

## REFERATE GENERALE

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

## Partea II

### ***Aportul imagisticii în investigarea comorbidităților asociate cu BPOC: boli cardiovasculare, cancer pulmonar, afecțiuni ale musculaturii scheletice, sistemului nervos.***

Ioana Ungurean<sup>1</sup>, Voicu Tudorache<sup>2</sup>, Maria Mogoșeanu<sup>1</sup>, Monica Marc<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de radiologie

<sup>2</sup>Disciplina de pneumologie

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

### REZUMAT

Printre bolile frecvent asociate cu bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) se numără neoplasmul bronhopulmonar, afecțiuni cardiovasculare severe, afecțiuni ale sistemului muscular, osteoporoza, diabetul zaharat s.a. Aceste comorbidități sunt adesea diagnosticate când se află deja într-un stadiu avansat, deși prezența lor afectează serios calitatea vieții pacientului și prognosticul. În anumite condiții, utilizarea tehnicilor de radioimagică pe lângă testele funcționale pulmonare, duce nu numai la o instituire precoce a măsurilor terapeutice adecvate dar oferă și o înțelegere superioară a mecanismelor fiziopatologice din BPOC și a evoluției sale, respectiv a afecțiunilor asociate.

**Cuvinte cheie:** BPOC, boli asociate, mortalitate, CT, MRI.

### ABSTRACT

***The radioimagic techniques' contribution to understanding the pathophysiological mechanisms of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). Part II***

Among the diseases frequently associated with the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) count the pulmonary neoplasm, severe cardiovascular diseases, muscle wasting, osteoporosis, diabetes mellitus etc. These conditions are often diagnosed when already in an advanced stage, although their presence may seriously affect the patient's quality of life and prognostic. Under certain circumstances the early usage of imagic techniques in addition to the pulmonary functional tests leads not only to the early adopting of an adequate treatment that considers the co morbidity, but offers also a better understanding of the COPD's physiopathology, of its - and of the associated diseases' evolution.

**Key words:** COPD, comorbidities, CT, MRI.

### Introducere

Bolile cronice au în comun o paletă largă de factori de risc ce pot fi preveniți: condițiile socio-economice precare, dieta săracă, fumatul, obezitatea și hipertensiunea arterială (HTA). Dintre toți factorii menționați, fumatul reprezintă prima cauză de morbiditate și deces din lume care se poate preveni, el fiind la originea a trei boli principale: BPOC, bolile cardiovasculare și neoplasmul bronho-pulmonar<sup>1</sup>.

Un bun management al BPOC impune luarea în considerare și investigarea comorbidităților pentru reducerea incidenței mortalității și îmbunătățirea terapiei acestor pacienți.

### Evaluarea cardiovasculară în BPOC

Manifestările cardiace în BPOC sunt numeroase implicând

disfuncții ventriculare drepte, hipertensiune pulmonară (HTP), afectare coronariană (CAD) și aritmii<sup>2</sup>. Patogeneza incriminată este considerată multifactorială iar coexistența cu BPOC crește riscul de mortalitate ca urmare a aritmiei, a infarctului miocardic sau a insuficienței cardiace congestive<sup>3</sup>.

În prezent, există mai multe modalități de evaluare a componentei vasculare cardio-pulmonare, de la simpla apreciere subiectivă pe clișeu radiografic de torace până la măsurători obiective noninvazive (angiografie tomografică) sau invazive (cateterism). Natura noninvazivă a CT cardiac este mai atractivă față de metodele clasice invazive de investigare a cordului, intrând în competiție însă cu electrocardiograma de efort. Compararea celor două metode relevă că CT are o sensibilitate mai mare (91% versus 73%) și o specificitate crescută (83%

versus 31%) de depistare a fenomenelor cardiace<sup>4</sup>.

Diametrul normal al arterelor bronșice se situează la valori sub 2 mm iar traiectul șerpuit dar predictibil al acestora presupune o analiză aprofundată anatomică. O hipervascularizare moderată corespunde unui diametru al arterelor bronșice de 2-4mm, forma severă apreciindu-se la valori de peste 4mm. În această ultimă categorie se regăsesc pacienții cu BPOC, stadiile II, III, după clasificarea GOLD. Cea mai frecventă situație care conduce la evaluarea arterelor bronșice pe scanările CT, este hemoptizia cu scopul de a evidenția cauza sau sursa acesteia.

