

Pulmoner Amfizem Tanısındaki Güçlükler

Uz.Dr.Tevfik ÖZLÜ*
Prof.Dr.Ülkü BAYINDIR**

Pulmoner amfizem, "belirgin bir fibrozis olmaksızın terminal bronşiollelerin distalindeki hava boşluklarının - duvarlarında destrüksiyonla birlikte olan - anormal ve kalıcı genişlemesi olarak tanımlanır (1). Buradan anlaşılacağı gibi amfizem tanısı esas olarak morfolojiktir. Amfizemin varlığı, lokalizasyonu ve ağırlığının (yaygınlığı ve şiddeti) tam olarak saptanması, akciğerlerin baştan aşağıya morfolojik kesitlerinin incelenmesiyle yapılabilir. Bu ise ancak otopsilerde yapılabilir. Yaşam sırasında, rezeksiyon cerrahisi uygulanmış özellikle lokalize tümör nedeniyle lobektomi veya pnömonektomi geçirmiş olgularda tanı konmaktadır. Ancak bu durumda bile rezekte edilmiş akciğer bölümünde saptanan bulguların diğer akciğer alanlarında olup olmadığı, tipinin ve ağırlığının aynı olup olmadığı tayin edilemez. Tüm bu zorluklar nedeniyle klinik olarak -yaşam sırasında ve in vivo- amfizem tanısı koyduracak ve ağırlığının belirlenmesine yarayacak noninvaziv kolay uygulanabilir yöntemlere gereksinim vardır. Halen bu amaçla klinik bulgular yanında radyolojik değerlendirme ve solunum fonksiyon testleri (SFT) kullanılmaktadır.

Amfizemde Klinik Bulgular

Ağır amfizemin klinik bulgularla manifest olabilmesine karşın klinik verilerin amfizem için sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Amfizemin morfolojik tanısı ile klinik bulgular arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma Nagai ve ark. (2) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada nefes darlığı, öksürük, vvhoezing, balgam, hematokrit, PaCO₂ (Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı), sıvı retansiyonu ve sağ ventrikül ağırlığı ile morfolojik amfizem bulguları arasında ilişki bulunmamıştır.

Solunum Fonksiyon Testleri ile Amfizem Arasındaki İlişki

Çeşitli SFT parametreleri ile amfizem arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda rapor vardır. Tüm bu ça-

lışmalarda üç farklı yöntem kullanılmaktadır. 1- Post-mortem elde edilen akciğer doku örneklerindeki morfolojik değerlendirme arasındaki sürenin genellikle uzun (aylar-yıllar) olmasıdır. 2- Lokalize bir başka hastalık nedeniyle rezeksiyon cerrahisi uygulanmış olguların preoperatif SFT değerleri, rezekte akciğer dokusundaki patolojik amfizem bulguları ile karşılaştırılmaktadır. Bu yöntem bir öncekinde sözü edilen sakıncayı giderir ve prospektif çalışmaya izin verir. Ancak dezavantajı, amfizemin ağırlığının topoğrafik değişkenlik nedeniyle saptanamamasıdır. 3- Bir diğer yöntem: hem SFT ölçümlerinin hem de morfolojik değerlendirmenin postmortem yapılmasıdır. Burada ise akciğer volümlerinin ve elastik geri dönüş (recoil) özelliklerinin otopsi akciğerinde değişimi sözkonusudur. İlk bahsedilen yöntemin sakıncasını gidermek için tasarlanan bir değişik çalışmada (2) IPPB (Intermittent Positive Pressure Breathing) uygulanan olguların bu sırada yapılan SFT ile ölen hastaların otopsi bulguları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada fonksiyonel ölçümler ile patolojik değerlendirme arasındaki süre kısaltılmıştır. Bu yöntemlerle yapılan değişik çalışmalarda farklı SFT parametreleri ile amfizemin morfolojik bulguları arasında anlamlı korelasyonların varlığı gösterilmiştir (Tablo 1). İlişki bazı parametreler için kuvvetli bazıları için zayıf bulunmuştur. Raporlar arasında sonuçlar değişmektedir. Bunun muhtemel nedeni çalışmalarda kullanılan kriterlerin ve yöntemlerin farklılığıdır. Örneğin karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) ile amfizem ilişkisi ölçümün single-breath (DLCO_{SB}) veya steady-state (DLCO_{SS}) yöntemine göre yapılışıyla değişmektedir. Yine amfizemin morfolojik kriterleri ve skorlama yöntemleri çalışmalar arasında değişmektedir (3,4,53). Bu değişikliklere ilaveten farklı gözlemcilere göre sonuçlar da farklı bulunmaktadır.

