

¹ Kıyasettin ASİL

² Fahri Halit BEŞİR

³ Kamran MAHMUTYAZICIOĞLU

⁴ Levent KART

³ Sadi GÜNDOĞDU

¹ Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Sakarya, Türkiye

² Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, Düzce, Türkiye

³ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye

⁴ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Zonguldak, Türkiye

Amfizemin Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi İncelemesinde Görsel Skorlama: Gözlemci İçi ve Gözlemciler Arasında Korelasyon

The Visual Scoring of Emphysema With High-resolution Computed Tomography Examination: Intraobserver and Interobserver Correlations

ÖZET

Amaç: Amfizem değerlendirmesinde genellikle hard-copy film veya BT ekranı üzerinde subjektif görsel değerlendirme kullanılmaktadır. Bu yöntemde gözlemciler arası ve gözlemci içi uyumsuzluk kantitatif analizlere oranla yüksektir. Bu çalışmanın amacı density mask yöntemi kullanılarak segmentasyon analizi ile elde edilen amfizematöz parankim görüntüleri ile konvansiyonel görüntülerin gözlemciler arası ve gözlemci içi subjektif skorlamaya etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 10'u amfizemli 7'si sağlıklı birey incelendi. YRBT kesitleri iki gözlemci tarafından standart hard-copy filmde ve amfizematöz parankim pencerelerinde amfizemin yaygınlığı ve şiddeti olmak üzere skorlandı. Her hastada total amfizem skorları hesaplandı ve gözlemciler arası ve gözlemci içi korelasyona bakıldı.

Bulgular: Gözlemcilerin yaptıkları skorlamada; yaygınlık skorlarında 19 skorda, şiddet skorlarında 30 skorda artış izlendi. Gözlemciler arasında hem konvansiyonel hem de segmentasyon penceresinde korelasyon vardı. Ayrıca gözlemciler arası korelasyona benzer şekilde gözlemci içi korelasyon da izlendi.

Sonuç: Amfizemli hastalarda YRBT incelemesinin amfizematöz parankim penceresinde görsel skorlanması kolay uygulanabilir bir metodolojidir. Bu metod ile gözlemciler arasındaki uyum artmakta ve gözlemcilerin tekrar eden değerlendirmelerindeki uyumsuzluk azaltılmaktadır.

Anahtar kelimeler: amfizem, görsel skorlama, density mask, korelasyon

ABSTRACT

Purpose: The subjective visual assessment is usually used on the hard-copy film or CT monitor for assessment of emphysema. This method has a higher interobserver and intraobserver discrepancy than quantitative analyzes. In this study, the effect of interobserver and intraobserver discrepancy was investigated on subjective visual scoring of conventional images and emphysematous parenchyma images which is gained with the density mask method.

Material and Methods: In this study, ten emphysematous patient and seven healthy subjects were examined. HRCT images were scored on the standard hard-copy film and emphysematous parenchymal window settings as the distribution and severity of emphysema by two observers. Total emphysema score was calculated for each patient and the interobserver and intraobserver correlations were evaluated.

Results: An increase was observed in 19 scores of distribution and 30 scores of severity. The interobserver correlation was observed in both conventional images and emphysematous parenchyma images. In addition, an intraobserver correlation was also observed similar to interobserver correlation.

Conclusion: The visual scoring methodology of patients with emphysema can be easily applicable in HRCT examination of emphysematous parenchymal window. Intraobserver correlation was increased, and the concordance was reduced in repeated assessments of physicians with this method.

Key words: emphysema, visual scoring, density mask, correlation.

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dünya çapında morbidite ve mortaliteye neden olan sebeplerden bir tanesidir. Tüm erişkinlerdeki ölümlerin 4. en sık sebebidir (1). Amfizem patolojik bir tanımlama olup "American Thoracic Society" tarafından terminal bronşöllerin distalinde hava

Submitted/Başvuru tarihi:

13. 02. 2012

Accepted/Kabul tarihi:

21. 03.2012

Registration/Kayıt no:

12 02 201

Corresponding Address /Yazışma Adresi:

Dr. Kıyasettin ASİL

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Radyoloji Bölümü

Sakarya, Türkiye

e-posta:

drkiyasettin@gmail.com

© 2012 Düzce Medical Journal

e-ISSN 1307- 671X

www.tipdergi.duzce.edu.tr

duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

boşluklarının eşlik eden aşıkâr fibrozis olmaksızın duvar dekstrüksiyonu ile kalıcı genişlemesi olarak tanımlanmıştır (2).