Corelarea severității BPOC cu gradul de hipervascularizare al arterelor bronșice prin realizarea unor hărți detaliate ale vascularizației toracelui nu a fost aprofundată și redată CT însă, studiile prin angiografie tomografică pot reda atât circulația bronșică cât și cea nonbronșică, sistemică de la nivelul vaselor supraortice și a arterelor intradiafragmatice. Astfel poate fi identificată precoce circulația sistemică colaterală non-bronșică care poate beneficia de embolizare<sup>5</sup>.

### **Evaluarea hipertensiunii pulmonare**

Detectarea pe clișeu radiografic a unor opacități hilare mărite - semn sugestiv de HTP - ne obligă la măsurători de precizie pentru cuantificarea acesteia, respectiv ecocardiografie cu cateterizarea cordului drept sau MDCT.

Ecocardiografia, în special cea transesofagiană, în formele avansate de boală, poate aduce argumente în aprecierea severității și al prognosticului HTP dar creșterea semnificativă a volumului gazos intratoracic, hiperinflația și alterările în poziția cardiacă, fac adesea ecocardiografia Doppler inadecvată pentru estimarea presiunii arteriale pulmonare sistolice, conducând la o supraestimare a HTP. Comparativ cu măsurile invazive, metoda are o sensibilitate de 60% și o specificitate de 74%, nefiind însă recomandată ca un substitut pentru cateterizarea arterei pulmonare<sup>6</sup>.

Cateterizarea cordului drept este considerat standardul de aur în evaluarea hemodinamicii pulmonare, metoda furnizând cea mai precisă evaluare a presiunii. Natura invazivă a procedurii, interpretarea dificilă a presiunilor ca urmare a oscilațiilor induse de emfizem dar și apariția altor metode noninvazive CT, a redus semnificativ adresabilitatea. Pacienții cu BPOC supuși cateterismului drept au demonstrat o relație inversă între presiunea arterei pulmonare (Ppa) și supraviețuire<sup>2,7</sup>. Disfuncția endoteliului arterelor pulmonare, modificările structurale și funcționale ale acestora sunt prezente chiar și în fazele inițiale ale bolii dar evidente sunt în special în formele avansate. Progresia HTP este lentă atât în formele ușoare cât și severe de BPOC, apreciindu-se o creștere de 0,4-0,6 mmHg/an, rareori atingându-se cote de severitate<sup>8</sup>.

Imagistic, prin cardio-MDCT 64 de slice-uri, cel mai cert parametru pentru identificarea HTP, este reprezentat de modificarea ariei trans-sectionale dintre diastolă și sistolă.

Această abordare funcțională de apreciere a HTP este superioară măsurătorilor trunchiului arterei pulmonare realizate prin CT<sup>6,9</sup>. Tot prin măsurători noninvazive, folosind CT sau RMN, putem calcula rezistența vasculară pulmonară, capacitatea cardiacă și timpii principali de tranzit pulmonar precum și scurtarea timpului sistolic, regurgitarea ventriculară și îngroșarea miocardului<sup>10</sup>. La pacienții suspecți de HTP este necesară atât HRCT cât și analiza cu substanțe de contrast pentru evidențierea directă a trombembolismului, orientând astfel conduita terapeutică. Un plus de acuratețe diagnostică este

oferit de reconstrucțiile multiplanare care vor permite diferențierea adenopatiilor hilare de microemboli<sup>7</sup>.

Prin urmare, utilizând un protocol standardizat de MDCT cu 64 de slice într-un mod ECG gated, putem obține imagini de înaltă calitate atât a organelor intratoracice cât și a vaselor pulmonare și sistemice de mici dimensiuni (în focalizarea submilimetrică și durată de scanare de 5 secunde). Mai mult, introducerea tomografelor cu sursă duală, a permis aplicabilitatea imagisticii în cardiologie, putându-se examina în timpul aceleiași scanări atât plămânul cât și cordul chiar și la bolnavii cu frecvență cardiacă crescută. Prin urmare starea clinică a pacientului și informațiile adiționale așteptate de către clinician vor dicta protocolul de scanare<sup>11</sup>.