Pare ve ark. (5) 55 olguda cerrahi olarak rezekte edilmiş akciğer yada lobların amfizem skoruyta preoperatif ölçülen SFT değerlerini karşılaştırdılar. Morfolojik bulgulara göre olgular üç gruba ayrılmıştı: amfizemsiz

* Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi, ELAZIĞ
** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ABD, İZMİR

Tablo 1. Morfolojik amfizem ile SFT arasındaki korelasyon katsayıları

	r	>P
Pare ve ark. (5)		
PUo % Pred	-0.31	0.05
TLC % Pred	0.33	0.05
PLmax % Pred	-0.34	0.01
K % Pred	0.35	0.01
DLCOSS % Pred	-0.36	0.01
FEF25-75 % Pred	-0.37	0.01
V50 % Pred	-0.43	0.01
FCO % Pred	-0.47	0.01
Berend ve ark. (9)		
FEF25-75	-0.45	0.05
FEV1/VC	-0.53	0.01
CL	0.49	0.05
K	0.49	0.05
DLCOSB	-0.72	0.001
KCO	0.49	0.05
FCO	-0.72	0.001
Sweet ve ark. (11)		
RV/TLC	0.75	
RV % Pred	0.80	
TLC	0.41	
VC	-0.41	
MBC	-0.62	
Bergin ve ark. (10)		
FEV1 % Pred	-0.50	0.01
FEV1/FVC	0.33	0.05
DLCO % Pred	-0.34	0.01
Park ve ark. (12)		
FEF25-75	-0.41	0.05
FEV1 % Pred	-0.50	0.01
DLCOSS	-0.62	0.001
Pmi/TLC/TLC % Pred	-0.71	0.001
CLdvn % Pred	0.58	0.01
Morrison ve ark. (13)		
FEV1 % Pred	-0.43	0.001
FEF50 % Pred	-0.48	0.001
DLCOSB % Pred	-0.56	0.001
DLCO/VA % Pred	-0.58	0.001
Vc/Ht	-0.53	0.001
Vc/ % Pred DLCO	-0.54	0.001
Vc/Ht %Pred	-0.42	0.001
Gould ve ark. (14)		
DLCOSB	-0.61	0.001
DLCO/VA	-0.66	0.001
Nagai ve ark. (2)		
FEV1 % Pred	-0.46	0.01
FEV1/FVC	-0.50	0.01
FEF25-75 % Pred	-0.41	0.01
PHASE III	0.37	0.01
RV	0.46	0.01
Watanabe ve ark. (15)		
VC	-0.70	0.001
VC % Pred	-0.69	0.001
FEV1	-0.76	0.001
FEV1/FVC	-0.68	0.001
FEF26-75	-0.76	0.001
MEFR	-0.73	0.001
MBC	-0.82	0.001

Tablo 1. (devamı)

MBC % Pred	-0.81	0.001
Boushy ve ark. (18)		
DLCOSB	-0.70	0.001
PaO2	-0.57	0.001
FEV1 % Pred	-0.53	0.001
PL%TLC	0.51	0.001
PLmax	-0.44	0.005
PaCO ₂	0.33	0.01
TLC % Pred	0.30	0.01
RV % Pred	0.46	0.001
RV/TLC	0.71	0.001
NAOB	0.42	0.005
NSB	0.52	0.001
Kuwano ve ark. (16)		
V ₅₀ /V ₂₅	-0.36	0.05
AN ₂	0.55	0.005
DLCO/VA	-0.47	0.05

