

## Tomografia Computerizzata e test di funzionalità respiratoria Valutazione dell'efficacia della terapia con broncodilatatore nelle broncopneumopatie croniche ostruttive (BPCO)

Alessandro Maria COSTANTINI - Giuseppina SALLUSTIO  
Teresa MISCIASCI - Giuseppe Maria CORBO  
Salvatore VALENTE - Tommaso PIRRONTI  
Pasquale MARANO

**Scopo.** Valutare le modificazioni dei parametri qualitativi e quantitativi tomografici alla TC ad alta risoluzione (TCAR) e degli indici di funzionalità respiratoria (IFR) dopo somministrazione di broncodilatatori, in pazienti affetti da BPCO.

**Materiale e metodi.** Sono stati selezionati 15 pazienti, ex fumatori (9 maschi e 6 femmine, età media 65 aa) affetti da BPCO. Criteri di esclusione: patologia asmatica, pregresse patologie polmonari. Previo consenso informato sono stati sottoposti a: emogasanalisi; IFR basali; esecuzione TCAR torace in inspirazione/espiazione; somministrazione salbutamolo e ossitropio bromuro (via inalatoria in sequenza); controllo IFR dopo 45 min; esecuzione TCAR in inspirazione/espiazione. Si è eseguita quindi un'analisi qualitativa visiva ed un'analisi quantitativa con "density mask", a tre livelli: arco aortico, carena e sopradiaframmatico. Sono stati determinati: aree globali per ciascun polmone, densità zone declivi/anti-declivi, rapporto bronco-arteria, estensione enfisema, air trapping, alterazioni morfologiche delle vie aeree.

**Risultati.** I dati ottenuti sono stati correlati mediante il metodo statistico della regressione lineare. Correlazioni statisticamente significative sono state trovate tra gli IFR (VP70, RAW, SVC, IC, VR, VEMS) e le modificazioni di densità, di aree e del rapporto bronco/arteria prima e dopo somministrazione dei broncodilatatori.

**Conclusioni.** Il nostro studio conferma l'utilità dei broncodilatatori e la necessità di un approccio multiparametrico e comparativo (radiologico-funzionale) nelle BPCO e l'utilità della TC nella valutazione della risposta a stimoli farmacologici delle vie aeree visibili e nella valutazione dell'estensione e della reversibilità dell'air-trapping.

PAROLE CHIAVE: TCPR - SPCO - Broncodilatatori - Test di funzionalità respiratoria.

### *CT and functional respiratory tests. Evaluation of efficacy of bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*

**Purpose.** To evaluate changes in qualitative and quantitative parameters at high resolution CT (HRCT) and in respiratory function indexes (RFI) after bronchodilator administration in COPD patients.

**Materials and methods.** Fifteen former smokers (9 male and 6 female, mean age 65 years), with COPD were studied. Patients with asthmatic or pulmonary diseases were excluded. After informed consent, the patients underwent blood gas analysis, baseline RFI (respiratory function index), inspiratory/expiratory HRCT, administration of salbutamol and bromide (by metered-dose inhaler), RFI after 45 minutes, and inspiratory/expiratory HRCT. First, we performed a visual qualitative analysis (by means of a preformed questionnaire), and then a quantitative analysis by "density mask" programme at three levels: aortic arch, carina, and supradiaphragmatic level. By using this diagnostic approach we were able to determine the global area of each lung, dependent and independent of density, bronchus-artery ratio, emphysema extension, air trapping, morphologic distortion of the airways.

**Results.** Data correlation analysed through linear regression statistical test. Outstanding correlations were found between the RFI (Raw, SVC, IC, RV, FEV1, VP70) and, respectively, density, global lung areas, and bronchus-artery ratio changes before and after bronchodilators administration.

**Conclusions.** Our study confirmed the usefulness of bronchodilators and the need for a multiparametric and comparative (radiological and functional) approach to COPD, as well as the usefulness of HRCT in evaluating the response to visible airway physiologic stimulus and extension, and reversibility of air trapping.

KEY WORDS: HRCT-Bronchodilator - Pulmonary function tests - COPD.

## Introduzione

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) [1] rappresenta un problema sanitario di notevole rilevanza [2]. Costituisce, infatti, la quarta causa di morbidità cronica e mortalità negli Stati Uniti ed uno studio compiuto dalla Banca Mondiale e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede che diverrà la quinta causa in tutto il mondo. In Italia le malattie dell'apparato respiratorio rappresentano la terza

## Introduction

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [1] is a major health problem [2]. The fourth cause of chronic morbidity and mortality in the United States, a joint study of the World Bank and World Health Organization indicates that it will soon become the fifth cause worldwide. In Italy, respiratory diseases represent the third cause of death after cardiovascular diseases and neoplasms; COPD is current-*

causa di morte dopo le malattie cardiovascolari e i tumori; e di queste le BPCO rappresentano attualmente il 50-55% con tassi di mortalità che negli ultimi anni si sono assestati intorno a valori di 30 per 100.000. Si tratta di una malattia evolutiva e invalidante per la progressiva riduzione dell'autonomia del paziente con inevitabili ripercussioni psicologiche e socio-economiche. Costituisce la prima causa di ricovero in ambiente pneumologico, una delle più frequenti in ambito internistico e causa primaria di assenza da lavoro.

La terapia farmacologica [3, 4] nella gestione del paziente BPCO mira a prevenire e controllare i sintomi, ridurre la frequenza e la severità delle riacutizzazioni, migliorare lo stato di salute e la tolleranza all'esercizio. I broncodilatatori svolgono un ruolo centrale nel trattamento sintomatico delle BPCO [5, 6].

Nel nostro studio abbiamo tentato, in collaborazione con i fisiopatologi respiratori, un approccio multidisciplinare [3, 7-10] nel valutare le modificazioni dei parametri qualitativi e quantitativi tomodensitometrici alla TCAR (TC ad alta risoluzione) [11-13] e degli indici funzionali indotti dalla somministrazione dei broncodilatatori per via inalatoria per stabilire quali potessero essere le correlazioni morfofunzionali dotate di un maggior valore diagnostico [14] che giustificassero e confermassero l'efficacia e l'utilità di tale terapia [15] in patologia come la BPCO caratterizzata da ostruzione al flusso solo parzialmente reversibile.

## Materiale e metodi

Da maggio ad ottobre 2001 abbiamo selezionato 15 pazienti (9 maschi e 6 femmine) con età media di 65 aa affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva di grado moderato senza insufficienza respiratoria e in condizioni cliniche stabili. All'anamnesi riportavano tutti una storia di tabagismo [16]. Criteri d'esclusione sono stati la presenza di una patologia asmatica [17] o wheezing, nonché pregresse patologie pleuro-parenchimali o cardiache. Tutti i pazienti hanno espresso consenso informato scritto, previo ragguaglio sulle modalità di esecuzione dello studio TCAR e dei tests di funzionalità, sulle finalità dello studio e sulla necessità di sospendere l'eventuale terapia broncodilatatrice 24 ore prima della prova. I pazienti sono stati invitati, inoltre, a non fumare e a non assumere sostanze nervine durante il periodo d'esecuzione della prova.

Il protocollo di studio prevedeva i seguenti esami: esecuzione di emogasanalisi arteriosa; valutazione della funzione respiratoria basale; esecuzione di una TCAR del torace in inspirazione ed espirazione; somministrazione di salbutamolo (200 µg) e ossitropio bromuro (200 µg) per via inalatoria; controllo della funzionalità respiratoria ed esecuzione di un secondo controllo TCAR del torace, sempre nelle due fasi respiratorie, dopo 45 min.

Abbiamo usato come broncodilatatori un farmaco β<sub>2</sub> stimolante (salbutamolo 200 µg) e un farmaco anticolinergico (ossitropio bromuro 200 µg) [18]. I farmaci sono stati somministrati in sequenza mediante aerosol predosato.

### Studio tomodensitometrico

I 15 pazienti sono stati sottoposti ad esame TCAR con apparecchio TC Prospeed (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA).