### **Disfuncțiile cardiace drepte și stângi în BPOC**

Pacienții cu BPOC prezintă un grad crescut de foramen ovale (PFO), responsabil de hipoxemia cronică prin realizarea șuntului atrial dreapta-stânga. Metoda de referință pentru detectarea PFO este ecocardiografia transesofagiană cu SDC. Sensibilitatea metodei este limitată de caracterul parțial invaziv al acesteia, fapt care impune recurgerea la modalități alternative noninvazive.

RMN respectiv angiografie MDCT dinamic centrat pe *fossa ovalis* după injectarea a 10 ml de contrast și aplicarea unui voltaj scăzut permite vizualizarea PFO în timpul achiziției de imagini după manevra Valsava. Sensibilitatea MDCT variază de la 28% în detectarea PFO de gradul I până la 90% în gradul IV având o specificitate raportată de 96%<sup>12,13</sup>.

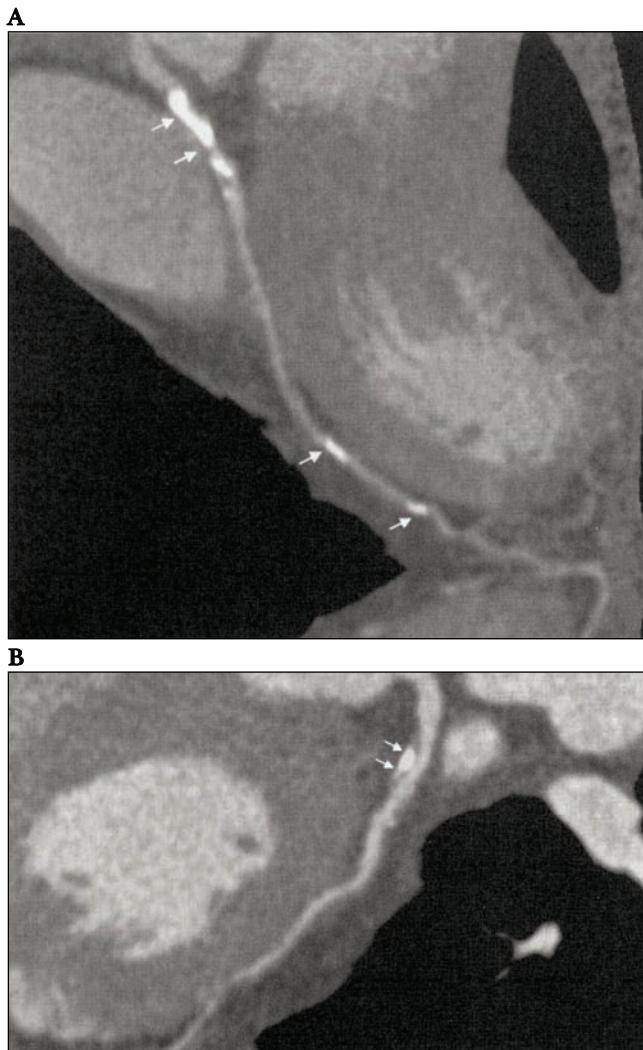
Formele severe de BPOC și bolnavii cu HTP prezintă disfuncția ventriculului drept (RV), apreciată la normoxemie în procent de 20% și declarată la o fracție de ejeție a ventriculului drept (RVEF) sub 45% în ventriculografia izotopică. Aprecierea RVEF poate fi realizată și prin cardio-angiografie MDCT, pe baza segmentării cavității RV în imagini de axe scurte ale sistolei și diastolei, evaluare realizată în corelație cu scintigrafia miocardică, RMN și ecocardiografia. Aprecierea parametrilor funcționali cardiaci se face în absența medicației β-blocante deoarece aceasta induce o deteriorarea a imaginii sistolice, respectiv erori în evaluarea RVEF<sup>14,15,16</sup>.

