

REFERATE GENERALE

Aportul tehnicilor de radioimagică în înțelegerea mecanismelor fiziopatologice din bronhopneumopatia obstructivă cronică

Partea I

Aportul imagisticii în investigarea leziunilor aparatului respirator caracteristice determinate de BPOC

Ioana Ungurean¹, Voicu Tudorache², Maria Mogoșeanu¹, Monica Marc²

¹Disciplina de radiologie

²Disciplina de pneumologie

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

Rezumat

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă (4-6% din populația adultă), cu debut insidios și progresiune lentă, motiv pentru care rămâne o boală subdiagnosticată mai ales în stadiile precoce. Majoritatea pacienților ajung în incidentă medicală de abia în stadiile III, IV de boală conform clasificării GOLD (Global Obstructive Lung Diseases). Conform GOLD, prioritară în stadializarea gravității bolii este explorarea funcțională respiratorie, rectae valoarea volumului expirator maxim pe secundă (VEMS).

Totuși evaluarea radiografică a pacienților cu risc (fumători sau a celor ce își desfășoară activitatea în mediul poluat aeric) poate reprezenta un prim pas în reperarea modificărilor pulmonare și în special al comorbidităților.

Deoarece este o boală intens invalidantă și reprezintă o povară socio-economică puternică, investigațiile moderne, tomografia computerizată spirală (CT), tomografia computerizată cu detectori multipli (MDCT), respectiv rezonanța magnetică nucleară (RMN), pot reprezenta alternative în diagnosticarea și depistarea precoce a bolii.

Cuvinte cheie: BPOC, subdiagnosticare, comorbidități, radiografie, CT, MDCT, MRI.

Abstract

The role of modern imaging techniques in the investigation of COPD related respiratory lesions

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease (4-6% of adults), with insidious onset and slow progression, which is why the disease remains under diagnosed especially in early stages. Most patients get medical attention in stage III, IV of disease, according to GOLD classification (Global Obstructive Lung Diseases). According to GOLD, priority in staging the disease severity is the evaluation of respiratory function, rectae the FEV1. However radiographic evaluation of patients with risk (smokers or those working in polluted environment) may represent a first step in marking the changes in the lung and especially comorbidities.

Since this disease is mostly disabling and a powerful socioeconomic problem, modern investigations, such as spiral computerised tomography (CT), multidetector computerised tomography (MDCT) and magnetic resonance (MRI) may be alternatives in diagnosis and early detection of disease.

Key words: COPD, underdiagnosis, comorbidities, radiography, CT, MDCT, MRI

Introducere

BPOC este o afecțiune cronică, ce afectează atât bronhiile (bronșită cronică) cât și plămânii (emfizem), ce se manifestă prin îngustarea progresivă și ireversibilă a bronhiilor conducând la o scădere progresivă a capacității respiratorii. La baza fiziopatologiei BPOC stă un anumit model de inflamație (de tip neutrofilic), care generează inițial modificări multiple pulmonare (bronșită, disfuncție ciliară, emfizem, modificări struc-

turale parietale) care conduc la obstrucția bronșică. Cu timpul, inflamația debordează teritoriul pulmonar, determinând modificări sistemice (musculare, cardiovasculare, endocrin-metabolice etc.). Modificările obstructive preced cu mult timp apariția manifestărilor clinice, încât în momentul când bolnavul se prezintă pentru acuze la medic, funcția pulmonară (apreciată prin VEMS) este mult compromisă, cu aproximativ 30-40%¹.

Scopul lucrării îl reprezintă trecerea în revistă a diverselor metode radioimagistice, a indicațiilor acestora, precum și compararea performanțelor lor în diagnosticarea BPOC.

Implicațiile componente genetica în BPOC

Mortalitatea și morbiditatea ridicate în BPOC, natura cronică și progresivă a acestei boli, au determinat recurgerea la studii genetice moleculare în scopul identificării factorilor de sensibilitate pentru boală. Identificarea timpurie a susceptibilității genetice a BPOC la fumători poate fi un element esențial în prevenirea bolii².

Studiul componente familiale, a gemenilor dar și a factorilor de mediu comun al acestora, sprijină ideea conform căreia factorii genetici sunt determinanți ai susceptibilității în BPOC, în condițiile expunerii cronice la fumul de țigară³. Singurul factor de risc genetic dovedit în BPOC îl reprezintă deficitul de alfa1-antitripsină (AAT) deși o serie de alte gene candidat promițătoare pentru BPOC dar fără legătură cu deficiența AAT au fost recent identificate⁴.

Identificarea genelor implicate în BPOC prin studii asupra genomului și corelarea acestora cu disponibilitatea tehnologică imagistică va permite o abordare diferită și noi perspective asupra bolii⁵.

Evaluarea radioimagică pulmonară în BPOC

Aprecierea funcției pulmonare, stabilirea diagnosticului și stadializarea BPOC se face în mod curent prin spirometrie care oferă însă o perspectivă limitată asupra bolii, fiind slab corelată cu manifestările clinice, calitatea vieții și mortalitatea din BPOC. Există o disparitate semnificativă între acuzele subiective și probele funcționale ventilatorii, respectiv radioimagistice, majoritatea pacienților cu BPOC subestimând gravitatea bolii, mai ales în formele ușoare și moderate^{6,7}.

Aprofundarea studiilor asupra altor indici, cum sunt cei de compoziție corporală, a celor ce evaluează statusul inflamator sau a noilor metode imagistice (tomografia computerizată cu detectori multipli MDCT, rezonanța magnetică), vor permite un orizont mai larg și o mai bună înțelegere a mecanismelor implicate în BPOC, oferind posibilitatea unui management eficient al bolii.

Studiul parenchimului pulmonar

Radiografia toracică standard rămâne principala modalitate de evaluare a pacientului cu afectare pulmonară dar, în BPOC, rolul ei este limitat, mai ales în stadiile incipiente de boală. Ulterior, hiperinflația pulmonară: diametre crescute ale cutiei toracice, orizontalizarea coastelor, lărgirea spațiilor intercostale, diafragm jos situat, aplatizat precum și creșterea spațiului retrosternal (peste 2,5 cm), atenuare vasculară (oligemie) și hilurile pulmonare mărite, pot fi indicatori ai bolii^{8,9}.

