



Cuantificación del enfisema pulmonar mediante TC

ALEXANDER A. BANKIER

Resumen

El enfisema pulmonar se caracteriza por una destrucción irreversible del parénquima pulmonar. Es uno de las patologías mas frecuentemente relacionada con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. La TC es un método de imagen reconocido para el estudio del enfisema pulmonar. La TC no solo es una gran herramienta para poder determinar morfológicamente los diferentes tipos de enfisema (Ver capítulo 2), sino que también es de gran utilidad para cuantificar el grado de afectación pulmonar. En este capítulo describiremos las bases fundamentales para la cuantificación del enfisema pulmonar utilizando la TC, enfatizando sobre todo la utilidad de la TC con multidetectores (TCMD) en la valoración de esta patología.

Patología

La definición de enfisema se refiere claramente al acino como unidad estructural básica del pulmón¹. Sin embargo, a diferencia del lobulillo pulmonar secundario, el acino no tiene una clara representación macroscópica; los términos centrolobulillar y panlobular representan la distribución macroscópica del enfisema en el interior del lobulillo pulmonar secundario tal como fue definida por Miller^{2,3}). Debido a la localización central de los bronquiolos terminales, el término centroacinar y centrolobulillar y paracinar y panlobular respectivamente son equivalentes y ambos términos pueden utilizarse indistintamente⁴.

Ocasionalmente, asociado al enfisema centrolobulillar y panlobular puede identificarse otro subtipo denominado enfisema paraseptal. Este tipo de enfisema se localiza en la periferia del pulmón, adyacente a la pleura o a lo largo de los septos inter-

lobulares. Su localización es claramente subpleural y se caracteriza por la existencia de bullas bien delimitadas, únicas o múltiples, de pared fina, un diámetro de 1 o más centímetros y un grosor de hasta un 1 mm. El enfisema paraseptal puede ocurrir ocasionalmente de forma aislada; es una de las muchas causas que pueden dar lugar a la aparición de un neumotórax espontáneo. Aunque su patogénesis exacta no está aclarada, parece existir una relación entre este tipo de enfisema y ciertos hábitos constitucionales (individuos altos y delgados); esta asociación ha hecho creer que este subtipo de enfisema se debe a efectos gravitacionales, debido a la mayor presión pleural negativa existente en los vértices del pulmón⁴⁻⁶.

Radiografía simple

El único signo directo de enfisema en la placa simple de tórax es la presencia de bullas. Los hallazgos

relacionados con la hiperinsuflación pulmonar incluyen el aplanamiento diafragmático y el aumento del espacio retroesternal, ambos hallazgos visibles en la placa lateral.

La limitación de los estudios simples en la valoración del enfisema pulmonar es obvia, siendo su especificidad y sensibilidad baja, sobre todo cuando la afectación pulmonar es moderada⁷.

Tomografía computarizada (TC)

La TC es superior a la radiología simple de tórax en la detección del enfisema y en la valoración y distribución de su extensión (Fig 1). El enfisema se visualiza tanto en las secciones convencionales con un grosor comprendido entre 5 y 8 mm así como en los cortes de alta resolución con grosores comprendidos entre 1 y 2 mm (Fig. 2)⁸. La introducción de la TC con multidetectores (TCMD) permite la adquisi-