*ly present in 50-55% of these diseases, with a mortality rate that has recently stabilised at about 30 per 100,000. COPD is an evolving, invalidating disease, that progressively limits the patient's autonomy, with unavoidable psychological and socio-economic consequences. It represents the first cause of hospitalisation in respiratory departments, one of the most frequent in internal medicine departments, and a primary cause of absence from work.*

*Pharmacological therapies [3, 4] in the treatment of COPD patients aim at preventing and controlling symptoms, at reducing the frequency and severity of relapse, at improving general health conditions and tolerance to exercise. Bronchodilators play a key role in the treatment of COPD symptoms [5, 6].*

*In this study, carried out in cooperation with respiratory pathophysiologists [3, 7-10], a multidisciplinary approach was adopted to evaluate changes in qualitative and quantitative parameters at high resolution CT (HRCT) [11-13] and in respiratory function indexes after administration of inhalation bronchodilators. The aim of the study was to identify the morphofunctional correlations having major diagnostic value [14] that would justify and confirm the efficacy and usefulness of the therapy adopted [15] in diseases characterised by a partially reversible airflow obstruction, such as COPD.*

## Materials and methods

*From May to October 2001, we selected 15 patients (9 male and 6 female; mean age 65 years with moderate chronic obstructive pulmonary disease without respiratory failure, in stable clinical conditions. All patients had a history of cigarette smoking [16]. Exclusion criteria included the presence of asthma [17] or wheezing, as well as previous pleuro-parenchymal or heart diseases. All patients provided written informed consent after receiving information about the procedures for HRCT and function tests, the aims of the study, and the need to discontinue the use of any bronchodilators 24 hours before the tests. Furthermore, patients were instructed to refrain from smoking, and to avoid the use of substances acting on the nervous system for the whole duration of the tests.*

*The study protocol included the following exams: arterial blood gas analysis; evaluation of baseline respiratory function; inspiratory/expiratory chest HRCT; salbutamol (200 µg) and oxitropium bromide (200 µg) administration through inhalation; respiratory function test, and second inspiratory/expiratory chest HRCT after 45 min.*

*As bronchodilators, we used a β<sub>2</sub>-agonist drug (salbutamol 200 µg), and an anticholinergic drug (oxitropium bromide 200 µg) [18]. The two drugs were sequentially administered by set-dose nebulisation.*

### HRCT tests

*The 15 patients underwent HRCT examination with a Prospeed CT scanner (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA).*

*HRCT was performed with the patient in a supine position, without contrast enhancement in both the inspiratory and expiratory phases, before and 45 min after bron-*

L'esame TCAR è stato eseguito con il paziente in posizione supina e senza uso di mezzo di contrasto in fase sia inspiratoria che espiratoria prima del broncodilatatore e dopo 45 minuti dalla sua somministrazione, indagando il parenchima polmonare solo a tre livelli: Arco aortico- Carena- Sopradiaframmatico (allo scopo di standardizzare e rendere confrontabili gli esami).

Prima dell'effettuazione delle scansioni espiratorie, i pazienti sono stati invitati a compiere un'espiazione con gli stessi tempi e modalità di svuotamento impiegati durante le prove di funzionalità respiratoria.

Le immagini sono state fotografate usando valori di livello e di finestra appropriati per il parenchima polmonare: livello -509 UH, finestra 1724 UH.

#### Analisi quantitativa

L'analisi quantitativa in accordo con quanto riportato in letteratura [19, 20], è stata eseguita mediante il calcolo della densità polmonare media con l'impiego del programma "Density Mask" [21, 12] esclusivamente a tre livelli poiché è stato già dimostrato che i dati estrapolati possono considerarsi applicabili all'intero polmone: Arco aortico- Carena- Sopradiaframmatico [22] (fig. 1).

Ad ogni livello si è quindi proceduto a tracciare manualmente con il trackball le regioni di interesse (ROI) delle zone declivi ed antideclivi, sulle ROI globali che il software della macchina aveva tracciato automaticamente.

Quindi si è calcolata la densità media utilizzando il programma di post-processing della macchina denominato "Density Mask", che permette di ottenere i valori di densità media dei pixel compresi nelle ROI dopo aver stabilito un range in unità Hounsfield (UH), permettendo l'esclusione automatica di quelle strutture che presentino una densità superiore od inferiore a quella d'interesse; nel nostro caso: -2400/-750 UH in fase inspiratoria, e -1024/-450 UH in fase espiratoria.

I dati medi di densità sono stati misurati ai tre livelli (arco aortico, carena, sopradiaframmatico), (fig. 2 A-C), sull'intero polmone e, separatamente nei polmoni destro e sinistro, nelle due fasi respiratorie (inspiratorie e espiratoria) prima e dopo broncodilatatore [23].

Si è anche proceduto al calcolo dell'area totale dei due polmoni separatamente nelle due fasi respiratorie, prima e dopo broncodilatatore e al calcolo del rapporto bronco-arteria [24], a livello lobare e segmentario (fig. 3 A,B; fig. 4 A,B).

#### Analisi qualitativa

Ai fini dell'analisi visiva qualitativa, gli esami effettuati nella fase inspiratoria ed espiratoria, prima e dopo broncodilatatore, sono stati valutati da due radiologi in cieco [25], mediante la compilazione di un questionario. I parametri valutati sono stati:

1. Estensione dell'enfisema con scala a 5 punti (0= non enfisema, 1=enfisema <25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%) su tutti i livelli (arco aortico, carena, sopradiaframmatico e valutazione globale). Per tale valutazione ci siamo avvalsi della classificazione dell'estensione d'enfisema di Goddard *et al*. [26].

2. Air Trapping con scala a 5 punti (0=non presente, 1=<25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%) su tutti i livelli (arco aortico, carena, sopradiaframmatico e valutazione glo-



Fig.1. — Lo scanogramma evidenzia i tre livelli anatomici (arco aortico, carena e sopradiaframmatico) utilizzati nel nostro studio. Scout scan shows the three anatomic levels (aortic arch, carina and diaphragmatic) studied.

chodilator administration. The lung parenchyma was analysed at three levels: aortic arch, carina, supradiaphragmatic (in order to allow standardisation and comparability of the exams).

Before the expiratory scans, the patients were instructed to breathe out in the same way as they had done for the respiratory function tests.

The images were photographed using the appropriate level and window values for lung parenchyma: -509 HU level, 1724 HU window.

#### Quantitative analysis

In agreement with previous reports [19, 20], the quantitative analysis was performed by calculating the mean lung density, with a "density mask" programme [21, 12] at three levels only, as it has already been demonstrated that the extrapolated data can be considered applicable to the whole lung: aortic arch, carina, supradiaphragmatic [22] (fig. 1).

At each level, we then manually traced with the trackball the regions of interest (ROI) in upper and lower regions, on the global ROIs that the software had automatically traced.

We then measured the average density using the post-processing "density mask" programme, which provides the mean pixel density values included in the ROIs, after determining a range in Hounsfield units (HU) to allow automatic exclusion of all structures with higher or lower densities; in our case: -2400/-750 HU in the inspiratory phase, and -1024/-450 HU in the expiratory phase.

Average density data were measured at three levels (aortic arch, carina, supradiaphragmatic), (fig. 2 A-C), on the whole lung and then, separately, on the right and on the left lung, in the inspiratory and expiratory phases, before and after bronchodilator administration [23].