Deși inițial în diagnosticarea BPOC informațiile oferite de clișeu radiografic sunt reduse sau absente, totuși se recomandă a se efectua pe considerentul că acești bolnavi prezintă un risc crescut de cancer bronhopulmonar (diagnostic precoce), dar în același timp pot fi excluse alte afecțiuni care se pot ascunde în spatele unor pacienți cu tablou clinic de BPOC stabil sau exacerbat: bronșiectazii, pneumonii, pneumotorax, leziuni tuberculoase, atelectazii, infarcte pulmonare, tulburări ale circulației, insuficiențe cardiace etc.

În practica curentă și în ciuda progreselor tehnologice din ultimele decenii, detecția radiografică de finețe a emfizemului cantitativ rămâne o arie de dificultate majoră în radiologie și pneumologie¹⁰, gradul de detecție al acestuia fiind apreciat la 40%. Bulele aeriice frecvent întâlnite în emfizem pot să apară și ca leziuni independente (obstrucția unei bronhii

mici cu ventil expirator) putând duce la pneumotorax în localizarea subpleurală¹¹. Un indicator crescut al emfizemului asociat cu hipertensiune pulmonară secundară (HTP) sau a fenotipului „blue bloater“ al BPOC îl reprezintă accentuarea desenului bronhovascular (linii de tramvai), bazal bilateral¹². Formele ușoare de emfizem centroacinar sau panacinar sunt rareori detectate radiografic, devenind evidente în stadii moderate sau severe de boală, cu distribuție în regiunile superioare respectiv inferioare pulmonare^{13,14}.

Aparate performante MDCT cu achiziție spirală, timp scurt de scanare și număr mare de detectori sunt validate ca instrumente de evaluare a volumului pulmonar¹⁵, a conținutului de aer regional¹⁶, a expansiunii regionale a plămânului¹⁷, a segmentării căilor respiratorii și a segmentării vaselor¹⁸. Un salt important în ceea ce privește dezvoltarea scannerelor CT a survenit odată cu apariția MDCT, acestea oferind posibilitatea achiziționării simultane, în toate planurile și într-un timp scurt, a imaginilor corpului uman (de opt ori mai rapid decât aparatele cu o singură spirală).

În ultimii 20 de ani analiza parenchimului pulmonar nu a suferit modificări esențiale. Totuși, două caracteristici ale scanării tomografice pot fi măsurate utilizând metode cantitative: volumul și atenuarea aparentă a razelor X.

Analiza CT densitometrică pulmonară

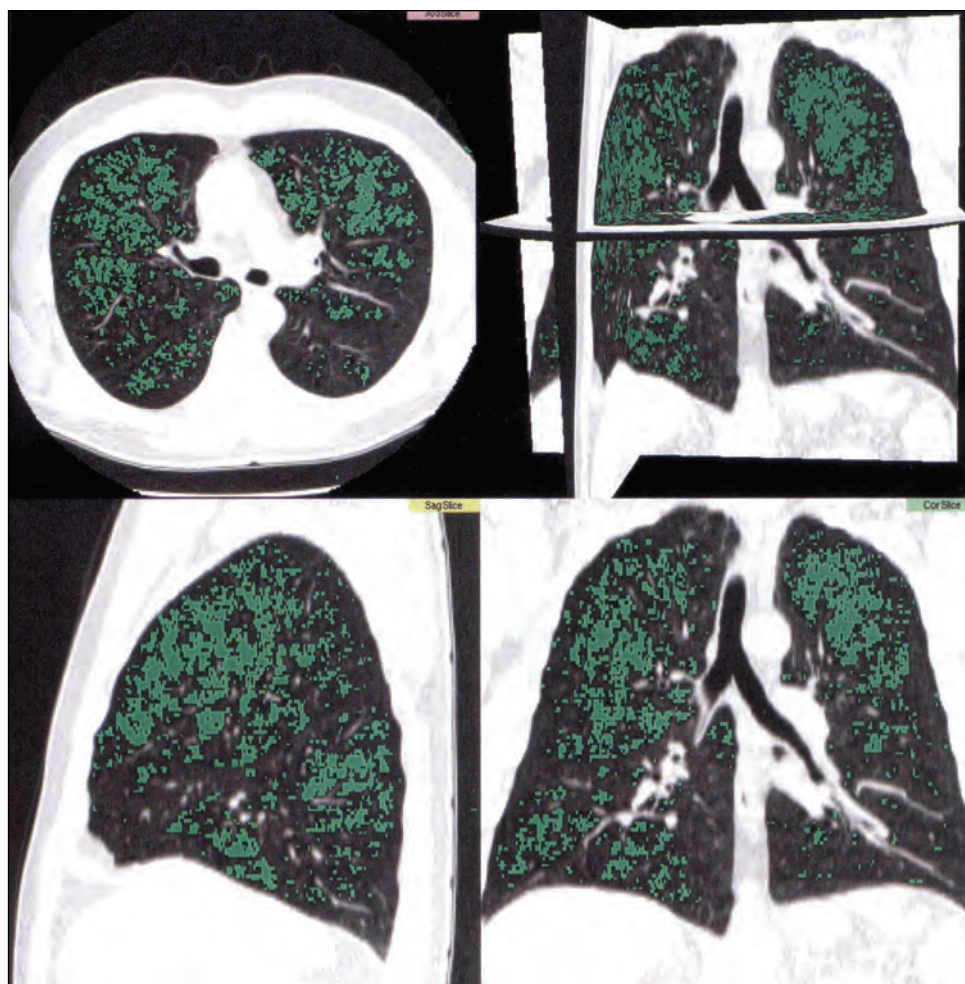
CT nu poate înlocui radiografia toracică, cele două fiind complementare, însă oferă detalii anatomice importante în studiul BPOC permițând determinarea volumului pulmonar total, obiectivarea și cuantificarea emfizemului, imaginile fiind adevărate „hărți densitometrice“ (aspect cunoscut ca mască a densității). La baza realizării acestei măști stă o corectă calibrare a aparatului astfel încât orice modificare survenită în parenchimul pulmonar va fi tradusă imagistic prin variații ale valorii densitometrice normale, cu mențiunea că aerul este apreciat la o valoare de -1000HU (HU=unitate standardizată a atenuării razelor X) iar apa la 0 HU^{19,20}.