Datorită geometriei complexe a RV, segmentarea cavității acestuia nu poate fi făcută automat, durata postprocesare de calculare a RVEF după CT, durează aproximativ 15 minute. O metodă mai rapidă de estimare RVEF, poate fi realizată pe baza măsurătorilor legate de deplasarea inelului tricuspidian între sistole și diastole. Datorită orientării fibrelor musculare, contracția RV apare în principal de-a lungul axei sale longitudinale, între inelul tricuspidian și apexul RV. În consecință, măsurarea CT a deviației sistolice a inelului tricuspidian (TAPSE), reflectă puterea de contracție a RV. Pe baza ecocardiografiei transtoracice, evaluarea acestui parametru (TAPSE), se consideră ca fiind o estimare sigură a funcției sistolice a RV. Utilizarea cardioMDCT 64 de slice și realizarea măsurătorile TAPSE cu vizualizarea celor 4 cavități cardiace, permite o estimare rapidă și clară a funcției RV<sup>17</sup>.

Pacienții fumători cu BPOC, prin inflamația sistemică indusă și comorbidități asociate au un risc crescut pentru infarct miocardic. Frecvent, dispneea poate fi legată de o disfuncție a ventriculului stâng (LV), disfuncție raportată la 32% dintre pacienții cu exacerbări ale bolii pulmonare. În consecință prin detectarea anormalităților cardiace sau coronariene prin CT cu software cardiace specifice, avem posibilitatea cuantificării volu-

Figura 1.

Imagini ale arterei coronare obținute cu un CT 64-spire EEG gating la un pacient BPOC. Multiple calcificări (A) (săgeata) și o placă mixtă (B) la nivelul arterei coronare anterioare descendente stângi.

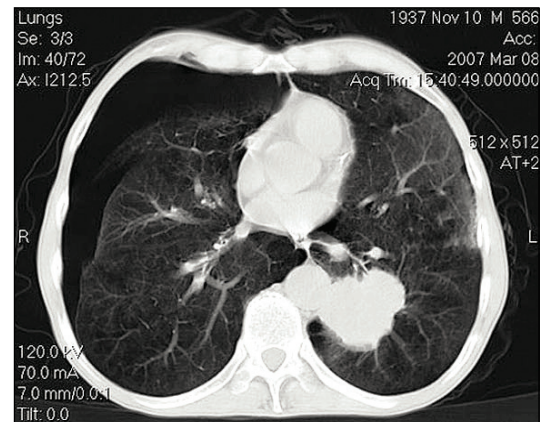


mului LV și a funcției ventriculare stângi, determinări fezabile și în acord cu cine-ventriculografia, ecocardiografia și cine-RMN<sup>18</sup>. Scanările ECG gated sunt utile în screening-ul bolilor arterelor coronariene, dar și în bilanțul preoperator al acestora, permițând analiza a 90% din segmentele proximale sau medii ale arterelor coronariene. Analiza arterelor coronariene prin angiografia CT (CTA) poate fi afectată de prezența artefactelor de mișcare care degradează calitatea imaginii și scad acuratețea diagnosticului. Acest impediment poate fi înlăturat dacă achiziția se face pe un MD-CTA deoarece permite o achiziție rapidă oferind în același timp posibilitatea de a evidenția plăcile bogate în conținut lipidic, aspect definitoriu al pacienților cu BPOC, luând în considerare stresul biomecanic și riscul de perforare al acestora<sup>19</sup> (Figura 1).

Datorită prevalenței crescute a disfuncționalității ventriculare la pacienții cu BPOC, manifestă sau nu, a caracterului invaziv binecunoscut al cateterismului clasic cardiac, angiografia MDCT reprezintă o alternativă eficientă și un instrument noninvaziv de preferat în investigarea morfologiei și a funcționalității cordului stâng. În plus, CT este superior RMN-ului în vizualizarea morfologiei arterelor

Figura 2.

