FEF ₅₀ , L/s	0,57 ± 0,30	0,16–1,37
FIF ₅₀ , L/s	3,29 ± 1,01	1,75–5,41
FRC, % del predetto	144 ± 28	95–203
RV, % del predetto	153 ± 39	78–241
TLC, % del predetto	115 ± 13	90–139
Variazione del FEV ₁ ,* % del predetto	8 ± 6	–1–26
Variazione del FEV ₁ /FVC,* %	–1 ± 4	–11–12
DLCO, % del predetto	65 ± 19	29–105
DLCO/VA	67 ± 17	30–99

*Dopo somministrazione di salbutamolo.

spesse 2-mm acquisite con corrente di 200-MA e ottenute a livello dell'arco aortico, della carena tracheale e delle vene polmonari mentre il paziente era in apnea a RV. Usando un software dedicato (Siemens) e la "maschera di densità",¹⁵ è stata calcolata la percentuale di punti con una densità < -900 unità Hounsfield alla massima espirazione.¹⁶

Analisi statistica

La normalità della distribuzione dei dati è stata valutata con il test di Shapiro-Wilks. Le relazioni tra le variabili sono state esaminate con l'analisi della regressione lineare ed il coefficiente di correlazione di Pearson. Gli effetti simultanei dei parametri di funzionalità polmonare sono stati analizzati con la regressione lineare e multipla, con l'estensione dell'enfisema determinata con HRTC come la variabile dipendente e le variabili indipendenti selezionate da una procedura di stepwise. Le variabili indipendenti erano il FEV₁ (percentuale del predetto), la FRC (percentuale del predetto), la TLC (percentuale del predetto), il RV (percentuale del predetto), il rapporto RV/TLC, la DLCO (percentuale del predetto), il rapporto DLCO/VA, il rapporto FEF₅₀/FIF₅₀, la variazione del FEV₁ salbutamolo-indotta (percentuale del predetto), e la variazione salbutamolo-indotta del rapporto FEV₁/FVC. Valori di p < 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi. Tutti i test sono stati eseguiti usando un pacchetto software statistico (Statistica per Windows, versione 6; StatSoft; Tulsa, OK). I dati sono presentati come media ± DS.

RISULTATI

Tutti i soggetti avevano ostruzione delle vie aeree moderato-severa (Tabella 1), e la maggior parte aveva anche iperinflazione polmonare (es. aumento della FRC), intrappolamento aereo (es. un aumento del RV) e riduzione della DLCO. In tutti i soggetti, i valori di FEF₅₀ erano sempre, notevolmente inferiori del FIF₅₀, col rapporto FEF₅₀/FIF₅₀ che variava da 0,1 al 0,4. Le variazioni salbutamolo-indotte del FEV₁ andavano da -1 a +26% del predetto e le variazioni in valore assoluto del rapporto FEV₁/FVC variavano da -11 a +12%.

La media dell'estensione dell'enfisema determinata con HRTC era del 39 ± 12% (range, 18-70%) del polmone totale, ed è stata correlata con FEV₁, FRC, TLC, RV, DLCO, RV/TLC, FEF₅₀/FIF₅₀, DLCO/VA e ΔFEV₁/FVC (Tabella 2). Le relazioni dei parametri di funzionalità polmonare sono riportate nella

Tabella 2—Relazione tra variabili funzionali ed estensione dell'enfisema come stimata dalle scansioni HRTC*

Variabili	r	Valore p
FEV ₁ , % del predetto	-0,52	0,001
FRC, % del predetto	0,66	0,00001
RV, % del predetto	0,52	0,001
TLC, % del predetto	0,54	0,0004
RV/TLC	0,44	0,01
DLCO, % del predetto	-0,54	0,001
DLCO/VA	-0,64	0,00001
FEF ₅₀ /FIF ₅₀ , L/s	-0,66	0,00001
Variazione del FEV ₁ , † % del predetto	-0,29	NS
Variazione FEV ₁ /FVC, † %	-0,59	0,0001

* NS = non significativo.

† Dopo somministrazione di salbutamolo.

Tabella 3. La varianza dell'estensione dell'enfisema misurata con scansione di HRTC spiegata da ogni singolo parametro di funzionalità polmonare variava dal 19 al 44%. Una proporzione molto più grande di estensione dell'enfisema è stata spiegata dal modello di regressione multipla con quattro variabili indipendenti selezionate da una procedura di stepwise:

$$\begin{aligned} \text{estensione dell'enfisema (\%)} = & 38,5 + 0,30 \times \text{FRC} - \\ & 0,30 \times \text{FEF}_{50}/\text{FIF}_{50} - 0,24 \times \text{DLCO}/\text{VA} - \\ & 0,26 \times \Delta\text{FEV}_1/\text{FVC} \quad (r^2 = 0,71, p < 0,001) \end{aligned}$$

La relazione tra il modello stimato e l'estensione dell'enfisema misurato con HRTC è presentato nella Figura 1.