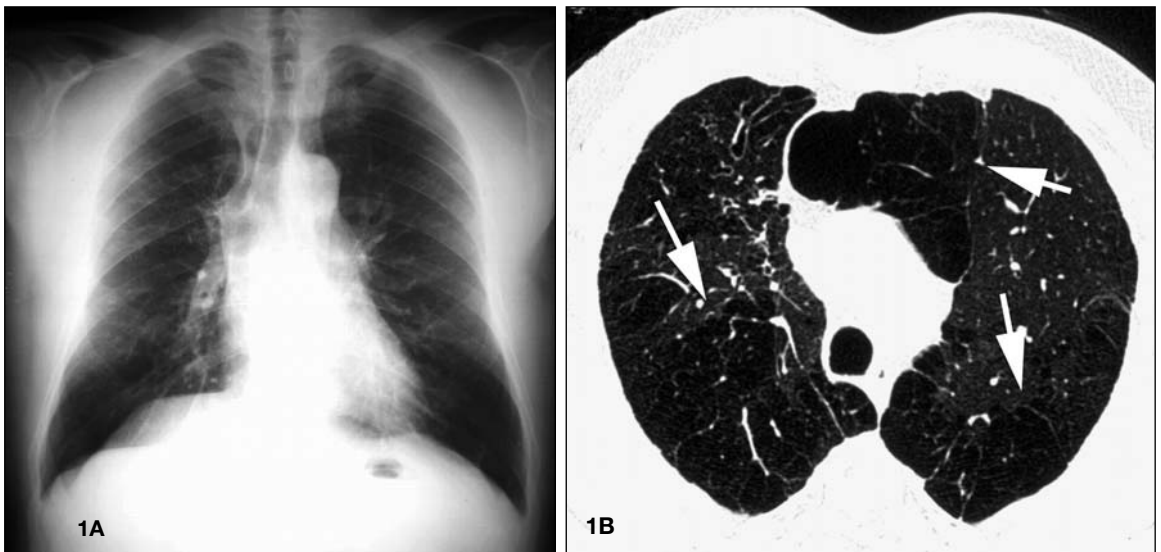


Figura 1.- TC vs. radiografía de tórax en la detección del enfisema. La radiografía de tórax (1A) muestra signos de hiperinsuflación y tenues áreas de hiperclaridad a nivel de la ventana aortopulmonar y en el espacio paramediastínico derecho. Sin embargo, la TC muestra de forma más precisa la verdadera extensión y gravedad del enfisema (1B) (flechas).

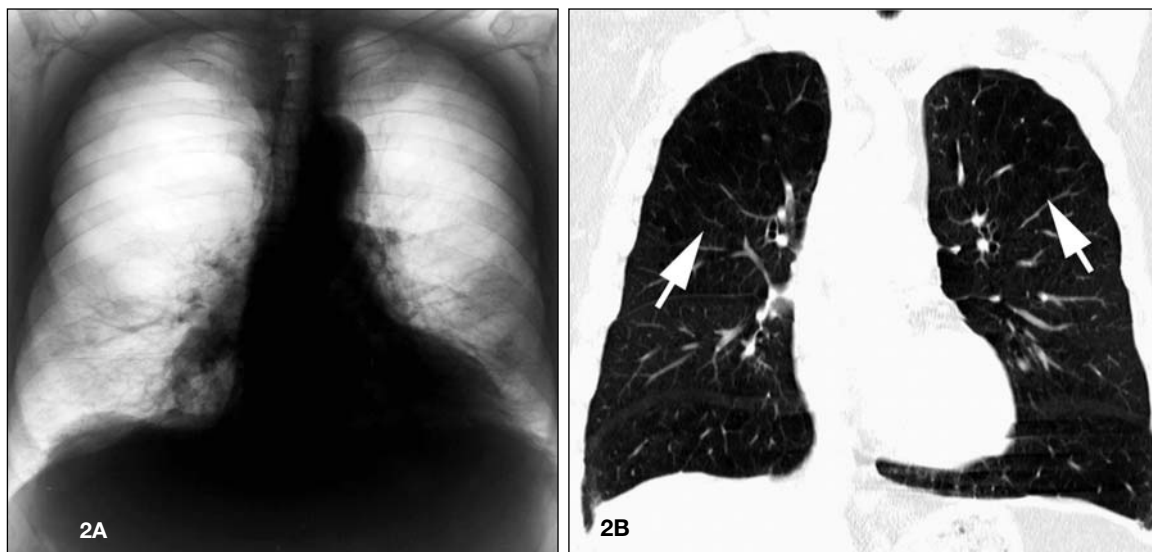


Figura 2.-Signos radiológicos clásicos del enfisema.

En la radiografía de tórax (2A), en enfisema se caracteriza por la distorsión de las estructuras vasculares y bronquiales, por un aumento de la claridad pulmonar, y por la destrucción focal del parénquima pulmonar. En la TC (2B), el enfisema se caracteriza por la distorsión vascular y bronquial, por el aumento de la claridad pulmonar, y por la destrucción focal del parénquima pulmonar (flechas).

ción volumétrica de la totalidad del pulmón, favoreciendo la identificación y valoración de las zonas de enfisema (Fig. 2)⁹. La utilización de la mínima intensidad de proyección (MinIP) facilita la identificación de áreas de parénquima pulmonar con valores de atenuación disminuida.

Cuantificación objetiva del enfisema mediante TC

Las limitaciones inherentes a la cuantificación visual (subjetiva) del enfisema, sus características morfológicas y la naturaleza digital de los datos obtenidos en los estudios TC, han resultado en un aumento significativo del interés en la utilización de la TC como una herramienta de cuantificación objetiva del enfisema pulmonar¹⁰.

Se han utilizado 3 métodos para cuantificar objetivamente el enfisema mediante la TC: 1) la utilización de un determinado valor densitométrico (umbral de corte) expresado en unidades Hounsfield (UH), por debajo del cual se considera la existencia de enfisema (técnica de umbral), 2) la valoración de un rango de densidades en una sección TC determinada y mostrada mediante una curva de distribución (técnica de histograma) y 3) la medición de la densidad pulmonar total mediante el estudio TC del parénquima pulmonar.