Emfizem centroacinar asociat cu tumoră bronhopulmonară și pneumotorax secundar emfizemului subpleural la un pacient de 72 ani cu BPOC formă severă.



coronariene iar RMN-ul este de preferat în obținerea informațiilor legate de funcția miocardului<sup>20</sup>.

Aritmiile asociate BPOC sunt rareori letale însă, la fel ca și asocierea cu bolile coronariene, frecvența acestora la acești pacienți poate fi legată de factori de risc comuni sau mecanisme patogenice similare<sup>3</sup>. Investigațiile plăcilor de aterom calcificate și a gradului de stenozare a arterelor coronariene relevă că angiografia coronariană multidetector 64 are precizie diagnostică comparabilă cu angiografia coronariană cantitativă invazivă, tradițională<sup>19</sup>. Studiul calciului coronarian cu ajutorul CT, este apreciat ca fiind superior scorului convențional de risc considerat în determinarea probabilității unui posibil eveniment coronarian, reprezentând un marker surrogat al aterosclerozei<sup>21</sup>.

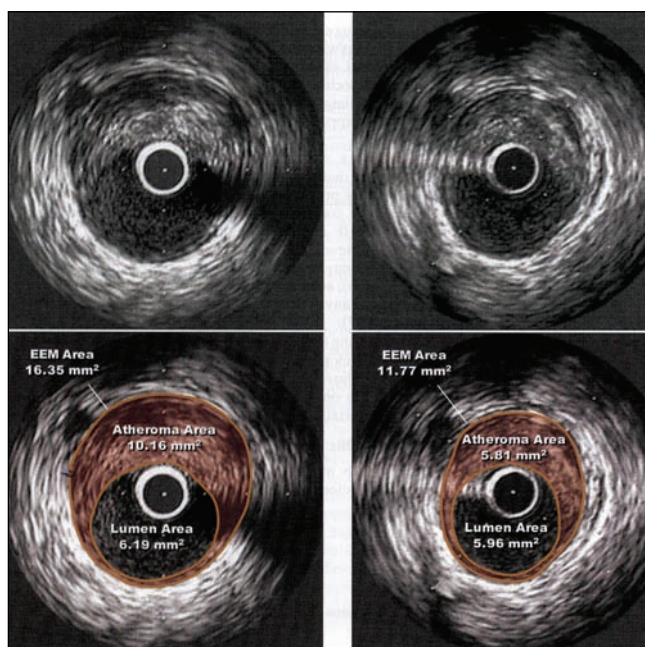
### Alte boli asociate BPOC

Cel mai adesea, bolile asociate pot coexista dar sunt nediate diagnosticate și netratate iar evidențierea lor, adesea într-un stadiu avansat, coincide frecvent cu executarea radiografiei toracice. Prin urmare, bolnavii cu BPOC dar și cei cu boli cardiovasculare, metabolice sau endocrine trebuie să beneficieze pe lângă testele funcționale pulmonare și de radiografia toracică, respectiv scanarea CT. Două scenarii pot recomanda ca utilă scanarea CT a toracelui: când suspectăm coexistența altei patologii înafară de BPOC și la pacienții care prezintă o limitare ireversibilă a fluxului de aer fără un istoric cu expuneri respiratorii profesionale sau de mediu cunoscute.

Prezența comorbidităților poate influența și deteriora calitatea vieții pacientului, influențându-i prognosticul, calitatea vieții acestuia fiind cu atât mai puternic afectată, cu cât stadiul bolii este mai avansat. Supraviețuirea la pacienții cu BPOC și boli cardiovasculare este scăzută comparativ cu supraviețuirea celor doar cu BPOC și fără alte comorbidități iar mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară este dublă la pacienții cu BPOC față de populația generală<sup>22</sup>. În plus, pacientul decedează mai degrabă din cauza complicațiilor cardiovasculare sau a neoplasmului decât din cauza insuficienței respiratorii secundare BPOC (Figura 2).