DISCUSSIONE

Il principale risultato di questo studio è che gran parte dell'enfisema stimato con HRTC è spiegato da un modello di regressione multipla, che comprende misurazioni di funzionalità polmonare non invasive che riflettono l'iperinflazione polmonare, la tendenza al collasso bronchiale, la capacità di diffusione alveolo-capillare e la risposta al broncodilatatore. È riconosciuto che la BPCO è una condizione molto eterogenea e questo è la probabile ragione della notevole discordanza dei risultati fra prove cliniche. È probabile che una migliore caratterizzazione della malattia di base possa aiutare a ridurre la variabilità di risposta ad interventi terapeutici in pazienti con BPCO. Comunque, le linee-guida GOLD recentemente pubblicate¹ considerano i pazienti con BPCO come una popolazione omogenea, almeno per quanto riguarda il trattamento farmacologico. Di conseguenza, una semplice spirometria è raccomandata per valutare la presenza e la gravità di ostruzione delle vie aeree, mentre l'accertamento dell'enfisema con HRTC è ristretto a quei pazienti che sono possibili candidati alla chirurgia. Negli ultimi anni, molta attenzione è stata rivolta a farmaci per l'ostruzione del flusso d'aria (es. inibitori delle fosfodiesterasi) o per il danno parenchimale (es. terapia che aumenta la alpha 1-antitripsina). Da questa prospettiva, la quantificazione dell'enfisema può aiutare a creare trattamenti per singoli pazienti.

L'uso della HRTC per l'accertamento dell'enfisema ha delle limitazioni. Primo, non è facilmente eseguibile in alcuni centri. Secondo, espone il paziente a radiazioni. Terzo, non può essere considerato come "gold standard" indiscutibile per la quantificazione dell'enfisema, come dimostra il coefficiente di correlazione con patologie polmonari che varia da 0,7 a 0,9.¹⁷⁻¹⁹ Quarto, non è appropriata per il follow-up. Comunque, prove di funzionalità polmonari sono facili da ottenere in più centri, ma le relazioni tra i singoli parametri e l'estensione di enfisema, determinata dal patologo o da scansioni HRTC,

Tabella 3—Correlazione delle variabili sottoposte all'analisi della regressione multipla

Variabili	FEV ₁	FRC	RV	TLC	RV/ TLC	DLCO	DLCO/VA	FEF ₅₀ /FIF ₅₀	Variazione del FEV ₁ * del FEV ₁ *	Variazione del FEV ₁ / FVC*
FEV ₁ , % del predetto		-0,63†	-0,67†	-0,30	-0,66†	0,46†	0,17	0,65†	-0,13	0,21
FRC, % del predetto	-0,63†		0,91†	0,85†	0,73†	-0,36†	-0,45†	-0,55†	0,17	-0,27
RV, % del predetto	-0,67†	0,91†		0,79†	0,82†	-0,34†	-0,31	-0,47†	0,37†	-0,19
TLC, % del predetto	-0,30	0,85†	0,79†		0,52†	-0,27	-0,52†	-0,41†	0,14	-0,17
RV/TLC	-0,66†	0,73†	0,82†	0,52†		-0,34†	-0,11	-0,38†	0,39†	-0,20
DLCO, % del predetto	0,46†	-0,36†	-0,34†	-0,27	-0,34†		0,72†	0,27	0,40†	0,60†
DLCO/VA	0,17	-0,45†	-0,31	-0,52†	-0,11	0,72†		0,37†	0,50†	0,56†
FEF ₅₀ /FIF ₅₀ , L/s	0,65†	-0,55†	-0,47†	-0,41†	-0,38†	0,27	0,37†		0,16	0,37†
Variazione del FEV ₁ †	-0,13	0,17	0,37†	0,14	0,39†	0,40†	0,50†	0,16		0,61†
Variazione del FEV ₁ /FVC † %	0,21	-0,27	-0,19	-0,17	-0,20	0,60†	0,56†	0,37†	0,61†	

*Dopo salbutamolo.

†p < 0,05.

è piuttosto debole.^{3,20-24} Questo studio risponde a due domande pratiche: se l'estensione dell'enfisema può essere stimata con prove di funzionalità polmonare e quali misurazioni sono utili nel realizzare accordo con i dati delle scansioni HRTC.