En el primer estudio comparativo de correlación CT-patológica utilizando diferentes valores de atenuación. Cuando se comparaban los estudios TC de individuos normales con los de pacientes con enfisema, Hayhurst y col. observaron que la curva de distribución de las diferentes densidades del pa-

rénquima pulmonar se desviaba significativamente hacia valores de atenuación menores en los pacientes con enfisema¹¹. En un estudio de correlación TC patológica basado en medidas microscópicas, Gould y col. demostraron que el quinto percentil menor, en relación con los valores de atenuación del histograma, se correlacionaba significativamente con el área de la superficie de las paredes de las vías aéreas distales por unidad de volumen pulmonar (AWUV)¹². El quinto percentil menor depende del grado de extensión del enfisema; sin embargo, también está influenciado por el relativo aumento de los valores de mayor atenuación, correspondientes a las paredes de las vías aéreas, vasos sanguíneos y de cualquier consolidación potencial, la cual tiende a desplazar la curva de histograma hacia la derecha^{13,14}.

Consecuentemente, si el enfisema pulmonar se asocia con otras alteraciones pulmonares, el quinto percentil menor infra estimaría la extensión del enfisema. Para resolver esta limitación, debe utilizarse un umbral absoluto y medir la zona relativa del parénquima pulmonar ocupada por los valores de atenuación por debajo de los del umbral establecido¹⁰.

En 1988, Müller y col. mediante la utilización de un programa comercial denominado "Density Mask" (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) que realizaba los píxeles a partir de un umbral determinado de atenuación, calculaban de modo automático las áreas en las que se mostraban los píxeles resaltados¹⁵. En este estudio, Müller y col. compararon, en un único corte de TC de 1cm de grosor y tras la inyección de un producto de contraste, el área resaltada con valores de atenuación negativos con la correspondiente sección macroscópica a partir del pulmón fijado y cortado en el mismo plano en

el que se realizó la TC. La mayor correlación se observó en los valores de atenuación menores de -910 UH y consecuentemente, este umbral se recomendó para la identificación del enfisema¹⁶.

En un intento de determinar el mejor umbral de atenuación para el reconocimiento del enfisema, Geveno y col. aplicaron a las secciones TC de 1mm de grosor, un programa que automáticamente reconocía los pulmones y dibujaba sus contornos pulmonares, determinaba histogramas con los diferentes valores de atenuación y medía las áreas pulmonares ocupadas por los píxeles incluidos en un rango de valores de atenuación predeterminados¹⁷. En cortes finos de TC obtenidos desde los vértices pulmonares hasta sus bases con intervalos de 1cm, los autores calcularon el área relativa de pulmón, expresada en porcentaje, ocupada por valores de atenuación menores que los diferentes umbrales seleccionados; estos valores oscilaban entre -900 UH y -970 UH. En un primer estudio con 63 pacientes a los que se les había resecaado el pulmón, se compararon los datos TC con la extensión macroscópica del enfisema medida sobre secciones pulmonares completas¹⁸ montadas sobre papel y valoradas mediante un método computerizado previamente validado¹⁹. Se demostró que el único umbral en el que no había diferencias significativas entre la distribución de las medidas obtenidas por TC y la distribución de las medidas macroscópicas fue -950 UH. Los umbrales por debajo de -950 UH infra estimaban el enfisema y los umbrales por encima de -950 HU sobrestimaban la presencia de enfisema. Las comparaciones caso por caso entre el área relativa ocupada por valores de atenuación menores de -950 HU (RA_{950}) y las áreas relativas de pulmón macroscópicamente ocupadas por enfisema no fueron idénticas en cada paciente: la media de

los valores absolutos de las diferencias entre RA_{950} y el área relativa del pulmón macroscópicamente afectado por enfisema fue del 4,9% y osciló entre 0.1 y 19.9%. Estos resultados sugieren que el área relativa de pulmón afectado por valores de atenuación menores de -950 UH calculados en imágenes TC de alta resolución y obtenidas en inspiración completa, es un método válido que permite, con un error aceptable, la cuantificación objetiva del enfisema macroscópico en vivo²⁰.

Dado que MacLean y col. recomiendan que el enfisema pulmonar debe ser medido microscópicamente y no macroscópicamente, las comparaciones entre la TC y la morfometría deberían también incluir medidas microscópicas y sus comparaciones²¹. Utilizando AWUV como la medida microscópica de la superficie de la pared alveolar en 28 sujetos intervenidos mediante resección de tumoraciones pulmonares, Gould y col. demostraron una correlación significativa entre la AWUV y el quinto percentil más bajo de la curva de distribución de valores de atenuación ($R = -0.77$, $p < 0.001$) calculados en cortes TC de 13mm de grosor¹². En un estudio más reciente basado en 38 pacientes con resecciones pulmonares, Gevenois y col. midieron la distancia entre paredes (MYWD) y el perímetro medio (MP) comparando el porcentaje del área pulmonar con valores de atenuación menores que los umbrales (rango entre -900 a -970 UH) con los índices microscópicos. Ellos demostraron que la mayor correlación se obtuvo con un umbral de -950 UH ($r = 0.70$) de ahí que, ambos estudios, tanto el microscópico como el macroscópico permitieron sugerir que RA_{950} es un parámetro válido para la cuantificación del enfisema mediante la TC²⁰.