Mai mult de 20 de ani, VEMS a fost considerat un predictor al mortalității. Cu cât această valoare este mai scăzută, cu atât insuficiența respiratorie este mai frecventă și cauzează decesul în BPOC. Definind severitatea BPOC, VEMS este un punct

**Figura 3.**  
**Aspect de regresie al aterosclerozei indusă**  
**de tratamentul cu statine.**  
**EEM = membrana elastică externă.**



comun al tuturor studiilor privind morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu BPOC iar reducerea valorii acestuia, independentă de tutun, valoarea colesterolului sau gradul HTA, reprezintă un marker pentru morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară. În plus, scăderea VEMS este asociată cu creșterea incidenței neoplasmului bronhopulmonar la pacienții cu BPOC, având impact asupra prognosticului acestora<sup>23</sup>.

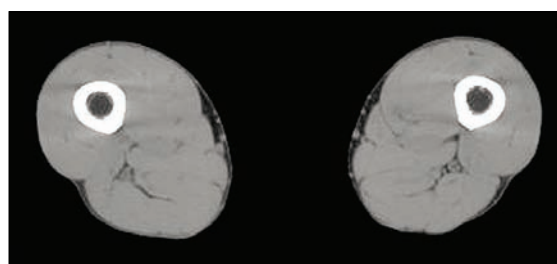
Efectuarea unui clișeu radiografic sau recurgerea la CT cu doză joasă de iradiere permite evidențierea precoce a neoplasmului pulmonar putând preziona concomitent evenimentele coronariene prin estimarea plăcilor calcificate sau necalcificate din arterele coronariene.

Rigiditatea peretelui vascular de care se leagă riscul cardiovascular, este crescută la pacienții cu BPOC ca urmare a disfuncționalității sistemice endoteliale. Aceasta este independent legată de emfizemul evaluat CT și corelată cu osteoporoza fapt care denotă că mecanismele care intervin în distrucția peretelui alveolar în emfizem, pot crește riscul cardiovascular și pot produce osteoporoză la pacienții cu BPOC<sup>24,25</sup>.

Ateroscleroza, ca rezultat al inflamației cronice și a disfuncției endoteliale prezente la cei cu BPOC încă din stadiile ușoare și moderate, crește semnificativ riscul mortalității și morbidității cardiovasculare. Terapia cu statine reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea prin reducerea leziunilor aterosclerotice iar proprietățile lor antiinflamatorii ar putea explica rolul lor benefic în cadrul sindromului metabolic, în BPOC și IC. CT poate fi un instrument de detectare a prezenței plăcilor de aterom dar și o modalitate de studiu al involuției postterapeutice cu statine. Determinarea volumului plăcii calcificate, a densității și masei acesteia cu ajutorul MDCT, presupune o calibrare a scannerului și o postprocesare 2D respectiv 3D cu o bună reproductibilitate a acestor acumulări calcice<sup>26</sup> (Figura 3).

Prezența obezității alături de fumat, interacționează sinergic alături de acesta, cauzând disfuncție endotelială și afectare cardiovasculară, inducând stres oxidativ și creșterea

**Figura 4.**  
**Examinare CT, secțiune axială treime medie**  
**coapsă cu evidențierea scăderii masei musculare**  
**la un pacient cu BPOC formă severă.**



rezistenței la insulină astfel influențând speranța de viață a pacienților cu BPOC<sup>23</sup>.