Solunum fonksiyon testi KOAH değerlendirmesi için klinik olarak uygulanması iyi sonuçlar veren ve sık kullanılan bir testtir. Ancak akciğerin kompozasyon mekanizmaları nedeniyle ılımlı patolojik etkilenmeleri, minör değişikliklerin ve amfizem yaygınlığının tanısının konmasında yetersiz kalabilmektedir (3). Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) KOAH' lı bireylerde akciğer parankimindeki özellikle amfizematöz değişikliklerin değerlendirilmesinde SFT' den daha sensitif bir metod olarak kabul edilmektedir (3-5).

Pulmoner amfizem BT incelemesinde doku kaybı, azalmış pulmoner kan akımı ve artmış hava hapsinin kombinasyonu sonucu oluşan azalmış dansite ile karakterizedir (6, 7). Amfizemin saptanması ile miktarının belirlenmesinde farklı yaklaşımlar vardır (7-12). Bunlar BT görüntülerinden elde edilen dijital verilerin direkt analizi ile görsel olarak amfizemin varlığını ve evresini değerlendirmektir. Direkt analiz yaklaşımında, Müller ve ark. (7) görsel skorlama için Density Mask yöntemi ile belirli akciğer dansite değerleri üzerindeki dansiteleri baskılayan segmentasyon programı kullanmıştır. İkinci bir farklı yaklaşım olarak ortalama akciğer dansitesi de olmak üzere birçok kantitatif BT dansitometrik parametre tanımlanmıştır (8). Kantitatif BT dansitometri erken evre amfizemi saptamada daha üstün olduğu belirtilmektedir (9, 11, 12). Ancak görsel skorlama yöntemine göre diğer değerlendirme metodları daha pahalı ve zaman alıcı bir yöntemdir (13). Görsel skorlama yöntemi KOAH değerlendirmesinde erken evre duyarlılığı yetersiz olup gözlemciler arasında geniş değişkenlikler mevcuttur (8). Bankier ve arkadaşları Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) incelemesindeki kantitatif görüntü analizi ve subjektif görsel skorlamaları karşılaştırmışlar ve amfizemin kesin ve okuyucudan bağımsız kantitatif değerlendirilmesi için subjektif görsel skorlamaların objektif metodlarla desteklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (13).

Bu çalışmada Density Mask yöntemini esas alan segmentasyon analiz programı ile elde edilen amfizematöz parankim görüntüleri ile konvansiyonel görüntülerin gözlemciler arası ve gözlemci içi subjektif skorlamaya etkisini araştırdı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 43 ile 76 yaşları arasında (ortalama 61.3 ± 9.02) olan 10 adet amfizem tanısı almış hasta ve 7 gönüllü sağlıklı bireyin YRBT görüntüleri retrospektif

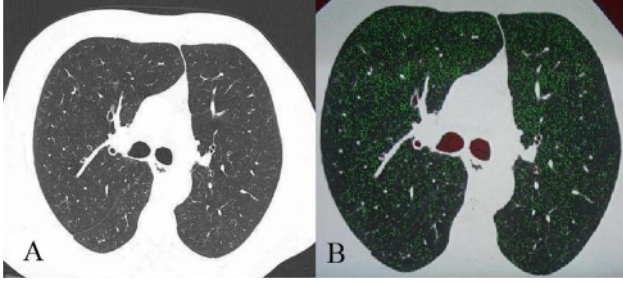
olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda sağlıklı gönüllü kişilerde kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, myokard enfarktüsü, kalp anomalileri gibi kardiyak hastalık ve alerji hikayesi, akut enfeksiyon tanısı alma çalışmadan dışlanma kriterleri olarak kullanılmıştır.