Para predecir la relación superficie-volumen a partir de los valores de atenuación obtenidos mediante TC,

Coxson y col. consideraron un umbral de -910 UH y compararon las medidas TC con la superficie del área histológica examinada²²). El volumen pulmonar se calculó sumando las dimensiones de los vóxeles existentes en cada corte; el peso del pulmón se estimó multiplicando el valor medio de atenuación por el volumen del pulmón.

La comparación entre la extensión del enfisema en el mismo lóbulo mediante TC y los valores histomorfométricos obtenidos mediante la utilización de una rejilla para contar puntos de intersección sobre el espécimen resecado, demostró que la fracción de volumen de las lesiones mayores de 5 mm de diámetro medidas morfométricamente fueron similares a la fracción de pulmón insuflado por encima de 10.2 ml/g. También se demostró que las lesiones menores de 5 mm de diámetro correspondían a la fracción de pulmón insuflado entre 6.0 y 10.2 ml/g, y que las regiones insufladas por debajo de 6.0 ml/g eran morfológicamente normales. Este método es más preciso que la valoración del área de superficie histológica ocupada por enfisema ya que demuestra una disminución de la región volumen-superficie en los pacientes con enfisema moderado, mientras que el método de área de superficie y el peso tisular únicamente se encontraban disminuidos cuando el enfisema era severo. Finalmente Desai y col. recomiendan usar una valoración combinada funcional y morfológica para valorar el enfisema²³.

En conjunto los hallazgos obtenidos utilizando TCs con una única corona de detectores han proporcionado una base de investigación importante en la correlación radiopatológica del enfisema. Sin embargo, con la aparición de la TC con multidetectores (TCMD) se presentan nuevos retos en la investigación del enfisema.

Caracterización tisular

La cuantificación del enfisema pulmonar utilizando métodos asistidos por computadoras se basa en una aproximación matemática denominada métrica, la cual puede utilizarse para describir la heterogeneidad de la distribución espacial de los valores de atenuación en una imagen previamente reconstruida²⁴. Estas "medidas" incluyen parámetros simples como la medida de la densidad pulmonar y de las áreas de baja atenuación, basadas en una simple medida o en un rango de densidades²⁴.

Los análisis texturales son estudios métricos más complejos. Para diferenciar pulmones normales de pulmones con enfisema y pulmones normales de áreas enfisematosas dentro del pulmón, Uppaluri y col. desarrollaron un método basado en un análisis textural²⁵. Utilizando un sistema TC con haz de electrones, se adquirieron dos secciones bidimensionales de un pulmón entero utilizando una colimación de 3 mm obtenida en máxima inspiración. La eficacia del método basado en un análisis textural, la densidad pulmonar media y el quinto percentil más bajo fueron del 100%, 95% y 97% respectivamente. Sin embargo no existió correlación entre los 3 parámetros estudiados y los resultados de la función respiratoria (PFTS)^{24, 25}.

Mishima y col. cuantificaron en pacientes sanos (n=30) y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (n=73), la distribución de las áreas de baja atenuación (< de -960 UH) obtenidas con cortes de 2 mm de grosor y en máxima inspiración²⁶. Todos los individuos normales tenían áreas de baja atenuación menores del 30% de la superficie pulmonar total, variando en los pacientes con EPOC entre 2.6 a 67.6%. Los autores conclu-

yeron que el 30% podría ser el valor crítico de las zonas de baja atenuación visibles a nivel de parénquima pulmonar para discriminar los valores normales y las formas moderadas de enfisema en los pacientes con EPOC.

Recientemente y mediante técnicas automáticas de cuantificación, Chabat y col. intentaron discriminar la presencia de enfisema centrolobulillar, panlobulillar, bronquiolitis constrictiva y tejido pulmonar normal²⁷. La información sobre la textura pulmonar se obtuvo en 4 regiones de interés localizadas sobre las imágenes obtenidas mediante TC de alta resolución (TCAR) (Figs. 3-5).

Factores influyentes en la densitometría TC

EDAD

Se ha demostrado morfométricamente una correlación significativa entre el tamaño de la vía aérea y la edad del paciente^{28, 29}. Por lo tanto, el aumento del tamaño de la vía aérea, en pacientes de edad avanzada, puede potencialmente influenciar en los valores densitométricos obtenidos mediante TC. Este dato debe tenerse en cuenta en el diseño de estudios longitudinales.

TAMAÑO PULMONAR

Independientemente del volumen pulmonar sobre el que se ha realizado la TC, el tamaño pulmonar puede también influir sobre los parámetros TC. Varios estudios morfométricos han demostrado resultados contradictorios sugiriendo que el número de alvéolos en el pulmón humano puede o no puede correlacionarse de modo positivo con el tamaño corporal. En un estudio mediante cortes axiales en 42 sujetos normales, Gevenois y col. encontraron una co-



Figura 3.- Enfisema centrolobulillar.