r: Korelasyon katsayısı p: anlamlılık düzeyi

grup, hafif amfizemli grup, orta ve ağır amfizemli grup. SFT ölçümleri ekspiratuar akım hızları, akciğer volümleri diffüzyon ölçümleri ve basınç-volüm eğrilerini içeriyordu. Sonuçta çeşitli SFT parametreleri ile amfizem skoru arasında korelasyon bulundu. Bunlar arasında hafif amfizemli grupla amfizemsiz grubu ayıran sadece FEF25-75% (zorlu ekspirasyon ortası akım hızı) Pred. Vmax50%Pred (ekspiratuar volümün %50'de akım hızı) - her iki değer de %Pred (beklenen değer yüzdesi) olarak - idi. K (exponential constant) ve FCO (fraksiyonel CO uptake), hafif amfizemli grubu orta ve ağır amfizemli gruptan ayırıyordu. K amfizemin en iyi yansıtıcısı olarak bulundu. Oysa Morrison ve ark. (6) ile Osborne ve ark. (7), Abboud ve ark. (8) K'nın amfizem tanısında yetersiz olduğunu rapor ettiler. Pare ve arkadaşlarının çalışmasında FRC (fonksiyonel rezidüel kapasite), PUo (total akciğer kapasitesinin %60'ında ölçülen transpulmoner basınç), C_Ut (statik komplians) değerleri ise amfizemle ilişkisiz bulundu. Berend ve ark. (9) 22 olguda diffüzyon ölçümleri, single-breath nitrojen washout (N₂SB), elastik geri-çekme, hava ve helyumla akım-volüm eğrilerini içeren preoperatif SFT değerlerini rezeke edilen loblardaki patolojik amfizemin derecesiyle karşılaştırdılar. Elde edilen korelasyonların en kuvvetlisi FCO vd DLCOSB değerleri ile amfizem skoru arasındaydı. Aynı çalışmada havayolu morfolojik bulguları ile SFT arasındaki ilişki araştırıldı. Ancak sadece reid index FEV₁ (1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm) ve FCO ile zayıf ilişki gösterdi. Bergin ve ark. (10) ise 32 tümör kuşku hastada cerrahi öncesi yaptıkları BT (bilgisayarlı tomografi) ve SFT ölçümlerini rezeke akciğer örneklerindeki patolojik amfizem skoru ile karşılaştırdılar. DLCO %Pred, FEV₁/FVC (1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün zorlu vital kapasiteye oranı) değerleri ile amfizem derecesi arasında ilişki vardı, ancak sadece FEV₁ %Pred hafif amfizemli olguları orta amfizemli olgulardan ayırabilirdi. K %Pred, PL_{max} %Pred (to-

tal akciğer kapasitesinde ölçülen transpulmoner basınç), **TLC** %Pred (total akciğer kapasitesi) ile amfizem skoru arasında ilişki yoktu. Sweet ve ark. (11) 31 olgunun yaşam sırasında elde edilen **SFT** değerleriyle otopsiyelerden yapılan makrosesitlerdeki amfizematöz değişikliklerin yüzde oranını korelere ettiler. RV/TLC, RV (rezidüel volüm) %Pred, **TLC**, VC (vital kapasite), MBC (maksimum solunum kapasitesi), AOAN (7 dakika oksijen soluma sonrası alveoler nitrojen) ile amfizemin yaygınlığı arasında korelasyon bulundu. En iyi korelasyon RV/TLC ve RV %Pred değerleri ile bulundu. Park ve ark. (12), 26 hastada yaşam sırasında ölçülen SFT değerlerini otopside grid kullanılarak değerlendirilen amfizemin yaygınlığı ile karşılaştırdılar. FEV₁ %Pred, MMEF (**FEF25-75** ile eşdeğer), **DLCOSS**, elastisite katsayısı, **Cl_{dyn}** (dinamik komplians) %Pred ile amfizem yaygınlığı arasında bir ilişki buldular. Bu ilişki **DLCO** ve elastisite katsayısı ile en iyi bulundu. Morrison ve ark. (13) 55 olgunun rezeke akciğer örneklerindeki morfolojik amfizem derecesiyle pulmoner kapiller kan volümünü de (V_c) içeren preoperatif SFT ölçümlerini ve BT skorlarını korelere ettiler. Yine Gould ve ark. (14), preoperatif elde edilen SFT ve BT akciğer dansite ölçümlerini morfolojik amfizem kriteri olarak aldıkları AWUV (akciğer volümünün her ünitesi için hava boşluğu duvarlarının yüzey alanının ortalama değeri) ile anlamlı korelasyon buldular.