Çalışmaya katılan tüm bireylere YRBT çekimi öncesi solunum egzersizi yaptırılmıştır. Hastalara ve sağlıklı gönüllü kişilere Philips Secura BT cihazı (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) kullanılarak 512x512 matrikste 120 kVp voltajda, 220 mA tüp akımında 1 mm kesit kalınlığı YRBT incelemesi yapılmıştır. YRBT incelemesinde aort topuzu, karina ve inferior pulmoner venler düzeylerinden olmak üzere üç düzeyden kesit alınmıştır.

Çalışmamızda iki gözlemci; ilk olarak tanımlanan üç düzeyden elde edilen YRBT kesitlerini Bankier ve arkadaşlarının (13) çalışmasına benzer biçimde ilk okumada pencere genişliği 1600 HU, pencere düzeyi -600 HU olan konvansiyonel BT hard-copy film görüntüsünü skorlamışlardır (Resim 1A). Son olarak ise gözlemciler ekran üzerinden kantitatif BT incelemesinde kullanılan -950 HÜ değerlerinin üstündeki piksellerin baskılandığı ve trakea ve bronşlara ait havanın elemine edildiği amfizematöz parankim penceresi görüntülerinde (14, 15) -950 HU ile -1200 HU pencere aralığında iki gözlemci tarafından incelenmiştir (Resim 1B). Amfizematöz parankim penceresinin elde edilmesinde segmentasyon programı kullanılarak YRBT kesitindeki görüntüde ilk olarak -950 HÜ değerinden büyük dansitedeki pikseller baskılanmıştır. Bu işlem sonrası hasta dışındaki ve trakea, bronşlardaki hava elemine elde edilmiştir. Son olarak elde edilen amfizem penceresindeki görüntü görsel skorlama işlemine tabii tutulmuştur. Her iki okuyucu konvansiyonel görüntü ile yaptığı ilk skorlamasından beş gün sonra amfizematöz parankim görüntüleri ile skorlamasını yapmıştır. İncelemede her bir akciğer kesitinde, amfizemin YRBT ile kantitatif incelemesinde Sakai ve arkadaşlarının kullandığı görsel skorlama metodu kullanılarak amfizemin şiddeti ve yaygınlığı değerlendirilmiştir (16).

Amfizemin şiddeti 4 puanda skorlanmıştır. Akciğerlerde görülebilir amfizemin olmadığı kesite 0 puan verilmiştir. 1 puan 5 mm çaptan daha düşük çaplı düşük dansite alanlarını, 2 puan 5 mm çaptan daha büyük sınırlı ve 5 mm çaptan daha küçük birleşik düşük dansite alanlarını ve 3 puan arada normal akciğer alanları olmaksızın diffüz azalmış dansite alanlarını veya geniş birleşmiş düşük dansite alanlarını göstermektedir (Tablo 1).

Amfizem yaygınlığı da 4 puanda skorlanmıştır. 1



Resim 1: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide elde edilen akciğer kesitinin konvansiyonel kesiti (A) ve Density Mask yöntemi ile segmentasyon programı ile elde edilen amfizematöz penceredeki kesitte izlenen amfizematöz alanlar (yeşil renk) (B)

puan kesitteki akciğerlerin %25'inden azında gözlenen düşük dansiteli alanlara verilmiştir. 2 puanda %25-50, 3 puanda %51-75 ve 4 puanda %75' den daha fazla akciğer alanı tutulmuştur (Tablo 2).

Amfizem şiddeti ve yaygınlığı sağ ve sol akciğerler için ayrı olarak değerlendirilmiş olup her iki akciğerin skorları kendi arasında toplanmıştır. Son olarak her kesit için amfizem şiddeti ve yaygınlığına ait skorlar çarpıldıktan sonra her kesit için elde edilen veriler toplanarak o akciğer alanının sıfır ile 36 arasında değişen total amfizem skoru elde edilmiştir.

Her iki gözlemcinin yaptığı tüm skorlamalar ve her bir gözlemcinin hard-copy film ile amfizematöz parankim penceresindeki görüntülere verdiği skorlar karşılaştırılmıştır.