We also measured the total lung area in the two lungs separately, in the two respiratory phases, before and after bron-

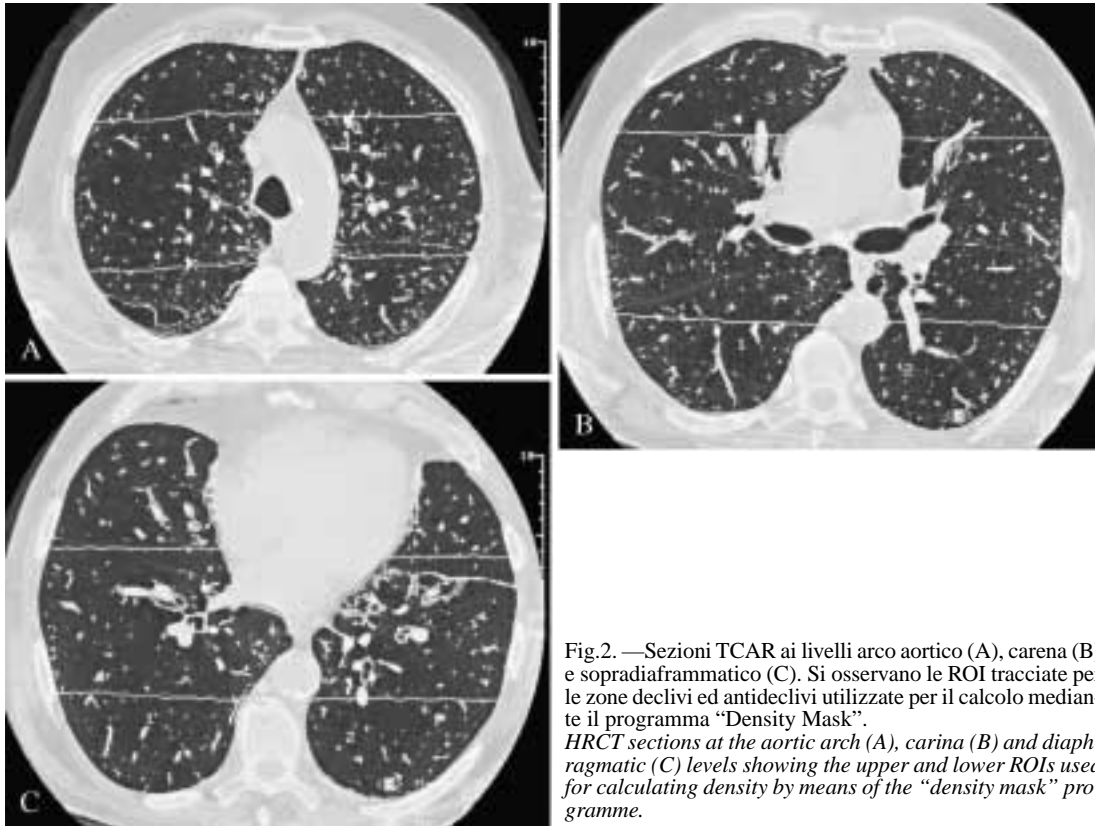


Fig.2. —Sezioni TCAR ai livelli arco aortico (A), carena (B) e sopradiaframmatico (C). Si osservano le ROI tracciate per le zone declivi ed antideclivi utilizzate per il calcolo mediante il programma “Density Mask”.  
*HRCT sections at the aortic arch (A), carina (B) and diaphragmatic (C) levels showing the upper and lower ROIs used for calculating density by means of the “density mask” programme.*

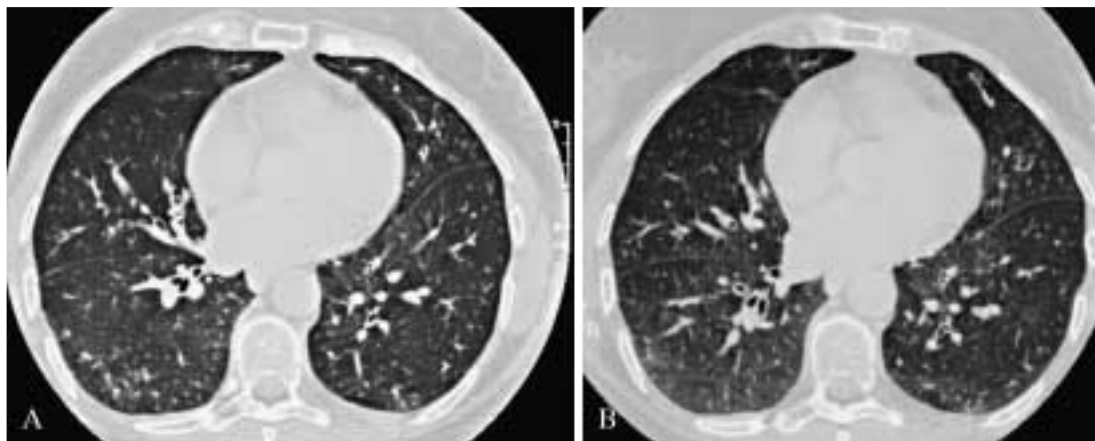


Fig. 3. — Esame TCAR prima (A) e dopo (B) somministrazione del broncodilatatore. Si osservi l’incremento del calibro bronchiale in B. Si associano micronoduli sfumati broncocentrici ed ispessimento peribronchiale (A).  
*HRCT examination before (A) and after (B) administration of bronchodilators. An increased bronchial diameter may be seen in figure B. The small shaded bronchocentric nodules and peribronchial thickening can also be seen.*

bale). Tale scala è stata estrapolata da quella di Goddard [26] e da noi modificata.

3. Alterazioni morfologiche delle piccole vie aeree con scala a 3 punti (0=non presente, 1=lievi modificazioni, 2=modificazioni significative), valutata globalmente.

4. Change diametro bronco/arteria [27] con scala a 3 punti, valutato globalmente.

*chodilator administration, as well as the bronchus-artery ratio [24], at the lobar and segmental levels (fig. 3 A, B; fig. 4 A, B).*

#### *Qualitative analysis*

*To perform a qualitative analysis, scans taken in the inspiratory and expiratory phases, before and after bronchodilator*

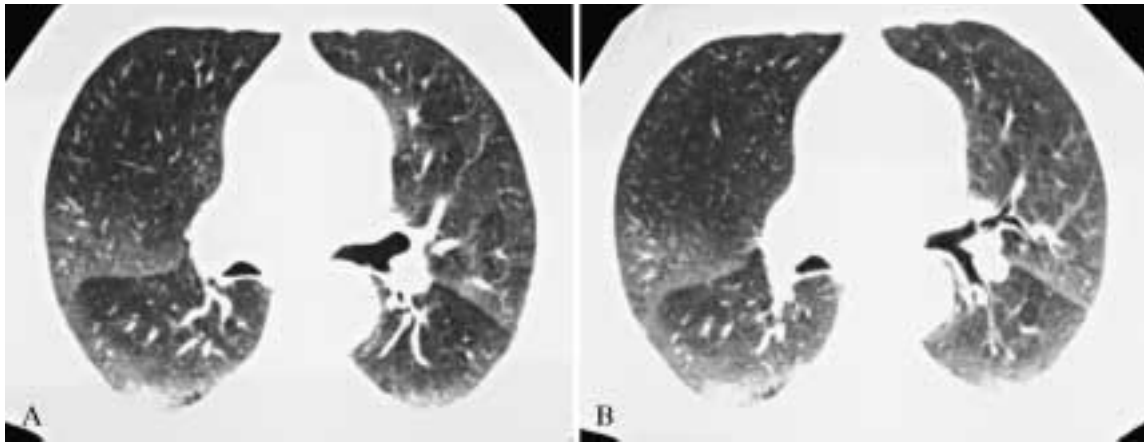


Fig. 4. — Esame TCAR eseguito in fase espiratoria prima (A) e dopo somministrazione di broncodilatatore (B) alla carena. Si osservi oltre al change delle aree, valutato quantitativamente, la riduzione dell'aspetto a mosaico dopo broncodilatatore (B).  
*HRCT examination during expiration before (A) and after administration of bronchodilators (B) (carina). Area change and reduction of the mosaic pattern after bronchodilators are both visible.*

Tutti gli esami sottoposti a valutazione sono stati fotografati con lo stesso livello ed ampiezza di finestra, per evitare eventuali errori di sovra o sottostima e nessuno dei due radiologi era a conoscenza dei dati funzionali, della storia clinica dei pazienti, della temporalità di esecuzione dell'esame (prima o dopo broncodilatatore). Il punteggio conclusivo è stato assegnato solo previo accordo tra i due osservatori.