Alături de obezitate, nutriția și cașexia apreciate prin indicele de masă corporală (BMI), sunt în parte asociate cu severitatea obstrucției fluxului de aer, fiind corelate cu un prognostic slab al bolii. Incidența subnutriției la pacienții cu BPOC depinde prin urmare de severitatea bolii dar și de metodele de definire a condiției nutriției. Un pacient cu nivel scăzut de greutate corporală poate avea masă musculară normală (fără grăsime) pentru înălțime dar rezerve scăzute de grăsime. Pacienții care se înfometează vor pierde mai întâi grăsimea, conservându-și masa musculară. Pe de altă parte, anumite condiții printre care și BPOC, pot duce la cașexie, în care masa musculară și masa de grăsime sunt pierdute, în ciuda aportului caloric adecvat<sup>27</sup>. Prin urmare, în timp ce atât greutatea cât și BMI sunt instrumente utile de screening în evaluarea nutrițională inițială, masa fără grăsime (FFM) poate fi un bun marcator al subnutriției la pacienții cu BPOC. Cauzele cașexiei, la pacienții cu BPOC, sunt multifactoriale și includ consumul oral scăzut, efortul respirator crescut printr-o mecanică respiratorie anormală și efectele inflamației sistemice cronice. Rolul aportului caloric crescut, al steroizilor anabolizanți sau al suplimentelor nutritive active de creștere a FFM și impactul asupra supraviețuirii pacienților cu BPOC nu este clar definit, presupunându-se doar că pot duce la creșterea în greutate și îmbunătățirea funcției musculaturii respiratorii. Oricum, FFM scăzut este un indicator mai bun al mortalității decât BMI scăzut<sup>28</sup> iar aprecierea acestuia implică diferite tehnici: hidrodensitometria, metode de diluție izotopică sau impedanța bioelectrică, aprecierea grosimii pliului cutanat. Dintre toate, impedanța și diluția de deuteriu sunt cele optime în aprecierea FFM. În formele de BPOC ușor până la moderat, asocierea între mortalitate și BMI nu are semnificație statistică însă în formele severe de boală, BMI este corelat cu VEMS, precum și capacitatea vitală (VC) și PCO<sub>2</sub> arterială<sup>29</sup>.

Prognosticul scăzut al acestor pacienți este reflectat și de aprecierea masei musculare slab reprezentate prin măsurătorile CT în treimea medie a coapsei (Figura 4) și în special a mușchilor diafragmatici, intercostali și abdominali. Oboseala musculară, toarco-abdominală dar și musculo-scheletală, reflectă modificări ultrastructurale iar imagistica poate fi implicată în aceste aprecieri numai în relație cu microscopia electronică. Afectarea preponderentă a mușchilor respiratori intercostali în BPOC este urmată de manifestări severe și asociate cu morbiditate și mortalitate crescute<sup>30</sup>.

Raportat la gradul severității BPOC, există și repercusiuni la nivelul sistemului nervos central, pacienții manifestând disfuncții cognitive, dificultăți psihologice și comportamentale<sup>31</sup>.

Dintre toate, anxietatea și depresia sunt cele mai frecvente, iar dacă în cadrul populației generale depresia la vârstnici este estimată între 8 și 20%, la cei cu BPOC, oxigenodependenți, valorile sunt cuprinse între 10-79,1%<sup>32</sup>. Cuantificarea MDCT a componenteii emfizematoase urmată de intervenții chirurgicale de tip lung volume reduction surgery, pare să îmbunătățească calitatea vieții, a somnului și a oxigenării nocturne a acestor pacienți, deși nu se cunoaște mecanismul cert<sup>33</sup>.

### Concluzie

Marea variabilitate a simptomelor și a bolilor asociate BPOC impune o abordare diagnostică și terapeutică complexă în scopul reducerii simptomatologiei, prevenirii exacerbărilor, îmbunătățirii toleranței la efort și a calității vieții pacienților. Aceste scopuri pot fi atinse prin reducerea factorilor de risc, recunoașterea și investigarea radioimagică a comorbidităților dar și tratarea concomitentă a acestora pentru realizarea unui management stabil al bolii.