Liperinflazione del polmone è nota come una caratteristica di molti pazienti^{25,26} enfisematosi ed è considerata la quinta caratteristica essenziale di questa malattia (es. perdita di ritorno elastico del polmone). La meccanica del sistema respiratorio prevede che un calo del ritorno elastico del polmone dovrebbe dare luogo ad un aumento della FRC e del TLC.⁵ In questo studio, TLC e FRC, correlano significativamente con l'estensione dell'enfisema determinato dalle scansioni HRTC, ma solamente la FRC è stata ritenuta significativa nel modello di regressione multipla. Dato che il volume polmonare

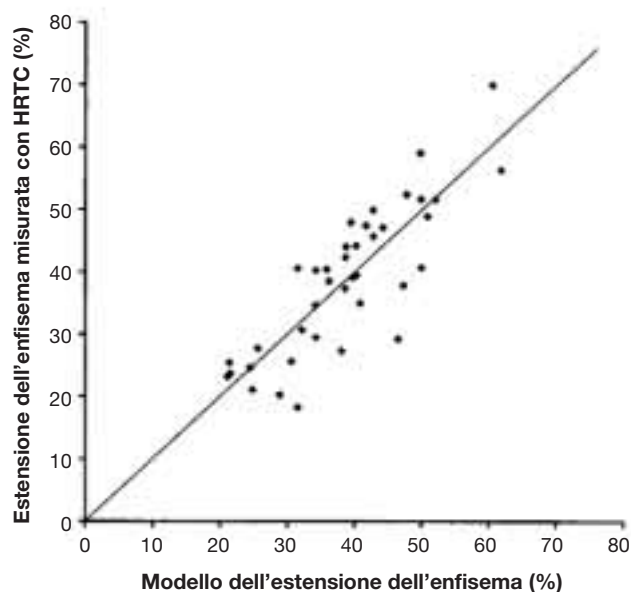


FIGURA 1. Relazione tra estensione dell'enfisema, misurata con HRTC, e quella stimata dal modello di regressione multipla (vedi la sezione risultati). È mostrata la linea di identità.

correla significativamente, la conservazione del FRC potrebbe essere solamente un artefatto a causa dell'ordine nel quale le variabili sono state inserite nella procedura di selezione di stepwise. Comunque, quando un'analisi di regressione multipla è stata eseguita digitando misurazioni di volume polmonare in tutte le possibili combinazioni senza selezione dello stepwise, il modello mostrato nei "Risultati" è rimasto quello che meglio si adattava ai dati sperimentali. Inoltre, quando la FRC è stata esclusa dal modello, il TLC è stato mantenuto ma l' r^2 si è ridotto leggermente (da 0,71 a 0,68). Fisiologicamente, questo può apparire sorprendere perché la FRC, diversamente dal TLC è determinata anche da meccanismi dinamici, come un pattern respiratorio alterato, un aumento di durata costante del sistema respiratorio e la limitazione del flusso espiratorio²⁷ che può essere presente in pazienti con BPCO senza enfisema. Un possibile chiarimento per questa scoperta sono che le scansioni HRTC sono eseguite a VR che è anch'esso determinato da meccanismi dinamici.²⁷ Non si può escludere la possibilità che usando scansioni in piena inspirazione si sarebbe ottenuta una correlazione migliore sia con il TLC che con la FRC. Comunque, la HRTC analizza misurazioni a piena espirazione che correlano meglio con variabili fisiologiche di quelle prese a piena inspirazione.^{16,28,29} Un ulteriore chiarimento è che l'aumento in TLC può essere limitato nei soggetti con enfisema da una riduzione della forza dei muscoli inspiratori.³⁰

L'ostruzione del flusso aereo in pazienti con BPCO è variabile a causa di un'ostruzione intrinseca o la perdita del ritorno elastico del polmone.⁵ In presenza di enfisema, ci aspetteremmo che il calibro delle vie aeree intraparenchimali sia inferiore in espirazione che in inspirazione perché le pareti delle vie aeree sono più comprimibili o perché la forza del parenchima del polmone è ridotta.⁶ La significativa relazione inversa tra il rapporto FEF₅₀/FIF₅₀ e l'estensione di enfisema stimata da scansioni HRTC conferma queste predizioni.