O secțiune tomografică este formată din multiple elemente de imagine (pixeli), care datorită faptului că secțiunea are o anumită grosime, se constituie la nivel tridimensional în voxel (element de volum). Computerul calculează densitatea radiografică medie a țesuturilor din fiecare din acești voxel (dependentă de absorbția tisulară) și formează o matrice de voxel.

Prin definirea empirică a densității pulmonare în urma unui inspir maxim (densitatea variază cu amplitudinea inspirației), se poate stabili o valoare prag a acesteia și orice scădere a densității voxelilor sub aceasta, se consideră a fi emfizem: HU a unui voxel devine un index al prezenței și severității bolii. S-a observat că masca densității pentru emfizemul sever la o grosime a secțiunii de 5 mm se încadrează la -950 HU, pentru forma moderată la -910 HU, iar pentru forma ușoară la -850 HU^{21,22}. Calculele măsoară densitatea voxelilor, mai degrabă decât a pixelilor pentru o mai mare exactitate, pentru că secțiunile spirale sunt asamblate într-o structură tridimensională în care elementul imaginii este acum un element de volum²³. În acest mod putem stabili fenotipuri pentru populație²⁴, iar diferențierea lor o vom face pe baza caracteristicilor modelului și a severității emfizemului (fig 1).

Emfizemul se apreciază la examinări succesive, raportat la volumul pulmonar total sau folosind o apreciere procentuală „punctul percentilei“ (Perc15), care reprezintă valoarea de prag a densității pentru care 15% din voxelii și-au micșorat densitatea^{25,26}. Această variație procentuală este mai mică decât variația măsurătorilor funcției pulmonare²⁷, fiind dependentă de mărimea anatomică a plămânului, nivelul inspirului dar și de caracteristicile aparatului, respectiv protocolul de lucru ales^{28,29}.

Figura 1.
Analiza densitometrică și evidențierea în verde a ariilor de emfizem pe secțiuni axiale și coronare subcarinare.



Standardizarea și validarea densității pulmonare CT va reprezenta în viitor un indicator mai sensibil și mai specific pentru emfizem în comparație cu testele funcționale tradiționale³⁰. *Cuantificarea severității componentei emfizematoase a fost utilizată îndeosebi în evaluarea pacienților propuși pentru reducerea chirurgicală a volumului pulmonar (LVRS) dar și pentru a urmări istoria naturală a emfizemului, respectiv aprecierea eficacității terapeutice la pacienții cu deficiență de AAT*³¹.

Dintre formele de emfizem detectabile prin CT și MDCT, forma centroacinară (centrolobulară) este detectată cu predilecție în lobii superiori pulmonari sau în segmentele apicale ale lobilor inferiori, ca zone de atenuare „mâncat de molii”, prin distrugerea zonei centrale acinare. Forma panacinară (panlobulară), cu afectare în totalitate a acinului, evidențiable la nivelul lobilor inferiori pulmonari, este asociată preponderent cu deficiența de AAT. Emfizemul paraseptal (acinar distal) detectat exclusiv la periferie, subpleural sau adiacent scizurilor, precede forma buloasă și se asociază frecvent cu fibrozele^{32,33}. Asociat fibrozelor masive, extensive se poate decela și forma de emfizem paracatricial (fig. 2).

În formele incipiente de BPOC, prin prisma secțiunilor subțiri obținute prin scanări cu rezoluție înaltă (HRCT), avem posibilitatea identificării emfizemului anatomic care precede cu mult manifestările clinice ale bolii^{34,35}.

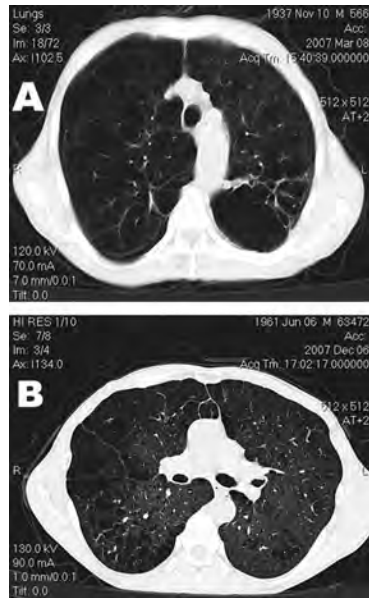
Analiza CT volumetrică permite separarea, segmentarea plămânului de peretele toracic și de structurile mediastinale

cu determinarea volumului pulmonar total și lobular. Algoritmii de segmentare este unul dificil și controversat, însă prin MDCT cu achiziție rapidă, în timpul unui inspir maxim (sau sub control spirometric) realizăm o segmentare automată cu reproductibilitate fiabilă a volumului pulmonar, extrem de utilă pentru bolnavii propuși pentru rezecții segmentare pulmonare (LVRS)^{31,36,37}.

Complementar pentru acești bolnavi se poate recurge și la examinări scintigrafice de apreciere a ventilației și perfuziei pulmonare. Cuantificarea caracteristicilor de wash-in și de washout după inhalarea unor gaze ca Xe sau krypton oferă posibilitatea aprecierii ventilației iar urmărirea modificărilor survenite în patul vascular prin administrarea de substanțe iodate, permite aprecierea perfuziei pulmonare. Anomaliile de perfuzie ca rezultat al inflamației induse de tutun pot reprezenta o cauză primară a emfizemului mai degrabă decât un fenomen secundar iar identificarea timpurie a acestora conferă premisele unui management mai eficient al bolii³⁷.

Deși CT este un bun instrument în evaluarea pacientului cu BPOC, se poate recurge în studiul parenchimului pulmonar și la RMN. Studiile comparative MDCT-RMN situează RMN-ul ca având o sensibilitate superioară CT-lui în detectarea emfizemului, metoda evidențiind arii emfizematoase nedetectate tomografic. Tehnica prin aport crescut de oxigen sau inhalare de heliu hiperpolarizat permite realizarea de achiziții RMN succesive, prima evidențiind ariile de obstrucție pulmonară iar cea de-a doua realizând așa numi-

Figura 2.
Emfizem centroacinar (A) asociat cu pneumotorax secundar emfizemului subpleural la un pacient de 72 ani cu BPOC formă severă. Emfizem centroacinar, paraseptal și panlobular în examinare HR-CT, secțiune axială (B).