La imagen TC a nivel del lóbulo superior izquierdo muestra un aspecto heterogéneo, con áreas hipodensas bien definidas y sin márgenes apreciables (flechas), rodeadas por áreas de parénquima pulmonar normal. Este es el aspecto clásico del enfisema centrolobulillar.

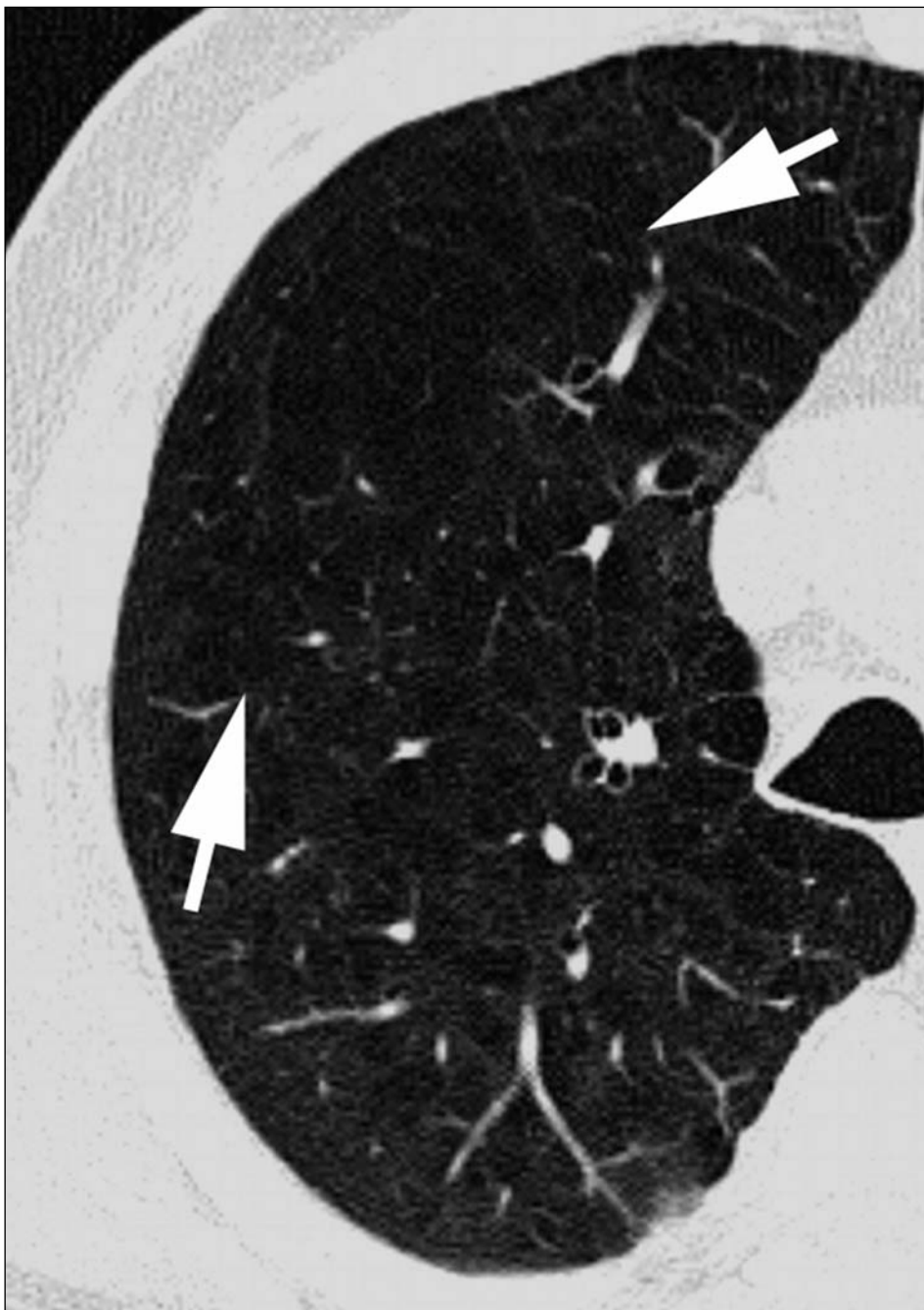


Figura 4.- Enfisema panlobular.

La imagen TC a nivel del lóbulo superior derecho muestra una extensa destrucción del parénquima pulmonar, de bordes mal definidos (flechas). Esta es la manifestación típica del enfisema panlobular.