Watanabe ve ark. (15) 39 hastada premortem ölçülen SFT değerleriyle, postmortem grid göntemiyle ölçülen amfizem derecesini karşılaştırdılar. VC, **FEV1/FVC**, MMEF, MEFR (maksimum ekspiratuar akım hızı), MW (MBC ile eşdeğer) ile amfizem arasında anlamlı ilişki buldular. Ancak bu hastaların çoğu aynı zamanda kronik bronşitin klinik ve otopsi bulgularına sahipti. Kuwano ve ark. (16) rezeke akciğer örneklerinde patolojik amfizem skoru ile BT'nin vizüel skorunu ve SFT'ni karşılaştırdılar. **V50/V25** (ekspiratuar volümün %50'nde akım hızının %25'ndeki akım hızına oranı), **AN2%** (**IM2SB** testinde 3. fazda değişen **N2** konsantrasyonu), **DLCO/VA** ile patoloji skoru arasında anlamlı ilişki buldular. Symonds ve ark. (17) 34 olguda yaşam sırasında yapılan **DLCO**, **DLCO/VA** ve K değerlerinin amfizemin postmortem skorunu iyi yansıttığını rapor ettiler. Nagai ve ark. (2) IPPB tedavisi altındaki hastalarda ölçülen SFT değerlerini klinik ve postmortem morfolojik bulgularla karşılaştırdılar. Morfolojik bulgularla **FEV1** %Pred, **FEV1/FVC**, **FEF25-75**, PHASE III (N₂ ile eşdeğer) ve RV arasında ilişkinin varlığını gösterdiler. Boushy ve ark. (18) 73 hastada otopsi ya da rezeke akciğer örneklerinde amfizemin yaygınlığı ile preoperatif ya da postmortem yapılan **DLCO**, PaO₂ (parsiyel arteriyel oksijen basıncı), **FEV1** %Pred, geri dönüş basıncı, PaCO₂, N₂(SB ve AOAN), **TLC** %Pred, RV %Pred, RV/TLC ölçümleri ile amfizemin yaygınlığı arasında korelasyon rapor ettiler. Araştırmacılar **DLCOSB** ve geri dönüş basıncını ağır amfizemli olgularla hafif amfizemli olguları ayırmada en duyarlı buldular. Bu iki test **hmk?**

kullanıldıklarında ise daha yüksek duyarlılık ve doğruluk elde ediliyordu.

Tüm bu çalışmalar amfizemle SFT arasında bir ilişkinin varlığını açıkça ortaya koymaktadır. Solunum fonksiyon bozukluğu amfizemin tipiyle değil ağırlığıyla ilişkilidir. SFT ölçümleri ağır yada orta derecedeki amfizemlileri normal popülasyondan ayırmada genellikle yeterli olmasına karşın hafif amfizemli olguların saptanmasında sınırlı yarar sağlamaktadır (19,20). Ekspiratuar akım hızları, diffüzyon ölçümleri, akciğer volümleri ve alt bölümleri, basınç-volüm eğrileri, N₂SB gibi değişik ölçümlerle amfizem arasında anlamlı ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Fakat bunların hangisinin sensitivitesinin ve spesifitesinin daha yüksek olduğu tam açık değildir. Genellikle amfizem içinde spesifitesi yüksek olduğu bildirilen düşük diffüzyon kapasitesi ile hava yolu obstrüksiyonunun birlikte bulunması yeterince duyarlı değildir (21). Daha sensitif bir indikatör olan akım hızlarındaki düşmenin varlığı ise amfizem dışında başka hastalıklarda da görüldüğünden yeterince spesifik değildir (21,22,23). Üstelik amfizem sıklıkla bu hastalıklarla birlikte bulunmaktadır ve bu nedenle ayırımı güçleşmektedir (12,15,24,25,26). Sonuç olarak; SFT'nin pratikteki geniş kullanılmaları ve yararlılıklarına rağmen amfizem tanısındaki güçlükleri ortadan kaldıramadığı görülmektedir.