#### Studio funzionale

La valutazione della funzione respiratoria è stata eseguita mediante rilevamento dei vari parametri funzionali per mezzo di pletismografo corporeo a volume costante (Autobox V6 200) della Sensormedics. I flussi e i volumi polmonari mobilizzabili sono stati misurati con metodo pneumotacografico, mentre i volumi polmonari statici, assieme alle resistenze, sono stati valutati con metodica pletismografica. I pazienti eseguivano:

1. respiro a volume corrente per almeno tre atti respiratori ed esecuzione di una manovra espiratoria forzata per il calcolo del flusso espiratorio massimo al 70% della capacità vitale, dopo riempimento ad un livello di poco superiore al volume corrente ( $V_{p70}$ ) e, di seguito, dopo riempimento a capacità polmonare totale ( $V_{m70}$ );

2. respiro a volume corrente per la stabilizzazione del livello di fine espirazione, successivo respiro superficiale e frequente ("panting") per la raccolta delle curve di resistenza e calcolo del volume gassoso intratoracico previa chiusura dello shutter, manovra espiratoria lenta massimale e riempimento a capacità polmonare totale. Il "panting" è la metodica d'elezione perché minimizza la quota centrale delle resistenze delle vie aeree dovuta alla tendenza a chiudere la glottide durante la respirazione a frequenza abituale.

Tutti i dati ottenuti dalle diverse indagini strumentali sono stati correlati tra loro mediante il metodo statistico della regressione lineare, analizzando l'indice di significatività statistica ( $p < 0,05$ ).

I soggetti studiati hanno presentato allo studio funzionale di base un'ostruzione bronchiale di grado moderato-seve-

administration, were blindly evaluated by two radiologists [25] who were to complete a questionnaire. The parameters considered were the following:

1. Extent of the emphysema on a 5 point scale (0=no emphysema, 1=emphysema <25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%) at all levels (aortic arch, carina, supradiaphragmatic, and global evaluation). In this evaluation, we used the classification of extent of emphysema introduced by Goddard et al. [26].

2. Extent of air-trapping on a 5 point scale (0=not present, 1=<25%, 2=25-50%, 3=50-75%, 4=>75%) at all levels (aortic arch, carina, supradiaphragmatic and global evaluation). This scale was extrapolated and modified from Goddard's [26].

3. Morphologic alterations of the small airways on a 3 point scale (0=not present, 1=mild alterations, 2=significant alterations), evaluated globally.

4. Change in the bronchus-artery ratio [27] on a 3 point scale, evaluated globally.

All scans being evaluated had been photographed at the same level and window width, so as to avoid possible over- or underestimations; the two radiologists were not aware of the patients' functional data or clinical history, nor did they know whether the scans had been acquired before or after the administration of bronchodilator). The final score was assigned by consensus.

#### Respiratory function test

Respiratory function tests were performed after collection of functional parameters by constant-volume body plethysmography (Autobox V6 200, Sensormedics). Flow-volume curves were obtained by measuring flow with pneumotachygraphy, while static lung volumes and resistance were measured by plethysmography. Patients had to:

1. Breathe at least three times at tidal volume, and perform forced expiration or allow calculation of maximum expiratory flow at 70% of vital capacity, after inspiration

ro con moderata sovradistensione polmonare. Il FEV1 (volume espiratorio forzato emesso in 1 s) medio è risultato pari a 1,43 l (55% del pred.) con un indice di ostruzione (FEV1/SVC=capacità vitale lenta) medio di  $49 \pm 13$  (61% del pred). Risultavano ridotti i FEF (flusso espiratorio forzato) 25-75 (20% del pred) e i FEF 75 (15% del pred); ridotti il Vp70 (volume corrente) medio (0,76) e più marcatamente il Vm70 (capacità polmonare totale) (0,47), con una ratio (Vp70/Vm70) media pari a 0,6.

I soggetti presentavano inoltre un aumento della Capacità Funzionale Residua (FRC) (137% del pred) indice di un aumento del livello di fine espirazione, ed un aumento del Volume Residuo (RV) (157%), indice della presenza di air-trapping. Di conseguenza risultavano più elevati anche gli indici di iperinflazione e di "air trapping" pari rispettivamente a 66 e 52.

Infine le misure delle Raw (resistenze al flusso aereo) sono risultate aumentate con un valore medio pari a 4,6 l/s/mmHg. Le sGAW (specific conductance of pulmonary airways-conduttanza specifica delle vie aeree polmonari) misuravano in media 0,05.

La somministrazione del  $\beta_2$ -agonista e dell'ossitropio bromuro sono stati in grado di provocare una significativa broncodilatazione. Si è osservato un incremento del FEV1 con una significatività media (% del change post-pre rispetto al valore di base) pari al 10%, senza modificazione degli indici d'ostruzione FEV1/SVC e FEV1/FVC=capacità vitale forzata. Si è assistito ad un incremento sia dei flussi ai bassi volumi polmonari FEF25-75 e FEF75, con una significatività media rispettivamente del 18% e del 24%, che dei flussi espiratori parziali e massimali (56% e 19%).

A dispetto di una non modificata CPT (capacità polmonare totale, TLC), sono apparsi ridotti modicamente sia la FRC (-2%) che il RV (-9,4%) e di conseguenza gli indici d'iperinflazione FRC/TLC(-5,6%) ed air trapping RV/TLC (-7,8%). La Capacità Inspiratoria (IC) è stata significativamente incrementata (12%).

Si è infine assistito ad una riduzione rilevante anche delle resistenze (Raw 3,11 l/s/mmHg); aumentata marcatamente la sGAW.

### Parametri tomodensitometrici basali e modificazioni dopo broncodilatazione

Nello studio di base non si sono osservate significative differenze di densità, in ispirazione ed espirazione, ai vari livelli di scansione. Le densità declivi risultano sempre più positive rispetto alle densità antideclivi (fenomeno maggiormente svelato in espirazione) in accordo con il gradiente gravitazionale.

Dette aree presentano un progressivo aumento di densità, probabilmente legato al volume polmonare maggiore, nella scansione sovradiaphragmatica.

L'analisi qualitativa di base ha dato i seguenti risultati: per l'air-trapping uno score medio di 2,2 per la scansione all'aorta, 2,6 per quella alla carena e 2,3 per quella sovradiaphragmatica; per l'estensione dell'enfisema rispettivamente di 2,1, 1,9 e 1,7; per la patologia delle piccole vie aeree uno score medio di 1,2; per il rapporto bronco-arteria uno score medio di 1,8.

at a level slightly higher than tidal volume (Vp70), and then after maximum inspiration at total lung volume (Vm70);

2. breathe at tidal volume to stabilise the end expiration level, and then take shallow breaths (panting) to allow measurement of resistance curves and intrathoracic gas volume, after shutter closure, with slow maximum expiratory manoeuvre and maximum inspiration at total lung volume. Panting is the method of choice as it minimises the central value of airflow resistance caused by the tendency to close the glottis during normal breathing.

All data obtained from the different tests were compared using linear regression and analysing statistical significance ( $p < 0.05$ ).

The subjects presented at the baseline function tests a moderate to severe bronchial obstruction, with a moderate lung overdistention. The average forced expiratory volume in 1 second (FEV1) was 1.43 l (55% predicted), with an average obstruction index (FEV1/SVC=slow vital capacity) of  $49 \pm 13$  (61% predicted). Forced expiratory flow (FEF) 25-75 (20% predicted) and FEF 75 (15% predicted) proved to be lower than average, as well as average tidal volume (Vp70=0.76) and, more markedly, the total lung capacity (Vm70=0.47), with an average Vp70/Vm70 ratio of 0.6.

Furthermore, they showed increased functional residual capacity (FRC=137% predicted), an index of elevated end expiration level, and increased residual volume (RV=157%), an index of air-trapping. As a consequence, the hyperinflation and air trapping indexes were also higher, 66 and 52, respectively.

Last, airflow resistance (Raw) values were also higher, with average values of 4.6 l/s/mmHg. Specific airway conductance (sGAW) values were 0.05 on average.