Figura 5.- Enfisema y enfermedad crónica de vía aérea.
La imagen TC a nivel de la carina traqueal muestra un enfisema panlobular difuso, asociado a imágenes bronquiales de paredes engrosadas e irregulares, muy sugestivas de bronquitis crónica (flechas).

relación significativa entre la capacidad pulmonar total (TLC) y la media de la atenuación (densidad) pulmonar (MLA). Estos resultados sugieren que la cantidad relativa de tejido pulmonar por unidad de volumen es menor en los pulmones de mayor tamaño. La estructura de la pared alveolar no se relaciona con el tamaño pulmonar y las dimensiones de los espacios aéreos son mayores en pulmones grandes que en pulmones de menor tamaño³⁰.

PARÁMETROS TC

En base a la calidad de imagen, dosis de exposición y correlación con las pruebas de función pulmonar, Mishima y col. sugieren que los estudios realizados con una corriente de tubo de 200-mA y con secciones de 2 mm de grosor son los apropiados para el estudio del enfisema pulmonar³¹.

NÚMERO DE CORTES TC

El enfisema pulmonar muestra una distribución heterogénea por el parénquima pulmonar. Los estudios morfométricos basados en el conteo de puntos (intersecciones) han demostrado que la valoración adecuada de las áreas de enfisema no puede realizarse utilizando un solo corte de TC³². Sin embargo, debido al problema de la radiación, se recomienda utilizar la TC mediante una técnica secuencial que mediante una adquisición pulmonar total (volumétrica). El número de cortes requeridos para un estudio adecuado es variable y dependerá del tipo de paciente. No existe ningún estudio que haya definido el número mínimo de imágenes necesarias para obtener resultados precisos. Mishima y col. concluyeron que 3 cortes son suficientes para determinar la extensión global del enfisema³¹.

OTROS FACTORES

Otros factores que pueden influenciar potencialmente la densitometría del parénquima pulmonar

son: peso del paciente, algoritmo de reconstrucción y la adecuada calibración del escáner.

TC espiral y TC con multidetectores (TCMD). Nuevos retos.

ADQUISICIÓN VOLUMÉTRICA DE DATOS.

La aplicación de técnicas espirales y con multidetectores ha supuesto un avance importante en el estudio del tórax dada su rapidez y facilidad para obtener imágenes dado que la técnica se realiza durante una única apnea³³.

A partir de los datos obtenidos se pueden realizar reconstrucciones tridimensionales, medidas de volumen pulmonar y cuantificación de diferentes patologías pulmonares. La TCMD tiene un gran interés para cuantificar las enfermedades pulmonares distribuidas de modo heterogéneo, como el enfisema, aunque en ningún estudio se ha realizado una correlación precisa entre los parámetros obtenidos mediante técnica de TCMD y los correspondientes hallazgos histopatológicos.

UMBRALES DE DENSIDAD.

En un estudio reciente, Madani y col. han comparado los resultados de función pulmonar con los índices de cuantificación de enfisema pulmonar mediante TCMD y mediante estudios morfométricos macro y microscópicos. Estos autores concluyen que las áreas pulmonares con coeficientes de atenuación menores de -960 UH o -970 UH y el primer percentil, fueron índices válidos para cuantificar el enfisema pulmonar mediante TCMD⁹.

DOSIS DE RADIACIÓN CON LA APARICIÓN EN EL MERCADO LA TC CON MULTIDECTORES.

La reducción de dosis de radiación es un tema discutido. El estudio de Madani y col. concluye que la cuantificación del enfisema pulmonar mediante TCMD puede llevarse a cabo reduciendo la corriente del tubo hasta 20mAs³⁴.

PAPEL DE LA TC ESPIRATORIA

Knudson y col.³⁵ estudiaron el papel de la TC espiratoria en la valoración del enfisema. Gevenois y col. encontraron dos umbrales diferentes validados mediante comparaciones macroscópicas (-910HU) y microscópicas (-820 HU), para los umbrales obtenidos en inspiración completa¹⁴⁻²⁰.

En otro trabajo Nishimura y col. observaron que comparativamente con los estudios realizados en inspiración, los TC espiratorios infravaloran el grado de enfisema. En resumen, los diferentes estudios realizados confirman que la TC espiratoria no es un método adecuado para valorar cuantitativamente el enfisema³⁶.

COMPARACIÓN ENTRE LA CUANTIFICACIÓN MEDIANTE TC Y LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

La falta de sensibilidad de las pruebas de función respiratoria para detectar enfisema pulmonar se relacionan con determinadas zonas del pulmón en las que las alteraciones ventilatorias no pueden valorarse correctamente con las pruebas de función respiratoria. En primer lugar, la resistencia al flujo aéreo total de todos los bronquiolos respiratorios contribuye mínimamente a la resistencia al flujo total del pulmón. Por otro lado, las zonas apicales de los pulmones tienen una relación ventilación-perfusión relativamente alta comparada con las zonas in-

feriores. De ahí que, en las zonas hipoventiladas de los lóbulos superiores, el enfisema pulmonar se acompaña de una disfunción pulmonar menor que la objetivada cuando el enfisema se localiza en las bases pulmonares.