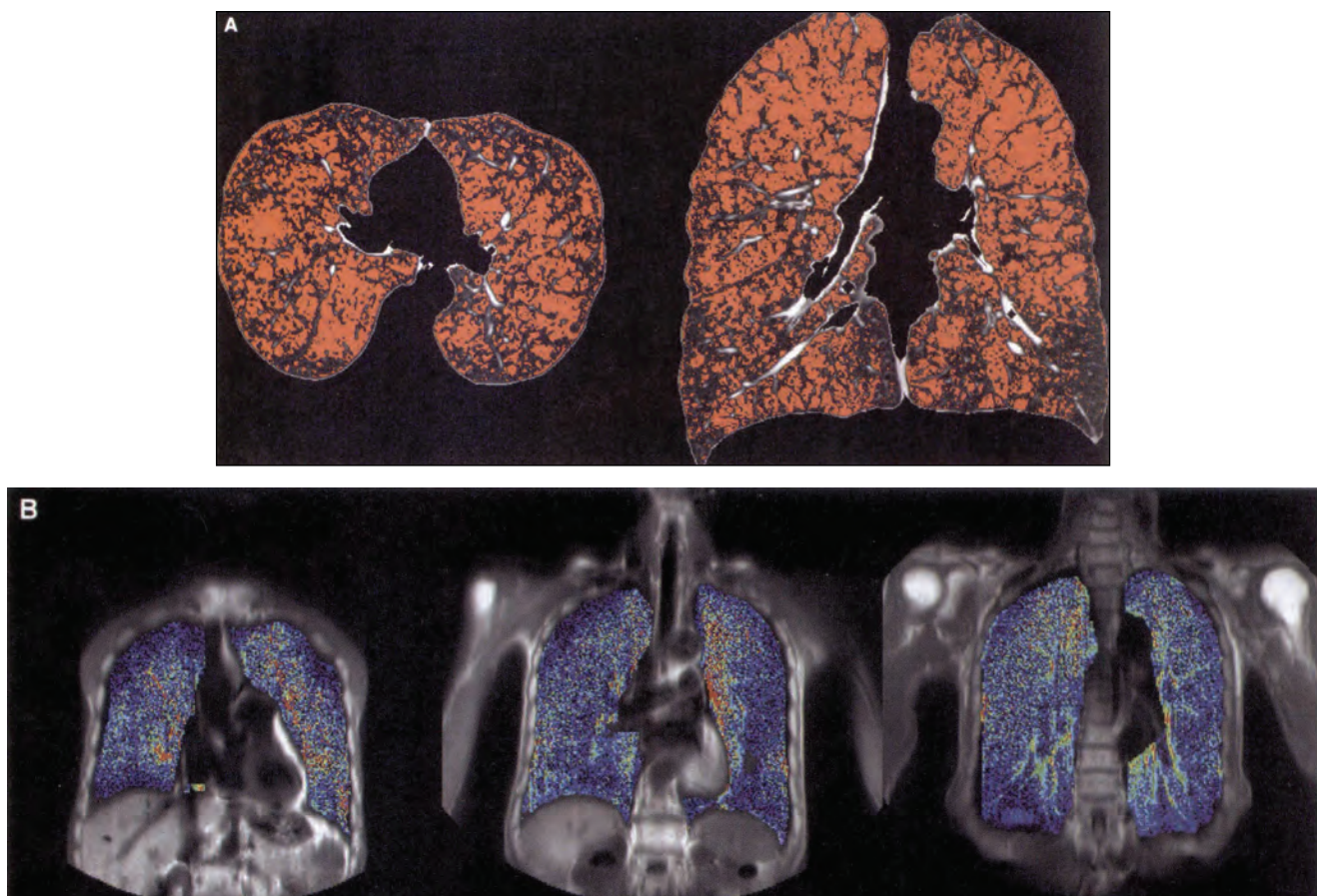
ta hartă a coeficientului aparent de difuziune (ADC). Această metodă identifică cu o mai mare acuratețe prezența modificărilor pulmonare din cadrul BPOC comparativ cu achiziția RMN convențională sau CT (fig. 3). La fumătorii asimptomatici harta ADC permite identificarea modificărilor în structura parenchimului pulmonar (lărgirea spațiilor aerie), dovadă a instalării precoce a emfizemului. Modificările spațiilor aerie sunt strâns corelate cu vârsta însă fumatul reprezintă un element definitoriu, dovedit fiind că accelerează modificările emfizematoase la o rată de două ori mai mare decât cea fiziologică observată la vârstnici. Mai mult, combinația RMN-heliu hiperpolarizat a permis cercetătorilor măsurarea structurilor pulmonare cu o precizie de $2\frac{1}{2}$ comparativ cu CT și cu o precizie de 10 ori mai mare față de RMN convențional, fiind o posibilă metodă de apreciere a emfizemului preoperator sau de monitorizare postterapeutică^{38,39}.

Prezența și severitatea emfizemului determinat prin scanarea MDCT/ RMN nu a fost evaluată ca un factor de predicție a supraviețuirii pacienților cu BPOC, dovedit fiind însă că *distribuția emfizemului reprezintă markerul de prognostic cel mai important*⁴⁰.

Analiza căilor respiratorii

CT spiral este superior radiografiei raportat la capacitatea de vizualizare a traheei, a bronhiilor respectiv a structurilor adiacente. Recurgând la reconstrucții multiplanare (3D), care

Figura 3.
Pacient de 65 ani cu BPOC formă moderată.
(A) Imagine cantitativă CT, secțiune axială și coronară, arată plămânul normal în gri și variate grade de emfizem în roșu; volumul pulmonar funcțional calculat CT este de 0,41.
(B) Harta captării de oxigen prin RMN demonstrează o captare redusă și heterogenă a acestuia în plămân; fracția captării relative de oxigen calculată RMN este de 0,09.
Pe fiecare hartă, captarea este exprimată într-o paletă cromatică de la 0-50% captare, de la albastru închis la roșu.



inclus și bronhoscopia virtuală, avem posibilitatea unei vizualizări impresionante a căilor respiratorii.