Administration of the  $\beta_2$ -agonist and of oxitropium bromide produced significant bronchodilation. We also observed a 10% increase in FEV1 (% of post-pre change as compared to baseline values), without alteration of FEV1/SVC and FEV1/FVC obstruction indexes. Furthermore, we found an increase both in flows at low lung volumes (FEF 25-75 and FEF 75), with a mean statistical significance of 18% and 24%, respectively, and in partial and maximum expiratory flows (56% and 19%).

Despite the unchanged total lung capacity (TLC), there were slight decreases both in FRC (-2%) and in RV (-9.4%) and, as a consequence, in FRC/TLC hyperinflation indexes (-5.6%) and in RV/TLC air trapping indexes (-7.8%). There was also a significant increase in inspiratory capacity (IC=12%).

Last, there was a marked decrease in resistance (Raw 3.11 l/s/mmHg), and in sGAW.

### Baseline HRCT parameters and alterations after bronchodilator administration

In baseline tests, no significant alteration in lung density was observed, during either inspiration or expiration at any scan level. Lower densities always showed a higher positivity as compared with higher densities (especially during expiration), in agreement with gravitational laws.

La broncodilatazione dopo la somministrazione dei due farmaci è stata confermata dalla variazione statisticamente significativa dei rapporti b/a (bronco-arteria) lobari e segmentari prima e dopo broncodilatazione.

Si sono osservate variazioni statisticamente significative tra i valori di base e quelli dopo broncodilatazione in fase espiratoria per le aree (rispettivamente dall'arco al diaframma  $p < 0,009$ ,  $p < 0,009$ ,  $p < 0,06$ ) e le densità totali ai tre livelli di scansione ( $p < 0,02$ ,  $p < 0,04$ ,  $p < 0,004$ ) (compresa la media delle aeree  $p < 0,002$ ). Significativi inoltre, sono risultati le variazioni di densità relative alla porzione declive della carena ( $p < 0,05$ ) e le variazioni di densità relative alla porzione declive e antideclive della scansione sovradiaframmatica ( $p < 0,009$  e  $p < 0,04$ ).

Non si è trovata una differenza significativa per questi valori in fase inspiratoria tranne che per l'area alla carena ( $p = 0,04$ ) e per la densità della porzione declive della scansione a livello sovradiaframmatico ( $p = 0,007$ ).

Dall'analisi qualitativa post-broncodilatazione è emerso uno score medio di 1,7 per la scansione all'arco dell'aorta, di 2.1 per quella carena e di 2 per quella sovradiaframmatica.

## Discussione

Numerosi studi [28], hanno dimostrato che i parametri tomografici quali la densità [29] o il calcolo delle aeree, la misura del rapporto bronco/arteria con le loro rispettive variazioni tra la fase inspiratoria ed espiratoria correlano significativamente con determinate metodiche funzionali quali la volumetria polmonare, la misura delle resistenze aeree, della compliance e del ritorno elastico, consentendo di identificare corrispondenze significative tra la diagnostica per immagini e la diagnostica funzionale. È stato dimostrato inoltre, che la densità TC è linearmente correlata alla frazione aerea nei polmoni.

Partendo da questi presupposti, abbiamo pertanto condotto il nostro studio allo scopo di identificare correlazioni morfo-funzionali che supportassero il razionale dell'impiego della terapia con broncodilatatori in una patologia come la BPCO [30, 31], caratterizzata per definizione da un'ostruzione al flusso aereo solo parzialmente reversibile, e per definire dei criteri obiettivi nella valutazione della risposta alla loro somministrazione [32].

L'esperienza clinica, infatti, mostra spesso un effetto benefico della terapia broncodilatatrice in termini di riduzione della sintomatologia dispnoica e miglior tolleranza all'esercizio fisico a dispetto di non significativi incrementi del volume espiratorio forzato emesso in 1 secondo.

Una preoccupazione è stata quella di verificare se un numero limitato di scansioni potesse essere sufficiente alla quantificazione delle alterazioni. Vari studi hanno dimostrato che la densità media TC calcolata su tre scansioni eseguite a tre livelli anatomici diversi preselezionati differiva da quella misurata su 12-18 scansioni per un valore inferiore ad 1%. Inoltre studi di Knudson [33] indicano la maggiore accuratezza delle misurazioni effettuate in espirazione; Falaschi *et al*. [34] hanno confermato a metà degli anni '90 che l'analisi quantitativa delle scansioni espiratorie risulta di estremo valore nella caratterizzazione dei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva, permettendo maggiormente di distinguerli dai soggetti sani.

Prima di valutare le correlazioni tra le modificazioni dei

*In supradiaphragmatic scans these areas showed a progressive increase in density, most likely linked to the larger lung volume.*

*The baseline qualitative analysis yielded the following results: concerning air trapping, an average score of 2.2 in aortic scans, 2.6 in carina scans, and 2.3 in supradiaphragmatic scans; concerning the extent of emphysema, 2.1, 1.9 and 1.7, respectively; concerning small airway diseases, an average score of 1.2; concerning the bronchus-artery ratio, an average score of 1.8.*

*Bronchodilation after administration of the two drugs was confirmed by the statistically significant variation in lobar and segmental b/a (bronchus-artery) ratios before and after administration.*

*We also found statistically significant variations in baseline values and in values obtained after bronchodilation in the expiratory phase in those areas (respectively, from the arch to the diaphragm  $p < 0.009$ ,  $p < 0.009$ ,  $p < 0.06$ ), and in total density at the three scan levels ( $p < 0.02$ ,  $p < 0.04$ ,  $p < 0.004$ ) (including average airway value  $p < 0.002$ ). Furthermore, density variations obtained at lower regions of the carina were also significant ( $p < 0.05$ ), as well as density variations at lower and upper regions at supradiaphragmatic scans ( $p < 0.009$  and  $p < 0.04$ ).*

*No significant alteration was evidenced in these values in the inspiratory phase, except in the area near the carina ( $p = 0.04$ ), and in density at the lower portion in supradiaphragmatic scans ( $p = 0.007$ ).*

*The post-bronchodilation qualitative analysis yielded an average score of 1.7 for aortic arch scans, a score of 2.1 for carina scans, and a score of 2 for supradiaphragmatic scans.*

## Discussion

*Several studies [28] have demonstrated that CT parameters such as density values [29], and the measurement of air flows, of the bronchus-artery ratio, and of the respective variations between the inspiratory and expiratory phases have a significant correlation with some function tests such as lung volumetry, and measurement of lung resistance, compliance and elastic recoil, thus allowing identification of significant correlations between diagnostic and functional imaging. Furthermore, it was demonstrated that CT lung density is linearly correlated to the relative air content.*

*Based on this assumption, the study was conducted to identify the morpho-functional correlations providing the rationale for use of a bronchodilator administration in COPD [30, 31], a condition characterised by only partially reversible airflow obstruction. We also wanted to define objective criteria for evaluating response to administration [32], as clinical practice often shows a beneficial effect of treatment with bronchodilators in terms of decreased dyspnoea and of better tolerance to exercise despite the non-significant increase in forced expiratory volume in 1 second.*

*One of our concerns was to verify whether a limited number of scans could be sufficient to quantify alterations. Several studies have demonstrated that the average CT density mea-*

parametri funzionali e tomografici ci sembra opportuno sottolineare che due fattori possono costituire un limite, presente peraltro in tutti gli studi di correlazione tra TC e tests funzionali:

1) il livello di svuotamento in espirazione ottenuto durante l'esecuzione della TC non è accurato come quello ottenuto con le prove funzionali (volume residuo);

2) la diversa postura [29] che il soggetto assume durante le prove funzionali (seduto) e durante la esecuzione della TC (supino).