Amfizemin Radyografik Değerlendirilmesi

Düz göğüs radyografik rinde amfizem bulguları: overdistansiyon (akciğer genişliği ve uzunluğunun artması, diafragmaların aşağı pozisyonu, retrosternal alanın genişlemesi), vasküler attenuasyon (vasküler gölgelerin periferde doğru çabucak inceliyor kaybolması) ve büllerin (ince eğri dansitelerin çevrelediği hiperluzent alanlar) varlığıdır (1,27). Bunlar arasında değerlendirmesi en zor ve sübjektif olanı ikincisidir. Amfizem tanısında radyografik değerlendirmenin özellikle hafif yada orta dereceli olgularda az duyarlı olduğu bildirilmektedir (28-37). Radyografik ve patolojik amfizemin ilişkisini araştıran en geniş çalışma Thurlbeck ve Simon tarafından yayınlanmıştır (30). Bu çalışmada morfolojik olarak tanı konmuş 175 amfizem olgusunun sadece 19'nda radyolojik olarak amfizem tanısı konmuştur. Araştırmacılar göğüs radyografisinin amfizem tanısında yararlı ancak çok duyarlı olmayan bir yöntem olduğunu rapor etmişlerdir. Konvensiyonel radyografinin amfizem tanısındaki yetersizliği BT'nin bu konudaki potansiyel yararına dikkati çekmiştir.

Amfizem Tanısında Bilgisayarlı Tomografi

BT göğüs hekimliğinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Akciğerlerin sadece anatomisini değil aynı zamanda fonksiyonel durumunu yansıttığı bilinmektedir (14). BT kalitatif vizüel değerlendirme, yarı kantitatif

vizüel skorlama yöntemleri veya kantitatif dansitometrik ölçümlerle amfizem tanısında kullanılmakta ve konvansiyonel radyografilere üstünlüğü esas olarak anatomik detayları daha iyi farketmesinden kaynaklanır (49). Bu ise şu anlama gelmektedir: BT düz göğüs radyografilerinde izlenen bulguları daha iyi göstermektedir (50); direkt radyogramlarda görülemeyen bulguları BT gösterebilmektedir (51); BT'de izlenen amfizematöz alanların patolojik kesitlerde doğrulandığı bildirilmiştir (52). Patolojik amfizemin derecesi ile amfizemin BT skoru iyi korelere edilmektedir (54).

BT'de tanımlanan amfizem kriterleri: intraprankimal düşük attenuasyon alanları, pulmoner vasküler gölgelerde incelleme, kesilme ve distorsiyon ile anormal Postero-anterior dansite gradientidir (10, 40, 47, 55-57). Postero-anterior dansite farkı BT kesitlerinde vizüel olarak da farkedilebilmektedir. Normalde supin postürde posterior akciğer alanları daha denstir. Prone postürde ise bu durum tersine döner. PA dansite farkının nedeni yerçekimidir. Halbuki amfizemde pulmoner vasküler yataktaki azalma nedeniyle yerçekimine karşı bu cevap azalır (56). Vizüel değerlendirmenin sübjektivitesini azaltmak ve amfizemin ağırlığına karar vermek amacıyla çeşitli skorlama yöntemleri kullanılmıştır (10,13,16,40,45,49,58). Ancak bu skorlama yöntemleri de yine vizüel temele oturmakta ve buna bağlı olarak gözlemciden gözlemciye değişmektedir. Ayrıca görüntü-

nün alındığı pencere aralığı ve genişliğinden büyük ölçüde etkilenmektedir. Dolayısıyla skorlamanın amaçlanan yararı sağlaması kuşkuludur. Nitekim Sakai ve ark. (40) grid kullanarak BT'deki akciğer alanlarının amfizem açısından skorlanmasının doğrudan vizüel gözleme kıyasla bir üstünlük sağlamadığını ortaya koydular.