Toate căile respiratorii responsabile de obstrucția din BPOC au diametre cuprinse între 1-15 mm, pereți subțiri, de obicei, în ordinea de 10 – 15% din diametrul interior, detecția lor fiind sub rezoluția scannerelor uzuale (1-16 spire). Analiza acestor căi este una extrem de complexă, implică folosirea unui scanner MDCT cu 64 detectori, care permite obținerea de imagini cu rezoluție apropiată a voxelilor în cadrul unei singure inspirații⁴¹. Algoritmii de apreciere a căilor distale impun grosimea de 0,5 mm a slicelui, fapt care va permite segmentarea arborelui căilor respiratorii în trei dimensiuni, începând din trahee și proiectând până la cea de-a cincea sau a șasea generație folosind metoda bidimensională (2D) sau reconstrucțiile tridimensionale (3D)^{17,42}. Evaluarea 3D permite identificarea structurilor, segmentarea și scheletizarea arborelui căilor respiratorii (aspect de pipă) și realizarea de măsurători. Studiile notifică o bună *corelare a VEMS cu măsurătorile MDCT*, raportată îndeosebi la căile distale în schematizarea arborelui respirator⁴³. Limitele metodei sunt cele legate de performanțele aparatului (obligatoriu 64 detectori), de protocolul de achiziție (poziția pacientului, volumul inspirului, doza de raze X) și tehnica de măsurare a dimensiunilor peretilor căilor respiratorii în BPOC^{44,45} (fig. 4).

Aprecierea imagistică a ventilației și perfuziei pulmonare

Metodele curente de evaluare funcțională a plămânului la pacienții cu BPOC includ pe lângă testele clasice ventilatorii, tehnici radiologice, cum ar fi aprecierea cantitativă regională a perfuziei și ventilației prin scanarea dinamică MDCT, pe bază radionucleară^{46,47} și MRI cu gaz hiperpolarizat 3-He respectiv prin aport crescut de oxigen⁴⁸. Introducerea scannerelor cu sursă dublă a deschis posibilitatea diferențierii

precise între tesuturi și agenții de contrast, cum ar fi xenon și iod, putând reprezenta în același timp o alternativă pentru imagistica funcțională a plămânului⁴⁹.

Evenimentele patologice care conduc la emfizem sunt subtile, includ modificări structurale și fiziologice, caracterizate prin procese inflamatorii în parenchimul pulmonar periferic, îngroșarea peretilor arteriolarilor și distrugerea parenchimului (fig. 5).

Aceste fenomene sunt asociate cu modificări în dinamica fluxului sanguin la nivel microvascular regional ce conduc la apariția emfizemului precoce. *Modificările regionale ale parametrilor fluxului sanguin reprezintă nu numai un indicator timpuriu pentru procesele inflamatorii dar și o componentă etiologică a emfizemului* la un subgrup de populație fumătoare (nu toți fumătorii prezintă emfizem)⁴⁷. Prin urmare, anomalii pulmonare ale perfuziei pot reprezenta mai degrabă o cauză primară a emfizemului decât un fenomen secundar.

În BPOC, caracteristica esențială este blocarea sau reducerea perfuziei cu reducerea fluxului sanguin în scopul realizării inflamației. Perfuzia redusă în mod normal la nivelul apexurilor pulmonare în ortostatism, pare să contribuie semnificativ la sensibilitatea parenchimului ca răspuns la inflamația indusă de tutun.

Fumatul asociat cu evenimente microinflamatorii regionale cauzează hipoxie regională și tulburări de perfuzie (răspuns hipoxic-vasoconstrictor pulmonar HPV) cu rol determinant în evoluția emfizemului. Fumătorii fără posibilitate de a bloca HPV regional sunt susceptibili la emfizem, iar modificările care conduc la emfizem debutează cu aspectul de „ground-glass” corelat cu bronșiolită și inflamație parenchimală (nu toți pacienții cu inflamație evoluează spre emfizem)^{46,50}.

Analiza imaginii dinamice MDCT de apreciere a perfuziei pulmonare prin administrarea bolusului de contrast iodată cu estimarea timpului de tranzit arterial, venos și capilar⁵¹ pre-

Figura 4.

Reconstrucție multiplanară (A) a segmentului apical al bronhiei drepte (RB1). Secțiunea bronhiei la nivelul punctului de măsurare al diametrului (B) și reconstrucția tridimensională a traseului bronhiei începând de la trahee (C). Reconstrucție tridimensională (D) a lumenului intrabronșic.