Il cambiamento della postura tra seduto e supino determina variazioni dei volumi e delle capacità respiratorie. Abbiamo cercato di ovviare al primo limite prolungando il più possibile il tempo d'espirazione durante l'esecuzione della TC tenendo conto del tempo calcolato con la spirometria (cercando così di raggiungere un livello il più possibile vicino al livello di volume residuo). Per quanto riguarda il secondo limite, abbiamo cercato di concentrarci ancora sul volume residuo poiché è un parametro che non subisce modificazioni con il cambiamento di postura e quindi sulle misure ad esso correlate.

Per quanto riguarda le variazioni degli indici funzionali, i risultati ottenuti dopo broncodilatazione hanno confermato quelli attesi: si è assistito infatti ad una riduzione degli indici di iperinflazione (volume residuo; capacità funzionale residua; volume residuo/capacità polmonare totale e capacità funzionale residua/capacità polmonare totale), ad un aumento della capacità inspiratoria e della capacità vitale lenta; ad un incremento significativo del flusso espiratorio massimo al 70% della capacità vitale, dopo riempimento a capacità polmonare totale ( $V_{m70}$ ); ad una riduzione delle resistenze.

Per quanto riguarda gli indici tomografici è risultata significativa la variazione delle aree (in diminuzione) e delle densità (positive) dopo broncodilatazione in accordo con la riduzione dell'air trapping e quindi dell'iperinflazione, dimostrata con gli indici funzionali.

È interessante notare come gli effetti sulla densità a fine espirazione siano più evidenziabili a livello sovradiaframmatico [35]. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che, come detto prima, in posizione supina il ritorno elastico della parete toracica diminuisce. A livello sovradiaframmatico probabilmente la componente addominale (e in parte quella costale) assume un maggior peso su tale fenomeno tendendo a favorire volumi ancora più bassi, tanto più bassi quanto più il broncodilatatore riduce le resistenze e quindi il volume di chiusura.

Abbiamo detto in precedenza che per ovviare ai limiti legati al cambiamento di posizione avremmo cercato di considerare il volume residuo e i parametri in qualche modo ad esso correlato. Ebbene, dalla comparazione dei dati funzionali e radiologici è risultata una correlazione statisticamente significativa tra la misura del volume residuo e tutte le densità TC totali, delle porzioni declivi e antideclivi e tutte le aree (compresa l'area media) ai tre livelli di scansioni considerati in fase espiratoria relativi ad entrambi gli studi di base. Le correlazioni risultano più significative per le regioni declivi. Le stesse correlazioni permangono negli studi funzionali e radiologici anche dopo broncodilatazione. Si può quindi dedurre che le aree e le densità ottenute a fine espirazione riproducono i livelli di volume residuo ottenuti funzionalmente.

Alcuni studi hanno dimostrato che in condizioni di normalità in espirazione aumenta la densità [36] così come si

*measured with three scans performed at three pre-set anatomical levels differs from that measured with 12-18 scans by less than 1%. Furthermore, studies by Knudson [33] indicate the greater accuracy of measurements performed during expiration. In the mid 90s Falaschi et al. [34] confirmed that the quantitative analysis of expiratory scans plays a key role in the characterisation of patients with chronic obstructive pulmonary disease, allowing a better differentiation from healthy subjects.*

*Before assessing the correlations between the changes in functional and CT parameters, we should draw attention to two possible limitations, which are however present in all correlation studies between CT and function tests:*

*1) the degree of lung emptying during expiration obtained at CT is not as accurate as that obtained at function tests (residual volume);*

*2) the patient position is different [29] during function tests (sitting) and during CT (supine).*

*The change in position from sitting to supine determines variations in respiratory volumes and lung capacity. We tried to minimise the first limitation by prolonging as much as possible the expiration time during the CT scans to match the time measured by spirometry (to get as close as possible to residual lung volume). Concerning the second limitation, we again tried to act on residual volume, a parameter that does not change with position and to focus on the related measurements.*

*Regarding the variations in the functional indexes, the results obtained after bronchodilation confirmed our expectations: there was a decrease in hyperinflation indexes (residual volume; functional residual capacity; residual volume/total lung capacity, and functional residual capacity/total lung capacity), when the inspiratory capacity and the slow vital capacity increased, when the maximum expiratory flow significantly rose at 70% of the vital capacity, after total lung capacity inspiration ( $V_{m70}$ ), and when resistance decreased.*

*Regarding the CT indexes, there was a significant variation in the areas (decreasing) and densities (positive) after bronchodilation, in keeping with the reduction in air trapping and hyperinflation shown by the functional indexes.*

*It is interesting to note how the effects on density at end expiration are more easily identified at the supradiaphragmatic level [35]. This could be due to the fact that, as mentioned above lung elastic recoil decreases in the supine position. At the supradiaphragmatic level, the abdominal (and partially the costal) component probably has a greater influence on this phenomenon, as it tends to limit volumes even further, which tend to decrease as the bronchodilator reduces resistance and airway closure.*

*We previously mentioned that in order to overcome the limitations related to the position change we would try to consider residual volume and the parameters related to it. The comparison between functional and radiological data confirmed a statistically significant correlation between residual volume measurement and all total CT densities in the upper and lower portions of all airways (including the median area) at the three scan levels obtained in the expiratory phase at both tests. The correlations are more significant in the lower regions, and are maintained in the func-*

riduce il volume polmonare. Robinson e Kreel osservarono una correlazione inversa tra il volume polmonare valutato con spirometria e valori densitometrici per tutto il polmone e per le regioni anteriore, media e posteriore valutate singolarmente. L'aumento di densità in espirazione è di circa 200 UH, con un range di variabilità compreso tra 84 e 372 UH. Sulla scorta di questi dati della letteratura sul soggetto normale, abbiamo considerato il range della distribuzione zonale della densità nei soggetti fumatori [37]. Il nostro studio ha dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra i dati funzionali e TCAR [38, 39] esclusivamente nelle regioni declivi. Nei soggetti, da noi indagati, si conferma quindi la tendenza alla scomparsa del gradiente gravitazionale.

Consideriamo ora le relazioni in rapporto alle modificazioni indotte dal broncodilatatore. Due sono le relazioni importanti che abbiamo osservato.

La prima è che la differenza della media delle aree tra prima e dopo broncodilatatore a fine espirazione correla ( $p < 0,04$ ) con l'incremento della capacità vitale lenta. Ciò significa che il broncodilatatore diminuisce il volume residuo, e quindi il trapping, permettendo la mobilitazione di un volume più grande di aria (tab. I).

La seconda è che l'incremento della capacità inspiratoria mostrata con gli esami funzionali correla non solo statisticamente con le variazioni di densità e di area a livello diaframmatico, ma soprattutto con la differenza tra il range I/E post-broncodilatazione e quello di base ( $p < 0,04$ ). Quest'ultima correlazione sembrerebbe pertanto confermare che i farmaci broncodilatatori inducono una riduzione dell'iperinflazione polmonare [40] (tab. II).

Per quanto riguarda la riduzione delle resistenze al flusso aereo indotte dal broncodilatatore, ancora una volta sono state statisticamente significative le variazioni a fine espirazione delle aree e densità a livello del diaframma. Ancora più interessante è la correlazione con la differenza tra il range delle densità I/E post-broncodilatatore e il range I/E di base della porzione declive. L'efficacia del broncodilatatore nel ridurre le resistenze è proprio più evidente in questa regione dove per i motivi riportati precedentemente è ancora più precoce la chiusura delle vie aeree (tab. III).

In ultimo abbiamo trovato che l'incremento del flusso espiratorio massimo al 70% della capacità vitale, dopo riempimento a un livello di poco superiore al volume corrente ( $V_{p70}$ ) correla significativamente con la differenza delle media delle aree espiratorie ( $p < 0,01$ ) tra pre- e post-broncodilatazione. Infatti nei pazienti con sovradistensione polmonare, il miglioramento dei flussi, dovuto al broncodilatatore, nel range del respiro a volume corrente (come evidenziato appunto dall'aumento del  $V_{p70}$ ) comporta una riduzione dell'air trapping.