İstatiksel değerlendirmeler SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences") 12.0 istatistik paket programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Gözlemci içi ve gözlemciler arasında doğrusal ilişki araştırılırken Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Her iki gözlemcinin yaptığı skorlamalar ile toplam 17 olgudan 476 veri elde edilmiştir. Elde edilen gözlemci içi ve gözlemciler arası korelasyon analiz verileri tablo 3 ve 4 de sunulmuştur.

Gerek konvansiyonel YRBT görüntülerinde gerekse amfizematöz pencerede yapılan skorlamalarda her iki

Tablo 1: YRBT incelemesinde amfizem şiddetinin skorlanması

Skor:	Tanımı:
0	Amfizem yok
1	5 mm çaptan daha düşük çaplı düşük dansite alanları
2	5 mm çaptan daha büyük sınırlı ve 5 mm çaptan daha küçük birleşik düşük dansite alanları
3	Arada normal akciğer alanları olmaksızın diffüz azalmış dansite alanlarını veya geniş birleşmiş düşük dansite alanları

Tablo 2: YRBT incelemesinde amfizem yaygınlığının skorlanması

Skor:	Tanımı:
1	Akciğerlerin %25'inden azında gözlenen düşük dansiteli alanlar
2	Akciğerlerin %25-50'inde gözlenen düşük dansiteli alanlar
3	Akciğerlerin %51-75'inde gözlenen düşük dansiteli alanlar
4	Akciğerlerin %75'inden fazlasında gözlenen düşük dansiteli alanlar

gözlemci arasında amfizemin yaygınlığı, amfizem şiddeti total amfizem skoru açısından skorlamalar iyi korelasyon göstermekte idi. Ancak her iki gözlemcinin de amfizematöz parankim penceresindeki görüntülerde yaptığı skorlamalarda amfizem yaygınlığı, amfizem şiddeti ve total amfizem skorunda konvansiyonel YRBT görüntülerine göre korelasyon artmaktadır. İnfirior pulmoner ven düzeyinden yapılan skorlamalarda her iki gözlemci arasında şiddet değerlendirmesinde korelasyon saptanamamakla birlikte amfizematöz pencerede yapılan skorlamada konvansiyonel YRBT görüntülerinde yapılan skorlamaya göre uyumsuzluk azalmaktadır. Konvansiyonel YRBT görüntülerinin skorlarından elde edilen 238 verinin 150'i amfizematöz penceredeki görüntülerin skorlamalarında değişmez iken 19 veri azalmış ve 69 veri artmıştır. Birinci gözlemcide 17 hastadan 5 hastanın total amfizem skorları aynı kalırken ikinci gözlemcide 4 hastanın skorları aynı kalmıştır. Total amfizem skorları amfizematöz penceredeki skorlama ile birinci gözlemcide 8 hastanın artarken ikinci gözlemcide 9 hastanın artmıştır. Total amfizem skorları tüm hastalarda birinci gözlemcide 1,9 artarken ikinci gözlemcide 1,7 artmıştır. Konvansiyonel YRBT görüntülerinden elde edilen amfizem yaygınlık ve şiddetin ait toplam 204 verinin 141'i (%69) amfizematöz pencerede yapılan skorlamada değişmezken total amfizem skorundan elde edilen 34 verinin ancak 9'u (%27) değişmemiştir. Her iki gözlemcinin de konvansiyonel YRBT görüntülerinden ve amfizematöz penceredeki görüntülerden yaptıkları skorlamalar genel olarak bir biri ile uyumlu olup bu uyum total amfizem skorlarında ve karına düzeyinden yapılan skorlamalarda daha çok göze çarpmaktadır. İki gözlemci arasında saptanan inferior pulmoner ven düzeyindeki şiddet skorlamalarındaki uyumsuzluk gözlemci değerlendirmelerde daha belirgin olarak dikkat çekmektedir.