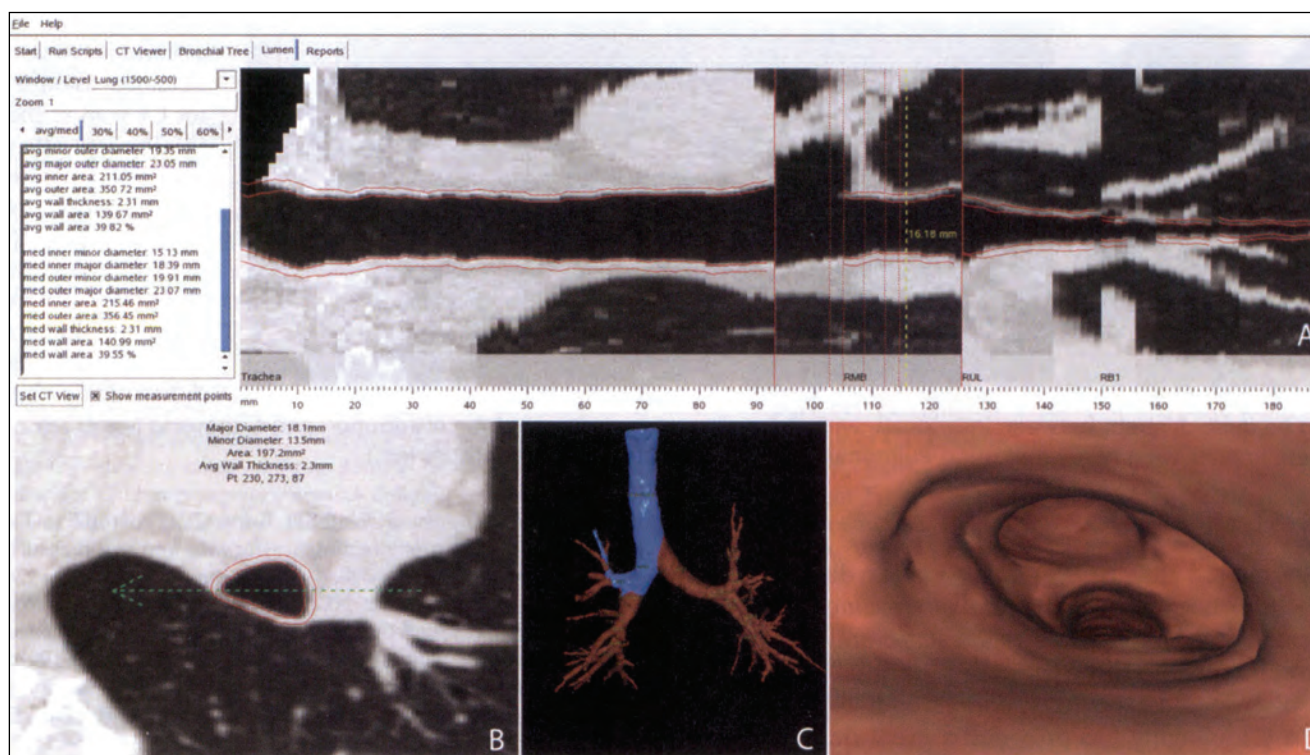
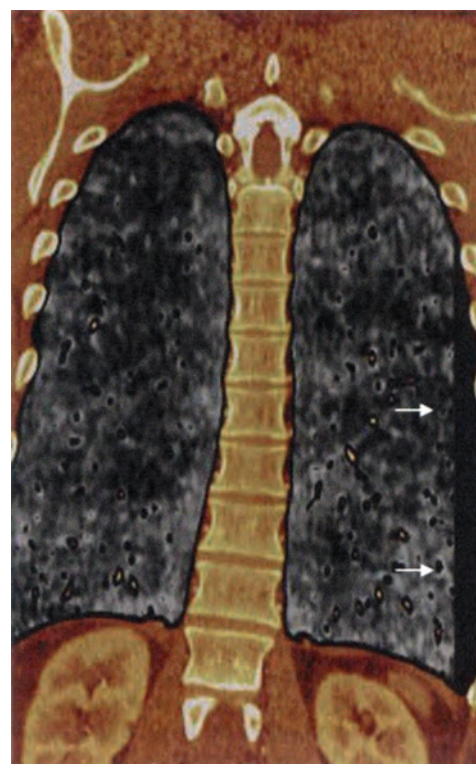
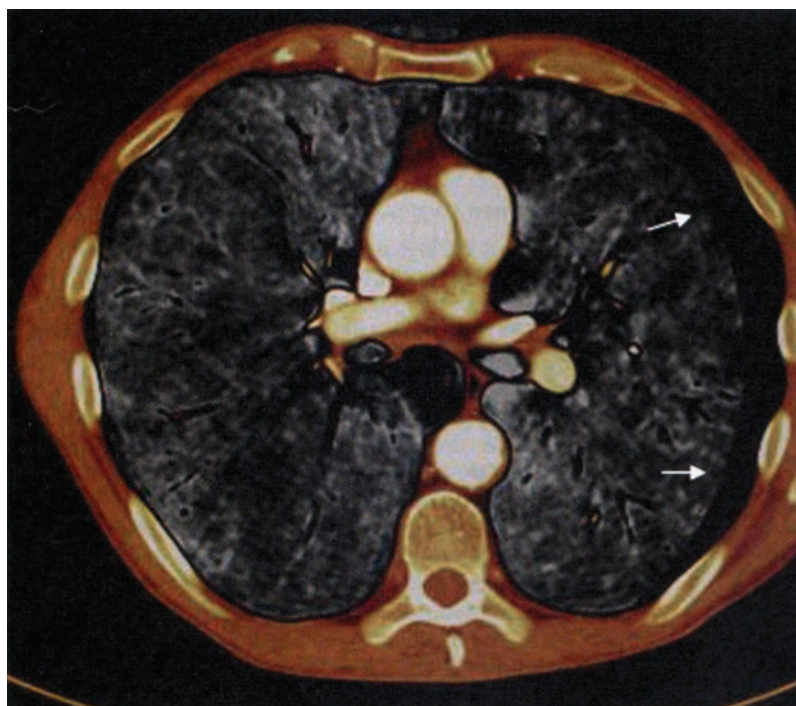


Figura 5.

Examinare angiografică computerizată, multidetector cu energie duală la un pacient cu BPOC. (A) Secțiune axială la nivelul arterei interlobare drepte și (B) secțiune coronară la nivelul aortei descendente cu evidențierea aspectului heterogen al perfuziei pulmonare. Săgețile indică zona de absență a perfuziei la periferia pulmonară.



cum și a ventilației folosind xenon sau cripton⁴⁹ poate oferi alternativa unor măsurători obiective și reproductibile pentru a descrie fenotipul plămânului normal și a celui modificat prin procese inflamatorii. Procedurile menționate pot reprezenta și o sursă de informații privind statusul fiziologic regional al plămânului, înainte și după procedurile chirurgicale (LVRS sau inserțiile de valvă endobronhială cu scop de a limita fluxul de gaze la plămânul proximal), constatându-se că fluxul de sânge va fi direcționat spre regiuni cu ventilație bună în timp ce regiunile cu flux scăzut prezintă o ventilație slabă. Mai mult, alterările perfuziei pulmonare în parenchimul lipsit de emfizem conduce la ideea că îngustările arteriolelor pulmonare preced dezvoltarea emfizemului, aspect care permite anticiparea și depistarea precoce a bolii prin acest deficit de perfuzie⁵².

Recent, RMN cu aport crescut de oxigen și RMN hiperpolarizat cu gaze nobile au fost propuse ca proceduri utile în evaluarea modificărilor morfologice și a celor funcționale, regionale la pacienții cu BPOC⁵³. Aprecierea modificărilor se face prin compararea evaluării inițiale RMN cu modificările survenite la următoarea achiziție RMN, postinhalare de gaz pe mască. Pierderea funcționalității pulmonare va fi redată ca o modificare procentuală a gazului inhalat și va fi corelată cu timpul de expunere la fumul de țigară.