Amfizem tanısında bir yeni teknik BT ile akciğer dansitesinin ölçülmesidir. Bu yöntem hem noninvaziv ve objektiftir, hem de kantitatif ölçüm imkanı sağlamaktadır. BT ile ölçülen akciğer dansitesinin amfizemi tanımak ve ağırlığını belirlemede başarılı olduğunu gösteren raporlar vardır (14,54,59). Bu yöntem de dikkate alındığında BT'nin amfizem tanısındaki güçlükleri çözmeye en yakın bir yöntem olduğu ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak yaşam sırasında amfizemin doğru olarak tanınması ve ağırlığının belirlenmesi ise bize şu avantajları sağlayacaktır:

1. Erken evrede hafif amfizemli olguların tanınması epidemiyolojik araştırmalara imkan tanıyacaktır.
2. Amfizem etyolojisi ile ilişkili ajanlardan korunma için risk gruplarının saptanmasını sağlayacaktır (sigara gibi).
3. Alfa1 antiproteaz eksikliği olan olgularda olduğu gibi replasman tedavilerinin yapılmasına ve uygulanan tedavilerin sonuçlarının izlenmesine imkan verecektir. BT akciğer dansitesi ölçümleri ve bunun amfizem tanısındaki yerini ayrı bir yazıda inceleyeceğiz.

KAYNAKLAR

1. Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:182.
2. Nagai A, West WW, Thurlbeck WM. The national institutes of health intermittent positive pressure breathing trial. pathology studies. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:182.
3. Thurlbeck WM. Measurement of pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:752.
4. Thurlbeck WM, Anderson AE, Janis M, Mitchell RS. A cooperative study of certain measurement of pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98:217.
5. Pare PD, Brooks LA, Bates J, Lawson LM. Exponential analysis of the lung pressure-volume curve as a predictor of pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:54.
6. Morrison NJ, Abboud RT, Ramadan F. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1179.
7. Osborne S, Hogg JC, Wright JL, Coppin C. Exponential analysis of the pressure-volume curve. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1083.
8. Abboud RT, Müller NL, Morrison NJ. Pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:799.
9. Berend N, Woolcock AJ, Marlin GE. Correlation between the function and structure of the lung in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:695.
10. Bergin C, Müller N, Nichols DM. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:541.
11. Sweet HC, Wyatt JP, Kinsella PW. Correlation of lung macrosections with pulmonary function in emphysema. *Am J Med* 1960; 29:277.
12. Park SS, Janis M, Shim CS, Williams MH. Relationship of bronchitis and emphysema to altered pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102:927.
13. Morrison NJ, Abboud RT, Müller NL, et al. Pulmonary capillary blood volume in emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:53.
14. 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.
15. Watanabe S, Mitchell M, Renzetti AD. Correlation of structure and function in chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92:221.
16. Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, et al. The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:169.
17. Symonds G, Renzetti AD, Mitchell MM. The diffusing capacity in pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:391.
18. Boushy SF, Aboumrad MH, North LB, Helgason AH. Lung recoil pressure, airway resistance and forced flows related to morphologic emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104:551.