Soprattutto il change del  $V_{p70}$  correla con il change del rapporto bronco/arteria lobare inspiratorio ( $p < 0,01$ ): l'aumento del calibro delle vie aeree indotto dal broncodilatatore riduce le resistenze viscosi e provoca miglioramento dei flussi a volume corrente (tab. IV). Un accenno alla valutazione qualitativa: a parte la riduzione dell'air trapping dopo broncodilatatore dimostrato dalla diminuzione dello score medio (da 2,4 a 1,9), si apprezza una distribuzione dell'estensione dell'emfisema prevalentemente nei lobi superiori, concorde con la localizzazione topografica [41] dell'emfisema centrolobulare, tipico dei fumatori (e tutti i nostri soggetti lo erano).

Va inoltre sottolineato che il segno radiologico di pato-

*tional and radiological studies even after bronchodilatation. Hence, it may be inferred that the areas and densities obtained at end expiration reflect the residual volume levels obtained with the function tests.*

*Some studies have demonstrated that density normally increases during expiration [36], while lung volume tends to decrease. Robinson and Kreel reported a negative correlation between lung volume assessed at spirometry and density levels of the whole lung and of the anterior, median and posterior regions evaluated separately. The increase in density during expiration is approximately 200 HU, with a range of variation between 84 and 372 HU. On the basis of these data reported for normal subjects, we considered the range in the regional distribution of density in smokers [37]. Our study demonstrated a statistically significant correlation between functional and HRCT data [38, 39] only in lower regions. In the subjects we studied therefore the gravitational gradient tended to disappear.*

*As concerns the changes induced by bronchodilation, we observed two important correlations.*

*The first is that the difference in mean airway measurements before and after bronchodilation at end expiration is correlated to the increase in slow vital capacity ( $p < 0.04$ ). This means that the bronchodilator tends to decrease residual volume and air trapping, allowing for a mobilisation of a larger air volume (tab. I).*

*The second indicates that the increase in inspiratory capacity at function tests is not only statistically correlated to changes in density and in area measurements at the diaphragmatic level, but mostly to the post-bronchodilation vs. baseline I/E range ( $p < 0.04$ ). The latter correlation seems to confirm that bronchodilators reduce lung hyperinflation (tab. II) [40].*

*Concerning the decrease in airflow resistance induced by bronchodilators, variations at end expiration of volumes and density at the diaphragmatic level also proved to be statistically significant. Even more interesting is the correlation between the post-bronchodilation and the baseline I/E density range in lower regions. Effectiveness of bronchodilation in reducing resistance is more evident in this region where, for the reasons reported above, airway closure occurs even earlier (tab. III).*

*Last, we found that the increase in maximum expiratory flow at 70% of the vital capacity, after inspiration at little more than tidal volume ( $V_{p70}$ ) is significantly correlated to the difference in average expiratory volumes ( $p < 0.01$ ) between pre- and post-bronchodilation. In fact, in patients with lung overdistension, the improvement in airflow in the tidal volume range (as shown by the increase in  $V_{p70}$ ) induced by bronchodilation entails a reduction in air trapping.*

*The change in  $V_{p70}$  is correlated to the change in the inspiratory bronchus-lobar artery ratio ( $p < 0.01$ ): the increase in airway diameter induced by the bronchodilator reduces viscous resistance, and improves flows at tidal volume (tab. IV).*

*A brief comment on the qualitative evaluation: besides the reduction in air trapping induced by bronchodilation, demonstrated by the decrease in average score (from 2.4 to 1.9), we noted that the extension of emphysema was prevalently distributed in the upper lobes, consistent with the topographic distribution [41] of the centrilobular emphy-*

TABELLA I. — Correlazione tra il change della media delle aree post-pre broncodilatazione e il change della capacità vitale lenta (SVC) post-pre broncodilatazione.

	$\Delta$ post-pre SVC

TABELLA II. — Correlazione tra il change dei parametri tomodensitometrici post-pre broncodilatazione e i change di Capacità Inspiratoria (IC).

	$\Delta$ IC
$\Delta$ Densità declive espiratoria	0,02 p
$\Delta$ Densità (diaframma) espiratoria	0,02 p
$\Delta$ Area (diaframma) espiratoria	0,03 p
$\Delta$ Densità I/E post- $\Delta$ I/E pre	0,04 p

TABELLA III. — Correlazione tra il change post-pre broncodilatazione e il change di Raw (resistenze al flusso aereo) in fase espiratoria.

	$\Delta$ post-pre Raw
$\Delta$ Densità (diaframma)	0,04 p
$\Delta$ Area (diaframma)	0,04 p
$\Delta$ Densità antideclive (diaframma)	0,03 p
$\Delta$ ( $\Delta$ I/E post- $\Delta$ I/E pre) densità declivi	0,04 p

TABELLA IV. — Correlazione tra il change post-pre broncodilatazione e il change di Vp 70.

	$\Delta$ post-pre Vp 70
$\Delta$ Area (carina) esp	0,03 p
$\Delta$ Pos-pre Area media esp	0,01 p
$\Delta$ b/a L insp*	0,01 p
* b/a L (lobare) insp=differenza tra (b/a L insp. post)-(b/a L insp. pre) broncodilatazione	

logia delle piccole vie aeree può essere evidenziato solamente mediante la TCAR espiratoria, a fronte di una TCAR inspiratoria negativa.

## Conclusioni

I dati del nostro studio dimostrano che esistono correlazioni statisticamente significative tra gli esami radiologici e funzionali nella valutazione delle BPCO. Inoltre le correlazioni morfo-funzionali e TCAR individuate in questo studio confermano e giustificano ulteriormente l'utilità e l'efficacia della terapia con broncodilatatori anche nei soggetti che non presentano i criteri classici di reversibilità del flusso aereo dopo la loro somministrazione.

Il nostro lavoro, pur nella complessità delle indagini effet-

TABLE I.—Relationship between mean change of post-pre bronchodilation areas and post-pre bronchodilatation SVC change.

	$\Delta$ post-pre SVC
$\Delta$ post-pre (average) volume during expiration	0,04 p

TABLE II.—Relationship between change in post-pre bronchodilation CT parameters and IC change.

	$\Delta$ IC
$\Delta$ Lower density exp	0.02 p
$\Delta$ (Diaphragm) density exp	0.02 p
$\Delta$ (Diaphragm) area exp	0.03 p
$\Delta$ I/E post density- $\Delta$ I/E pre	0.04 p

TABLE III.—Relationship between post-pre bronchodilation change and Raw (airflow resistance) change during expiration.

	$\Delta$ post-pre Raw
$\Delta$ (Diaphragm) density	0.04 p
$\Delta$ (Diaphragm) area	0.04 p
$\Delta$ (Diaphragm) lower regions densities	0.03 p
$\Delta$ ( $\Delta$ I/E post- $\Delta$ I/E pre) lower densities	0.04 p

TABLE IV.—Relationship between post-pre bronchodilation change and Vp70 change.

	$\Delta$ post-pre Vp 70
$\Delta$ Area (carina) exp	0.03 p
$\Delta$ Pos-pre average area exp	0.01 p
$\Delta$ b/a L insp*	0.01 p
* b/a L insp=difference between (b/a L insp.post)-(b/a L insp. pre) bronchodilation	

sema typical of smokers (which all of our subjects had been).

Last, it must be emphasised that the radiological sign of a small airway disease may only be detected by expiratory HRCT, in the presence of a negative inspiratory HRCT.

## Conclusions

Our data show that there are statistically significant correlations between radiological and functional findings in the evaluation of COPD. Furthermore, the morphofunctional and HRCT correlations reported in this study confirm and further justify the usefulness and efficacy of bronchodilator therapies, even in subjects that do not present with the expected airflow reversibility after administration.

tuato, deve essere considerato uno studio pilota che necessita di ulteriori sforzi sia per incrementare le correlazioni riscontrate, sia nel reclutare un maggior numero di pazienti dalla cui valutazione possa emergere un maggior valore statistico.