Detectarea ventilației regionale și aprecierea transferului gazos la nivelul capilarelor alveolare folosind RMN cu aport crescut de oxigen a condus la rezultate superioare HRCT, demonstrând un potențial superior al acestei metode imagistice în stadializarea clinică raportat atât la tomografie (exprimată cantitativ sau pe baza volumului funcțional al plămânului – FLV) cât și la testele funcționale pulmonare^{39,54}. Vizualizarea hărților modificate procentual prin aport crescut de oxigen și exprimarea indicelui de creștere în zona de interes s-a făcut

prin calcularea unui indice mediu de creștere relativă (MRER) pentru fiecare pacient în parte. Pentru a demonstra eficacitatea metodelor menționate și detectarea timpurie a pierderii funcționalității pulmonare secundare fumatului, este necesară corelația parametrilor funcționali (VEMS, FVC%, %Dlco/VA, MRER și CT bazat pe FLV) cu timpul de expunere la fumat și modificările imagistice.

Prin urmare, RMN cu aport crescut de oxigen, se consideră la fel de eficient ca și MDCT cantitativ cu secțiuni subțiri, hărțile obținute demonstrând nu doar o limitare a fluxului de aer din plămân ci și o reducere a capacității de difuzie la acest nivel^{55,56,57}.

Concluzie

Metodele imagistice constituie un mijloc comprehensiv și o metodă obiectivă și precisă de evaluare a parenchimului pulmonar, a căilor respiratorii, precum și a stării funcționale la periferia plămânului, prin măsurători atât ale ventilației cât și ale perfuziei. Informațiile anatomice astfel obținute și măsurătorile funcției pulmonare vor permite evaluarea proceselor patologice regionale și o analiză rafinată a fenotipiei BPOC. Departe de a fi un instrument de cercetare, tomografia poate contribui la îmbunătățirea managementului pacientului cu BPOC contribuind astfel la definirea indicațiilor clinice.

Progresele tehnologice în domeniul imagisticii ultimelor decenii necesită însă validare clinică de impact asupra capacității de diagnosticare precoce a leziunilor emfizematoase, ca și asupra prognosticului. Aceste aspecte vor fi în curând elucidate și coroborate cu efectul de screening tomografic al pacienților cu risc crescut de dezvoltare a BPOC.

Bibliografie

1. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS *Thorax* 1997;52 Suppl 5, S1-S28.
2. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum alpha 1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963;15:132-140.
3. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha 1-antitrypsin deficiency.2: genetic aspects of alpha 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004;59:259-264.
4. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet* 2005;6:287-298.
5. Givelber RJ, Couropmitree NN, Gottlieb DJ et al. Segregation analysis of pulmonary function among families in the Framingham Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1445-51.
6. Rabe KF, Hurt S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555.
7. Bon JM, Weissfeld JL, Sciruba FC. A unique spirometric phenotype in CPOD. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:431-432.
- Reid L, Millard FJ. Correlation between radiological diagnosis and structural lung changes in emphysema *Clin Radiol* 1964;15:307-311.
8. Nicklaus TM, Stowell DW, Christiansen WR, Renzetti AD Jr. The accuracy of roentgenologic diagnosis of chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1966;93:889-899.
9. Thurlbeck WM Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *AJR Am J Roentgenol* 1978;130:429-440.
10. Rogers RM, Coxson HO, Sciruba FC, Keenan RJ, Whinttal KP, Hogg JC. Preoperative severity of emphysema predictive of improvement after lung volume reduction surgery: use of CT morphometry. *Chest* 2000;118:1240-1247.
11. Fraser RG. The radiologist and obstructive airway disease. Caldwell Lecture. 1973. *AJR Am J Roentgenol* 1974;120:737-775.
12. Stoller JK, Gildea TR, Ries SL, Meli YM, Karafa MT; National Emphysema Treatment Trial Research Group. Lung volume reduction surgery in the patients with emphysema and alpha 1 antitrypsin deficient. *Ann Thorax Surg* 2007;120:737-775.
13. Heath JM. Outpatient management of chronic bronchitis in the elderly *Am Fam Physician* 1993;48:841-848.
14. Hoffman EA, Sinak LJ, Robb RA, Ritman EL. Noninvasive quantitative imaging of shape and volume of lungs. *J Appl Physiol* 1983;54:1414-1421.
15. Hoffman EA. Effect of body orientation on regional lungs expansion: a computed tomographic approach. *J Appl Physiol* 1985;59:468-480.
16. Reinhardt JM, D'Souza ND, Hoffman EA. Accurate measurement of intrathoracic airways. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;16:820-827.
17. Shikata H, EA H, Sonka M. Automated segmentation of pulmonary vascular tree from 3D CT images. *Prog. Biomed Optics Imaging* 2004;5:107-116.
18. Goddard PR, Nicholson EM, Lasz G, Watt I.. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 1982;33:379-387.
19. Bergin C, Muller N, Nichols DM, Lillington G, Hogg JC, Mullen B, Grymaloski MR, Osborn S, Pare PD. The diagnosis of emphysema: a computer tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:541-546.
20. Adams H, Bernard, MoConnochie K. An appraisal of CT pulmonary density mapping in normal subjects. *Clin Radio* 1991;43:238-242.
21. Uppaluri R, McLennan G, Enright P, Hoffman E. AMFM: a quantitative assessment of early parenchymal changes in smokers (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A788.
22. Park KJ, Bergin CJ, Ckusen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensions analysis, virtual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* 1999;211:541-547.
23. Hoffman EA, Simon BA, McLennan G. State of the Art. A structural and functional assessment of the lung via multidetector-row computer tomography: phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:519-532.
24. Dirksen A, Friis M, Olsen KP, Skovgaard LT, Sorensen K. Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol* 1997;38:826-832.
25. Parr DG, Stoel BC, Stalk J, Shockley RA. Validation of computed topographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2006;61:485-490.
26. Yuan R, Mayo JR, Hogg JC, Pare PD, McWilliams AM, Lam S, Coxson HO. The effect of radiation dose and CT manufacturer on measurements of lung densitometry. *Chest* 2007;132:617-623.
27. Pan DG, Stoc BC, Stolk J, Nightingale Pg, Stockley RA. Influence of calibration densitometric studies of emphysema progression using computed tomography *Am J Respir Crit Care Med* 2001;170:883-890.
28. Bakker ME, Stolk J, Putter H, Shaker SB, Parr DG, Piitulainen E, Russi EW, Dirksen A, Stockley RA, Reiber JH, et al. Variability in densitometric assessment of pulmonary emphysema with computed tomography, *Invest Radiol* 2005;40:777-783.
29. Milic-Emili J, Henderson JA, Dolovich MB, Trop D, Kanako K. Regional distribution of inspired gas in the lung *J Appl Physiol* 1966;21:749-759.
30. Dirksen A, Friis M, Olesen KP, Skovgaard LT, Sorensen K. Progress of emphysema in severe alpha 1-antitrypsin deficiency as assessed by annual CT: *Acta Radiol* 1997;38:826-832.
31. Sutinen S, Christoforidis AJ, Klugh GA, Pratt PC. Roentgenologic criteria for the recognition of nonsymptomatic pulmonary emphysema: correlation between roentgenologic findings and pulmonary pathology *Am Rev Respir Dis* 1965;91: 69-76.
32. Hoffman EA, Simon BA, McLennan G. State of the art. A structural and functional assessment of the lung via multidetector-row computed tomography: phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:519-532.
33. Thurlbeck WM, Muller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163:1017-1025.
34. Hruban RH, Mcziane MA, Zerhouni EA, Khouri NF, Fishman EK, Wheeler PS, Dumler JS, Hutchins GM. High resolution computed tomography of inflation fixed lungs: pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:935-940.
35. Kauczor HU, Hast J, Heussel CP, Schlegel J, Mildenerger P, Thelen M. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function test. *Eur Radiol* 2002;12:2757-2763.
36. Zhang L, Hoffman EA, Reinhardt JM. Atlas-driven lung lobe segmentation in volumetric x-ray CT images. In: Clough AV, Amini AA, editors. Medical imaging 2003. Physiology and function-methods systems, and applications; Feb 16-18, 2003, San Diego. Bellingham WA:SPEI. Proceedings of SPIE; vol.5031.
37. Ohon Y, Iwasawa T, Seo JB, Koyama H, Takahashi H, Oh YM, Nishimura Y, Sugimura K. Oxygen-enhanced MRI versus quantitative CT: multicenter trial for pulmonary functional loss assessment and clinical stage classification of smoking-related COPD in Asia abstract. *Radiology* 2007;245:A279.
38. Amundsen T, Torheim G, Waage A, Bjermer L, Steen PA Haraldseth O. Perfusion magnetic resonance imaging of the lung: characterization of pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:224-231.

39. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weisemann G, Fishman A, DeCamp MM, Bendit J, Sciurba F, Make B, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1326-1334.
40. Reinhardt JM, Raab SA, D'Souza ND, Hoffman E. Intrathoracic airway measurement: ex-vivo validation. In: Hoffman EA, editor. *Medical imaging 1997. Physiology and function from multidimensional images*; Feb 23-25.1997. Newport Beach, CA. Bellingham, WA:SPEI. *Proceedings of SPIE*, vol.3033.
41. Palagy K, Tschirren J, Hoffman EA, Sonka M. Quantitative analysis of pulmonary airway tree structures. *Comput Bio Med* 2005;175:1324-1327.
42. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung diseases. *N Engl J Med* 1968;278:1355-1360.
43. Tschirren J, Palagy K, Hoffman EA, Sonka M. Segmentation, skeletonization, and branchpoint matching: a fully automated quantitative evaluation of human intrathoracic airway trees, In: Dohi T, Kikinis R, editors. *Proceedings of the Fifth International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, 2002. Tokyo, Japan. Berlin: Springer-Verlag;2002.pp.12-19.
44. Nakano Y, Muller NL, King GG, Niimi A, Kaloger SE, Mishima M, Pare PD. Quantitative assessment of airway remodeling using high-resolution CT. *Chest* 2002;122:271S-275S.
45. Moonen M, Xu J, Johansson A, Thylen A, Bake B. Effects of lung volume reduction surgery on distribution of ventilation and perfusion. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005;25:152-157.
46. Schuster DP, Marklin GF. Effect of changes in inflation and blood volume on regional lung density: a PET study: 2.J *Comput Assist Tomogr* 1986;10:730-735.
47. Spector ZZ, Emami K, Fischer MC, Zhu J, Ishii M, Vanhdat V, Yu J, Kadlecik S, Driehuys B, Lipson DA, et al. Quantitative assessment of emphysema using hyperpolarized ³He magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;53:1341-1346.
48. Chon D, Simon BA, Bech KC, Shikata H, Saba OI, Won Hoffman EA. Differences in regional wash-in and wash-out time constants for xenon-CT ventilation studies. *Respir Physiol Neurobiol* 2005;148:65-83.
49. Gust R, Kozlowski J, Stephenson AH, Schuster DP. Synergistic hemodynamic effects of low-dose endotoxin and acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1919-1926.
50. Ayappa I, Brown LV, Wang PM, Lai-Fook SJ. Arterial, capillary, and venous transit times and dispersion measured in isolated rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1995;79:261-269.
51. Remy-Jardin M, Edme JL, Boulenguez C, Remy J, Mastora I, Sobaszek A. Longitudinal follow-up study of smoker's lung with thin-section CT in correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 2002;222:261-270.
52. West JB, Wagner PD. Ventilation-perfusion relationship. In: Grystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ, editors. *The lung: scientific foundations*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; Radiology 1997. pp. 1693-1710.
53. Kauczor HU, Hast J, Heussel CP, Schegel J, Mildenerger P, Thelen M. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: Comparison with pulmonary function tests. *Eur Radiol* 2002;12:2757-2763.
54. Hatabu H, Tadamura E, Chen Q, Stock KW, Li W, Prasad PV, Edelman RR. Pulmonary ventilation: dynamic MRI with inhalation of molecular oxygen. *Eur J Radiol* 2001;37:172-178.
55. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Matsumoto S, Yoshimura M, Kotani Y, Sugimura K. Postoperative lung function in lung cancer patients: comparative analysis of predictive capability of MRI, CT and SPECT. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:400-408.
56. Yilmaz E, Akkoçlu A, Degirmenci B, Cooper RA, Sengun B, Gulcu A, Osmalı E, Ucan Es. Accuracy and feasibility of dynamic contrast enhanced 3D MR imaging in the assessment of the lung perfusion: comparison with Tc-99 MAA perfusion scintigraphy. *Clin Radiol* 2005;60:905-913.