Nei nostri studi precedenti,⁹ abbiamo dimostrato che una risposta di volume isolata ai broncodilatatori avviene in pazienti con enfisema come un risultato di un aumento del flusso, accadendo soprattutto a volumi di polmone bassi piuttosto che a volumi di polmone alti. Questo fenomeno era associato con un calo paradossale nel piccolo calibro delle vie aeree dalla FRC al TLC come misurato dalla HRTC, riflettendo così un accoppiamento alterato tra vie aeree e parenchima del polmone. Nello studio attuale, la significativa relazione inversa tra cambi in rapporto di FEV₁/FVC dopo somministrazione di salbutamolo e l'estensione dell'enfisema riflettono il fatto che le risposte di volume (come un aumento in FVC) sono maggiori rispetto alle risposte di flusso (come un aumento in FEV₁).

Infine, come abbondantemente documentato in letteratura, più è esteso l'enfisema più è ridotta la DLCO. Questa caratteristica riflette le conseguenze patologiche dell'iperinflazione polmonare e la disgregazione alveolare sul versante vascolare.²⁰

Le altre variabili correlate significativamente con l'estensione dell'enfisema sono il FEV₁, il VR, ed il rapporto RV/TLC. Questo si spiega con il fatto che il calo di flusso e la chiusura delle vie aeree ad un volume di polmone alto sono dovuti o ad un calo di ritorno elastico, come è il caso di pazienti con enfisema, o ad una malattia intrinseca delle vie aeree, come è il caso di pazienti con bronchite cronica.

La formula di predizione di questo studio non può essere generalizzata prima che sia testata in soggetti diversi da quelli per cui è stata creata; le implicazioni cliniche delle scoperte presenti, che sono un modello di regressione multiplo basato su misurazioni funzionali non invasive del polmone, offrono una buona stima dell'estensione dell'enfisema in pazienti con BPCO, come stimato dalle scansioni HRTC. Considerando il fatto che la HRTC espone il paziente a radiazione e non può essere usato ripetutamente per esaminare la malattia, questo approccio funzionale può essere particolarmente utile per prove cliniche di trattamenti nuovi per pazienti con BPCO.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256–1276
- 2 Boschetto P, Miniati M, Miotto D, et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary. *Eur Respir J* 2003; 21:450–454
- 3 Madani A, Keyzer C, Gevenois PA. Quantitative computed tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18:720–730
- 4 Thurlbeck WM. Emphysema then and now. *Can Respir J* 1994; 1:21–39
- 5 Pride NB, Macklem PT. Lung mechanics in disease. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of physiology: the respiratory system; mechanics of breathing*. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986; 659–692
- 6 Stanescu D, Veriter C, Van de Woestijne KP. Maximal inspiratory flow rates in patients with COPD. *Chest* 2000; 118:976–980

- 7 O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18:914–920
- 8 Newton MF, O'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121:1042–1050
- 9 Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, et al. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000; 88:1989–1995
- 10 American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225–243
- 11 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202–1218
- 12 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6(suppl): 5–40
- 13 Huang YC, MacIntyre NR. Real-time gas analysis improves the measurement of single-breath diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:946–950
- 14 Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J* 1993; 17:1062–1064
- 15 Muller NL, Staples CA, Miller RR, et al. "Density mask": an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988; 94:782–787
- 16 Knudson RJ, Standen JR, Kaltenborn WT, et al. Expiratory computed tomography for assessment of suspected pulmonary emphysema. *Chest* 1991; 99:1357–1366
- 17 Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, et al. The diagnosis of mild emphysema: correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:169–178
- 18 Hruban RH, Meziene MA, Zerhouni EA, et al. High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs: pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:935–940
- 19 Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, et al. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:653–657
- 20 Park SS, Janis M, Shim CS, et al. Relationship of bronchitis and emphysema to altered pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102:927–936
- 21 Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F, et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1179–1187
- 22 Robbesom AA, Versteeg EM, Veerkamp JH, et al. Morphological quantification of emphysema in small human lung specimens: comparison of methods and relation with clinical data. *Mod Pathol* 2003; 16:1–7
- 23 Baldi S, Miniati M, Bellina CR, et al. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:585–589
- 24 Cosio MG, Snider GL. Chest computed tomography: is it ready for major studies of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J* 2001; 17:1062–1064
- 25 Gevenois PA, Scillia P, de Maertelaer V, et al. The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:1169–1173
- 26 Kinsella M, Muller NL, Staples C, et al. Hyperinflation in asthma and emphysema: assessment by pulmonary function testing and computed tomography. *Chest* 1988; 94:286–289
- 27 Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1997; 10:468–475
- 28 Lamers RJ, Thelissen GR, Kessels AG, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation with spirometrically controlled CT lung densitometry. *Radiology* 1994; 193:109–113
- 29 Eda S, Kubo K, Fujimoto K, et al. The relations between expiratory chest CT using helical CT and pulmonary function tests in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1290–1294
- 30 Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983; 55:8–15