Gurney y col. demostraron que la extensión del enfisema presentaba mayores correlaciones con el DLCO en las porciones basales de los pulmones que en los lóbulos superiores^{37,38}. Por otro lado, Saito y col. (39) observaron que la limitación al flujo aéreo, el volumen residual y la capacidad pulmonar total, fueron mayores en los pacientes con enfisema localizado en los lóbulos inferiores que en pacientes que presentaban una distribución del enfisema predominantemente superior³⁹.

Actualmente, los estudios densitométricos comparativos entre las imágenes pulmonares obtenidas sin y tras la administración de contraste nos permiten obtener, aplicando técnicas de sustracción a las imágenes obtenidas en ambas series, un mapa de estructura y función pulmonar demostrando las zonas parenquimatosas destruidas e hipoperfundidas (Fig 6).

Recientemente, utilizando modelos tridimensionales, se ha demostrado que la cuantificación del enfisema es una alternativa útil a los métodos cuantitativos que utilizan un modelo bidimensional.

DIRECCIONES FUTURAS

A pesar que hay grandes esfuerzos en la investigación del papel de los métodos de imagen en los estudios del enfisema pulmonar, existen importantes temas que deber ser resueltos. Debe clarificarse cual es exactamente la relación entre la densidad del pulmón, la edad y sexo del paciente así como el volumen pulmonar, densidad pulmonar y la cuantifi-

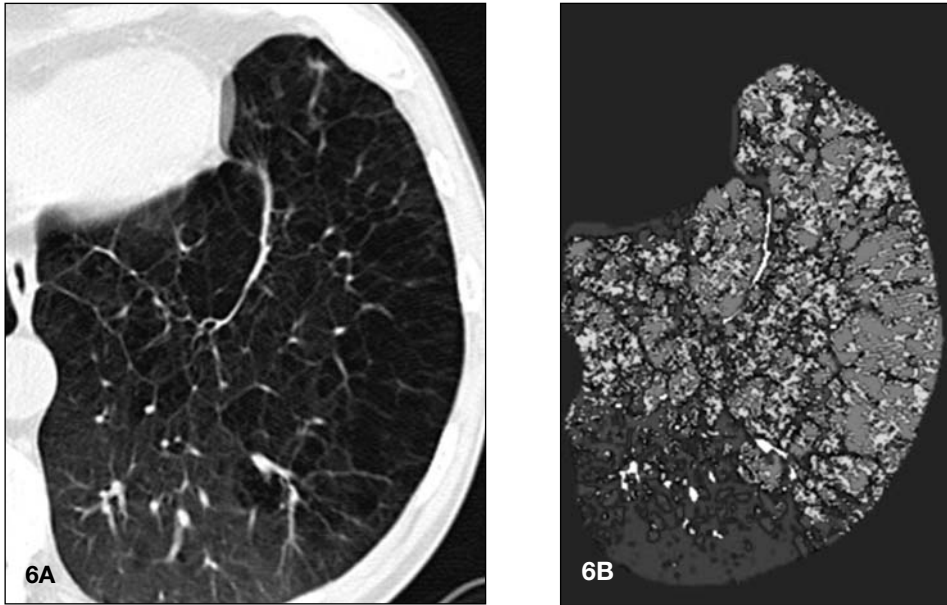


Figura 6.- La imagen TC a nivel del lóbulo inferior izquierdo (6A) destaca una extensa destrucción del parénquima pulmonar. El mapa de la perfusión pulmonar correspondiente a este nivel (6B) muestra defectos de perfusión (rojo, verde) correspondientes a las áreas de destrucción del parénquima visualizadas.

cación del enfisema. La introducción de nuevas tecnologías como la TC de doble fuente y máquinas de RM más rápidas podrán ser capaces de mejorar los estudios de ventilación-perfusión y la cuantificación del enfisema en sus estadios más precoces. Por otro lado las técnicas de imagen podrán distinguir entre los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica presumiblemente irreversible como los cambios enfisematosos y enfermedad

pulmonar obstructiva crónica presumiblemente reversible cuando existen cambios asociados en la vía aérea. La diferenciación potencial entre estos dos grupos puede incrementar la utilidad de la tomografía computarizada más allá del contexto clínico del paciente y extender su papel a campos experimentales y de investigación pre-clínica en el estudio del enfisema pulmonar.