19. Thuribeck WM. Overview of the pathology of pulmonary emphysema in the human. *Clin Chest Med* 1983; 4:337.
20. Zamel N, Hogg J, Gelb A. Mechanisms of maximal expiratory flow limitation in clinically unsuspected emphysema and obstruction of the peripheral airways. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:337.
21. Gelb AF, Gold WM, Wright RR, et al. Physiologic diagnosis of subclinical emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:50.
22. Snider GL. Distinguishing among asthma, chronic bronchitis and emphysema. *Chest* 1985; 87:35S.
23. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease -a continuing challenge. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:942.
24. Thuribeck WM, Angus GE. The relationship between emphysema and chronic bronchitis as assessed morphologically. *Am Rev Respir Dis* 1963; 87:815.
25. Kenichi M, Thuribeck WM. Disease of the small airways in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:552.
26. Robins AG. Pathophysiology of emphysema. *Clin Chest Med* 1983; 4:413.
27. Snider GL. Chronic bronchitis and emphysema. In: Murray JF, Nadel JA, ed. *Textbook of respiratory Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988.
28. Nichaus TM, Stowell DW, Christiansen WR, et al. The accuracy of the roentgenologic diagnosis of chronic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1966; 93:889.
29. Knotts JMS, Christie RV. Radiologic diagnosis of emphysema. *Lancet* 1951; 1:881.
30. Thuribeck WM, Simon G. Radiologic appearance of chest in emphysema. *Am J Roentgenol* 1978; 130:429.
31. Fraser RG, Pare JAP. *Diagnosis of diseases of the chest*, 2 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1979: 2.
32. Pugatch RD. The radiology of emphysema. *Clin Chest Med* 1983; 4:433.
33. Reid L, Millard FJC. Correlation between radiological diagnosis and structural changes in emphysema. *Clin Radiol* 1964; 15:306.
34. Simon G. Radiology and emphysema. *Clin Radiol* 1964; 15:293.
35. Laws JW, Heard BE. Emphysema and the chest film. A retrospective radiological and pathological study. *Br J Radiol* 1962; 35:750.
36. Sutnien S, Christoforidis AJ, Klugh GA, Pratt PC. Roentgenologic criteria for the recognition of nonsymptomatic pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1965; 91:69.
37. Heitzman ER, Markarian B, Solomon J. Chronic obstructive pulmonary disease. *Radiol Clin North Am* 1973; 11:49.
38. Hicks IP, Barter SJ, Carr DH, et al. Abnormal regional distribution of ventilation in middle-aged smokers. *Clin Radiol* 1990; 41:347.
39. Millar AB, Fromson B, Strickland BA, Denison DM. Computed tomography based estimates of regional gas and tissue volume of the lung in supine subjects with chronic airflow limitation or fibrosing alveolitis. *Thorax* 1986; 41:932.
40. Sakai F, Gamsu G, Im JG, Ray CS. Pulmonary function abnormalities in patients with CT-determined emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:963.
41. Fromson BH, Denison DM. Quantitative features in the computed tomography of healthy lungs. *Thorax* 1988; 43:120.
42. Sider L, Dennis L, Smith U, Dunn MM. CT of the lung parenchyma and the pulmonary function test. *Chest* 1987; 92:407.
43. Denison DM, Morgan MDL, Millar AB. Estimation of regional gas and tissue volumes of the lung in supine man using computed tomography. *Thorax* 1986; 41:620.
44. Wandtke JC, Hyde RW, Fahey PJ, et al. Measurement of lung gas volume and regional density by computed tomography in dogs. *Invest Radiol* 1986; 21:108.
45. Sanders C, Nath H, Bailey WC. Detection of emphysema with computed tomography. *Invest Radiol* 1988; 23:262.
46. Carr DH, Pride NB. Computed tomography in pre-operative assessment of bullous emphysema. *Clin Radiol* 1984; 35:43.
47. Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, et al. I. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 1982; 33:379.
48. Morgan MDL, Denison DM, Strickland B. Value of computed tomography for selecting patients with bullous lung disease for surgery. *Thorax* 1986; 41:855.
49. Hruban RH, Meziane MA, Zerhouni EA, et al. High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:935.
50. Pardes JG, Auh YH, Blomquist K, et al. CT diagnosis of congenital lobar emphysema. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7:1095.
51. Morgan MDL, Strickland B. Computed tomography in assessment of bullous lung disease. *Br J Dis Chest* 1984; 78:10.
52. Coddington R, Mera SL, Goddard PR, Bradfield JWB. Pathological evaluation of computed tomography images of lungs. *J Clin Pathol* 1982; 35:536.
53. Thuribeck WM, Dunnill MS, Hartung W, et al. A comparison of three methods of measuring emphysema. *Hum Pathol* 1970; 1:215.
54. Murata K, Itoh H, Todo G, et al. Centrilobular lesions of the lung. Demonstration by high resolution CT and pathologic correlation. *Radiology* 1986; 161:641.
55. Foster WL, Pratt PC, Roggli VL, et al. Centrilobular emphysema. CT-pathologic correlation. *Radiology* 1986; 159:27.
56. Rosenblum U, Mauceri RA, Wellenstein DE, et al. Computed tomography of the lung. *Radiology* 1978; 129:521.
57. Bergin CJ, Müller NL, Miller RR. CT in qualitative assessment of emphysema. *J Thorac Imag* 1986; 1:94.
58. Miller RR, Müller NL, Vedal S, et al. Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:980.
59. Rosenblum U, Mauceri RA, Wellenstein DE, et al. Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography. *Radiology* 1980; 137:409.