### Bibliografie

- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverly 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.
- Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972; 286-918.
- Hunninghake D. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 44-49.
- Bruzzi JF, Remy-Jardin M, Delhay D, Teisseire A, Khalil C, Remy J. When, way, and how to examine the heart during the thoracic CT.2. Clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 333-341.
- Revel MP, Faivre JB, Remy-Jrden M, Deken V, Duhamel A, Remy J. ECG-gated 64-slice MDCT angiography of the chest: evaluation of the new functional parameters as diagnostic criteria for chronic pulmonary hypertension. *Radiology* (In press).
- Weitzenblum E, Hirt C, Dulcone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-758.
- Barbera JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, Wiggs BR, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 423-429.
- Edwards PD, Bull RK, Coulden R. CT measurement of main pulmonary artery diameter. *Br J Radiol* 1998; 71: 1018-1020.
- Muller HM, Tripolt MB, Rehark PH, Groell R, Reinmuller R, Tscheliessing KH. Noninvasive measurement of pulmonary vascular resistance by assessment of cardiac output and pulmonary transit time. *Invest Radiol* 200; 35: 727-731.
- Dewey M, Hamm B. Cost effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease. *Europ Radiol* 2007; 17(5): 1301-1309.
- Soliman A, Shanouday H, Liu J, Rusell DC, Jarmukli NF. Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiog* 1999;12:99-105.
- Revel MP, Faivere JB, Remy-Jardin M, Letornueau T, Henon H, Leys D, Deken V, Duhamel A, Remy J. Diagnosis of patent foramen ovale using 64 multidetector-row CT. *Radiology* (In press).
- Weitzenblum E, Chaouat A. Right ventricular function in COPD. *Chest* 1998;113: 567-568.
- Coche E, Vlassenbroeck A, Roelants V, D'Hoore W, Verschuren F, Goncette L, Maladague B. Evaluation of biventricular ejection fraction with ECG-gated 16 slice CT; preliminary findings in acute pulmonary embolism in comparison with radionuclide ventriculography. *Eur Radiol* 2005; 15: 1432-1440.
- Remy-Jardin M, Delhay D, Teisseire A, Hossein-Foucher C, Duhamel A, Remy J. MDCT of right ventricular function; impact of methodologic approach in estimation of right ventricular ejection fraction, part 2. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 1605-1609.
- Delhay D, Remy-Jardin M, Faivre JB, Deken V, Duhamel A, Remy J. Tricuspid annular displacement: a new indicator of right ventricular function on MDCT scans? (abstract B-321). *Eur Radiol Suppl* 2008; 18: 212.
- Juergens KU, Fischbach R. Left ventricular function studied with MDCT. *Eur Radiol* 2006; 16: 342-357.
- Dey D, Callister T, Slomka P, Abaul-Enein F, Nishina H, Kang X, Granasar H, Wong ND, Miranda Peats R, Hayes S, et al. Computer-aided detection and evaluation of lipid-rich plaque on noncontrast cardiac CT, *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: S407-S413.
- Taylor AJ, Bideman J, Feuerstein I, et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measurement cardiovascular risk factors; mean three-year out comes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(5): 807-714.
- Chatila VM, Thomashow BM, Minai OA, Criner CJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Porc Am Thorac Soc* 2008; 5: 549-555.
- McClellan KM, Kee F, Young IS, Eloborn JS. Obesity and lung: 1 Epidemiology, *Thorax* 2008; 63: 649-645.
- McAlister DA, Macaly JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, Newby DE, Murchison JT, Macnee W. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1208-1214.
- Vrieze A, de Greef HM, Wijkstra PJ, Wempe JB. Low bone mineral density in copd patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1197-1202.
- Dewey M, Dubel HP, Schink T, et. al. Head - to - head comparison of multislice computed tomography and exercise electrocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *Europ Heart J* 2006; epub 31 July (doi: 10. 1093/ euheartj / ehl / 148).
- King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Porc Am Thorac Soc* 2008; 15: 519-213.
- Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Antonese NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive - Pressure Breathing Thrial. *Am Rev. Respir Dis* 1989' 139: 1435-1438.
- Lainscak M, Podbregar M, Anker SD. How does cachexia influence survival in cancer, heart failure and other chronic disease? *Curr Opin Support Palliat Care* 2007; 1: 299-305.
- Schools AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 53-59.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012.
- Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, Maltais F. Midthigh muscle cross-selection area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856-1861.
- Ozge C, Ozge A, Unal O. Cognitive and functional deterioration in patients with severe COPD. *Behav Neurol* 2006; 17: 121-130.
- Van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease; a systematic review. *Thorax* 199; 54: 688-692.
- McSweeney AJ, Labuhn KT. The relationship of neuropsychological functioning to health-related quality of life in systemic medical disease; the example of chronic obstructive pulmonary disease. In: Grant I, Adams KM, editors. *Neuropsychological Assessment in Neuropsychiatry*. New York: Oxford University Press; 1996.