Bibliografía

1. Thurlbeck WM, Mueller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:1017–1025.
2. Webb WR, Stein MG, Finkbeiner WE, Im JG, Lynch D, Gamsu G. Normal and diseased isolated lungs: high-resolution CT. *Radiology* 1988; 166:81–87.
3. Webb WR. Thin-section CT of the secondary pulmonary lobule: anatomy and the image. Fleischner lecture. *Radiology* 2006; 239:322–338
4. Wright JL, Churg A. Advances in the pathology of COPD. *Histopathology* 2006; 49:1–9.
5. Churg A, Wright JL. Proteases and emphysema. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:153–159.
6. Wright JL, Churg A. Animal models of cigarette smoke-induced COPD. *Chest* 2002; 122:301S–306S
7. Müller NL, Coxson H. Chronic obstructive pulmonary disease. 4: imaging the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:982–985.
8. Aziz ZA, Wells AU, Desai SR et al. Functional impairment in emphysema: contribution of airway abnormalities and distribution of parenchymal disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:1509–1515.
9. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT—comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2006; 238:1036–1043.
10. Gevenois PA, Yernault JC. Can computed tomography quantify pulmonary emphysema? *Eur Respir J* 1995; 8:843–848.
11. Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet* 1984; 2:320–322.
12. Gould GA, MacNee W, McLean A et al. CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement— an essential defining feature of human emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:380–392.
13. Hartley PG, Galvin JR, Hunninghake GW et al. High-resolution CT-derived measures of lung density are valid indexes of interstitial lung disease. *J Appl Physiol* 1994; 76:271–277.

14. Rienmuller RK, Behr J, Kalender WA et al. Standardized quantitative high resolution CT in lung diseases. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:742–749.
15. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988; 94:782–787.
16. Thurlbeck WM, Dunnill MS, Hartung W, Heard BE, Heppleston AG, Ryder RC. A comparison of three methods of measuring emphysema. *Hum Pathol* 1970; 1:215–226.
17. Kalender WA, Fichte H, Bautz W, Skalej M. Semiautomatic evaluation procedures for quantitative CT of the lung. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15:248–255.
18. Gevenois PA, Koob MC, Jacobovitz D, De Vuyst P, Yernault JC, Struyven J. Whole lung sections for computed tomographic-pathologic correlations. Modified Gough-Wentworth technique. *Invest Radiol* 1993; 28:242–246.
19. Gevenois PA, Zanen J, de Maertelaer V, De Vuyst P, Dumortier P, Yernault JC. Macroscopic assessment of pulmonary emphysema by image analysis. *J Clin Pathol* 1995; 48:318–322.
20. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:653–657.
21. McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax* 1992; 47:144–149.
22. Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP et al. A quantification of the lung surface area in emphysema using computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:851–856.
23. Desai SR, Hansell DM, Walker A, MacDonald SL, Chabat F, Wells AU. Quantification of emphysema: a composite physiologic index derived from CT estimation of disease extent. *Eur Radiol* 2007; 17:911–918.
24. Hoffman EA, McLennan G. Assessment of the pulmonary structure function relationship and clinical outcomes measures: quantitative volumetric CT of the lung. *Acad Radiol* 1997; 4:758–776.
25. Uppaluri R, Mitsa T, Sonka M, Hoffman EA, McLennan G. Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:248–254.
26. Mishima M, Hirai T, Itoh H, et al. Complexity of terminal airspace geometry assessed by lung computed tomography in normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:8829–8834.
27. Chabat F, Yang GZ, Hansell DM. Obstructive lung diseases: texture classification for differentiation at CT. *Radio-logy* 2003; 228:871–877.

28. Thurlbeck WM. The internal surface area of non-emphysematous lungs. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:765–773.
29. Gillooly M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax* 1993; 48:39–43.
30. Gevenois PA, Scillia P, de Maertelaer V, Michils A, De Vuyst P, Yernault JC. The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167:1169–1173.
31. Mishima M, Itoh H, Sakai H et al. Optimized scanning conditions of high resolution CT in the follow-up of pulmonary emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:380–384.
32. Turner P, Whimster WF. Volume of emphysema. *Thorax* 1981; 36:932–937.
33. Kohz P, Stabler A, Beinert T, Behr J, Egge T, Heuck A, Reiser M. Reproducibility of quantitative, spirometrically controlled CT. *Radiology* 1995; 197:539–542.
34. Madani A, De Maertelaer V, Zanen J, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: radiation dose and section thickness at multidetector CT quantification—comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology* 2007; 243:250–257
35. Knudson RJ, Standen JR, Kaltenborn WT et al. Expiratory computed tomography for assessment of suspected pulmonary emphysema. *Chest* 1991; 99:1357–1366
36. Nishimura K, Murata K, Yamagishi M et al. Comparison of different computed tomography scanning methods for quantifying emphysema. *J Thorac Imaging* 1998; 13:193–198
37. Gurney JW, Jones KK, Robbins RA et al. Regional distribution of emphysema: correlation of high-resolution CT with pulmonary function tests in unselected smokers. *Radiology* 1992; 183:457–463
38. Haraguchi M, Shimura S, Hida W, Shirato K. Pulmonary function and regional distribution of emphysema as determined by high-resolution computed tomography. *Respiration* 1998; 65:125–129.
39. Saitoh T, Koba H, Shijubo N, Tanaka H, Sugaya F. Lobar distribution of emphysema in computed tomographic densitometric analysis. *Invest Radiol* 2000; 35:235–243.