TARTIŞMA

Amfizem tanısında en güvenilir BT kriteri anormal düşük dansiteli alanların varlığıdır (6, 7). Gevenois ve arkadaşları morfolojik amfizematöz değişiklikler ile

Tablo 3: Gözlemcilerin konvasiyonel YRBT görüntüleri ve amfizematöz pencerede yaptıkları iki de erlendirmede iki gözlemci arasındaki korelasyonlar

	Konvasiyonel YRBT Görüntülerinde Değerlendirme	Amfizematöz Görüntülerinde Değerlendirme	Penceredeki
Arkus-Yaygınlık	0.620 (**)	0.777 (***)	
Arkus-Şiddet	0.535 (*)	0.556 (*)	
Karina-Yaygınlık	0.613 (**)	0.778 (***)	
Karina-Şiddet	0.597 (*)	0.512 (*)	
IPV-Yaygınlık	0.613 (**)	0.616 (**)	
IPV-Şiddet	0.452	0.416	
Total amfizem skoru	0.675 (**)	0.802 (***)	

IPV: İnferior pulmoner ven düzeyi

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

-950 HU değerinin altındaki dansite değerlerinin en iyi korelasyon gösterdiklerini bulmuşlardır (15, 17). Müller ve arkadaşları amfizem skorlamalarında amfizematöz pencerenin kullanımının patolojik skorlamalar ile korele olduğunu bulmuşlardır. Literatürde görsel değerlendirme sonuçları ile patolojik değerlendirme arasında 0.63 ile 0.93 arasında değişen korelasyon kat sayılarının olduğu bir çok çalışma bulunmaktadır (7, 18-21). Park ve arkadaşları da görsel skorlar ile SFT parametrelerinden DLCO ve FEV1/FVC ile anlamlı korelasyon bulmuşlardır (14). Son zamanlarda BT dansitometrik ve hacimsel multidedektör BT çalışmaları ile amfizem tanısında daha anlamlı sonuçlar bildirilmiştir (9-12).

Literatürde ise subjektif bir metod olmasına rağmen amfizemin görsel skorlaması fonksiyonel klinik bilgiler ile BT morfolojisinin korelasyonunda en sık kullanılan metoddur (13, 22, 23). Görsel skorlama yaygın kullanılmasına rağmen gözlemci deneyimi ve pencere düzeyi ile pencere genişliği gibi BT parametrelerinden etkilenmektedir. Bunlardan dolayı hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası değişkenlikler bulunabilmektedir (7, 18). Sadece subjektif görsel skorlama ile hasta olmayan bireylere yanlış amfizem tanısı konmasına neden olunabileceği gibi gözlemci tecrübesine bağlı olarak amfizemli hastalara gerekli olan tanı eksikliklerine de neden olunabilir. (13, 21). Bu nedenle amfizematöz pencerede görsel skorlamalarla ilgi araştırmalara ağırlık verilmiştir. Müller ve arkadaşlarının görsel skorlamada amfizematöz pencere kullanımının patolojik korelasyonu arttırdığını bildirmeleri (7) gibi Wisser ve arkadaşları akciğer hacim düzeltici cerrahi geçiren hastaları için morfolojik evrelemenin parçası olarak density mask programını kullanmışlardır ve çalışmalarında, amfizemin derecesi için gözlemciler arası iyi uyumluluk gözlemişlerdir (24).

Bizim çalışmamız amfizematöz pencerenin skorlamaları değiştirdiğini göstermiştir. Amfizemin

Tablo 4: Gözlemcilerin konvasiyonel YRBT görüntüleri ve amfizematöz pencerede yaptıkları iki de erlendirmede gözlemci içi korelasyonlar

	Birinci Gözlemci	İkinci Gözlemci
Arkus-Yaygınlık	0.636 (**)	0.657 (**)
Arkus-Şiddet	0.593 (*)	0.808 (***)
Karina-Yaygınlık	0.19	0.787 (***)
Karina-Şiddet	0.461	0.771 (***)
IPV-Yaygınlık	0.681 (**)	0.812 (***)
IPV-Şiddet	0.462	0.218
Total amfizem skoru	0.704 (**)	0.636 (**)