Tuttavia esso ci ha fornito una serie d'informazioni estremamente stimolanti che devono incoraggiare a proseguire e consolidare questo approccio multidisciplinare allo scopo di meglio identificare il margine di reversibilità della malattia sul quale si possa ancora agire per migliorare la prognosi ma soprattutto la qualità di vita dei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Nella valutazione radiologica del danno da fumo emerge ancora una volta la fondamentale necessità di un approccio multiparametrico con un'analisi comparativa morfo-densitometrica in inspirazione ed espirazione [42], più che la determinazione della presenza e dell'estensione dell'enfisema.

## Bibliografia/References

- 1) Senior RM, Anthonisen N: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Resp Crit Care Med* 157: 139-147, 1998.
- 2) ATS Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 136: 225-244, 1997.
- 3) Barnes PJ: Modulation of neurotransmission in airways. *Physiol Rev* 72: 699-729, 1992.
- 4) Standard for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease: American Thoracic Society 152 (suppl.): S77-S121, 1995.
- 5) Combivent Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 105: 1411-1419, 1994.
- 6) Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Montiel GC: Evaluation of bronchodilator response in patients with airway obstruction. *Respir Med* 93: 30-636, 1999.
- 7) O'Brien CO, Guest PJ, Hill L, Stockley RA: Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 55: 635-642, 2000.
- 8) Ganassini A, Marconi R, Menegazzi C *et al*: The change in inspiratory capacity may reflect bronchodilation in COPD better than FEV1. *Am J Resp Crit Care Med* 159: A523, 1999.
- 9) Kubo K, Eda S, Yamamoto H *et al*: Expiratory and inspiratory chest computed tomography and pulmonary function tests in cigarette smokers. *Eur Respir J* 13: 252-256, 1999.
- 10) Muller NL, Miller RR: Disease of the bronchioles: CT and histopathologic findings. *Radiology* 196:3-12, 1995.
- 11) King GG, Muller NL, Parè PD: Evaluation of airways in obstructive pulmonary disease using High-Resolution Computed Tomography. *Am J Resp Crit Care Med* 159: 992-1004, 1999.
- 12) Muller NL, Staples CA, Miller RR,

- Aboud RT: "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 94: 782-787, 1988.
- 13) Muller NL: CT diagnosis of emphysema: it may be accurate, but is it relevant? *Chest* 103:329-330, 1993.
- 14) Muller NL: Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR* 157: 1163-1170, 1991.
- 15) Tantucci C, Duguet A, Similowski T *et al*: Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 12: 799-804, 1998.
- 16) Yasutaka N, Higeo M, Hiroaki S *et al*: Computed Tomographic measurement of airway dimension and emphysema in smokers. *Am J Resp Care Med* 162: 1102-1108, 2000.
- 17) Gibbons WJ, Sharma A, Lougheed D, Macklem PT: Detection of excessive bronchoconstriction in asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 153: 582-589, 1996.
- 18) Soejima K, Yamaguchi K, Kohda E *et al*: Longitudinal follow-up study of smoking-induced lung density changes by high-resolution computed tomography. *Am J Resp Crit Care Med* 161: 1264-1273, 2000.
- 19) Tanaka N, Matsumoto T, Suda H *et al*: Paired inspiratory-expiratory thin-section CT findings in patients with small airway disease. *Eur Radiol* 11: 393-401, 2001.
- 20) Zompatori M, Battaglia M, Rimondi MR *et al*: Valutazione quantitativa dell'enfisema polmonare mediante Tomografia Computerizzata. *Radiol Med* 93: 374-381, 1997.
- 21) Kinsella M, Muller NL, Aboud RT *et al*: Quantitation of emphysema by Computed Tomography using "density mask" program and correlation with pulmonary functional test. *Chest* 97: 315-321, 1990.
- 22) Arakawa H, Webb RW: Air trapping on expiratory high-resolution CT scans in the absence of inspiratory scan abnormalities: correlation with pulmonary

*Despite the complexity of the investigation, this should be considered a pilot study that requires further efforts both to increase the number of correlations and to recruit a larger number of patients to obtain greater statistical significance.*

*Nonetheless, our study provided some very stimulating information that should encourage continuation and consolidation of this multidisciplinary approach, for a better identification of the reversibility margin of this disease on which it may still be possible to act to improve the prognosis and quality of life of the patients.*

*In the radiological evaluation of smoking-related diseases, we confirm the crucial need for a multiparameter approach with a morpho-densitometric comparative analysis during inspiration and expiration [42], rather than identification of the presence and extent of emphysema.*

- function tests and differential diagnosis. *AJR* 170: 1349-1353, 1998.
- 23) Maesen FPV, Smeets JJ, Sledsens TJH *et al*: Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 8: 1506-1513, 1995.
- 24) Weir DC, Burge PS: Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway calibre. *Thorax* 46: 43-45, 1991.
- 25) Sanders C: The radiographic diagnosis of emphysema. *Radiol Clin North Am* 29: 1019-1030, 1991.
- 26) Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I: Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 33: 379-387, 1982.
- 27) Kim JS, Im G *et al*: Normal bronchial and pulmonary arterial diameters measured by thin section CT. *Annual of computed Assist Tomography*. 19: 365-369, 1995.
- 28) Gattinoni L, Pesenti A, Torresin *et al*: Adult respiratory distress syndrome profiles by Computed Tomography. *J Thorac Imag* 1: 25-30, 1986.
- 29) Verschakelen JA, Van Fraeyenhoven L, Laureys G *et al*: Differences in CT density between dependent and nondependent portions of the lung: influence of lung volume. *AJR* 161: 713-717, 1993.
- 30) Sanguinetti CM, Chelucci G, Dottorini M *et al*: Diagnosi, diagnosi differenziale e classificazione (della COPD). *Stato dell'Arte. Rass Patol App Respir* 13: 474-483, 1998.
- 31) Pellegrino R, Rodarte J, Brusasco V: Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest* 114: 1607-1612, 1998.
- 32) White MV: Muscarinic receptors in human airways. *J Allergy Clin Immunol* 5: 1065-1068, 1995.
- 33) Knudson RJ, Stander JR, Kalterborn WT *et al*: Expiratory computed tomography for assessment of suspected pulmonary emphysema. *Chest* 99:1357-1366, 1991.

- 34) Falaschi F, Miniati M, Batolla L *et al*: Quantificazione dell'enfisema polmonare mediante Tomografia computerizzata (confronto tra i diversi metodi). *Radiol Med* 90: 16-23, 1995.
- 35) Martinez FJ, De Oca MM, Whyte RI *et al*: Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation and respiratory muscle function. *Am J Crit Care Med* 155: 1984-1989, 1997.
- 36) Adams H, Bernard MS, McConnochie K: An appraisal of CT pulmonary density mapping in normal subjects. *Clin Radiol* 43: 238-242, 1991.
- 37) Gevenois PA, Yernault JC: Can computed tomography quantify pulmonary emphysema? *Eur Respir J* 8: 843-848, 1995.
- 38) Brown RH, Herold CJ, Hirshman CA *et al*: *In vivo* measurement of airway reactivity using high resolution computed tomography. *Am Rev Rep Dis* 144: 208-212, 1991.
- 39) Pelinkovic D, Lorcher U, Chow KU *et al*: Spirometric gated quantitative tomography of the lung in healthy smokers and nonsmokers. *Invest Radiol* 6:335-343, 1997.
- 40) Nava S, Critti P, Guerrieri G: Effect of a beta-2 agonist (broxaterol) on respiratory muscle strength and endurance in patients with COPD with irreversible airway obstruction. *Chest* 101: 133-140, 1992.
- 41) Tsukasa S, Hiroyuki K, Noriharu S *et al*: Lobar distribution of emphysema in computed tomographic densitometric analysis. *Inv Rad* 35(4): 235-243, 2000.
- 42) Lucidarme O, Coche E, Cluzel P *et al*: Expiratory CT scans for chronic airway disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR* 170: 301-307, 1998.

*Dott. A. M. Costantini  
Istituto di Radiologia  
Università Cattolica «Sacro Cuore»  
Largo Gemelli, 8  
00168 Roma RM  
Tel. +39-06-30154397  
Fax +39-06-35501928  
E-mail: alessancosta@tin.it*