IPV: İnferior pulmoner ven düzeyi

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

yaygınlığı açısından -950 HU eşik değeri alınarak amfizematöz pencerede yapılan değerlendirmenin hard-copy filmden yapılan değerlendirmeye göre gerek gözlemciler arası gerek gözlemci içi uyumun arttırdığı ve amfizemin şiddetinin değerlendirilmesinde uyumsuzluğun azaldığını göstermiştir. Total amfizem skorlamalarında gözlemciler arasında uyumu attırmaktadır. Bizim çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı son dönem multidedektör BT ve buna ait analiz programları ile yapılmamış olmasıdır. Ancak bu cihazlar ve programlarının maliyetleri yüksektir. Yaptığımız çalışmada olduğu gibi amfizematöz pencerede görsel skorlama gözlemciler arasında uyumu arttırdığı gibi maliyeti yeni BT uygulamalarına göre düşük olup ayrıca hard-copy film maliyetlerini de azaltmaktadır. Sonuç olarak amfizemli hastalarda YRBT incelemesinin amfizematöz parankim penceresinde görsel skorlanması kolay uygulanabilir bir metodoloji olup gözlemciler arasındaki uyumu arttırmakta ve gözlemcilerin tekrar eden değerlendirmelerdeki uyumsuzluğunu azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Rabe KF, HurdS, AnzuetoA, 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.
- 2- ATS. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 277-304.
- 3- Matsuoka S, Yamashiro T, Washko GR, Kurihara Y, Nakajima Y, Hatabu H: Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease. Radiographics. 2010; 30:55-66.

- 4- Stern EJ, Frank MS: CT of the lung in patients with pulmonary emphysema: diagnosis, quantification, and correlation with pathologic and physiologic findings. *AJR*. 1994; 162:791-798.
- 5- Miniati M, Filippi E, Falaschi F, et al: Radiologic evaluation of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease: chest radiography versus high resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151:1359-1367.
- 6- Berend C, Stoel, and Jan Stolk MD: Optimization and standardization of lung densitometry in the assessment of pulmonary emphysema. *Investigative Radiology*. 2004; 39:681-688.
- 7- Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RJ: "Density Mask": an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest*. 1988; 94: 782-787.
- 8- 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.
- 9- Beşir FH, Mahmutyazıcıoğlu K, Aydın L, Altın R, Asil K, Gündoğdu S: The benefit of expiratory-phase quantitative CT densitometry in the early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Diagn Interv Radiol* DOI 10.4261/1305-3825.DIR.4365-11.3
- 10- Keller BM, Reeves AP, Apanosovich TV, Wang J, Yankelevitz DF, Henschke CI: Quantitative assessment of emphysema from whole lung CT scans: comparison with visual grading. *Proc. SPIE 7260, 726008* 2009; doi:10.1117/12.812254
- 11- Akira M, Toyokawa K, Inoue Y, Arai T: Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment. *AJR*. 2009; 192:267-272.
- 12- Heussel CP, Herth FJ, Kappes J, et al: Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. *Eur Radiol*. 2009; 19:2391-2402.
- 13- Bankier AA, de Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA: CT of pulmonary emphysema: subjective assessment and objective quantification by densitometry and macroscopic morphometry. *Radiology*. 1999; 211:851-858.
- 14- Park KL, Borgin CJ, Clausen JL: Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: Comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology*. 1999; 211:541-547.
- 15- 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.
- 16- Sakai F, Gamsu G, IM JG, Ray CS: Pulmonary function abnormalities in patients with CT determined emphysema. *JCAT*. 1987; 11:963-968.
- 17- Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, et al: Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154:187-192.
- 18- Bergin CJ, Müller NL, Nichols DM, et al: The diagnosis of emphysema: a computed tomographic-pathologic condition. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133:541-546.
- 19- Hruban RH, Mezian MA, Zerhouni EA, et al: High-resolution computed tomography of inflation-fixed lungs: pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136:935-940.
- 20- Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, et al: The diagnosis of mild emphysema: correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141:169-178.
- 21- Miller RR, Müller NL, Vedal S, Morrison NJ, Staples CA: Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 139:980-983.
- 22- Wallaert B, Gressier B, Marquette CH, et al: Inactivation of alpha 1-proteinase inhibitor by alveolar inflammatory cells from smoking patients with and without emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147:1537-1543.
- 23- Gelb AF, Schein M, Kuei J, et al: Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147:1157-1161.
- 24- Wisser W, Kleptko W, Kontrus M, et al: Morphologic grading of the emphysematous lung and its relation to improvement after lung volume reduction surgery. *Ann Thorac Surg*. 1998; 65:793.